

Fortschritte in der asymmetrischen Aminokatalyse

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt der Fakultät Chemie der Technischen

Universität Dortmund von

Dipl.-Chem. Julian Stiller

aus Wickede (Ruhr)

2011

Diese Arbeit wurde unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Mathias Christmann am Institut für Organische Chemie der TU Dortmund im Zeitraum zwischen Januar 2009 und Dezember 2011 angefertigt.

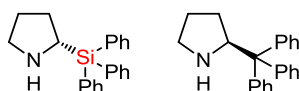
1. Gutachter: Prof. Dr. Mathias Christmann
2. Gutachter: Prof. Dr. Norbert Krause

Für meine Familie

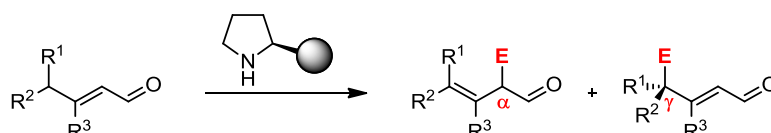
Kurzfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt Fortschritte in vier wichtigen Bereichen der asymmetrischen Aminokatalyse. Die dabei verwendeten chiralen, sekundären Amine gehören zu den privilegierten Strukturen in der enantioselektiven Organokatalyse.

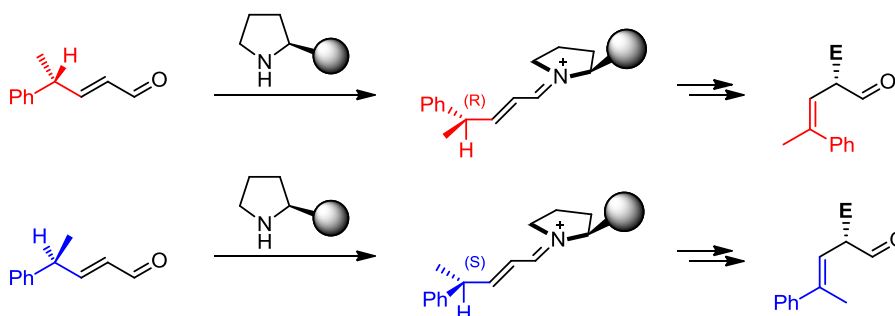
Organokatalysatorentwicklung: Ein neuer Organokatalysator wurde erforscht, der ein Pyrrolidin-Si Strukturelement aufweist. Im Vergleich zu seinem C-Analogon zeigte er in einer Testreaktion bei kürzeren Reaktionszeiten eine bessere Diastereo- und Enantioselektivität (Kapitel 2).



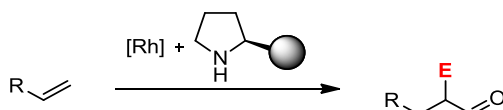
Reaktionsdesign: Es wurde eine α - und γ -Alkylierung entwickelt, die über ein Dienamin-Intermediat verläuft. Die Reaktion konnte auf neun α,β -ungesättigte Aldehyde übertragen werden, wobei hohe Ausbeuten und Enantioselektivitäten bis zu 93% ee erzielt wurden (Kapitel 3).



Mechanismusaufklärung: Für die entwickelte, kooperative Alkylierung konnte ein Modell entwickelt werden, das die Diastereoselektivität der Dienamin-Bildung auf eine asymmetrische Deprotonierung zurückführt. Es gelang, durch die Konfiguration des Edukts die Konfiguration der Doppelbindung im Produkt zu steuern (Kapitel 4).



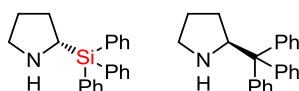
Tandemkatalyse: Eine Hydroformylierung und eine asymmetrische, organokatalytische Alkylierung konnten in einer orthogonalen Tandemkatalyse kombiniert werden. Die Reaktion konnte auf sieben verschiedene Alkene übertragen werden, wodurch α -alkylierte Aldehyde in bis zu 85% Ausbeute und mit bis zu 98% ee erhalten wurden (Kapitel 5).



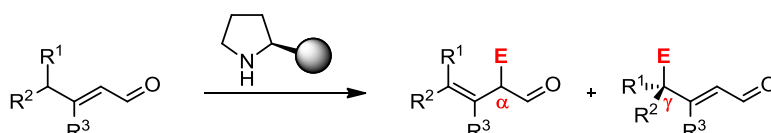
Abstract

The present work highlights the studies of four different areas of asymmetric aminocatalysis involving the use of secondary amines as catalysts. These amines are considered as privileged structures in this field.

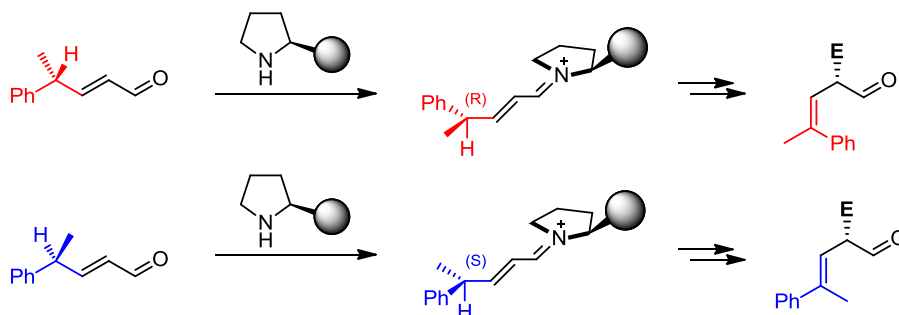
Organocatalyst design: The activity of a novel, chiral Si-based pyrrolidine catalyst was investigated. The catalyst was compared with its analogous carbon derivative. Higher catalytic activity and selectivity have been observed for the Si-based catalyst in a model reaction (Chapter 2).



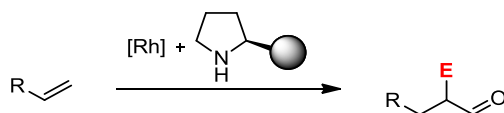
Reaction design: The enantioselective alkylation of α,β -unsaturated aldehydes via the activated dienamine intermediate was described. The reactions of a wide range of linear and functionalized alkenes proceeded in high yields and enantioselectivities of up to 93% ee (Chapter 3).



Mechanistic aspects: Mechanistic studies showed that the asymmetric induction of an α,β -unsaturated aldehyde with a pyrrolidine catalyst led to a model that rationalized the observed diastereoselectivity in the dienamine formation step. It was found that the stereoconfiguration of the alkene in the product could be controlled by the absolute configuration of the starting material (Chapter 4).



Tandem catalysis: An orthogonal tandem reaction of hydroformylation and organocatalytic α -alkylation was demonstrated and optimized. The scope of the reaction was investigated on a variety of functionalized substrates. High yields and enantioselectivities of up to 98% ee have been obtained (Chapter 5).



Publikationen

1. J. O. Bauer, J. Stiller, E. Marqués-López, K. Strohfelddt, M. Christmann, C. Strohmnn, Silyl-Modified Analogues of 2-Tritylpyrrolidine: Synthesis and Applications in Asymmetric Organocatalysis, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12553.
2. J. Stiller, E. Marqués-López, R. P. Herrera, R. Fröhlich, C. Strohmnn, M. Christmann, Enantioselective α - and γ -Alkylation of α,β -unsaturated Aldehydes Using Dienamine Activation, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 70.
3. J. Stiller, E. S. Y. Tse, M. Schlageter, T. Gehring, Systematic and Mechanistic Studies on the Soai Reaction using 2-(1-Adamantylethynyl-)pyrimidine-5-carbaldehyde, in *The Soai Reaction and Related Topic*, G. Pályi, C. Zucchi, L. Caglioti, Eds., National Academy of Science, Literatures and Arts – Mucchi Ed., Modena. Angenommen zur Publikation.
4. J. Stiller, A. J. Vorholt, K. A. Ostrowski, A. Behr, M. Christmann, A New and Effective Way to Perform Enantioselective Hydroformylation-Alkylation Tandem Catalysis. Eingereicht zur Publikation.
5. J. Stiller, E. Marqués-López, W. Hiller, C. Strohmnn, M. Christmann, Mechanism in Cooperative Dienamine-Activation. Eingereicht zur Publikation.

Inhaltsverzeichnis

1 Wissenschaftlicher Hintergrund	13
2 Organokatalysatorentwicklung	19
2.1 Fragestellung	21
2.2 Relevanz	21
2.3 Stand der Forschung	22
2.4 Forschungslücke	25
2.5 Methode	25
2.6 Ergebnisse und Diskussion	25
2.6.1 Katalysatorsynthese	25
2.6.2 Quantenmechanische Berechnungen	26
2.6.3 Kristallstrukturanalyse	28
2.6.4 Modellreaktionen	30
2.7 Zusammenfassung	32
3 α- und γ-Alkylierung unter Dienamin-Aktivierung	33
3.1 Fragestellung	35
3.2 Relevanz	35
3.3 Stand der Forschung	36
3.4 Forschungslücke	38
3.5 Methode	38
3.6 Ergebnisse und Diskussion	39
3.6.1 Optimierungsarbeiten	39
3.6.2 Substratscreening	43
3.7 Zusammenfassung	46
4 Mechanismus der Dienamin-Bildung	47
4.1 Fragestellung	49

4.2 Relevanz.....	50
4.3 Stand der Forschung.....	51
4.4 Forschungslücke.....	52
4.5 Methode.....	52
4.6 Ergebnisse und Diskussion.....	54
4.6.1 Säureeinfluss auf das Elektrophil.....	54
4.6.2 Kinetische Racematspaltung in der α -Alkylierung.....	57
4.6.3 Kinetische Racematspaltung bei der Dienaminbildung.....	58
4.6.4 Zeitaufgelöste NMR-Studien mit racemischem Startmaterial.....	60
4.6.5 Zeitaufgelöste NMR-Studien mit enantiomerenreinem Startmaterial.....	62
4.6.6 Optimierung der <i>E:Z</i> Selektivität in der α -Alkylierung.....	67
4.6.7 Asymmetrische Deprotonierung bei der Dienaminbildung.....	69
4.7 Zusammenfassung.....	71
5 Orthogonale Tandemkatalyse.....	73
5.1 Fragestellung.....	75
5.2 Relevanz.....	75
5.3 Stand der Forschung.....	76
5.4 Forschungslücke.....	78
5.5 Methode.....	78
5.6 Ergebnisse und Diskussion.....	79
5.6.1 Optimierung des Hydroformylierungsteilschritts.....	79
5.6.2 Optimierung des organokatalytischen Teilschritts.....	81
5.6.3 Substratscreening.....	85
5.7 Zusammenfassung.....	86
6 Literatur.....	87
7 Experimenteller Teil.....	93
7.1 Allgemeiner Experimenteller Teil.....	95
7.2 Organokatalysatorentwicklung.....	100
7.3 α - und γ -Alkylierung unter Dienamin-Aktivierung.....	103

7.4 Mechanismus der Dienamin-Bildung	122
7.5 Orthogonale Tandemkatalyse.....	128
8 Spektrenanhang	137
8.1 NMR-Spektren	139
8.2 HPLC-Chromatogramme.....	187
9 Abkürzungen	216
10 Danksagung	219
11 Erklärung	221

WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Unsere Gesellschaft befindet sich im Wandel. Begriffe wie *Umweltbewusstsein* und *Nachhaltigkeit* prägen unser modernes, zukunftsorientiertes Leben. Wir sparen Energie, fahren Autos mit geringem Benzinverbrauch, ersetzen Glühlampen durch Energiesparlampen und reduzieren Müll, indem wir ihn sortieren und recyceln. Kurz: „88 Prozent der Bevölkerung sind überzeugt, durch ihr Alltagsverhalten einen wirksamen Beitrag zum Klimaschutz leisten zu können“. Dies geht aus einer repräsentativen Bevölkerungsumfrage des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit und des Umweltbundesamts hervor.^[1]

Dieser Wandel macht sich besonders in der Chemie bemerkbar. *Responsible Care* lautet das Motto.^[2] Reaktionen müssen „grüner“ und nachhaltiger werden.^[3]

Katalytische Reaktionen werden diesen hohen Ansprüchen gerecht. Sie nehmen schon deshalb eine zentrale Rolle ein, weil der Katalysator per Definition unverbraucht aus einem Reaktionscyclus hervorgeht und dadurch für weitere Reaktionen bereit steht.^[4]

Neben der Metall- und der Enzymkatalyse ist die asymmetrische Organokatalyse wegen ihrer Effizienz und Nachhaltigkeit zu einer eigenständigen, wichtigen Synthesemethode herangereift, die ergänzende und orthogonale Selektivitäten bietet (Diagramm 1).

Sie beruht auf der Verwendung von kleinen, organischen Molekülen und erweitert die bisher bekannten Katalyseverfahren. Organokatalysatoren sind in der Regel an der Luft und in Wasser stabil und folglich leicht zu handhaben. Viele Organokatalysatoren oder ihre Vorläufer lassen sich aus natürlichen Quellen gewinnen und sind daher kostengünstig und einfach herzustellen.

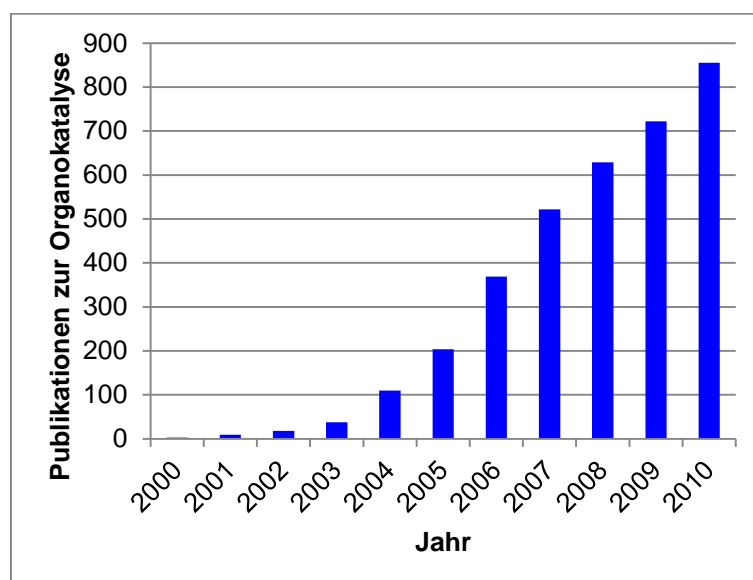
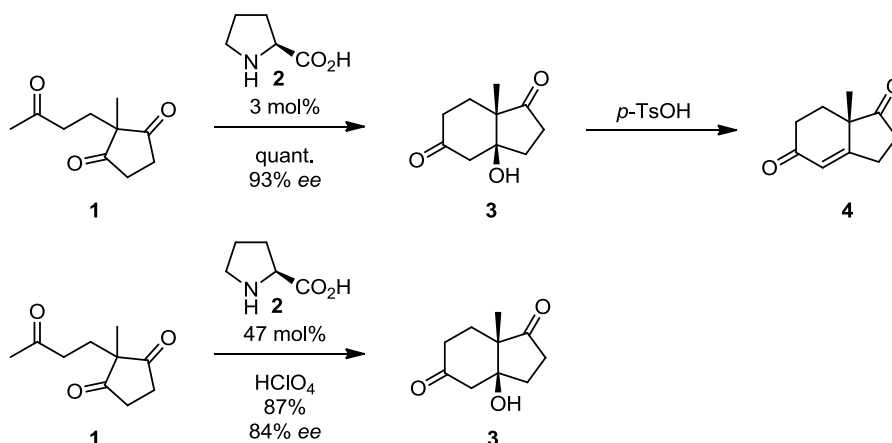


Diagramm 1: Anzahl der Publikationen zum Stichwort *organocatalysis*, *organocatalytic* und *organocatalyst* in der Datenbank *Web of Knowledge* am 10. Oktober 2011. Das Diagramm dokumentiert das gewachsene Interesse an der Organokatalyse (ohne Anspruch auf Vollständigkeit).

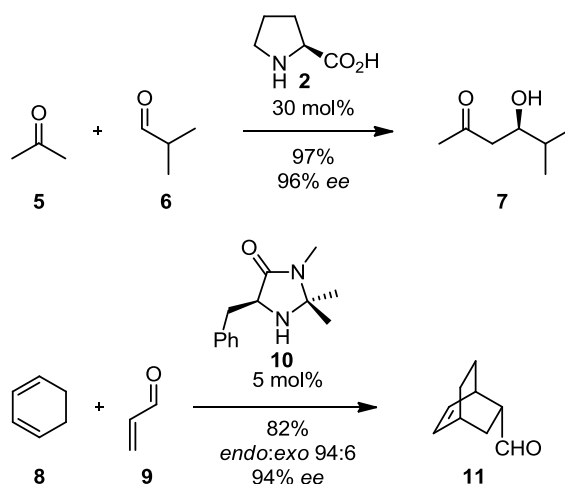
Historisch betrachtet lässt sich die asymmetrische Organokatalyse auf zwei unabhängige Arbeiten von *Hajos* und *Parrish* sowie *Eder*, *Sauer* und *Wiechert* zurückführen (Schema 1).^[15, 16] Ihnen gelang die intramolekulare Aldoladdition des achiralen Triketons **1** unter Prolin-Katalyse mit hohen Ausbeuten und sehr guten Enantioselektivitäten.



Schema 1: Prolin-katalysierte Robinson-Anellierung nach Hajos-Parrish (oben) und Eder-Sauer-Wiechert (unten).

Allerdings dauerte es fast 30 Jahre, bis zwei richtungsweisende Arbeiten von *List*, *Lerner* und *Barbas* und *MacMillan* et al. erschienen. Erst in diesen Veröffentlichungen wurde das umfassende Potential der Aminokatalyse für intermolekulare Reaktionen erkannt und angewendet. Die Autoren begriffen, dass basierend auf dem Konzept der Enamin- und Iminiumaktivierung cyclische, chirale Amine grundsätzlich als Katalysatoren für die asymmetrische Funktionalisierung von Carbonylverbindungen fungieren können. *List* et al. nutzten die Enamin-Aktivierung in der asymmetrischen Aldoladdition von Aceton an verschiedene Aldehyde und *MacMillan* et al. beschrieben die erste asymmetrische Diels-Alder Reaktion, die über ein Iminium-Intermediat verläuft (Schema 2).

In beiden Fällen basiert die Katalyse auf der reversiblen Kondensation des Aldehyds mit einem chiralen, sekundären Amin. Die führt zu einem Iminiumion oder einem Enamin als aktive Spezies im Katalysezyklus. Die Aminokatalyse zeigt eine ähnliche Verschiebung der Elektronendichte wie bei der Aktivierung durch Lewis-Säuren.

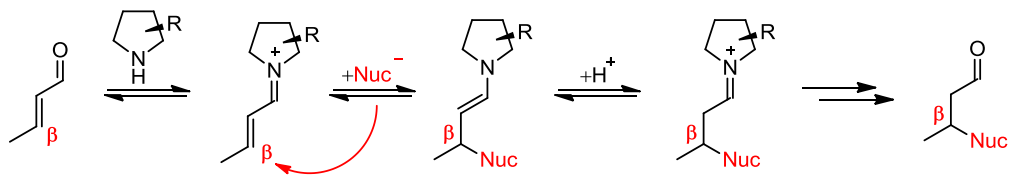
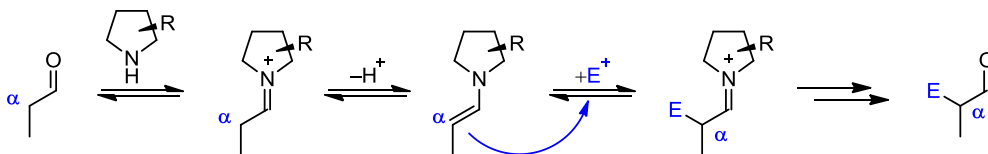
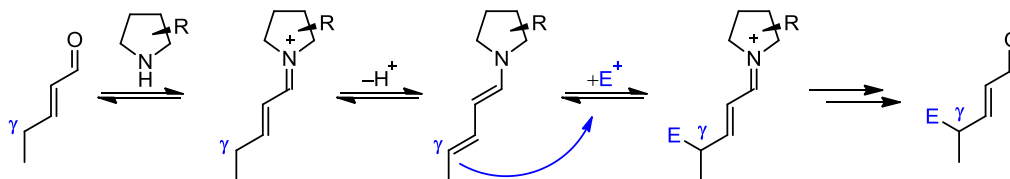


Schema 2: Erste intermolekulare, Prolin-katalysierte Aldoladdition nach List, Lerner und Barbas (oben) und erste Amin-katalysierte, asymmetrische Diels-Alder Reaktion nach MacMillan et al. (unten).^[5]

Iminium-Aktivierung: Bei der Iminium-Aktivierung führt die positive Ladung am Stickstoffatom zur Erniedrigung der Energie des niedrigsten, unbesetzten Molekülorbitals (LUMO-Aktivierung). Befindet sich ein π -System in Konjugation mit dem Iminiumion, wird durch dessen Verschiebung der Elektronendichte die Elektrophilie der β -Position erhöht. Dadurch werden Additionsreaktionen und pericyclische Reaktionen von α,β -ungesättigten Aldehyden erleichtert (Schema 3).

Enamin-Aktivierung: Im Falle eines gesättigten Aldehyds befindet sich kein π -System in Konjugation mit dem Iminiumion. Die LUMO-Aktivierung durch den Amin-Katalysator führt hier zu einer erhöhten Acidität des α -Protons, so dass es zur raschen Bildung des Enamins kommt. Dieses erfährt als Enolat-Equivalent eine HOMO-Aktivierung und zeigt eine erhöhte Nucleophilie an seiner α -Position (Schema 3).

Dienamin-Aktivierung: Das Iminium-Dienamin-Gleichgewicht liegt weit auf der Seite des Dienamins. Dies belegen NMR-Studien, die die Kondensation von α,β -ungesättigten Aldehyden mit Amin-Katalysatoren untersuchen. Das Dienamin zeigt basierend auf dem Vinylogie-Prinzip an seiner γ -Position eine hohe Nucleophilie, so dass eine γ -Funktionalisierung unter Dienamin-Aktivierung ermöglicht wird (Schema 3).

Iminium-Aktivierung (β -Funktionalisierung)**Enamin-Aktivierung (α -Funktionalisierung)****Dienamin-Aktivierung (γ -Funktionalisierung)****Schema 3: Vergleich zwischen Enamin-, Iminium-, und Dienamin-Aktivierung.**

Unabhängig von den gezeigten Aktivierungsarten, lässt sich die Organokatalyse in vier eigenständige Forschungsfelder unterteilen: die Organokatalysatorentwicklung (Kapitel 2), die Entwicklung neuer organokatalytischer Reaktionen (Kapitel 3), die Mechanismusaufklärung (Kapitel 4) und die Kombination mehrerer Katalyseverfahren (Kapitel 5).

Im Rahmen dieser Promotion wurde jedes dieser vier Forschungsfelder bearbeitet. Die erzielten Ergebnisse sind in den folgenden vier Kapiteln zusammengefasst.

ORGANOKATALYSATORENTWICKLUNG

2.1 Fragestellung

Das vorliegende Kapitel behandelt die Erforschung strukturell neuartiger, chiraler Organokatalysatoren, die ein Pyrrolidin-Si Strukturelement enthalten (**12**) (Abbildung 1). Es sollen die grundlegenden Fragen beantwortet werden, ob solche Moleküle organokatalytisch aktiv sind und inwiefern sich ihre sterischen, elektronischen und katalytischen Eigenschaften von denen der entsprechenden C-Analoga unterscheiden.

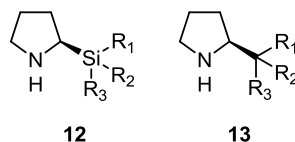


Abbildung 1: Allgemeine Strukturformel von Organokatalysatoren mit Pyrrolidin-Si Einheit und ihrer C-Analoga.

Teile der hier vorgestellten Ergebnisse wurden bereits publiziert.^[6] Dieses Projekt wurde in Kooperation mit dem Arbeitskreis *Strohm* durchgeführt.^[7]

2.2 Relevanz

Die Weiterentwicklung und Verbesserung von katalytischen Reaktionen hängt unmittelbar von der Erforschung neuer, effizienter Katalysatoren ab. Diese können bekannte Reaktionen schneller und selektiver machen oder Reaktivitäten ermöglichen, die zuvor unbekannt waren. Die Untersuchung strukturell neuartiger Organokatalysatoren ist dadurch zu einem eigenständigen Forschungsfeld innerhalb der asymmetrischen Organokatalyse herangewachsen.^[8]

Im Idealfall kann der neue Organokatalysator variabel an die Anforderungen der Katalyse angepasst werden. Modifikationen am Asymmetrie-übertragenden Strukturelement sind hierbei von besonderem Interesse, da dieses den stereochemischen Verlauf der Reaktion elektronisch und sterisch beeinflusst.^[8n,8o,9]

Die „Stars“^[9b,9c] unter den Organokatalysatoren sind chirale, sekundäre Amine,^[9b,9c,10] deren herausragender Vertreter der *Jørgensen/Hayashi*-Katalysator ist (**13** mit $R_1 = R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{OTMS}$).^[8b-e,8g,8h] Dieser Organokatalysator ist vielfältig in der Enamin-, Iminium- und Dienamin-Aktivierung einsetzbar und erzielte in verschiedenartigsten Reaktionen hervorragende Ergebnisse.^[8b-e,9g,11] Die beiden Arbeiten von *Jørgensen* und *Hayashi* sind zusammen mehr als 590 mal zitiert.^[12]

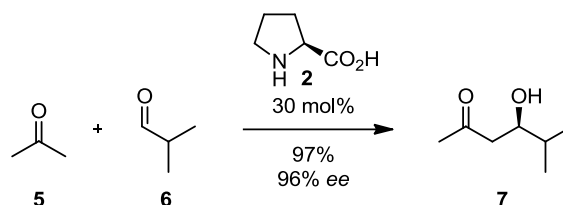
Organokatalysatoren, die eine direkte Pyrrolidin-Si Bindung aufweisen (**12**), waren zum Zeitpunkt der durchgeführten Arbeiten hingegen in der Literatur völlig unbekannt. Sie

imitieren einerseits das privilegierte Strukturmotiv des *Jørgensen/Hayashi*-Katalysators aus Pyrrolidineinheit und voluminösem Rest, unterscheiden sich andererseits aber erheblich in ihren sterischen und elektronischen Eigenschaften des chiralen Induktors. Das zentrale Si-Atom kann zudem komfortabel durch sterisch anspruchsvolle Substituenten modifiziert werden und ermöglicht darüber hinaus einen direkten Zugang zu quartären Si-Zentren.^[13] Der Einfluss eines Si-Atoms in dieser Position auf die Reaktivität muss noch erforscht werden. Ein direkter Vergleich mit dem analogen Organokatalysator, der an Stelle des Si-Atoms ein C-Atom enthält, könnte tiefe Einblicke in den (stereochemischen) Verlauf organokatalytischer Reaktionen geben.^[9d]

Aus diesen Gründen erschien die Erforschung dieser neuartigen Katalysatoren von großem Interesse für die Organokatalyse.

2.3 Stand der Forschung

Der Begriff *Organokatalyse* ist sehr eng mit dem ersten chiralen Organokatalysator L-Prolin (**2**) verknüpft. Mit L-Prolin gelang die erste intermolekulare Variante einer stereoselektiven Aldoladdition unter Enamin-Aktivierung durch *List*, *Lerner* und *Barbas*, wodurch der Grundstein für die asymmetrische Organokatalyse gelegt wurde (Schema 4).^[14]

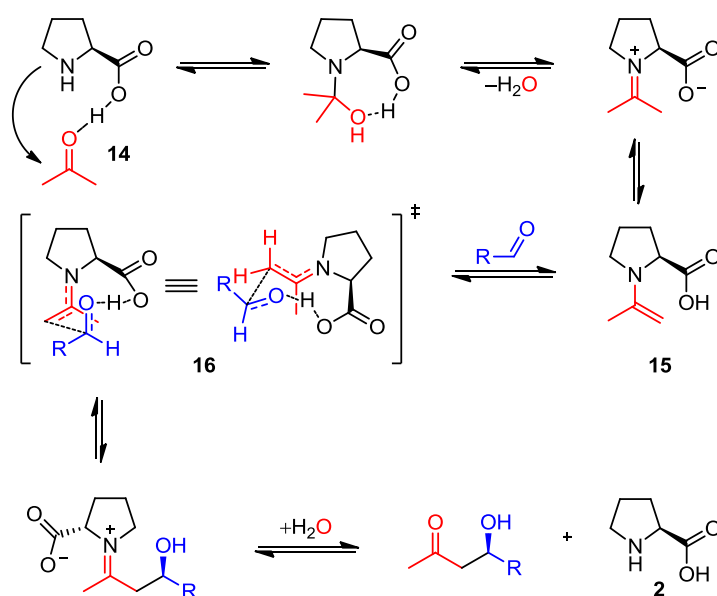


Schema 4: Erste Prolin-katalysierte, intermolekulare Aldoladdition nach *List et al.*

Auch wenn eine intramolekulare Prolin-katalysierte Aldoladdition bereits 30 Jahre vorher von *Eder*, *Sauer* und *Wiechert*^[15] sowie *Hajos* und *Parrish*^[16] beschrieben wurde, realisierten erst *List et al.*, dass diese Katalyse auf dem neuartigen, allgemeinen Aktivierungskonzept der asymmetrischen Enamin-Aktivierung beruht.^[14,17] Dieses Konzept basiert auf einer reversiblen Kondensation des chiralen, sekundären Amins mit einer Carbonylverbindung. Das resultierende Iminium-Enamin-Gleichgewicht liegt weit auf Seiten des Enamins, welches als Enolatequivalent eine HOMO-Aktivierung erfährt und dadurch reaktiver ist als der ursprüngliche Aldehyd bzw. dessen Enol.^[9a-c,14,17-18]

Die Selektivität der Prolin-Katalyse beruht auf einem synergetischen Effekt beider funktionellen Gruppen. Die Carboxylfunktion koordiniert und aktiviert die Donorcarbonylverbindung zunächst (**14**), was den nucleophilen Angriff des Stickstoffs

erleichtert und zur raschen Bildung eines Enamins (**15**) führt. Im Enamin koordiniert die Carbonsäure den elektrophilen Akzeptoraldehyd durch eine Wasserstoffbrücke und steuert somit die Topizität des Angriffs auf das planare Enamin-System im Übergangszustand (**16**). Die Protonenübertragung von der Carboxylfunktion auf das O-Atom des Akzeptoraldehyds führt zum Alkohol und erfolgt gleichzeitig zur Bildung der neuen C-C-Bindung zwischen Enamin und Carbonylgruppe. Die *Re*-Topizität der Akzeptoraldehydfunktion ergibt sich aus einer pseudoäquatorialen Position des Aldehydrestes im Übergangszustand (Schema 5).



Schema 5: Mechanismus der Prolin-katalysierten Aldoladdition nach List et al.

Durch die Prolin-vermittelte Enamin-Aktivierung konnten nach kurzer Zeit bereits zahlreiche Aldehyde und Ketone durch unterschiedliche C- und Heteroatom-Elektrophile α -funktionalisiert werden.^[19]

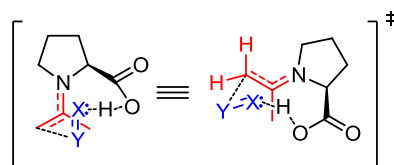


Abbildung 2: Allgemeiner Übergangszustand Prolin-katalysierter Reaktionen.

Die Prolin-Katalyse weist allerdings einen entscheidenden Nachteil auf: Die Stereokontrolle der Katalyse beruht auf einer attraktiven Wechselwirkung zwischen der Prolin-Carboxylgruppe und einem freien Elektronenpaar des Elektrophils über eine Wasserstoffbrückenbindung (Abbildung 2). Folglich sind nur solche Elektrophile mit hohen Stereoselektivitäten verwendbar, die Wasserstoffbrücken-Akzeptoren sind und ein freies Elektronenpaar in geeigneter Position aufweisen.

Jørgensen und *Hayashi* konnten dieses Problem umgehen, indem sie einen neuen Organokatalysator einführten, dessen Stereodifferenzierung nicht auf einer attraktiven H-Brücke wie beim Prolin, sondern auf einer repulsiven, sterischen Wechselwirkung beruht. Basierend auf früheren Arbeiten zu Diphenylprolinolderivaten^[20] entwickelten sie einen Diphenylprolinolsilylether, der hervorragende Selektivitäten und konsistente absolute Konfigurationen lieferte.^[8b-e] Entscheidend hierfür ist der sterisch anspruchsvolle Rest. Dieser zwingt das Enamin in eine *E-anti* Konformation im Übergangszustand und schirmt die *Re*-Seite des α -Kohlenstoffatoms im Dienamin effektiv ab, so dass der Angriff auf das Elektrophil bevorzugt von der *Si*-Seite erfolgt (Abbildung 3).^[9g]

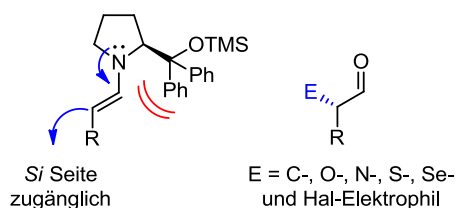
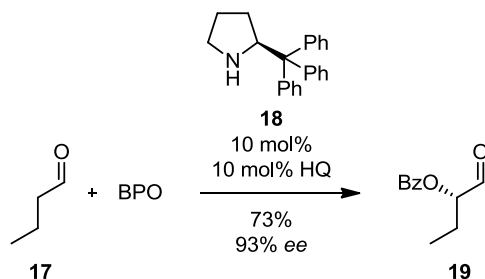


Abbildung 3: Enantioselektivität des *Jørgensen/Hayashi*-Katalysators.

Der *Jørgensen/Hayashi*-Katalysator erzielt in der Enamin-Aktivierung mit verschiedensten C- und Heteroatom-Elektrophilen hohe Ausbeuten und sehr gute Selektivitäten.^[8b-e,8g,8h,9g,11]

Probleme bei der Reaktion können allerdings auftreten, wenn starke Säuren als Cokatalysatoren verwendet werden. Diese können zu einer Entschützung des Silylethers führen. Das Resultat ist entweder eine Desaktivierung des Katalysators oder im schlimmsten Fall ein alternativer Reaktionspfad, bei dem das Diphenylprolinol durch seine OH-Gruppe in einem Prolin-ähnlichen Mechanismus die Bildung des anderen Produktenantiomers katalysiert.^[8k,8l]

Aus diesem Grund konzentrieren sich jüngere Forschungen auf die Synthese von Katalysatoren, die auch unter sehr sauren Bedingungen noch stabil sind.^[21] Sehr aussichtsreich erscheint der Organokatalysator **18**, mit dem bereits erste Erfolge erzielt wurden (Schema 6).^[22]



Schema 6: (*S*)-2-Tritylpyrrolidin (18**) in der enantioselektiven Benzoylierung nach *Maruoka* (HQ = Hydrochinon).**

2.4 Forschungslücke

Zum Zeitpunkt der durchgeführten Forschungsarbeiten war nicht literaturbekannt, ob Moleküle mit einem Pyrrolidin-Si Strukturelement (vgl. **12**) in der asymmetrischen Organokatalyse verwendet werden können und inwiefern sich ihre Eigenschaften von denen ihrer C-Derivate unterscheiden.^{[23][24]}

2.5 Methode

Die aufgeworfene Fragestellung sollte anhand der beiden potentiellen Organokatalysatoren **20** und **21** untersucht werden (Abbildung 4). Als Referenz und zum direkten Vergleich wurde auch das C-Analogon von **20**, der Organokatalysator **18**, in die Studien einbezogen.^[21-22]

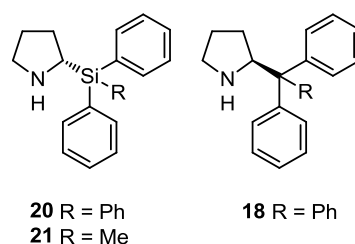


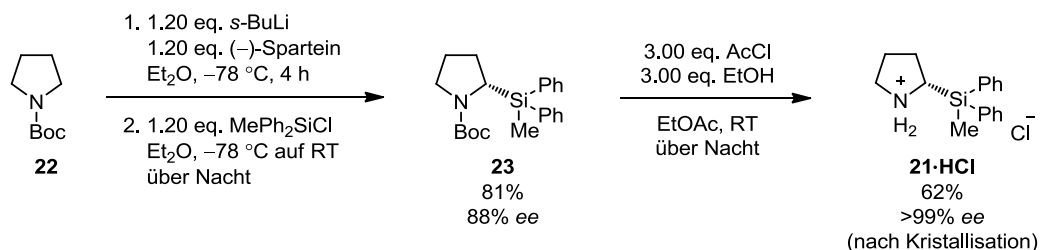
Abbildung 4: Strukturformeln der untersuchten (potentiellen) Organokatalysatoren.

Mit Hilfe quantenchemischer Berechnungen und durch Kristallstrukturanalysen wurden **18** und **20** hinsichtlich elektronischer und sterischer Unterschiede verglichen. Die organokatalytische Aktivität der sekundären Amine wurde in zwei organokatalytischen Modellreaktionen getestet.

2.6 Ergebnisse und Diskussion

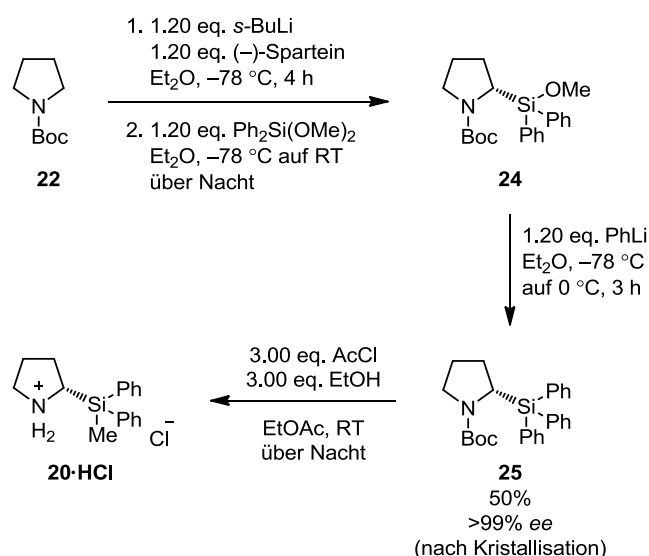
2.6.1 Katalysatorsynthese

Die Synthese der Verbindungen **20** und **21** erfolgte im Arbeitskreis *Strohmann* auf dem hier gezeigten Syntheseweg durch eine asymmetrische C-H Aktivierung (Schema 7).



Schema 7: Synthese von 21-HCl.

Die Umsetzung von **22** zu **23** mit MePh₂SiCl verläuft bei -78 °C erfolgreich. Um die Einführung der sterisch anspruchsvolleren SiPh₃-Einheit bei tiefen Temperaturen zu ermöglichen, wird mit dem reaktiven Ph₂Si(OMe)₂ zunächst **24** synthetisiert, das dann mit PhLi in **25** überführt werden kann (Schema 8).



Schema 8: Synthese von 20-HCl.

2.6.2 Quantenmechanische Berechnungen

Quantenmechanische Berechnungen der Moleküle **20** und **18** weisen auf deutlich unterschiedliche sterische und elektronische Eigenschaften hin.

Die Bindungslänge vom Pyrrolidin C-2 zum Si-Atom (1.915 Å) ist signifikant größer als die vergleichbare C-C Bindung (1.589 Å) zum Tritylrest bei **18** (Abbildung 5). Dieser Rest ist für die asymmetrische Induktion des Katalysators verantwortlich.^[8n,8o,9d,11a,11b,11d] Eine verlängerte Bindung bei **20** könnte den stereochemischen Verlauf organokatalytischer Reaktionen stark beeinflussen.^[9b-d,11a,11b,11d,25] Dies gilt insbesondere dann, wenn die asymmetrische Information auf eine vom Organokatalysator weit entfernte Position übertragen wird.

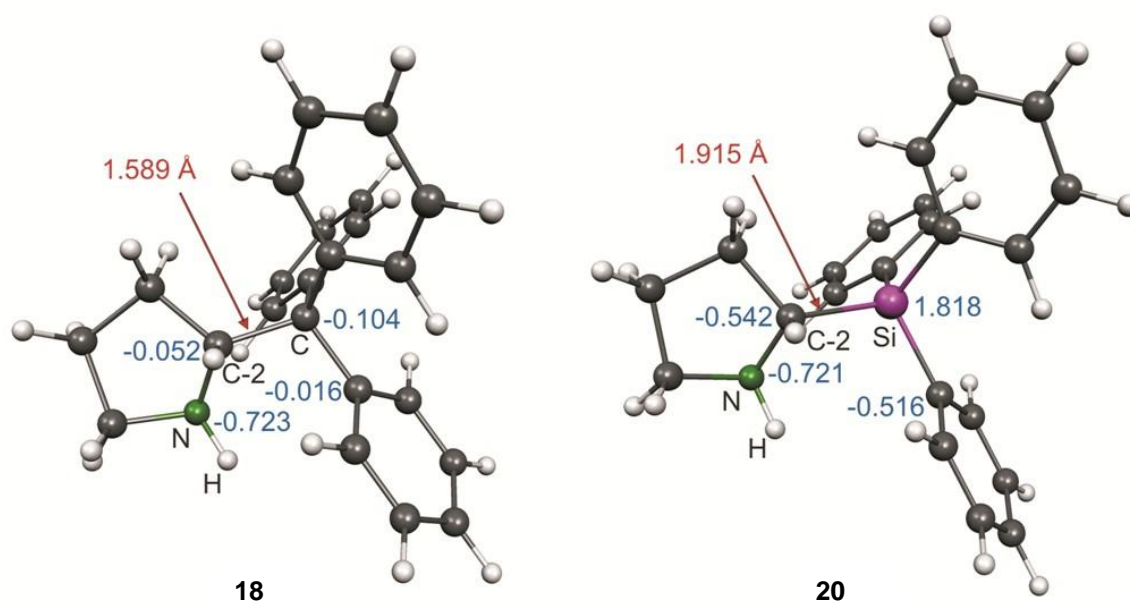


Abbildung 5: Optimierte Strukturen von **18** und **20** mit ausgewählten Bindungslängen und NBO Ladungen. B3LYP/6-31+G(d).

Während sich die Länge der C-Si Bindung im normalen Bereich für diese Art an Bindungen bewegt, ist die entsprechende C-C Bindung leicht gedehnt im Vergleich zu den endocyclischen C-C Bindungen. Der Grund hierfür scheint die überfrachtete Substitutionssphäre der CPh₃-Gruppe im Vergleich zur SiPh₃-Einheit zu sein. Diese Beobachtung legt nahe, dass Moleküle der allgemeinen Struktur **12** auch mit sterisch anspruchsvolleren Resten und quartären Chiralitätszentren am Si-Atom einfacher zugänglich sein könnten als ihre C-Derivate **13**.^[26]

Die NBO Analyse von **20** zeigt eine positive Ladung von +1.818 am Si-Atom und eine negative Ladung an den gebundenen C-Atomen (-0.516 bis -0.542). Im Gegensatz dazu liegt bei **18** auch am quartären Kohlenstoffatom eine schwache negative Ladung vor, die sich kaum von den benachbarten C-Atomen unterscheidet. Insgesamt erscheint bei **18** die Ladungsverteilung ausgeglichener als bei **20**, bei dem die Phenylgruppen des SiPh₃-Restes negativ polarisiert sind (Abbildung 6). Bei Reaktionen, die über ein Enamin-Intermediat verlaufen, treten polare Übergangszustände auf.^[27] Die Ladungsverteilung des sterisch anspruchsvollen Restes (SiPh₃) könnte einen starken Einfluss auf diese Übergangszustände und die Wechselwirkung mit elektrophilen Substraten im Verlauf einer Reaktion unter Enamin-Aktivierung haben. Die berechnete negative Ladung am N-Atom ist für beide Organokatalysatoren fast gleich (-0.723 und -0.721).

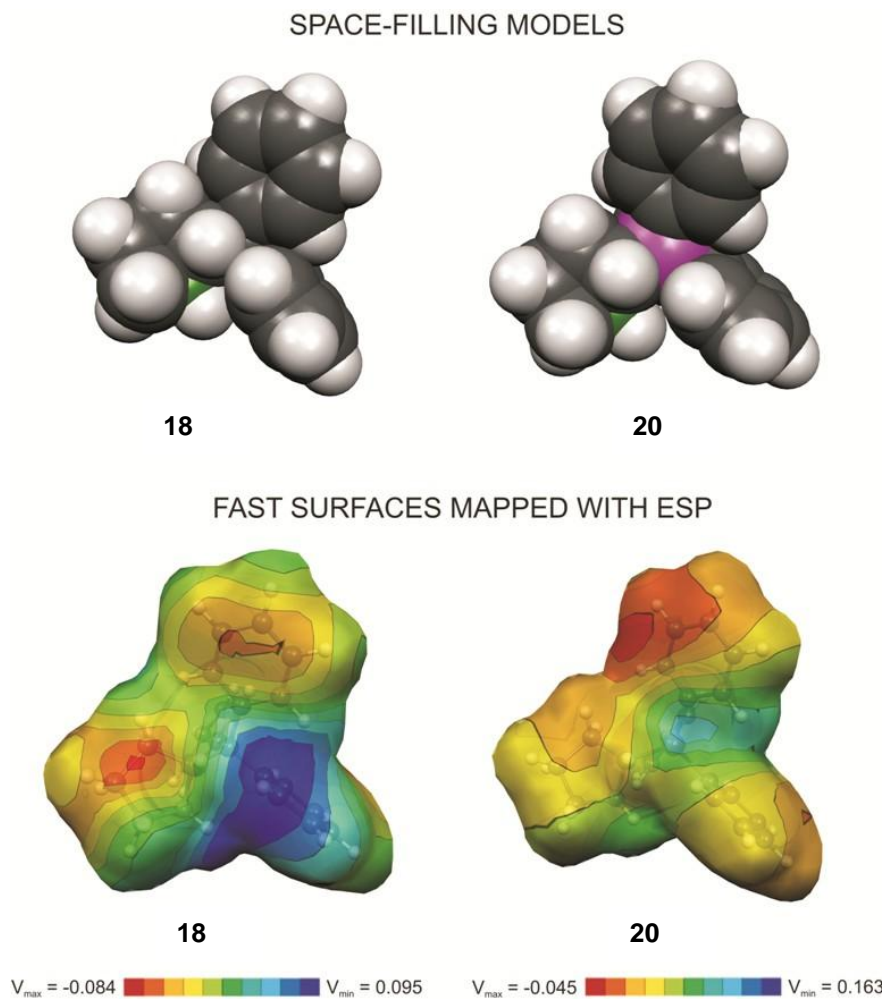


Abbildung 6: Vergleich zwischen 18 und 20.

2.6.3 Kristallstrukturanalyse

Mit Hilfe der abgebildeten Kristallstrukturen konnte die absolute Konfiguration von **21**, **20** und **18** anhand ihrer HCl-Salze aufgeklärt werden (Abbildung 7). Die gefundenen Bindungslängen zwischen Pyrrolidin und dem Rest von 1.572(2) Å und 1.904(3) Å sind nur geringfügig kürzer als die Bindungslängen der Amine aus der quantenmechanischen Berechnung und unterstützen deren Gültigkeit.

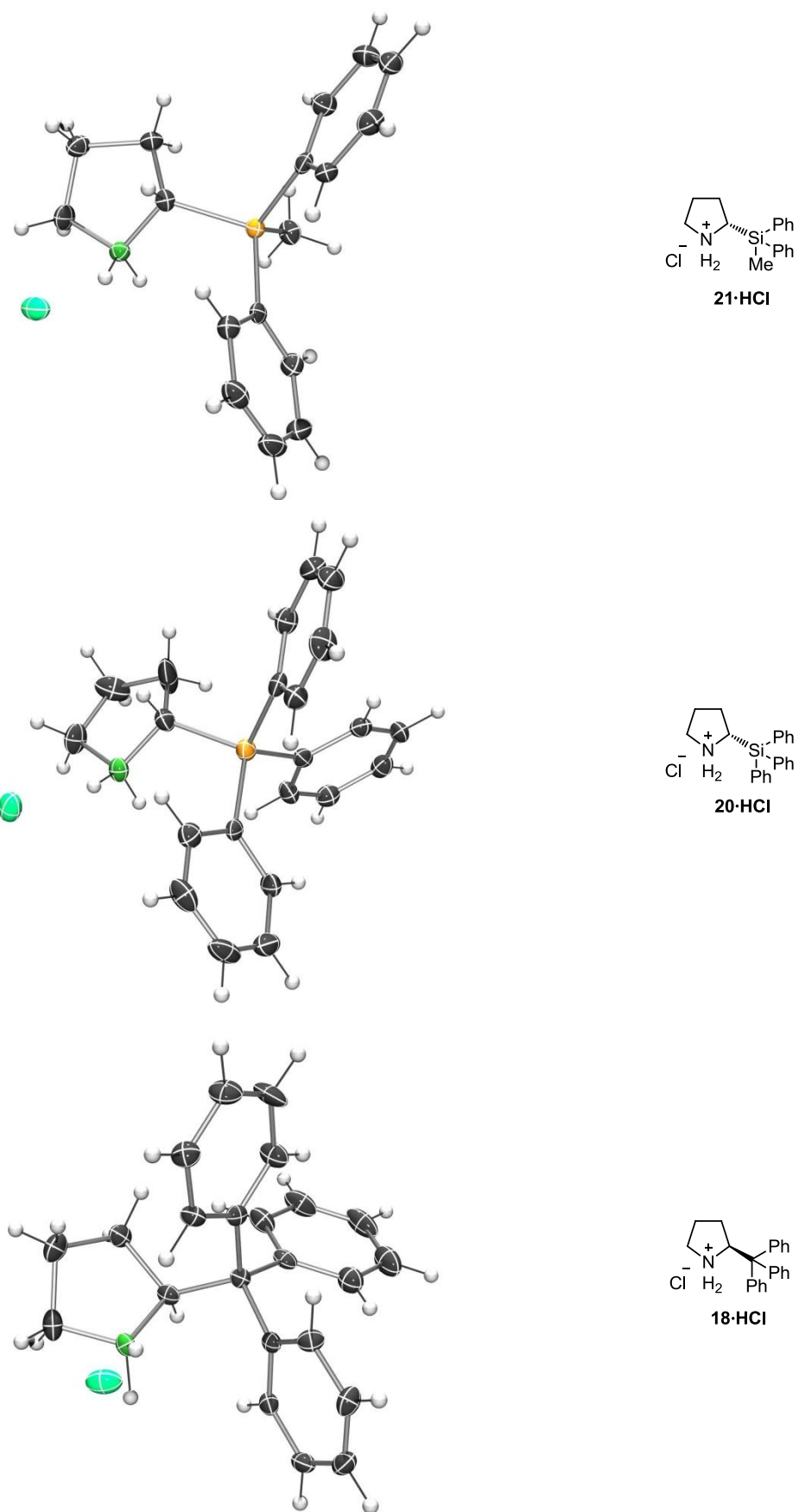


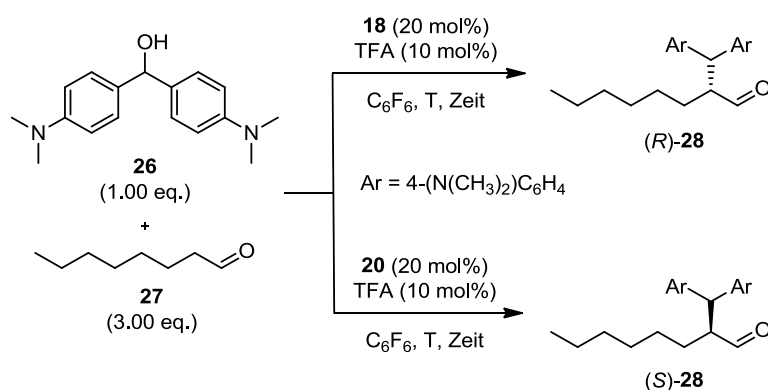
Abbildung 7: Kristallstrukturen von 21·HCl, 20·HCl und 18·HCl.

2.6.4 Modellreaktionen

Die katalytische Aktivität der neuen Organokatalysatoren wurde anhand von zwei Modellreaktionen nachgewiesen. Vergleichende Experimente wurden mit **18** durchgeführt.

Als erste Modellreaktion diente eine asymmetrische, organokatalytische α -Alkylierung nach *Cozzi*.^[28] Die intermolekulare C-C-Bindungsknüpfung galt lange Zeit als eine der größten Herausforderungen der Organokatalyse^[29] und konnte erst kürzlich von *Melchiorre*^[30] und *Cozzi*^[28] bewältigt werden. In der Modellreaktion wird ein sekundärer Alkohol einem S_N1 -Mechanismus folgend umgesetzt. Voraussetzung für die Reaktion ist eine hohe Stabilität des entstehenden Kations. Der verwendete Alkohol **26** generiert ein Kation, das eine Halbwertslebensdauer von mehreren Sekunden aufweist und ist dadurch als Testsubstrat geeignet.^[31] Trotz intensiver Versuche gelang es *Cozzi* nicht, Pyrrolidin-basierte Katalysatoren in seiner Alkylierung einzusetzen. Vor diesem Hintergrund ist es erstaunlich zu beobachten, dass beide Organokatalysatoren moderate Enantioselektivitäten und gute bis sehr gute Ausbeuten zeigen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Vergleich von 18 und 20 in Cozzis α -Alkylierung.



Eintrag ^[a]	Organokatalysator	T [°C]	Zeit [h]	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1	18	25	30	95	46
2	20	25	30	66	42

[a] Reaktionsbedingungen: Octanal (**27**) (3.00 eq., 0.60 mmol), Alkohol **26** (1.00 eq., 0.20 mmol), Organokatalysator (20 mol%, 0.04 mmol), C_6F_6 (2.0 mL, 0.1 M). [b] Ausbeute nach Säulenchromatographie. [c] Enantiomerenüberschuss bestimmt durch HPLC Messung.

Die absolute Konfiguration der Produkte konnte durch den Vergleich mit *Cozzis* HPLC-Daten erhalten werden und kann mit *Jørgensens* Mechanismuskandidat erklärt werden (Abbildung 8).^[9d,18,28]

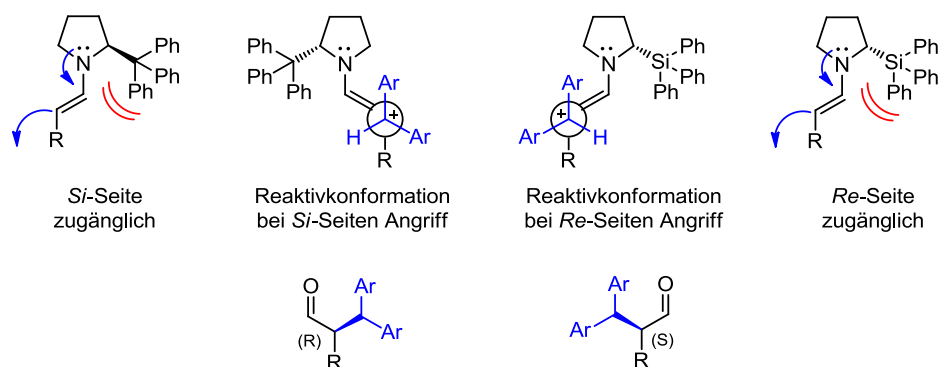
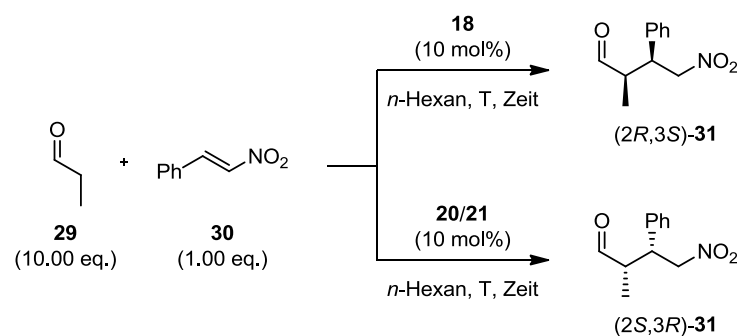


Abbildung 8: Reaktivkonformation nach dem Jørgensen-Mechanismus (Ar = 4-(N(CH₃)₂)C₆H₄).

Als zweite Testreaktion diente die konjugierte Addition^[32] von Propanal (**29**) an das Nitroalken **30** (Tabelle 2).^[19d,33]

Tabelle 2: Vergleich von **20**, **18** und **21** in einer organokatalytischen Nitro-Michaeladdition.



Eintrag ^[a]	Organokatalysator	T [°C]	Zeit [h]	<i>dr</i> ^[b]	Ausb. [%] ^[c]	<i>ee</i> (<i>syn</i>) [%] ^[d]
1	18	4	72	78:22	52	96 (99)
2	20	4	12	91:9	98	94 (92)
3	20	-20	48	95:5	97	94 (99)
4	21	4	12	93:7	87	82 (68)
5	21	25	12	84:16	90	88 (52)

[a] Reaktionsbedingungen: Propanal (**29**) (10.00 eq., 2.00 mmol), Nitroalken **30** (1.00 eq., 0.20 mmol), Organokatalysator (10 mol%, 0.02 mmol), *n*-Hexan (1.0 mL, 0.2 M). [b] *dr* (*syn:anti*) bestimmt durch ¹H NMR-Spektroskopie. [c] Ausbeute nach Säulenchromatographie. [d] Enantiomerenüberschuss des *syn*-Produkts bestimmt durch HPLC Messung (*ee* für *anti*-Produkt in Klammern angegeben).

In dieser Modellreaktion reagierte **18** sehr langsam – die Reaktion wurde trotz unvollständigem Umsatz nach 72 h abgebrochen – und erzielte nur geringe Diastereoselektivitäten (Eintrag 1). Der neue Si-Organokatalysator **20** erwies sich dagegen als deutlich aktiver, so dass das Produkt **31** schon nach 12 h mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität in quantitativer Ausbeute erhalten werden konnte (Eintrag 2). Bei einer Reaktionstemperatur von -20 °C konnte die Diastereoselektivität bei gleicher Ausbeute und Enantioselektivität sogar auf 95:5 gesteigert werden.

Zum Vergleich wurde auch **21** in der Reaktion untersucht. Seine SiPh₂Me-Einheit weist einen geringeren sterischen Anspruch als der SiPh₃-Rest von **20** auf. Die damit verbundene geringere Abschirmung wirkte sich in der Modellreaktion negativ auf die Stereoselektivität aus (Eintrag 4 und 5). Diese Beobachtung stützt die These, dass der sterische Anspruch des Substituenten an C-2 einen erheblichen Einfluss auf die Enantioselektivität der Reaktion hat.

Darüber hinaus scheint die Bindungslänge vom Pyrrolidin zum sterisch anspruchsvollen Substituenten von großer Bedeutung für die Reaktivität zu sein, wie ein Vergleich von **18** mit **20** zeigt (Eintrag 1 und 2). Der Bindungslängenunterschied von ca. 0.3 Å macht sich deutlich in der Reaktivität und Selektivität der Katalysatoren **18** und **20** bemerkbar.

Die Stereochemie des erhaltenen Produktes passt zum allgemein anerkannten Mechanismus der enaminkatalysierten Michael-Addition (Abbildung 9).^[8d,8e,34]

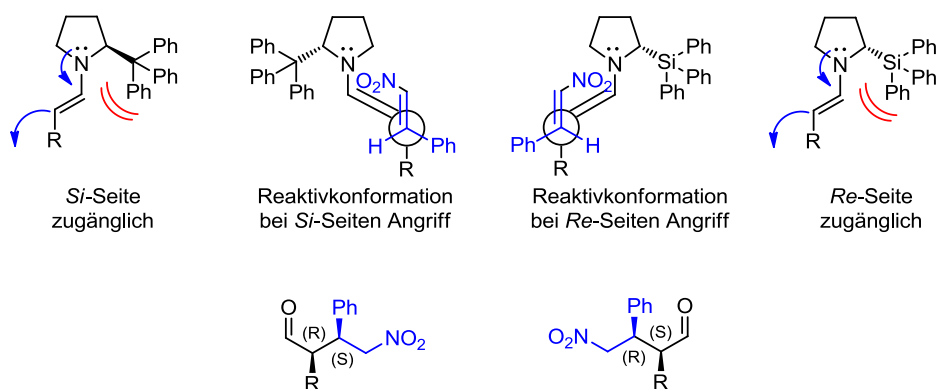


Abbildung 9: Reaktivkonformation nach dem Jørgensen-Mechanismus.

2.7 Zusammenfassung

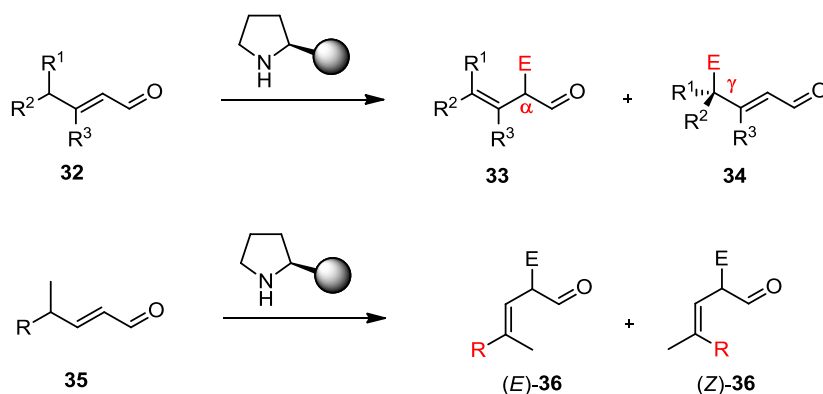
Im vorliegenden Kapitel wurden strukturell neuartige, asymmetrische Organokatalysatoren, die ein Pyrrolidin-Si Strukturelement enthalten, erforscht und erfolgreich in organokatalytischen Reaktionen angewendet. Quantenmechanische Berechnungen und der Vergleich von Kristallstrukturdaten zeigen eine verlängerte Bindung zum sterisch anspruchsvollen Rest, der für die chirale Induktion verantwortlich ist. Hieraus ergibt sich ein erheblicher Unterschied in der Reaktivität verglichen mit dem C-Analogon **18**. Der neue Organokatalysator **20** erzielte in einer Nitro-Michael-Addition bei kürzeren Reaktionszeiten eine bessere Ausbeute (97%) und deutlich bessere Diastereoselektivitäten von 95:5 bei hervorragenden Enantioselektivitäten von 94% ee. Das Si-Strukturelement bietet darüber hinaus gute Perspektiven zur weiteren Modifizierung und zum Aufbau quartärer Chiralitätszentren.

3

**α - UND γ -ALKYLIERUNG
UNTER DIENAMIN-AKTIVIERUNG**

3.1 Fragestellung

Das vorliegende Kapitel beschreibt die Entwicklung einer enantioselektiven α - und γ -Alkylierung von α,β -ungesättigten Aldehyden durch asymmetrische Dienamin-Aktivierung. Mit dieser Reaktion soll die grundlegende Frage untersucht werden, wovon Stereo- und Regioselektivität von Reaktionen abhängen, die über Dienamin-Intermediate verlaufen (Schema 9). Teile dieses Kapitels sind bereits publiziert.^[35]



Schema 9: Regioselektivität und Stereoselektivität einer organokatalytischen Alkylierung unter Dienamin-Aktivierung.

3.2 Relevanz

Die Entwicklung neuer Methoden zur schnellen und stereoselektiven Funktionalisierung von einfachen und komplexen Molekülen ist eine große Herausforderung in der organischen Chemie.^[36] In der Vergangenheit konnte die Organokatalyse bereits beachtliche Beiträge zur asymmetrischen Synthese leisten und strebt dies auch in Zukunft an: „Das wichtigste Ziel in der Organokatalyse ist die Entwicklung von neuen enantioselektiven Reaktionen“.^[9b,9c]

Die Enamin-Aktivierung ist mittlerweile zu einer Standardmethode für die enantioselektive α -Funktionalisierung von Carbonylverbindungen geworden.^[8b-e,9g,11d-m] Der stereochemische Verlauf dieser Reaktion ist weitgehend verstanden.^[9d,9g,18]

Die Dienamin-Aktivierung ist eine vinyloge Erweiterung der Enamin-Aktivierung auf α,β -ungesättigte Aldehyde. Ihre Anwendung beschränkte sich zum Startpunkt dieses Projektes allerdings auf sehr wenige Beispiele. Neben einigen pericyclischen Reaktionen,^[8k,8l,37] bei denen neben dem γ -Kohlenstoffatom immer noch ein zweites C-Atom beteiligt ist, ist lediglich eine dienaminkatalysierte Reaktion bekannt, bei der die Reaktion ausschließlich am γ -Kohlenstoffatom erfolgt (γ -Aminierung).^[38] Die

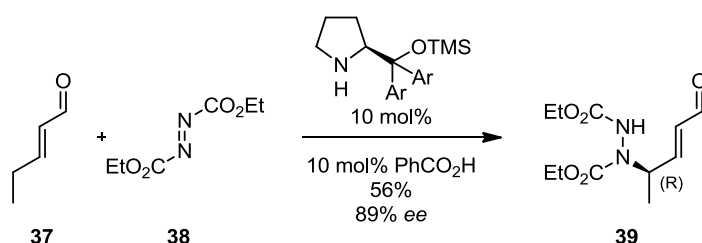
Mechanismen von Reaktionen, die über Dienamin-Intermediate verlaufen, ist nicht abschließend geklärt.^[9g,10b,18,38]

Der Grund für die geringe Anzahl an Literaturbeispielen liegt in der besonderen Herausforderung der Dienamin-Aktivierung: Einerseits muss der Katalysator die Stereoinformation auf die von ihm weit entfernte γ -Position übertragen, andererseits kann das Dienamin basierend auf dem Vinylogie-Prinzip sowohl an seiner α - als auch an seiner γ -Position reagieren.^[39]

Aus diesen Gründen erschien es sehr attraktiv und herausfordernd zugleich, eine α - und γ -Alkylierung unter Dienamin-Aktivierung zu entwickeln und zu erforschen. Insbesondere die dadurch ermöglichten Einblicke in die Regio- und Stereoselektivität der Dienaminkatalyse sind von fundamentalem Interesse für die Organokatalyse.

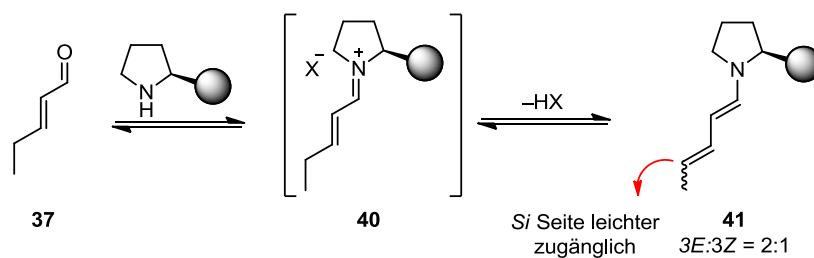
3.3 Stand der Forschung

Während in der ersten literaturbekannten Dienamin-Aktivierung aus dem Jahr 1973 stöchiometrische Mengen eines sekundärenamins verwendet wurden,^[40] gelang *Jørgensen* im Jahr 2006 die erste γ -Funktionalisierung, die über ein Dienamin-Intermediat verläuft (Schema 10).^[38]



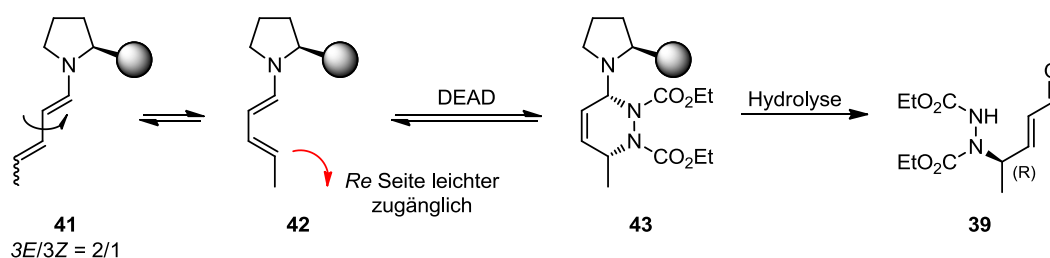
Schema 10: Dienaminkatalysierte γ -Aminierung nach *Jørgensen* (Ar = C₆H₃(CF₃)₂).

Die Reaktion verlief in guten Ausbeuten und sehr guten Enantioselektivitäten. Dies ist bemerkenswert, weil im Dienamin-Gleichgewicht die Doppelbindung des prochiralen γ -Kohlenstoffatoms als 2:1-Gemisch der Diastereomere von **41** vorliegt (Schema 11). Als Produkt wird unter den beschriebenen Bedingungen das (*R*)-Enantiomer erhalten. Das bedeutet, dass der Angriff nicht von der *Si*-Seite, sondern von der *Re*-Seite erfolgt sein muss und sich somit die Topizität des Angriffs von der der Enamin-Aktivierung unterscheidet.



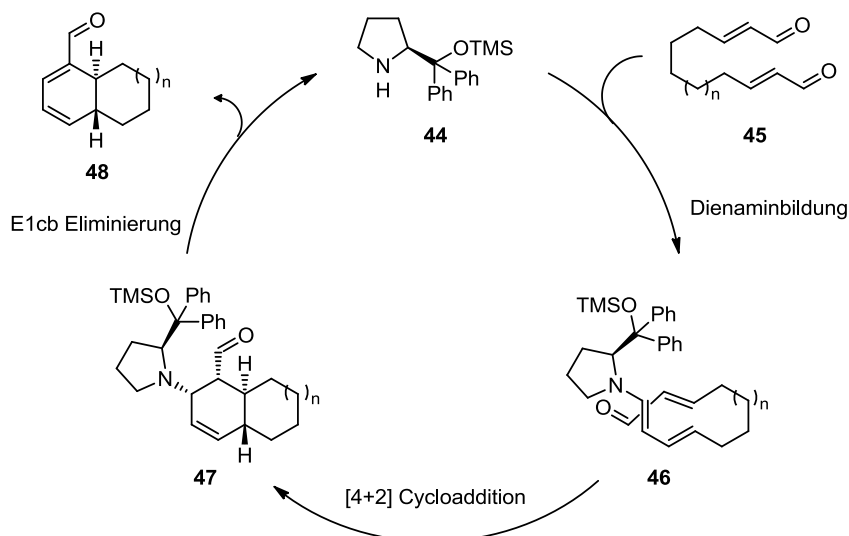
Schema 11: Bildung des Dienamins.

Jørgensen erklärt diese Beobachtungen mit einem [4+2] Cycloadditionsmechanismus des elektronenreichen Dienamins mit dem Substrat DEAD (**38**) als Dienophil und stützt sich dabei sowohl auf Berechnungen als auch auf Abfangexperimente (Schema 12). Die Isomerisierung der Doppelbindung zwischen β - und γ -Kohlenstoffatom zum thermodynamisch stabileren (*E*)-Diastereomer führt er auf eine reversible Addition eines Nucleophils an die β -Position des Iminiumions zurück.



Schema 12: Mechanismusvorschlag nach Jørgensen (DEAD = Diethylazodicarboxylat).

Fortschritte in der organokatalytischen γ -Funktionalisierung wurden im Jahr 2008 durch Christmann erzielt, der eine γ -Alkylierung unter Dienamin-Aktivierung durch eine intramolekulare Diels-Alder Reaktion (IMDA) realisieren konnte (Schema 13).^[8k,8l] Die Reaktion ermöglicht die einfache Synthese von mono- und bicyclischen Dienen, die in der Natur- und Wirkstoffsynthese von großer Bedeutung sind.



Schema 13: Diels-Alder Reaktion nach Christmann.

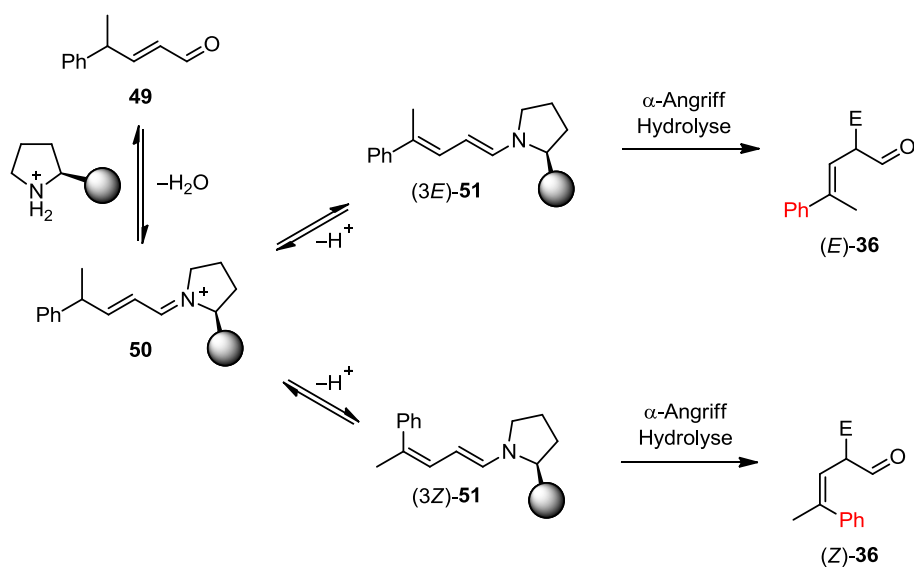
3.4 Forschungslücke

Zum Zeitpunkt der durchgeführten Arbeiten waren keine intermolekularen, γ -Alkylierungen unter Dienamin-Aktivierung und Studien zu deren Stereo- und Regioselektivität bekannt.^{[41][42][43][44]}

3.5 Methode

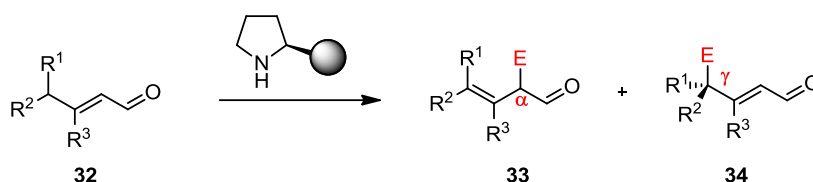
Es wurde eine intermolekulare Alkylierung unter Dienamin-Aktivierung entwickelt. Als Grundlage dienten die bei der Enamin-Variante dieser Reaktion gewonnenen Erkenntnisse.^[6] Die Stereo- und Regioselektivität von Alkylierungen, die über Dienamin-Intermediate verlaufen, wurde exemplarisch an verschiedenen α,β -ungesättigten Aldehyden untersucht.

Der stereochemische Verlauf der Reaktion wurde insbesondere an **49** studiert (Schema 14).



Schema 14: Dienamin-Aktivierung: Stereoselektivität der Alkylierung.

Um die Regioselektivität der Reaktion zu untersuchen, wurden anschließend acht weitere α,β -ungesättigte Aldehyde unter optimierten Reaktionsbedingungen verglichen (Schema 15).



Schema 15: Dienamin-Alkylierung: Regioselektivität der Alkylierung.

Die absolute Konfiguration der erhaltenen Produkte wurde in drei Fällen durch Röntgenstrukturanalysen bestimmt.

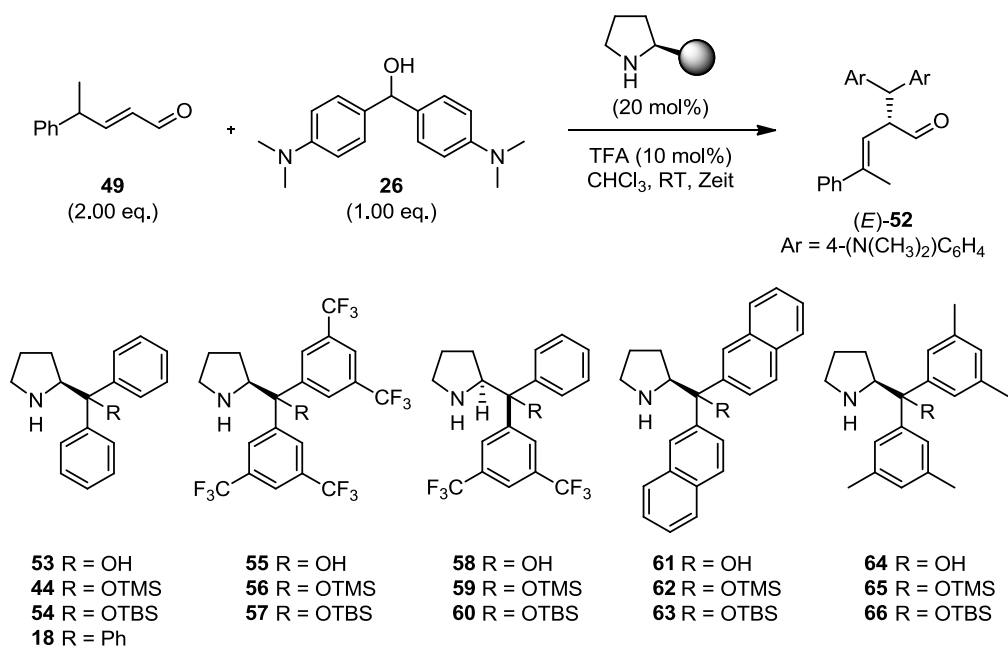
3.6 Ergebnisse und Diskussion

Die Optimierungsarbeiten zur α - und γ -Alkylierung wurden an dem α,β -ungesättigten Aldehyd **49** durchgeführt. Aus sterischen und elektronischen Gründen kann hier eine hohe Regioselektivität zugunsten des α -alkylierten Produkts erwartet werden, da die Reaktivität der C3-Doppelbindung im Dienamin durch die Konjugation mit der Ph-Gruppe und deren sterische Abschirmung gesenkt wird (Schema 14). Die Optimierungen sind unterteilt in ein Organokatalysatorscreening, ein Säurescreening und ein Lösungsmittelscreening. Die optimierten Versuchsbedingungen wurden in einem Substratscreening auf acht weitere α,β -ungesättigte Aldehyde übertragen, um den Gültigkeitsbereich der neuentwickelten Reaktion abzuschätzen und grundlegende Erkenntnisse zur Regioselektivität von Reaktionen zu erlangen, die über Dienamin-Intermediate verlaufen.

3.6.1 Optimierungsarbeiten

Im Organokatalysatorscreening wurden 16 Pyrrolidin-basierte Katalysatoren untersucht. Die besten Reaktivitäten (bis zu 96% Ausbeute) und Enantioselektivitäten (bis zu 88% ee) wurden mit den Katalysatoren **56**, **57** und **60** erzielt (Tabelle 3). Dabei konnte eine Diastereoselektivität von maximal 6:1 erreicht werden. Diese kann auf Kosten der Enantioselektivität mit sterisch weniger anspruchsvollen Organokatalysatoren auf 9:1 gesteigert werden.

Tabelle 3: Organokatalysatorscreening.

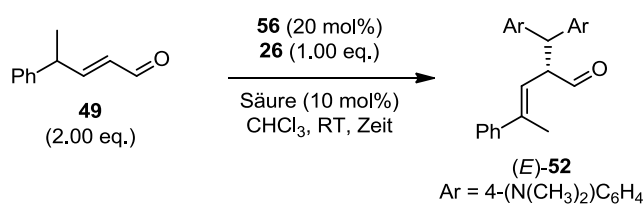


Eintrag ^[a]	Organokatalysator	Zeit [h]	Ausb. [%] ^[b]	<i>E:Z</i> ^[c]	ee [%] ^[d]
1 ^[e]	53	5	50	85:15	54
2 ^[e]	44	5	89	90:10	33
3	54	8	80	87:13	28
4 ^[e]	18	3	29	90:10	-49
5 ^[e]	55	3	86	93:7	42
6	56	3	78	78:22	79
7 ^[e]	57	4	96	75:25	88
8	58	3	64	83:17	59
9	59	3	81	88:12	61
10	60	3	91	86:14	81
11	61	4	65	87:13	39
12	62	8	91	85:15	48
13	63	10	81	85:15	33
14	64	4	65	83:17	46
15	65	8	81	86:14	54
16	66	10	84	83:17	26

[a] Reaktionsbedingungen: Aldehyd **49** (2.00 eq., 0.20 mmol), Alkohol **26** (1.00 eq., 0.10 mmol), Organokatalysator (20 mol%, 0.02 mmol), TFA (10 mol%, 0.01 mmol), CHCl₃ (1.0 mL, 0.2 M), RT. [b] Ausbeute nach Säulenchromatographie. [c] Bestimmt durch ¹H NMR-Spektroskopie. [d] Enantiomerenüberschuss von (*E*)-**52** bestimmt durch HPLC Messung (ee des Minderisomers in Klammern). [e] Ausbeute bestimmt durch ¹H NMR-Spektroskopie.

Interessanterweise wurde bei **18**, dem einzigen Organokatalysator, der keine freie oder geschützte OH-Gruppe enthält, das andere Produktenantiomer als Hauptprodukt erhalten (Eintrag 4). Die Kombination von **18** mit AcOH statt TFA dagegen führt zu dem gleichen Hauptenantiomer wie mit allen anderen getesteten Katalysatoren.^[45] Dieser Effekt belegt, dass die Säure nicht nur die Kationenbildung und die Kinetik der Dienamin-Bildung, sondern auch den stereochemischen Verlauf der Reaktion erheblich beeinflusst. Aus diesem Grund wurde ein Säurescreening angeschlossen (Tabelle 4), in dem der beste, kommerziell erhältliche Organokatalysator (**56**) verwendet wurde.

Tabelle 4: Säurescreening.



Eintrag ^[a]	Säure	pK _S ^[b]	Zeit [h]	Ausb. [%] ^[c]	E:Z ^[c]	ee [%] ^[d]
1	TFA	-0.25	3	78	78:22	79
2	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ CO ₂ H	2.94	3	55	70:30	84
3	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ H	3.44	3	72	66:34	84
4	<i>o</i> -AcOC ₆ H ₄ CO ₂ H	3.49	3	78	66:34	85
5	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CO ₂ H	3.99	3	76	66:34	84
6	C ₆ H ₅ CO ₂ H	4.20	3	15	62:38	84
7	AcOH	4.76	3	61	70:30	88
8	NH ₄ Cl	9.20	3	29	80:20	87
9	C ₆ H ₅ OH	9.95	3	29	75:25	90
10 ^[e]	AcOH	4.76	28	75	70:30	93
11	AcOH	4.76	27	73	67:33	94
12 ^[f]	AcOH	4.76	21	73	69:31	89
13 ^[g]	AcOH	4.76	8	82	70:30	81
14 ^[h]	AcOH	4.76	23	68	65:35	89
15 ^[i]	AcOH	4.76	28	62	72:28	90
16 ^[j]	AcOH	4.76	37	60	69:31	90

[a] Reaktionsbedingungen: Aldehyd **49** (2.00 eq., 0.20 mmol), Alkohol **26** (1.00 eq., 0.10 mmol), Organokatalysator (**20** mol%, 0.02 mmol), Säure (10 mol%, 0.01 mmol), CHCl₃ (1.0 mL, 0.2 M), RT. [b] pK_S-Wert in Wasser. [c] Bestimmt durch ¹H NMR-Spektroskopie. [d] Enantiomerenüberschuss von (*E*)-**52** bestimmt durch HPLC Messung. [e] 5 mol% AcOH verwendet. [f] 20 mol% AcOH verwendet. [g] 100 mol% AcOH verwendet. [h] CHCl₃ (0.5 mL, 0.4 M) verwendet. [i] CHCl₃ (2.0 mL, 0.1 M) verwendet. [j] Organokatalysator **57** verwendet.

Im Säurescreening wurden neun verschiedene Säuren getestet, deren pK_S-Wert in Wasser zwischen -0.25 bis 9.95 variierte (Eintrag 1 – 9). Dabei konnte keine Korrelation zwischen pK_S-Wert und Selektivität der Reaktion gefunden werden. Tendenziell scheinen stärkere Säuren zu besseren Diastereoselektivitäten und schwächere Säuren

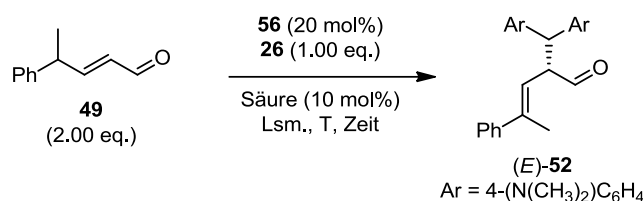
zu besseren Enantioselektivitäten zu führen. Die beste Kombination aus Selektivität und Reaktivität konnte mit AcOH erzielt werden (Eintrag 7). Eine Umkehr der Enantioselektivität wie bei **18** wurde bei keiner der untersuchten Säuren beobachtet.

Im untersuchten Mengenbereich zwischen 5 mol% und 100 mol% hat die Säuremenge einen geringen Einfluss auf die Ausbeute der Reaktion (Eintrag 10 – 13), wobei mit 10 mol% AcOH die beste Enantioselektivität von 94% ee erreicht wurde (Eintrag 11).

Die Konzentration der Reaktionslösung wurde zwischen 0.1 M und 0.4 M variiert (Eintrag 14 und 15). Bei geringeren Konzentrationen konnten geringfügig bessere Diastereoselektivitäten, aber schlechtere Enantioselektivitäten erzielt werden.

Nach dem Säurescreening konnten mit Organokatalysator **56** bessere Ergebnisse erzielt werden als mit **57** unter den gleichen Bedingungen.

Tabelle 5: Lösungsmittelscreening.



Eintrag ^[a]	Lösungsmittel	Säure	T [°C]	Zeit [h]	Ausb. [%] ^[b]	E:Z ^[c]	ee [%] ^[d]
1	CHCl ₃	AcOH	25	28	73	67:33	94
2	Toluol	AcOH	25	20	78	66:34	94
3	Et ₂ O	AcOH	25	84	75	68:32	78
4	CH ₂ Cl ₂	AcOH	25	20	84	69:31	89
5	CH ₃ CN	AcOH	25	52	85	89:11	26
6 ^[e]	C ₆ F ₆	AcOH	25	20	91	83:17	87
7 ^[e]	<i>o</i> -Xylol	AcOH	25	20	82	69:31	93
8 ^[e]	CHCl ₃	TFA	25	3	78	78:22	79
9	Toluol	TFA	25	8	84	71:29	73
10 ^[f]	CHCl ₃	TFA	-20	96	86	80:20	88
11 ^[f]	Toluol	TFA	-20	96	79	80:20	93

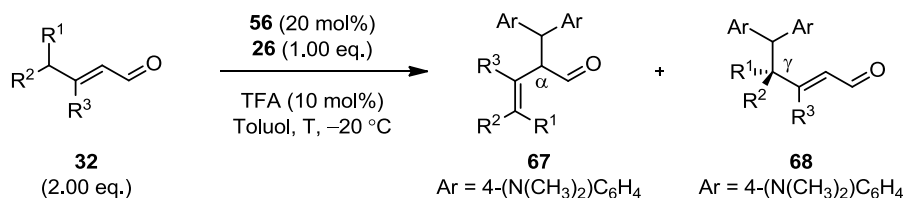
[a] Reaktionsbedingungen: Aldehyd **49** (2.00 eq., 0.20 mmol), Alkohol **26** (1.00 eq., 0.10 mmol), Organokatalysator **56** (20 mol%, 0.02 mmol), Säure (10 mol%, 0.01 mmol), Lösungsmittel (1.0 mL, 0.2 M), RT. [b] Ausbeute nach Säulenchromatographie. [c] Bestimmt durch ¹H NMR-Spektroskopie. [d] Enantiomerenüberschuss von (*E*)-**52** bestimmt durch HPLC Messung. [e] Ausbeute bestimmt durch ¹H NMR-Spektroskopie. [f] Reaktion bei -20 °C durchgeführt.

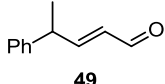
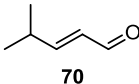
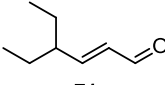
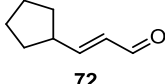
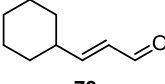
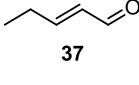
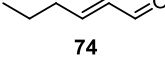
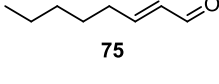
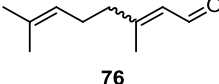
Im Lösungsmittelscreening (Tabelle 5) erlangte Toluol ähnlich gute Resultate wie CHCl₃ (Eintrag 1 – 7). Mit TFA wurden im Säurescreening die besten Diastereoselektivitäten erreicht. Deshalb wurde diese Säure auch mit Toluol kombiniert (Eintrag 8 und 9). Eine zusätzliche Verringerung der Temperatur auf -20 °C führte zu den insgesamt besten Versuchsbedingungen (Eintrag 11).

3.6.2 Substratscreening

Die optimierten Versuchsbedingungen wurden auf verschiedene α,β -ungesättigte Aldehyde übertragen, um die Stereo- und Regioselektivität von intermolekularen Reaktionen unter Dienamin-Aktivierung zu untersuchen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Substratscreening.



Eintrag ^[a]	Aldehyd	Zeit [h]	Ausb. [%] ^[b]	67:68 ^[c]	E:Z ^[c]	ee [%] ^[d]
1 ^[e-g]	 49	96	79	>99:1	80:20	93
2	 70	47	65	78:22	-	93
3	 71	96	71	74:26	-	93
4	 72	60	48	78:22	-	92
5	 73	96	60	65:35	-	93
6 ^[e,g]	 37	26	55	16:84	>95:5	92
7 ^[f]	 74	48	48	17:83	>95:5	76
8	 75	48	45	28:72	>95:5	70
9 ^[h-i]	 76	72	72	<1:99	87:13	66

[a] Reaktionsbedingungen: Aldehyd (2.00 eq., 0.20 mmol), Alkohol 26 (1.00 eq., 0.10 mmol), Organokatalysator 56 (20 mol%, 0.02 mmol), TFA (10 mol%, 0.01 mmol), Toluol (1.0 mL, 0.2 M), $-20\text{ }^\circ\text{C}$. [b] Ausbeute des Hauptproduktes nach Säulenchromatographie. [c] Bestimmt durch ^1H NMR-Spektroskopie. [d] Enantiomerenüberschuss des Hauptproduktes bestimmt durch HPLC Messung. [e] Reaktion bei $25\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt. [f] CHCl_3 als Lösungsmittel verwendet. [g] 10 mol% AcOH verwendet. [h] 1 mol% TFA verwendet. [i] Bestimmt durch ^1H NMR-Spektroskopie des entsprechenden Alkohols nach Reduktion mit NaBH_4 . [j] Enantiomerenüberschuss bestimmt durch HPLC Messung des entsprechenden Alkohols.

Wird die Ph-Gruppe in **49** durch eine Me-Gruppe ersetzt (**70**), bleibt das α -alkylierte Regioisomer das Hauptprodukt. Es bilden sich allerdings bereits signifikante Mengen des γ -alkylierten Regioisomers (Eintrag 2). Ähnliche Ergebnisse bei durchweg hohen Enantioselektivitäten von $>92\%$ ee wurden für verschiedene γ -substituierte Edukte erzielt (Eintrag 3 – 5). Diese Ergebnisse belegen, dass bei **49** neben der sterischen Wechselwirkung auch der elektronische Einfluss der Ph-Gruppe wichtig ist: Im intermediär gebildeten Dienamin befindet sich die Ph-Gruppe in Konjugation mit dem Diensystem und schwächt damit die Reaktivität aus der γ -Position entscheidend.

Bei linearen α,β -ungesättigten Aldehyden ohne zusätzlichen γ -Substituenten findet bevorzugt eine γ -Alkylierung statt (Eintrag 6 – 8). Die entsprechenden Produkte konnten im Rahmen der Messgenauigkeiten diastereomerenrein ($dr > 95:5$) und mit hohen Enantioselektivitäten (bis zu 92% ee) erhalten werden. Dieses Ergebnis ist besonders deshalb bemerkenswert, weil der die Asymmetrie induzierende Rest des Katalysators über eine große Distanz wirkt.

Mit dem Monoterpen Citral konnte die höchste Regioselektivität für das γ -alkylierte Produkt erhalten werden (Eintrag 9).

Die absolute Konfiguration der γ -alkylierten Produkte konnte durch Röntgenstrukturanalysen aufgeklärt werden (Abbildung 10 und Abbildung 11).

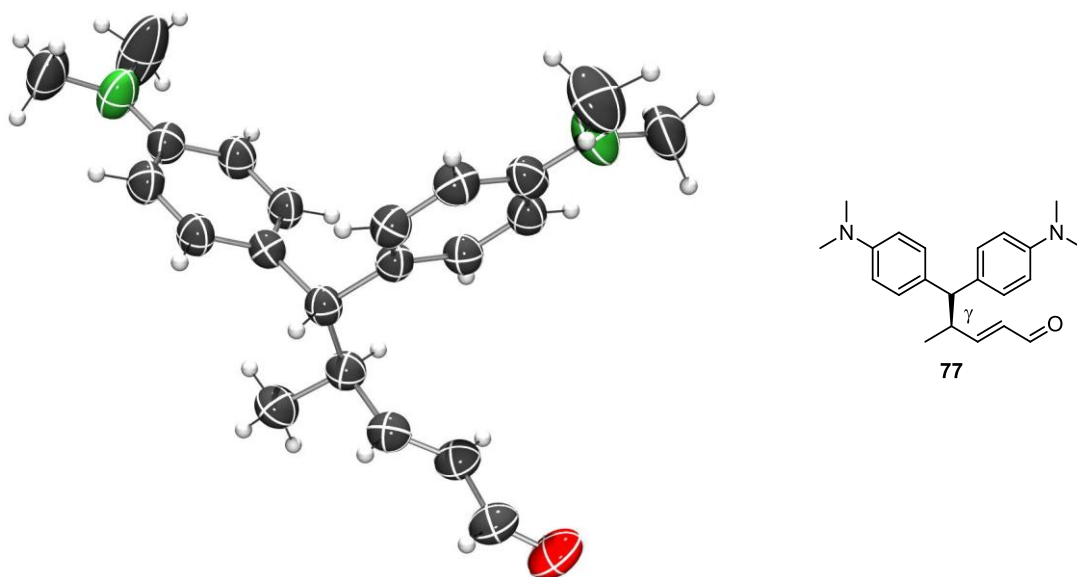


Abbildung 10: Kristallstrukturen von (*R*)-77.

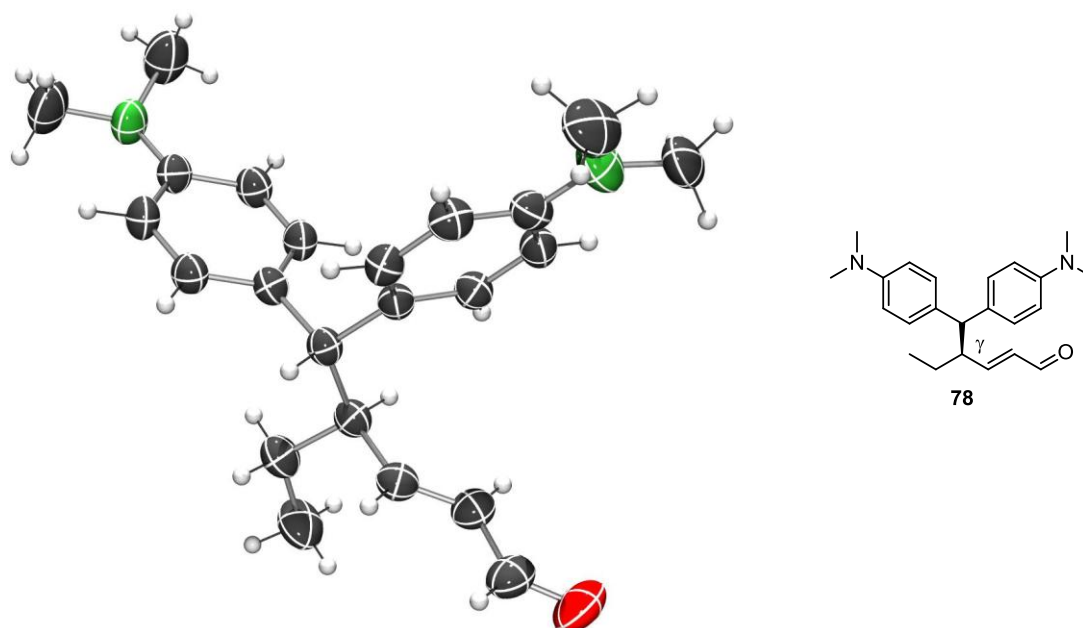


Abbildung 11: Kristallstrukturen von (*R*)-78.

Auch für das α -alkylierte (*E*)-52 konnte eine Kristallstruktur erhalten werden, die relativ sicher auf das (*R*)-Enantiomer schließen lässt (Abbildung 12).

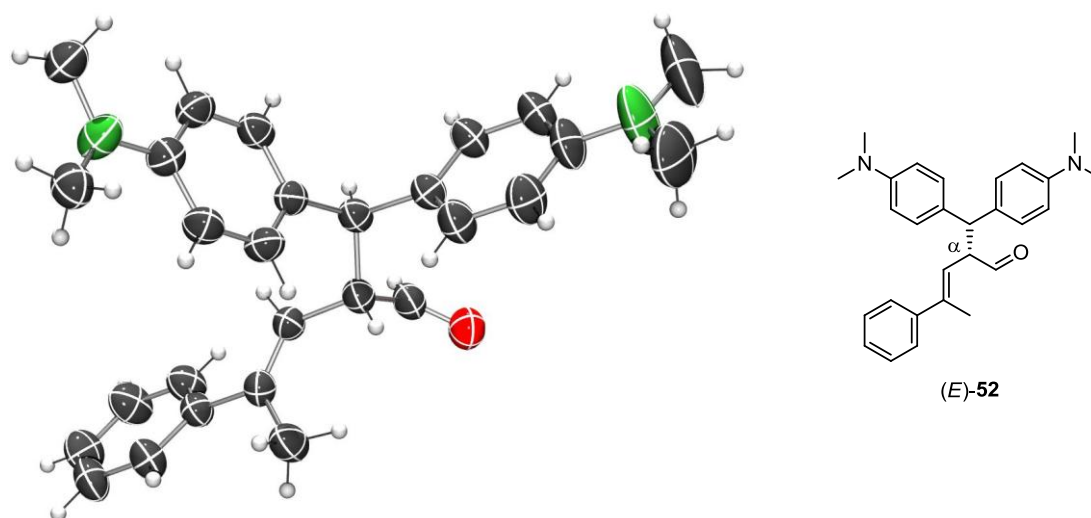


Abbildung 12: Kristallstruktur von (*R*)-52.

Die Verbindung **79** enthält ein quartäres Kohlenstoffatom. Die zugehörige Kristallstruktur ist in Abbildung 13 gezeigt.

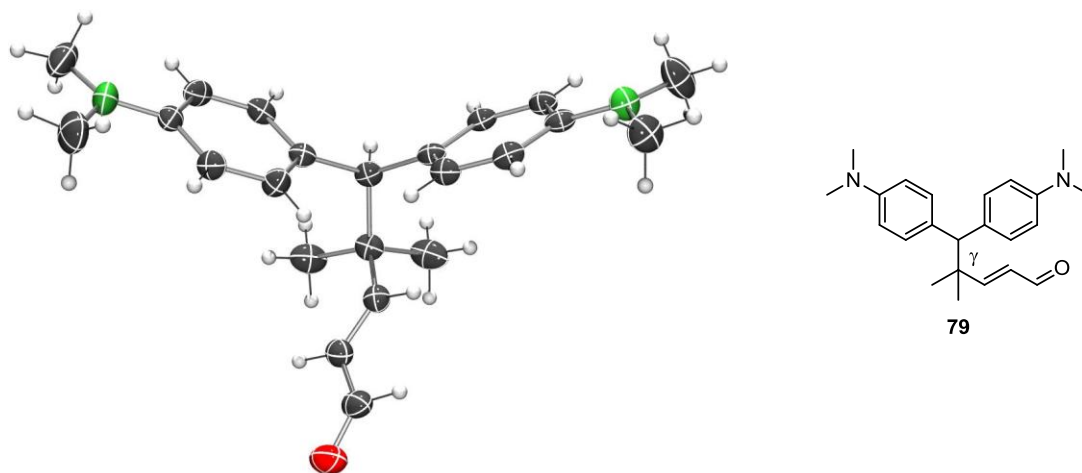


Abbildung 13: Kristallstruktur von 79.

3.7 Zusammenfassung

Es wurde eine neuartige S_N1 -Alkylierung entwickelt und erfolgreich optimiert, die über ein Dienamin-Intermediat verläuft. Die Reaktion konnte auf eine Vielzahl α,β -ungesättigter Aldehyde übertragen werden, wobei Enantioselektivitäten von bis zu 93% ee erreicht wurden. Die Modellreaktion ermöglicht das Studium der Regioselektivität in der Dienamin-Aktivierung und lässt eine starke Substratabhängigkeit erkennen: bei γ -substituierten Edukten wird bevorzugt das α -alkylierte Regioisomer erhalten, bei linearen Substraten konnten neuartige, γ -alkylierte Regioisomere mit sehr hohen Diastereoselektivitäten (>95:5) und Enantioselektivitäten von bis zu 92% ee erhalten werden. Die absolute Konfiguration der Produkte konnte in drei Fällen durch Röntgenstrukturanalysen aufgeklärt werden.

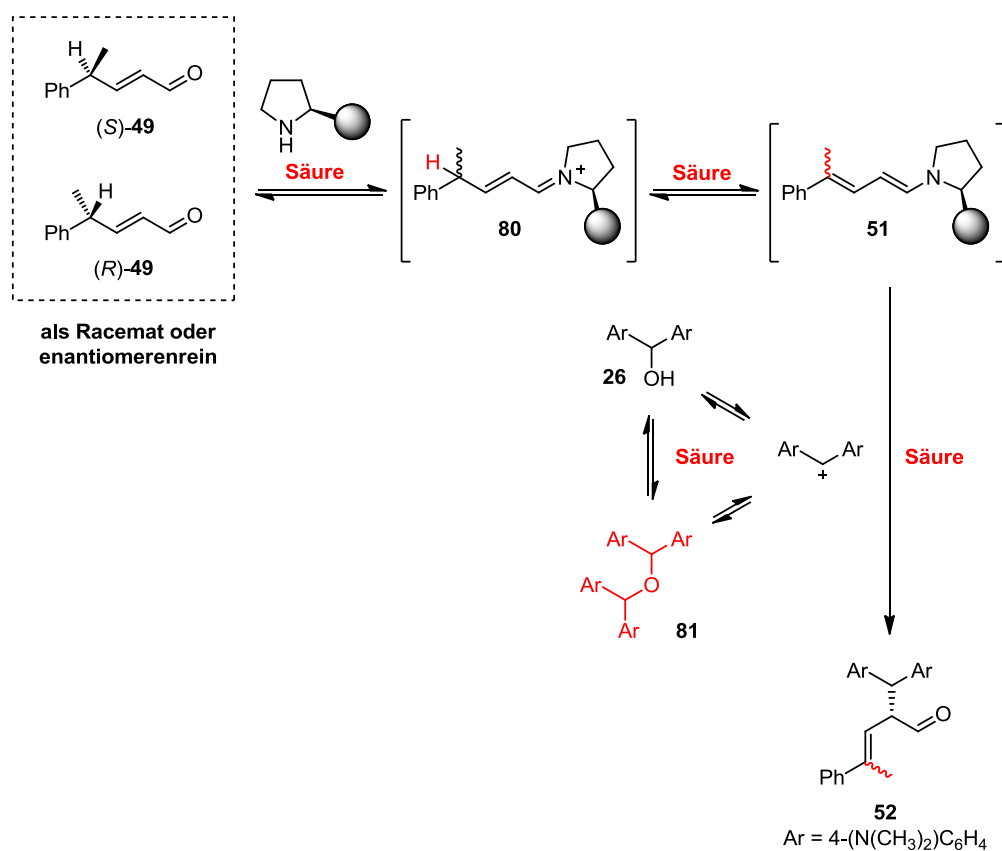
4

**MECHANISMUS
DER DIENAMIN-BILDUNG**

4.1 Fragestellung

Der Einfluss des Organokatalysators und der Säure auf eine kooperative Katalyse soll am Beispiel der in Kapitel 3 entwickelten, Amin-katalysierten Alkylierung untersucht werden. Im Vordergrund steht hierbei der Katalysator- und Säureeinfluss auf das Alkylierungsreagenz **26**, auf die Geschwindigkeit und die Diastereoselektivität der Dienaminbildung und auf die kinetische Racematspaltung des Edukts **49**.

Die gewonnenen Erkenntnisse sollen zur Optimierung der Diastereoselektivität der organokatalytischen α -Alkylierung mit dem Organokatalysator **56** (höchste Enantioselektivität der Reaktion) und zur Entwicklung einer Hypothese für die Dienaminbildung genutzt werden (Schema 16).



Schema 16: Beispiel für eine kooperative Katalyse: Amin-katalysierte Alkylierung. Rot hervorgehoben sind die Stellen im Reaktionsverlauf, an denen der Säureeinfluss untersucht wurde.

4.2 Relevanz

In der kooperativen Katalyse beeinflussen mehrere Katalysatoren die Substrate gleichzeitig und lenken deren weitere Reaktion gemeinsam.^[46] Dadurch können Reaktivitäten und Selektivitäten erzielt werden, die die einzelnen Katalysatoren alleine nicht erzeugen können. Eine hervorragende Kontrolle des stereochemischen Verlaufs der Reaktion und eine hohe Effizienz des Katalysators kann erreicht werden, wenn die Wechselwirkungen zwischen Substraten und Katalysatoren optimal aufeinander abgestimmt sind.

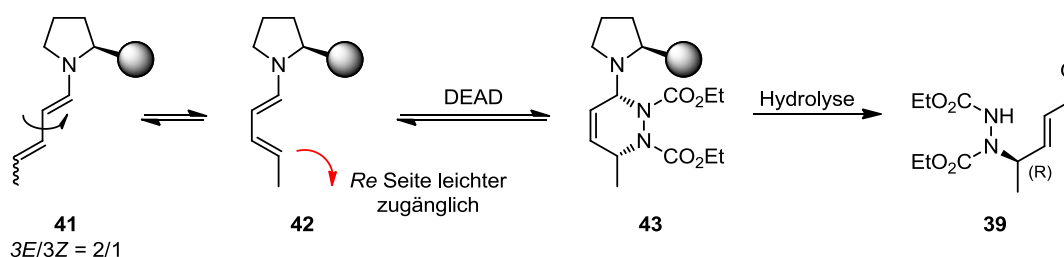
Ein Beispiel für eine kooperative organokatalytische Transformation ist die Amin-katalysierte Alkylierung (Schema 16).^[35] Hier werden neben dem Organokatalysator katalytische Mengen einer Säure verwendet. Zusammen mit dem Organokatalysator beeinflussen sie sämtliche Protonierungs- und Deprotonierungsschritte und lenken dabei neben der Enantioselektivität (Tabelle 4) auch die Diastereoselektivität der Reaktion, z. B. bei der Umsetzung von **80** zu **51**.

Kenntnisse über den Reaktionsmechanismus erleichtern die Optimierung und ermöglichen es, gezielt Selektivitäten zu steuern. Darüber hinaus ist ein besseres Verständnis der Dienamin-Aktivierung von zentraler Bedeutung für die Entwicklung neuer stereoselektiver Transformationen.

4.3 Stand der Forschung

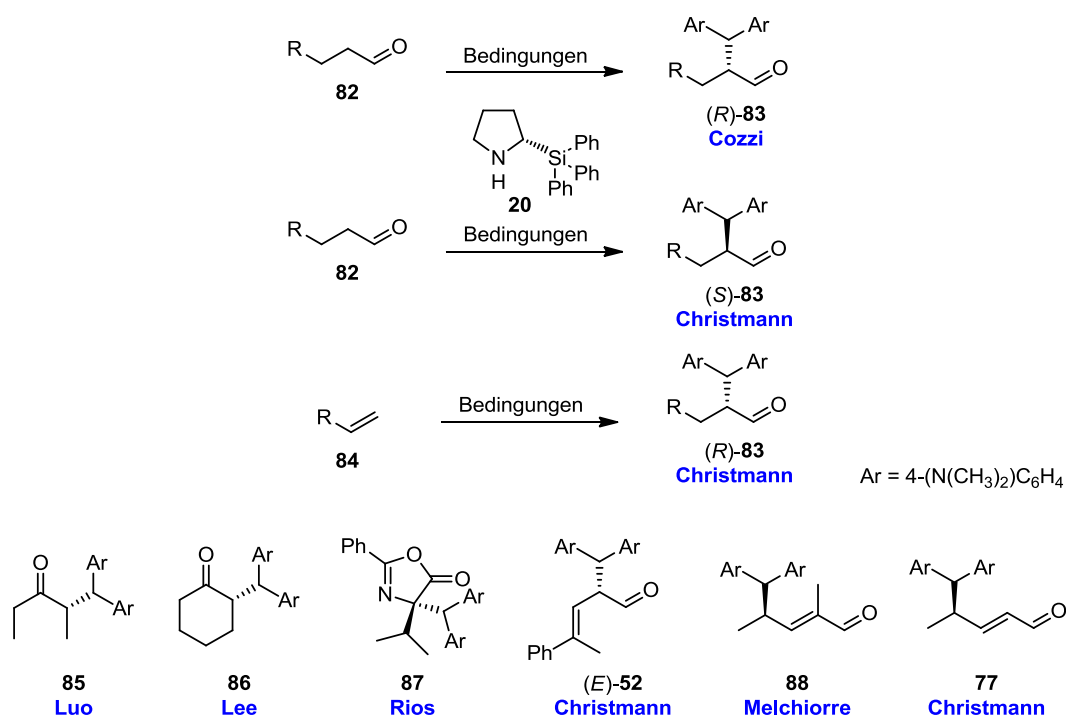
Die Prinzipien und literaturbekannten Reaktionsbeispiele der Dienamin-Aktivierung sind bereits im Kapitel 3.3 beschrieben. Das zu Grunde liegende Modell erklärt zwar die Enantioselektivität der Reaktion, geht aber nicht auf den räumlichen Verlauf der Dienaminbildung und den Einfluss der Säure hierauf ein (Schema 17).^[38]

In keinem der aufgezählten Übersichtsartikel zur Organokatalyse und ihrer Reaktionsmechanismen gibt es Hinweise auf eine asymmetrische Deprotonierung bei der Dienaminbildung.^[9b-d,9g,10b,10c,18]



Schema 17: Mechanismusvorschlag nach Jørgensen (DEAD = Diethylazodicarboxylat).

Seit den ersten Arbeiten von *Cozzi* zur organokatalytischen, asymmetrischen Funktionalisierung von Aldehyden mit dem Alkohol **26** wurde dieser in verschiedenen organokatalytischen Alkylierungen verwendet (Schema 18).^[6,28,35,44,47] Darunter gibt es einige Beispiele, in denen die Bildung des symmetrischen Ethers **81** die Ausbeute der Reaktion drastisch senkt und einen erheblichen Entwicklungsaufwand erforderlich macht.



Schema 18: Organokatalytische α- und γ-Alkylierungen mit dem Alkohol 26.

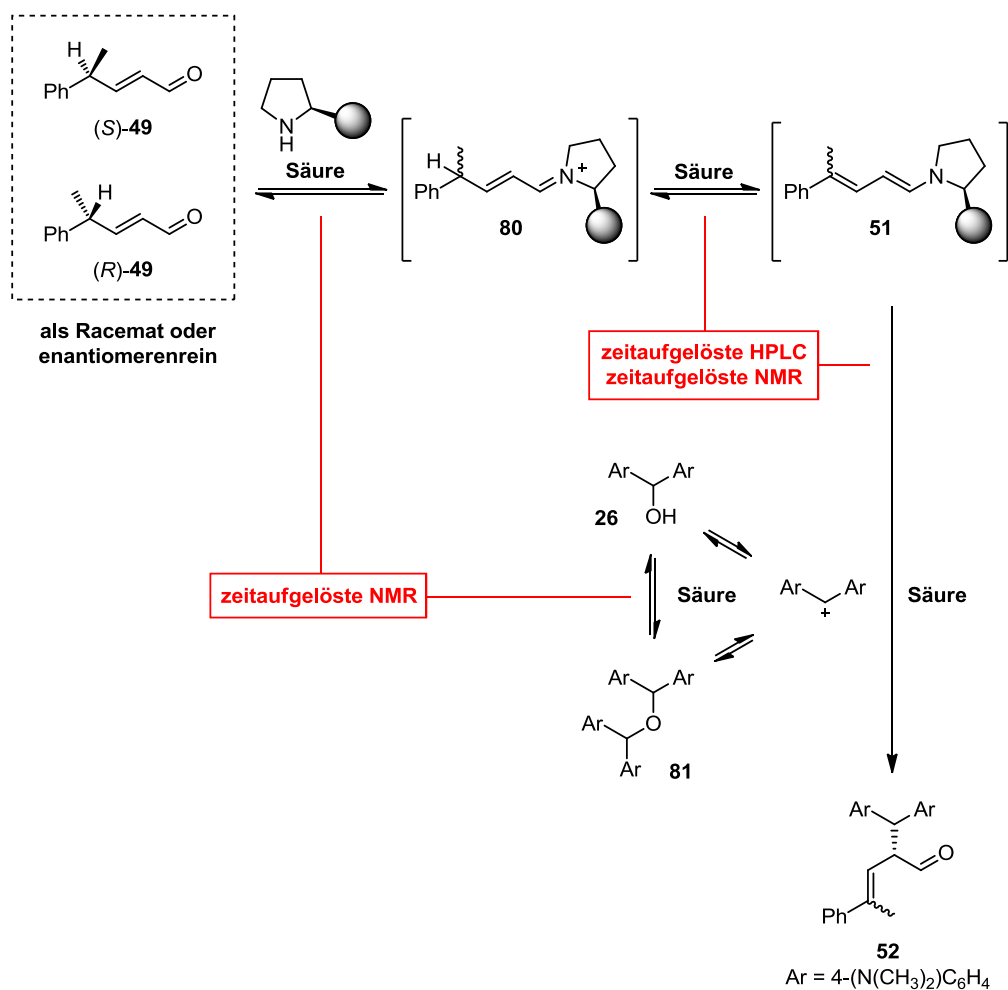
4.4 Forschungslücke

Für kooperative, organokatalytische Reaktionen unter Dienamin-Aktivierung sind keine Untersuchungen bekannt, die einen Zusammenhang zwischen dem *E:Z*-Verhältnis des Dienamins und dem eines Produkts aufzeigen. Darüber hinaus ist bislang kein Mechanismus literaturbekannt, der den Einfluss von Säure und Organokatalysator auf die Bildung eines Dienamins auf eine asymmetrische Deprotonierung zurückführt.

Die reversible Bildung des symmetrischen Ethers **81** und sein Einfluss auf die Alkylierungsreaktion unter organokatalytischen Bedingungen wurden bislang nicht untersucht.

4.5 Methode

Die Forschungslücke soll anhand der zuvor entwickelten Amin-katalysierten Alkylierung, die über ein Dienamin-Intermediat verläuft, geschlossen werden (vgl. Kapitel 3). Dazu wird der Säureeinfluss auf die Reaktion des Elektrophilvorläufers **26** zum symmetrischen Ether **81**, die Dienamin-Bildung und die gesamte Alkylierungsreaktion mit zeitaufgelösten NMR- und zeitaufgelösten HPLC-Methoden untersucht (Schema 19).



Schema 19: Beispiel für eine kooperative Katalyse: Amin-katalysierte Alkylierung. Rot hervorgehoben sind die Methoden, mit denen der Säureeinfluss an den gekennzeichneten Stellen im Reaktionsverlauf untersucht wurde.

In den zeitaufgelösten NMR-Experimenten wurde eine Array-Methode verwendet. Diese ermöglicht die Vergleichbarkeit der Signalintensitäten der einzelnen Spektren eines Experiments ohne einen internen Standard. Für die Experimente wurde die gesamte Alkylierung oder die Dienaminbildung im NMR-Röhrchen durchgeführt.

In den zeitaufgelösten HPLC-Experimenten wurde die gesamte Alkylierung oder die Dienaminbildung im HPLC-Gläschen in der HPLC durchgeführt. Die Reaktanden wurden in Form von Standardlösungen eingebracht, um Mischungseffekte zu vermeiden und eine hohe Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Die Methode ermöglicht es, den Umsatz von **49** und die *ee*-Entwicklung von **49** zeitaufgelöst nachzuvollziehen.

4.6 Ergebnisse und Diskussion

4.6.1 Säureeinfluss auf das Elektrophil

Der als Elektrophilvorläufer verwendete Alkohol **26** ist in der Lage, unter Dehydratisierung den symmetrischen Ether **81** zu bilden. Diese Reaktion wurde ohne und mit Säure zeitaufgelöst im NMR untersucht (Abbildung 14). Exemplarisch abgebildet sind die NMR Spektren für das Experiment ohne Säure. Die Intensität der gekennzeichneten Protonen von **81** (bezogen auf die Summe der Intensitäten aus **26**- und **81**-Signal) ist gegen die Zeit aufgetragen. Aus dieser Auftragung ergibt sich, dass die Reaktion ohne Säure langsamer als mit Säure (AcOH, 20 mol%) verläuft und einem Gleichgewichtsverhältnis von **26:81** = 86:14 entgegen strebt (ohne Säure, 82:18 mit AcOH). Wird TFA als Säure verwendet (hier nicht gezeigt), verläuft die Reaktion noch schneller. Hier ist das Verhältnis **26:81** = 85:15 bereits nach 1 h erreicht. Danach kommt es zu Zersetzungsreaktionen.

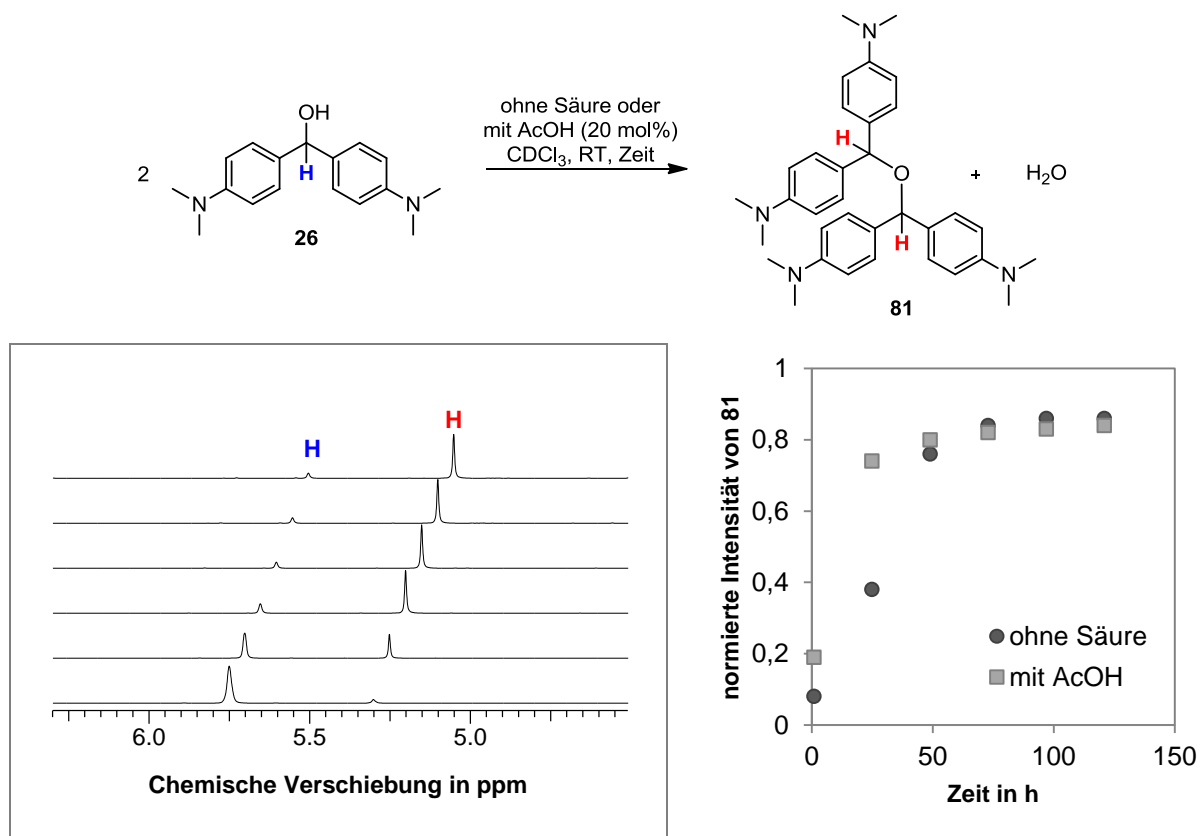


Abbildung 14: Zeitaufgelöste NMR Analyse der Umsetzung von **26** zu **81** ohne und mit Säure (AcOH). Links: NMR-Spektren der Umsetzung ohne Säure (Zeitverlauf von unten nach oben). Rechts: Graphische Darstellung der Signalintensitäten für die oben stehende Reaktion ohne und mit Säure (AcOH).

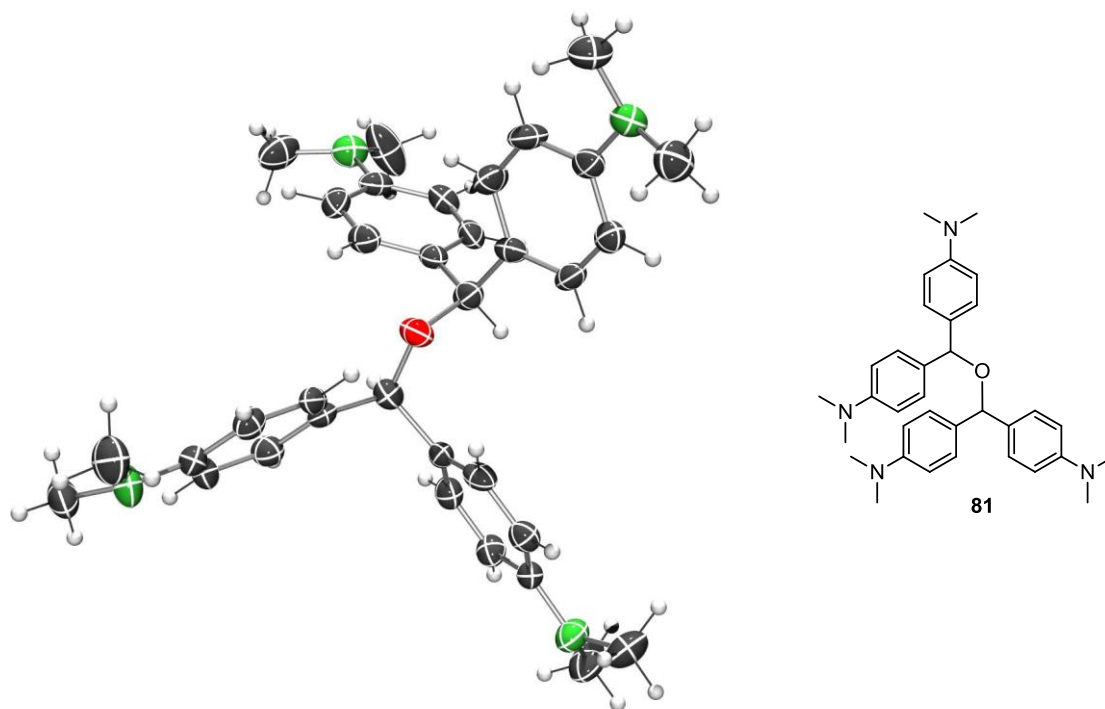


Abbildung 15: Kristallstruktur von **81**.

Die Struktur des symmetrischen Ethers **81** konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden (Abbildung 15).

In den neu entwickelten, organokatalytischen Alkylierungen aus Kapitel 3 (vgl. Abbildung 16) wurden u.a. die Säuren AcOH und TFA verwendet. Die Bildung von **81** im Verlauf dieser Reaktion erscheint somit wahrscheinlich. Um seine Bildung nachzuweisen und seinen Einfluss auf die Reaktion zu analysieren, wurde die organokatalytische Alkylierung durch eine zeitaufgelöste NMR-Messung untersucht (Abbildung 16).

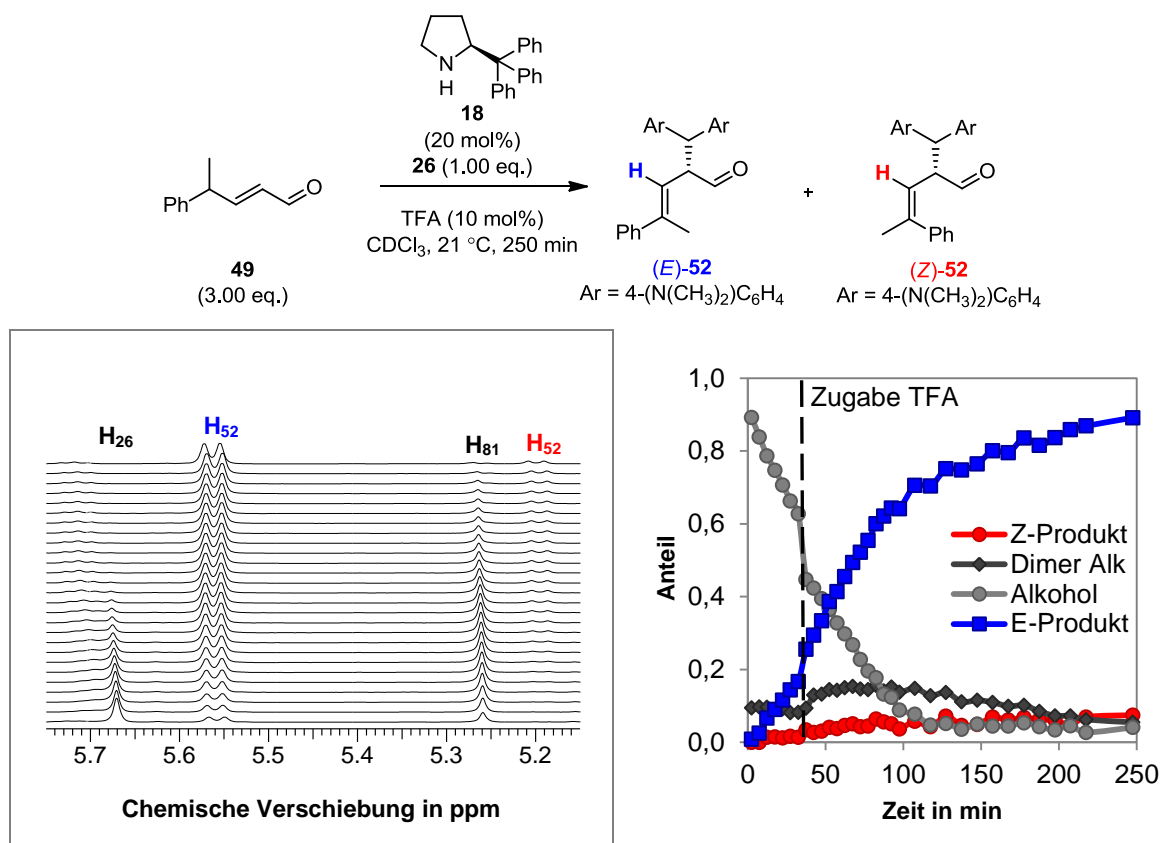
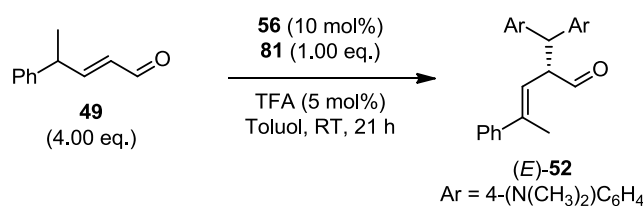


Abbildung 16: Zeitaufgelöste NMR-Analyse der α -Alkylierung unter Dienamin-Aktivierung. Links: NMR Spektren der oben stehenden Reaktion (Zeitverlauf von unten nach oben). Rechts: Anteil von Edukt und Produkten im Verlauf der Zeit.

In diesem NMR-Experiment erfolgte die Zugabe der Säure TFA (10 mol%) erst nach 40 min. Die NMR-Spektren zeigen, dass der Alkohol **26** abreagiert und sich dabei neben dem Produkt **52** signifikante Mengen von **81** bilden, das dann seinerseits in der Reaktion umgesetzt wird. Das nebenstehende Diagramm verdeutlicht, dass es durch die Zugabe der Säure zu einer sprunghaften Abnahme des Alkoholanteils (**26**) kommt, während die Anteile des symmetrischen Ethers **81** und des Produktes **52** ansteigen. Nach ca. 100 min ist der Alkohol **26** nahezu vollständig verbraucht. Die andauernde Bildung des Produktes **52** ist von nun an auf die Umsetzung von **81** zurückzuführen, das entweder selbst an der Alkylierung teilnimmt oder wieder den Alkohol **26** freisetzt, der dann reagieren kann.

Um den Einfluss von **81** auf den Verlauf der Reaktion einschätzen zu können, wurde es als Startmaterial an Stelle des Alkohols **26** in die Reaktion eingebracht (Schema 20).



Schema 20: α -Alkylierung mit dem symmetrischen Ether **81**.

In der Reaktion konnte eine Ausbeute von 91% bei einem *E:Z*-Verhältnis von 4:1 und einer Enantioselektivität von 75% *ee* erzielt werden. Das entsprechende Experiment mit dem Alkohol **26** ergab ähnliche Ergebnisse unter diesen Bedingungen (84%, *E:Z* = 3:1, 73% *ee*). Die Reaktionskontrolle gibt Hinweise, dass schon kurz nach Beginn der Reaktion mit **81** der Alkohol **26** gebildet wurde.

4.6.2 Kinetische Racematspaltung in der α -Alkylierung

Für die organokatalytische Alkylierung aus Kapitel 3 (vgl. Abbildung 17) wurde die *ee*-Entwicklung des Produkts **52** und des Edukts **49** zeitaufgelöst untersucht. Der *ee* des Produktes **49** beträgt unabhängig vom Reaktionsfortschritt konstant 93-95% *ee* mit dem Organokatalysator **56**. Beim Edukt **49** dagegen kommt es im Verlauf der Reaktion zu einer kinetischen Racematspaltung. Diese wurde im Folgenden zeitaufgelöst für die α -Alkylierung untersucht (Abbildung 17).

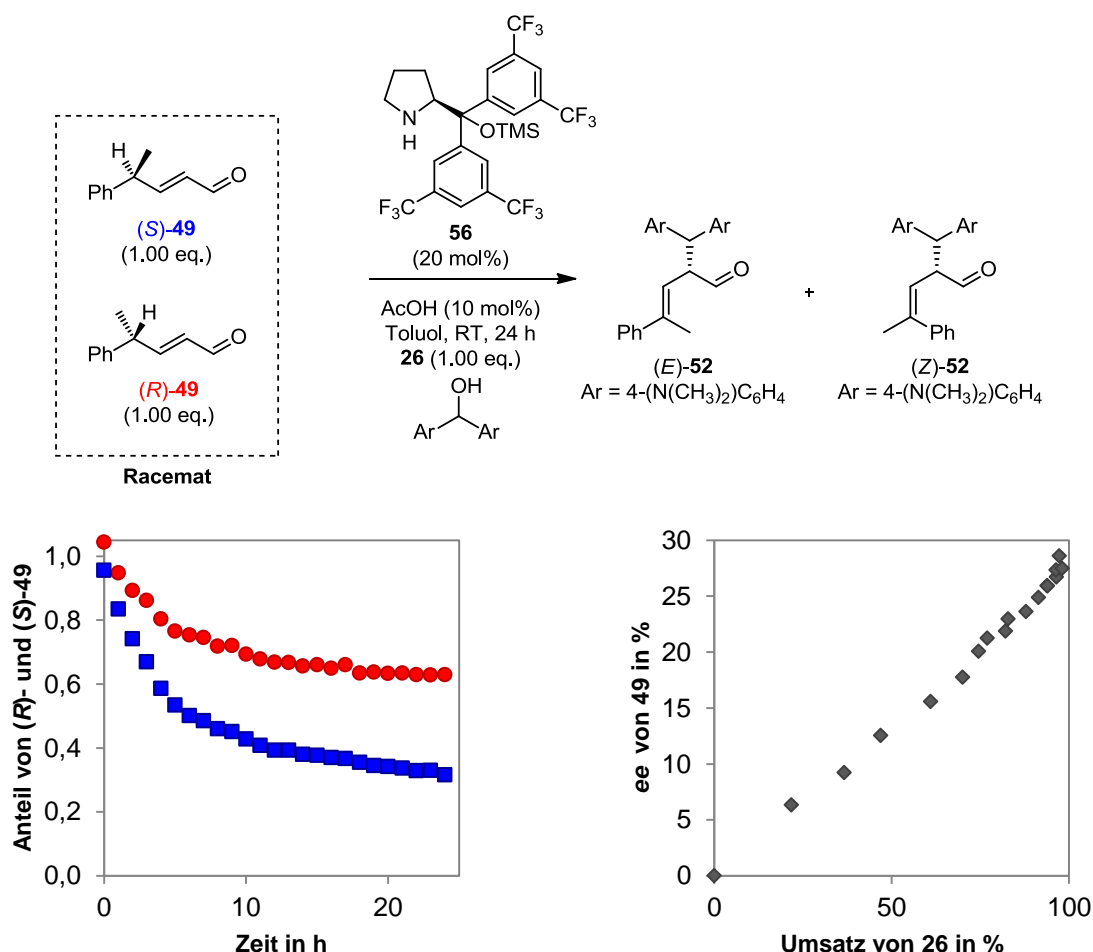


Abbildung 17: Zeitaufgelöste HPLC Analyse der kinetischen Racematspaltung während der α -Alkylierung. Links: Anteil der beiden Eduktenantimere von **49** in der Reaktion im Verlauf der Zeit. Rechts: *ee* Entwicklung des Edukts **49** in Abhängigkeit vom Alkoholumsatz.

Die Abbildung zeigt, dass im Verlauf der Reaktion eine Differenzierung zwischen beiden Enantiomeren des Edukts stattfindet und dass der Anteil von (*S*)-**49** schneller abnimmt als der von (*R*)-**49**. Die Auftragung des *ee*s über den Umsatz des Alkohols **26** ergibt eine Gerade, deren Endpunkt ein Maß für die Selektivität der kinetischen Racematspaltung ist. Im vorliegenden Fall wird bei vollständigem Alkoholumsatz für **49** ein *ee* von 30% erreicht. Diese Beobachtung der kinetischen Racematspaltung wirft mehrere Fragen auf:

1. An welcher Stelle im Katalysezyclus findet die kinetische Racematspaltung statt? (Kapitel 4.6.3)
2. Wovon ist die Selektivität der kinetischen Racematspaltung abhängig? (Kapitel 4.6.3)
3. Warum wird (*S*)-**49** gegenüber (*R*)-**49** in der kinetischen Racematspaltung bevorzugt? (Kapitel 4.6.7)

4.6.3 Kinetische Racematspaltung bei der Dienaminbildung

Im Folgenden wurde untersucht, an welcher Stelle im Katalysezyclus die kinetische Racematspaltung stattfindet. Dazu wurde die *ee*-Entwicklung des Edukts **49** in der Dienaminbildung (nicht wie zuvor in der α -Alkylierung, vgl. Kapitel 4.6.2) durch zeitaufgelöste HPLC-Messungen untersucht (Abbildung 18).

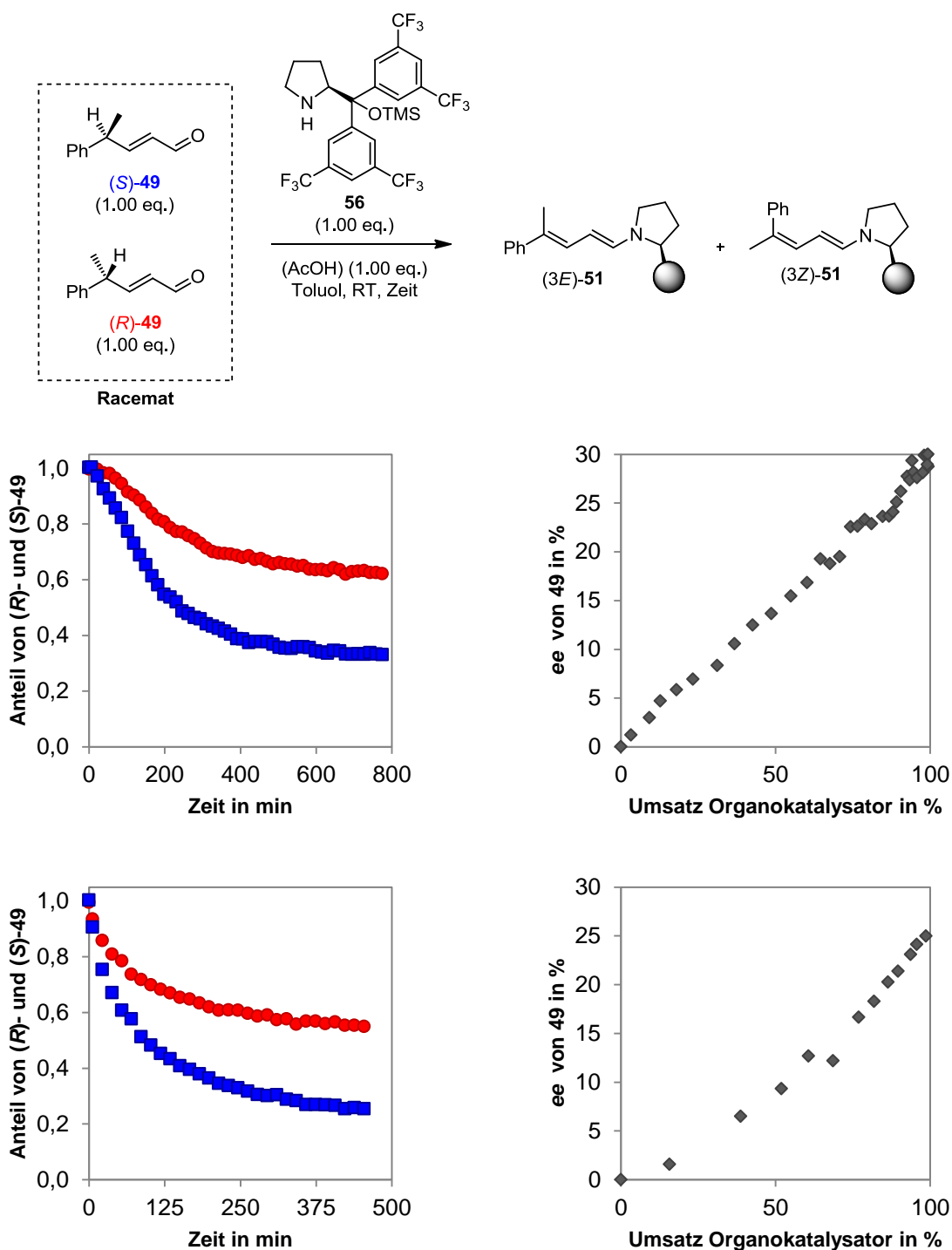


Abbildung 18: Zeitaufgelöste HPLC Analyse der kinetischen Racematspaltung während der Dienaminbildung. Links: Anteil der beiden Eduktenantimere von **49** in der Reaktion im Verlauf der Zeit. Rechts: ee Entwicklung des Edukts **49** in Abhängigkeit des Alkoholumsatzes. Oben: ohne Säure. Unten: Mit AcOH.

In der Dienaminbildung wurden 2.00 eq. racemisches **49** mit 1.00 eq. **56** ohne Säure (obere Diagramme) und mit AcOH (untere Diagramme) umgesetzt. In beiden Fällen kommt es bereits bei der Dienaminbildung zu einer doppelten Stereodifferenzierung des chiralen Katalysators **56** zwischen den beiden Enantiomeren des Edukts. Die kinetische Racematspaltung in der Alkylierung findet folglich bei der Bildung des Dienamins statt.

Ohne Säure erfolgt die Dienaminbildung langsamer (vollständiger Umsatz des Organokatalysators nach 800 min) als mit AcOH (vollständiger Umsatz des Organokatalysators nach 450 min) (vgl. Diagramme oben links mit unten links).

Die Selektivität der kinetischen Racematspaltung bei vollständigem Umsatz des Organokatalysators hängt von verschiedenen Faktoren wie Lösungsmittel (CHCl₃: 25% ee, Toluol: 30% ee), Organokatalysator (**18**: 2% ee, **44**: 15% ee, **55**: 3% ee (kein vollständiger Umsatz), **57**: 25% ee, **56**: 30% ee) und Säure (BzOH: 20% ee, AcOH: 25% ee, ohne Säure: 30% ee) ab (Abbildung 19). Insgesamt wurden 40 weitere Säuren unter diesen Bedingungen getestet. Die Kombination **56**/Toluol/keine Säure (Abbildung 18) erzielte dabei die besten Ergebnisse in der kinetischen Racematspaltung.

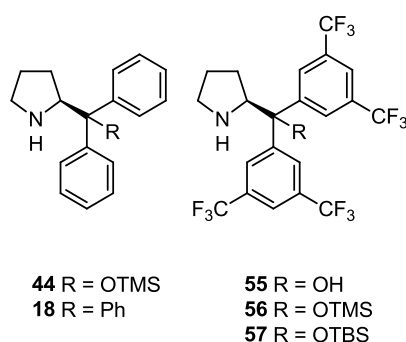


Abbildung 19: Die in der kinetischen Racematspaltung untersuchen Organokatalysatoren.

4.6.4 Zeitaufgelöste NMR-Studien mit racemischem Startmaterial

Im Folgenden wird die *E:Z*-Selektivität für die Doppelbindung an C3 in der Dienaminbildung mit racemischem Startmaterial **49** zeitaufgelöst analysiert. Damit soll die Hypothese untersucht werden, ob ein direkter Zusammenhang zwischen dem *E:Z*-Verhältnis des Dienamins und dem *E:Z*-Verhältnis des Alkylierungsprodukts **52** unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen besteht. Die Struktur des Dienamins ist in Zusammenarbeit mit Dr. *Hiller* aus der NMR-Abteilung aufgeklärt worden. Ausführliche 2D-NMR-Experimente sind im Experimentellen Teil enthalten.

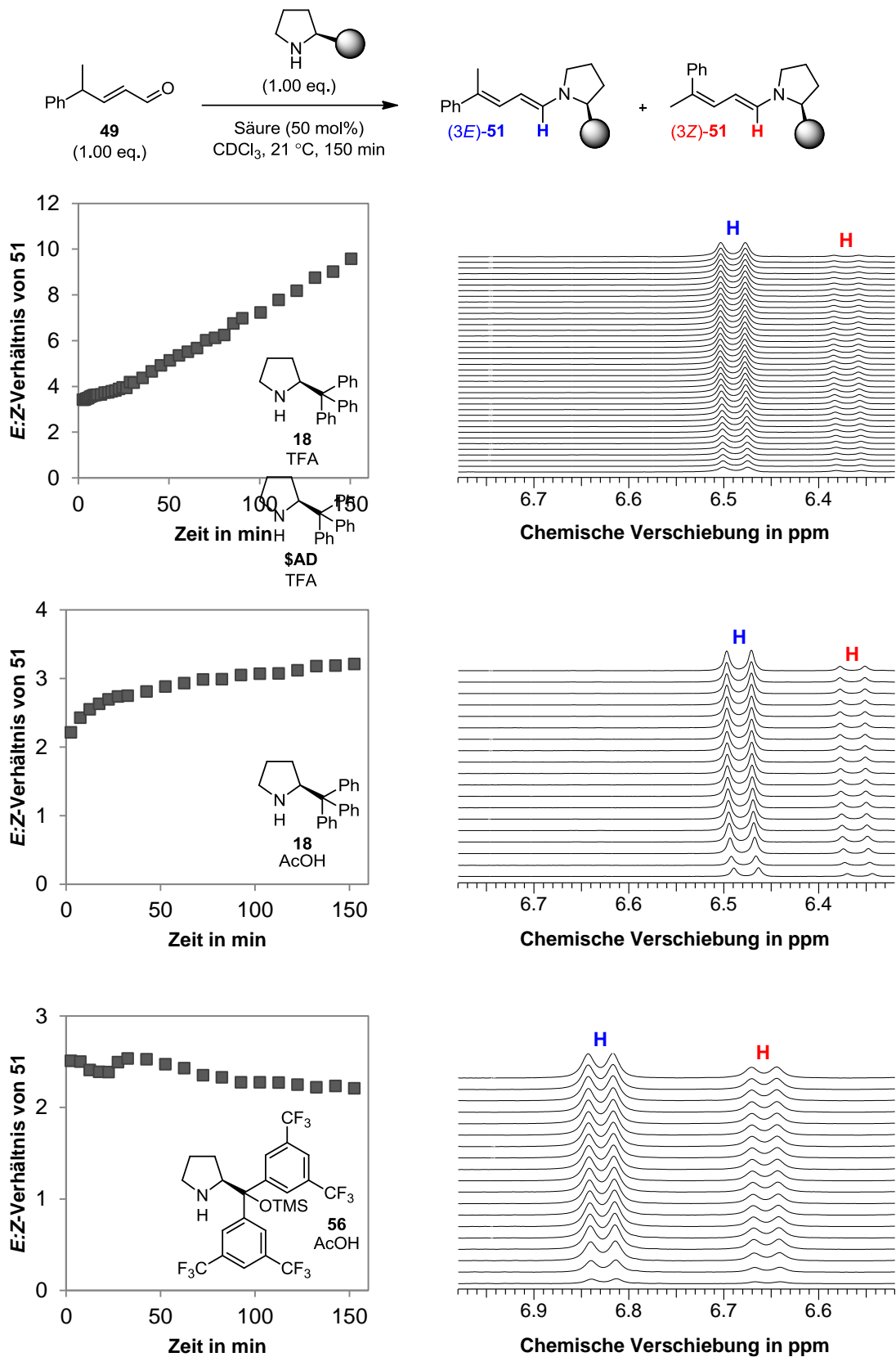


Abbildung 20: Zeitaufgelöste NMR Analyse der Dienaminbildung von **49** mit verschiedenen Säuren und Organokatalysatoren. Die Diagramme zeigen die Entwicklung des *E:Z*-Verhältnisses von **51** im Verlauf der Zeit (Zeitverlauf von unten nach oben). Oben: **18**, TFA. Mitte: **18**, AcOH. Unten: **56**, AcOH.

In diesem NMR-Experiment wurde 1.00 eq. **49** mit 1.00 eq. des Organokatalysators (**18** oder **56**) in Anwesenheit einer Säure (AcOH oder TFA) umgesetzt und durch eine zeitaufgelöste NMR-Messung untersucht (Abbildung 20). Der Organokatalysator **18** erzielte in Kapitel 3 die beste *E:Z*-Selektivität, **56** erzielte die beste Enantioselektivität. Ziel ist es, die *E:Z*-Selektivität der Reaktion mit **56** zu optimieren.

Interessanterweise ändert sich das *E:Z*-Verhältnis des Dienamins mit der Zeit. Für die Kombination aus Organokatalysator **18** mit TFA steigt es von 3:1 auf 10:1 innerhalb von 150 min (oberes Diagramm). Nach 24 h konnte das gleiche *E:Z*-Verhältnis festgestellt werden. In der Alkylierung erzielte diese Kombination aus Organokatalysator und Säure unter Reaktionsbedingungen (20 mol% **18**, 10 mol% TFA) ein *E:Z*-Verhältnis von 9:1. Dieses Ergebnis liegt nah am Gleichgewichts-*E:Z*-Verhältnis dieses NMR-Experiments zur Dienaminbildung.

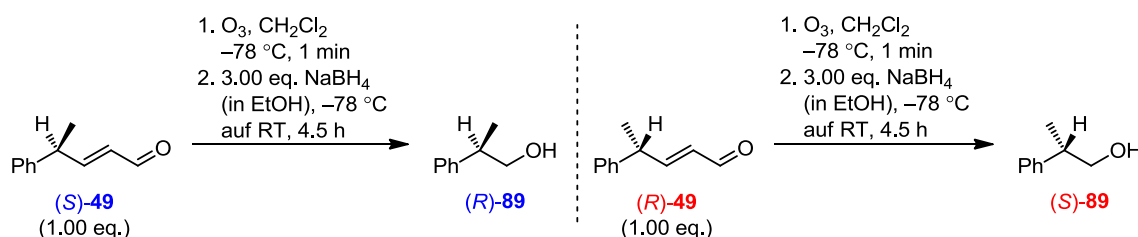
Wird TFA durch AcOH ersetzt, ändert sich das *E:Z*-Verhältnis des Dienamins deutlich langsamer von 2:1 auf 3.5:1 innerhalb von 150 min (mittleres Diagramm). Auch in diesem Versuch wurde nach 24 h ein Gleichgewichts-*E:Z*-Verhältnis des Dienamins von 10:1 nachgewiesen. Im entsprechenden Alkylierungsversuch konnte **52** in einem *E:Z*-Verhältnis von 4:1 erhalten werden. Dieses Ergebnis bestätigt die Beobachtung des NMR-Experiments, dass sich das Gleichgewichts-*E:Z*-Verhältnis des Dienamins mit der Säure AcOH langsamer einstellt. In diesem Fall scheint es bereits zur Alkylierung zu kommen, wenn das Gleichgewichts-*E:Z*-Verhältnis des Dienamins noch nicht erreicht ist. Wird der Organokatalysator **18** durch **56** ersetzt, stellt sich ein *E:Z*-Verhältnis des Dienamins von 3:1 ein, das im Verlauf der Zeit leicht abnimmt (unteres Diagramm). Nach 24 h wurde ein *E:Z*-Verhältnis des Dienamins von 2:1 detektiert. Das Ergebnis dieses NMR-Experiments passt zu den Beobachtungen, die mit dem Organokatalysator **56** während der Alkylierungsreaktion gemacht wurden. Hier lag das *E:Z*-Verhältnis des Produktes **52** stets im Bereich zwischen 2:1 und 3:1 und konnte nur durch Absenkung der Temperatur auf 4:1 gesteigert werden. Das Experiment bestätigt darüber hinaus den allgemeinen Trend, dass mit dem Organokatalysator **18** in der Alkylierungsreaktion stets bessere *E:Z*-Selektivitäten erreicht wurden als mit **56** (Kapitel 3).

4.6.5 Zeitaufgelöste NMR-Studien mit enantiomerenreinem Startmaterial

Im Folgenden sollen die Erkenntnisse aus den vorangegangenen Kapiteln zusammengeführt werden, mit dem Ziel, das *E:Z*-Verhältnis des Dienamins (und damit des Produkts) zu steuern. In Kapitel 4.6.2 blieb die Frage offen, warum (*S*)-**49** bevorzugt reagiert. In Kapitel 4.6.3 wurde beschrieben, dass es bereits bei der Dienaminbildung zu einer Differenzierung zwischen den beiden Enantiomeren von **49** kommt. In Kapitel 4.6.4

endlich wurde ein direkter Zusammenhang zwischen dem *E:Z*-Verhältnis des Produkts **52** und dem *E:Z*-Verhältnis des Dienamins **51** erkannt. Diese Erkenntnisse führen zu der Überlegung, das *E:Z*-Verhältnis des Dienamins **51** durch die absolute Konfiguration des Edukts **49** zu beeinflussen.

Aus diesem Grund wurden zeitaufgelöste NMR-Studien mit enantiomerenreinem Startmaterial (**49**) durchgeführt. Dieses konnte durch Trennung der Enantiomere auf einer präparativen chiralen HPLC erhalten werden. Die Zuordnung der absoluten Konfiguration gelang durch die Derivatisierung von **49** zum Alkohol **89**, dessen HPLC-Daten mit denen von kommerziell erhältlichem **89** verglichen wurden (Schema 21).



Schema 21: Bestimmung der absoluten Konfiguration von (R)- und (S)-49 durch Derivatisierung.

In zwei NMR-Experimenten wurden (S)-**49** (linke Seite von Abbildung 21) und (R)-**49** (rechte Seite von Abbildung 21) getrennt voneinander in der Dienaminbildung mit **18** und AcOH untersucht.

Bei der Umsetzung von (S)-**49** mit **18** (*matched-Paar*) wird fast ausschließlich (3*E*)-**51** gebildet (linke NMR-Spektren und linkes, oberes Diagramm), das *E:Z*-Verhältnis des Dienamins bleibt konstant im Bereich zwischen 12:1 und 15:1 (linkes, unteres Diagramm).

Bei der Umsetzung von (R)-**49** mit **18** hingegen (*mismatched-Paar*) werden zu Beginn sowohl das 3*E*- als auch das 3*Z*-Diastereomer des Dienamins gebildet (rechte NMR-Spektren und rechtes, oberes Diagramm). Im Laufe der Zeit isomerisiert dann das 3*Z*-Dienamin zum thermodynamisch stabileren 3*E*-Dienamin, wodurch das *E:Z*-Verhältnis linear ansteigt (rechtes, unteres Diagramm). Diese Isomerisierung könnte erklären, warum mit dem Organokatalysator **18** auch bei racemischem Startmaterial (**49**) eine hohe *E:Z*-Selektivität beobachtet wird. Sie dürfte demzufolge bei dem Organokatalysator **56** nicht oder weniger ausgeprägt auftreten. In zwei Vergleichsexperimenten wurde der Organokatalysator **18** durch **56** ersetzt, um dieser Frage nachzugehen (Abbildung 22).

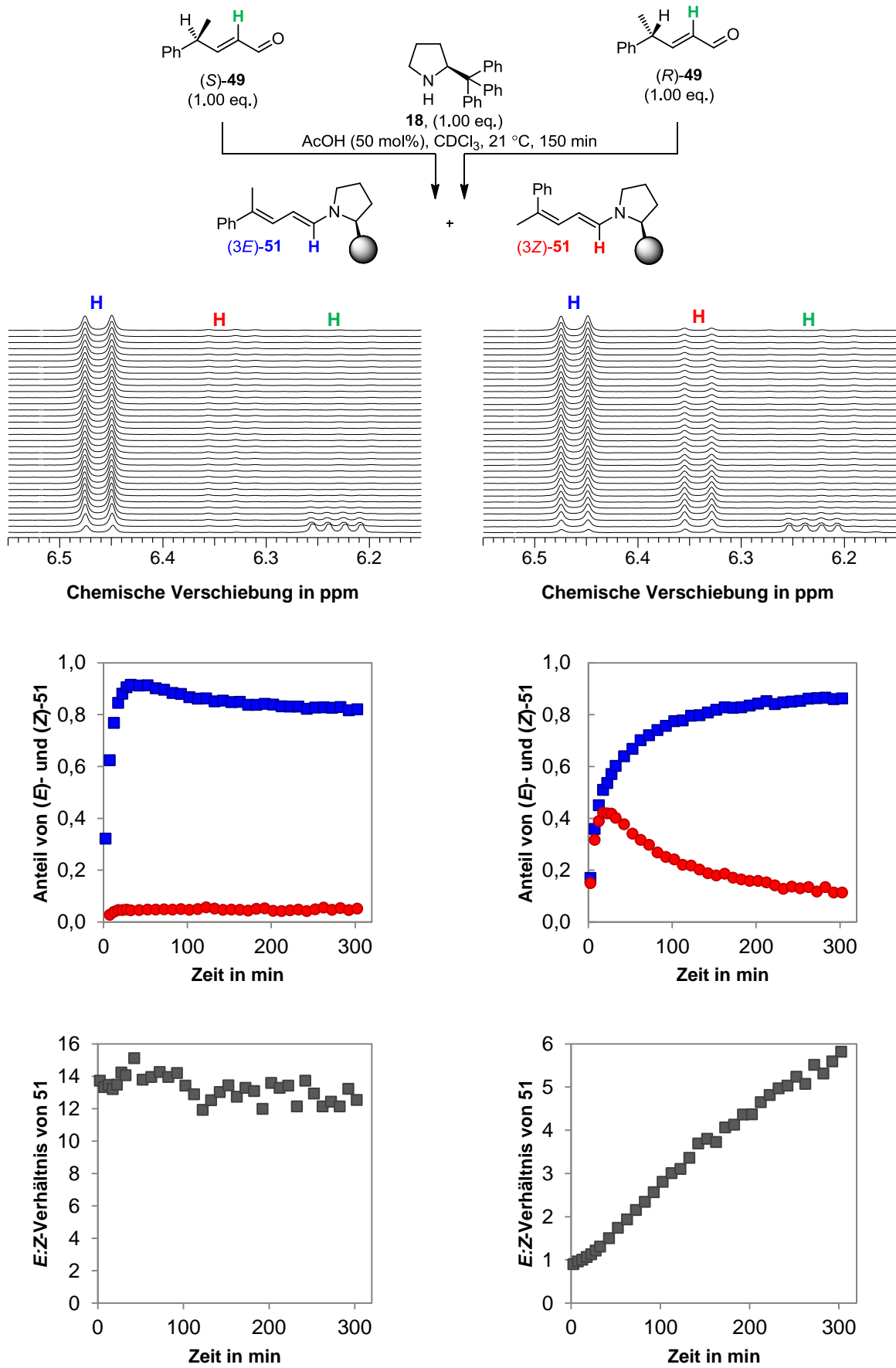


Abbildung 21: Zeitaufgelöste NMR Analyse der Dienaminbildung von (S)- und (R)-49 mit 18.

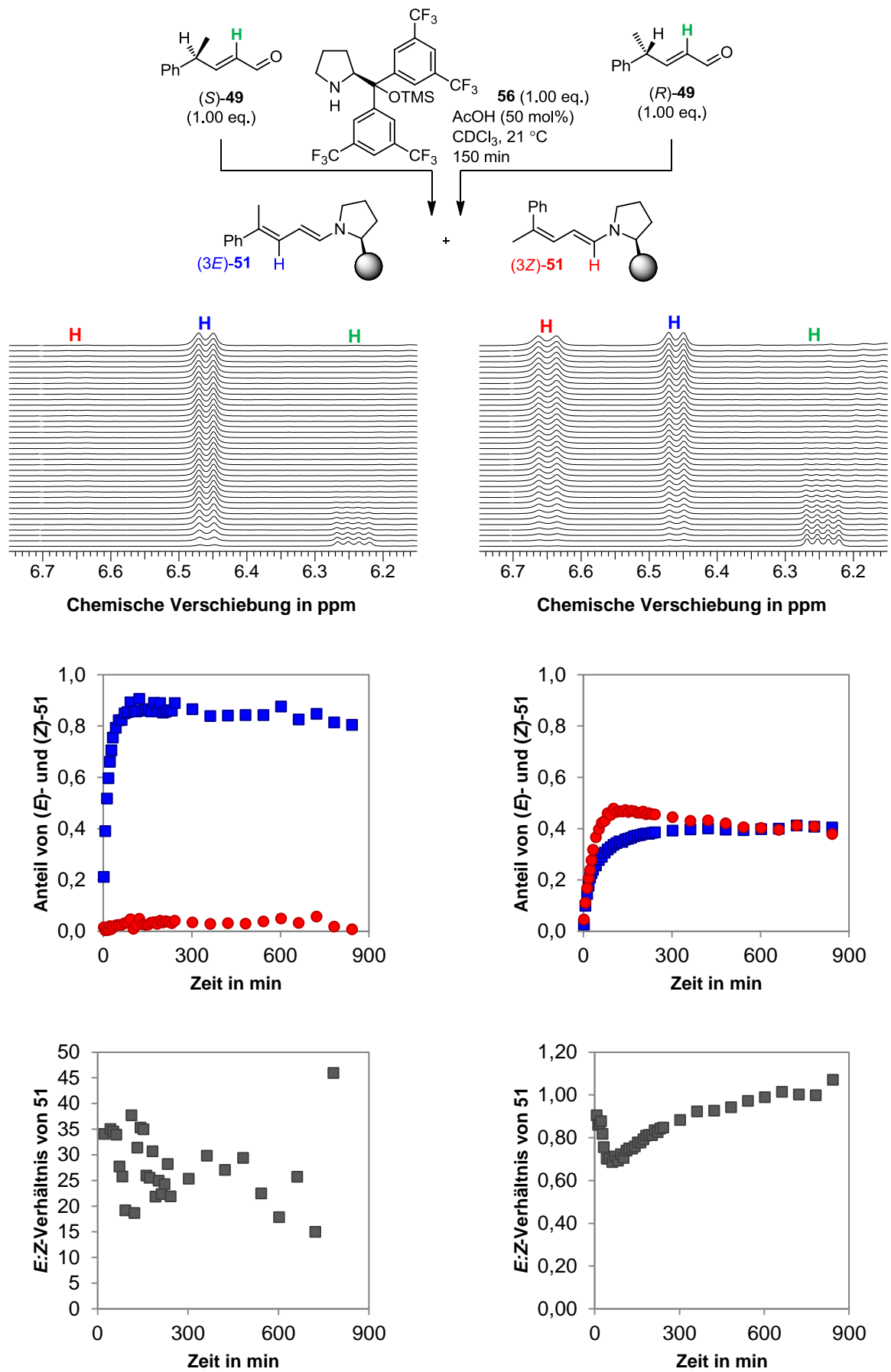


Abbildung 22: Zeitaufgelöste NMR Analyse der Dienaminbildung von (S)- und (R)-49 mit 56.

Auch in diesem Experiment bildet der Organokatalysator mit (*S*)-**49** das *matched-Paar* (linke NMR-Spektren und linkes, oberes Diagramm). Die *E:Z*-Selektivität der Dienaminbildung konnte durch die Verwendung von enantiomerenreinem (*R*)-**49** im Vergleich zum Versuch mit racemischem Startmaterial (*E:Z* = 2:1) deutlich auf 15:1 – 40:1 gesteigert werden (die Werte schwanken stark weil, der Divisor sehr klein ist) (linkes, unteres Diagramm).

Bei dem *mismatched-Paar* aus dem Organokatalysator **56** und (*R*)-**49** verläuft die Dienaminbildung deutlich langsamer (rechte NMR Spektren). Anders als bei **18** kommt es hier nicht zu einer schnellen Isomerisierung vom 3*Z*-Dienamin zum 3*E*-Dienamin (rechtes, oberes Diagramm), so dass sich ein nahezu konstantes *E:Z*-Verhältnis von 1:1 einstellt (rechtes, unteres Diagramm). Bemerkenswerterweise und anders als bei **18** ist der Anteil vom 3*Z*-Dienamin zu Beginn des Experiments größer als der des 3*E*-Dienamins.

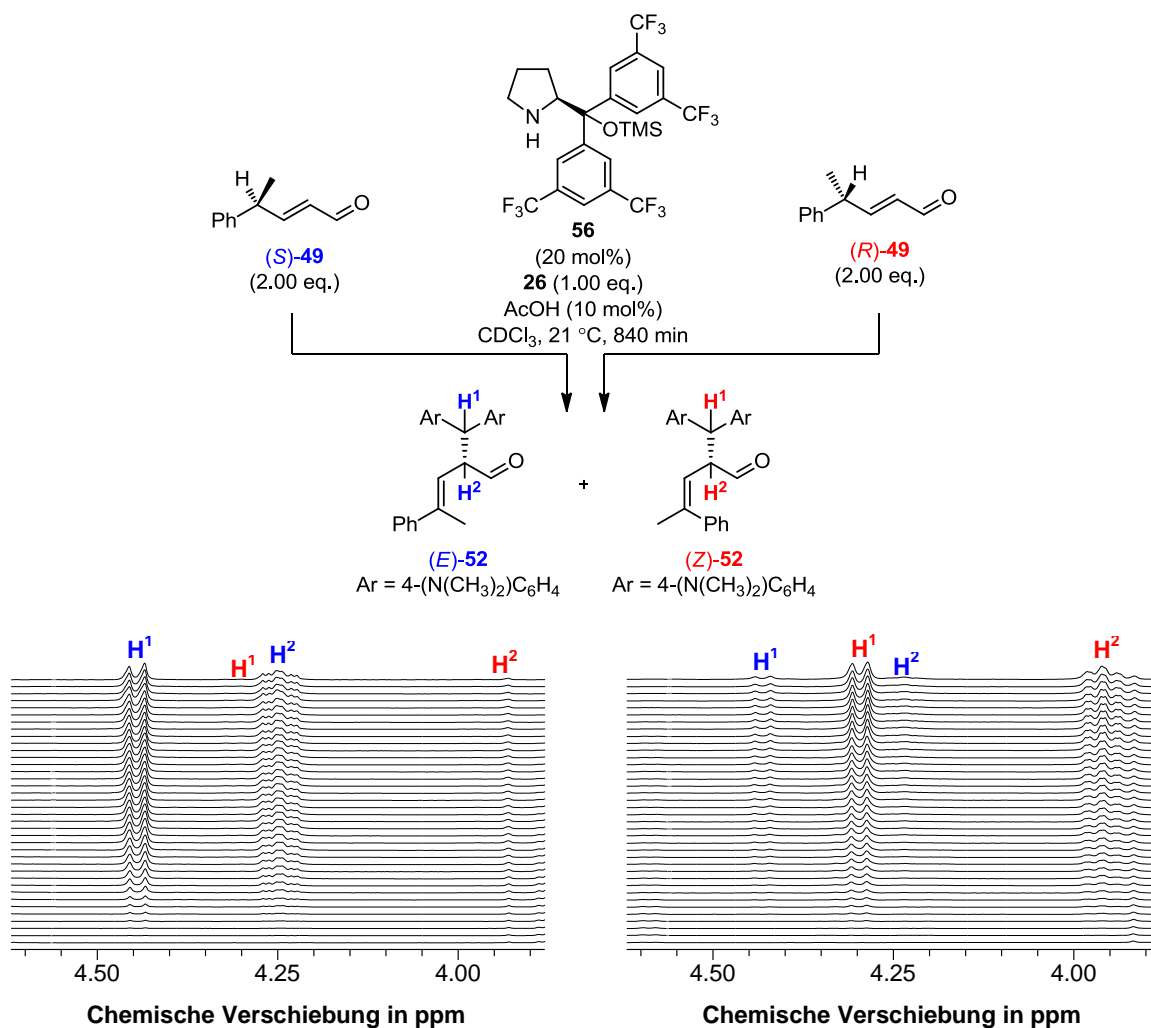
4.6.6 Optimierung der *E:Z* Selektivität in der α -Alkylierung

Die Ergebnisse des vorangegangenen Kapitels für die Dienaminbildung sollen nun genutzt werden, um die Diastereoselektivität der Gesamtreaktion (α -Alkylierung) zu steuern. Die Idee beruht darauf, die *E:Z*-Selektivität der Reaktion durch die absolute Konfiguration des Edukts **49** zu lenken. Dies gelang bereits für die Dienaminbildung. Basierend auf dem zuvor erkannten Zusammenhang zwischen dem *E:Z*-Verhältnis des Dienamins und dem *E:Z*-Verhältnis des Produkts erscheint die Idee vielversprechend.

Für das *matched-Paar* wird demzufolge wegen der hohen Diastereoselektivität in der Dienaminbildung eine hohe *E:Z*-Selektivität in der Reaktion erwartet.

Bei dem *mismatched-Paar* überwiegt mit dem Organokatalysator **56** zunächst der Anteil des 3*Z*-Dienamins. Sollte die α -Alkylierung in Relation zur Dienaminbildung schnell sein, könnte es gelingen, das thermodynamisch ungünstigere *Z*-Produkt (**Z-52**) zu erhalten.

In zwei zeitaufgelösten NMR-Experimenten wurden die enantiomerenreinen Edukte (*S*)-**49** und (*R*)-**49** in der α -Alkylierung untersucht (Abbildung 23).



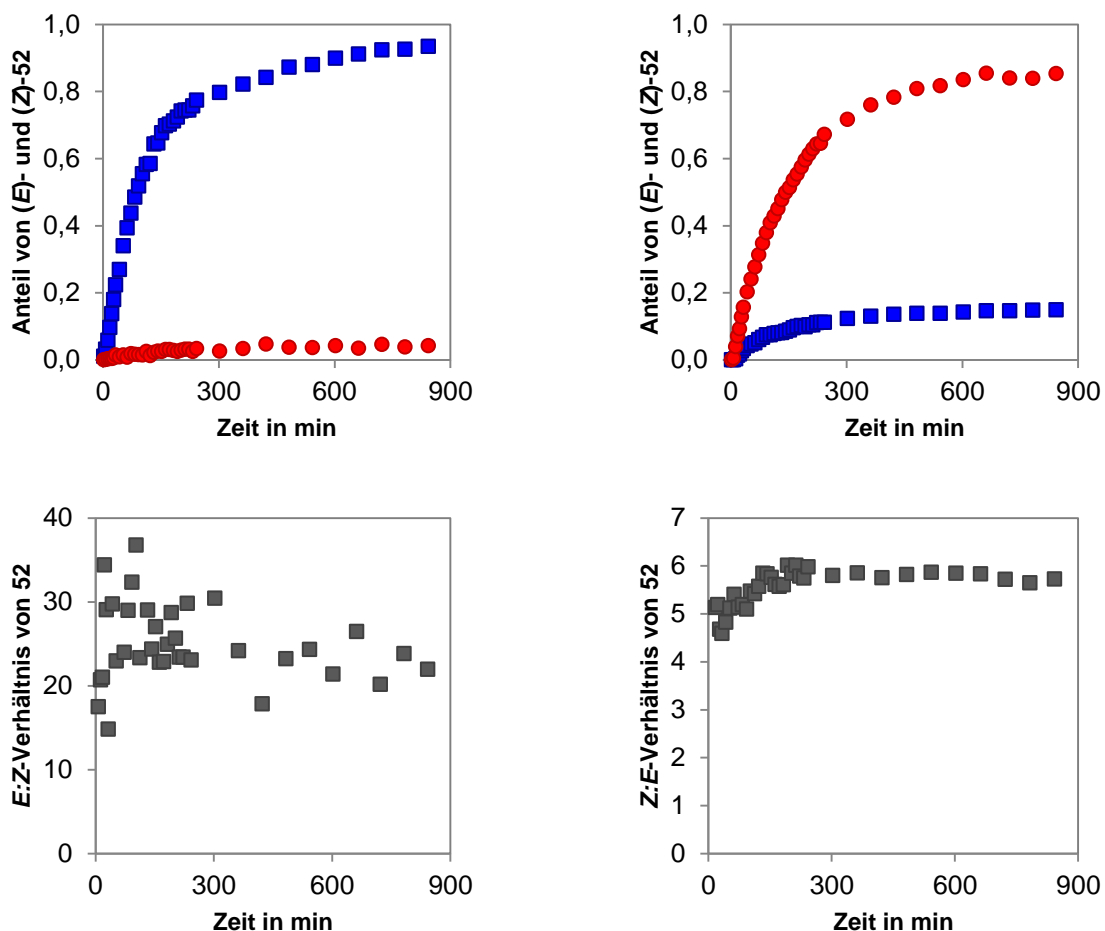


Abbildung 23: Zeitaufgelöste NMR Analyse der α -Alkylierung von (S)- und (R)-49 mit 56. Links: Ergebnisse für die Reaktion von (S)-49. Rechts: Ergebnisse für die Reaktion von (R)-49. Oben: NMR Spektren der Reaktion (Zeitverlauf von unten nach oben). Mitte: Anteil von (E)- und (Z)-52 im Verlauf der Zeit. Unten: E:Z-Verhältnis bzw. Z:E-Verhältnis von 52 im Verlauf der Zeit.

Wie aus dem Experiment der Dienaminbildung antizipiert, konnte für das *matched-Paar* die Diastereoselektivität der α -Alkylierung unter Verwendung des Organokatalysators **56** optimiert werden (linke NMR-Spektren und linkes, oberes Diagramm). Wird racemisches Startmaterial verwendet, wurde eine E:Z-Selektivität der Reaktion von 4:1 bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erreicht (Kapitel 3). Durch die Verwendung des enantiomerenreinen (S)-**49** konnte die E:Z-Selektivität auf ca. 25:1 bei RT gesteigert werden (linkes, unteres Diagramm). Das zu Beginn dieses Kapitels gesteckte Ziel, die E:Z-Selektivität mit dem Organokatalysator **56** zu steigern, ist damit erreicht.

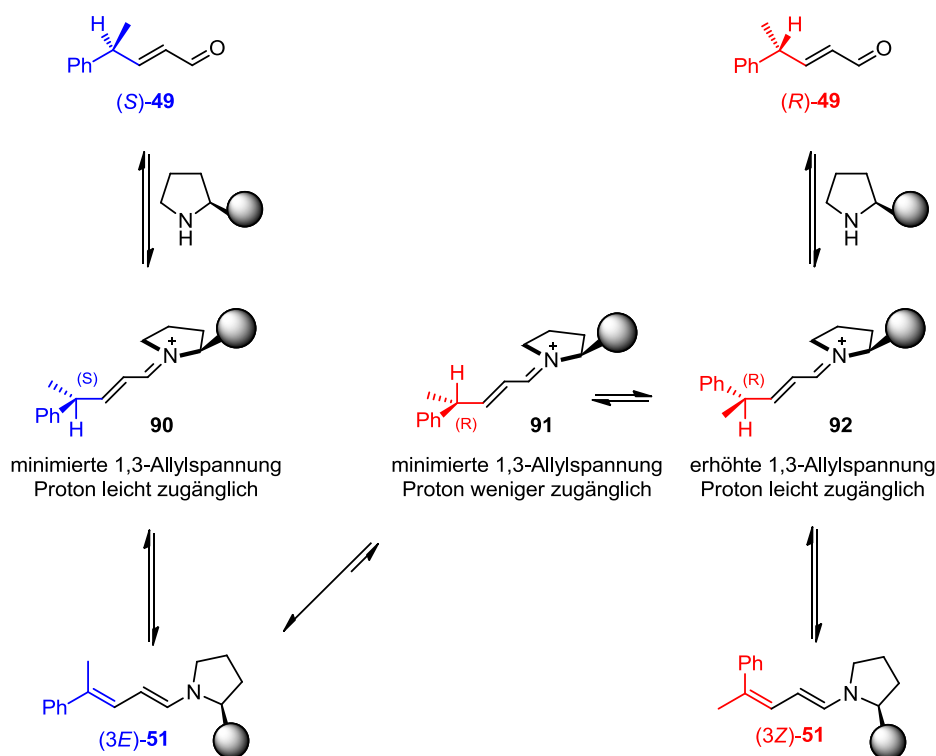
Darüber hinaus konnte durch die Verwendung von (R)-**49** eine hohe Selektivität zugunsten des thermodynamisch ungünstigeren Z-Produkts erreicht werden. Dieses trat bislang nur als Nebenprodukt auf. Es wird mit einer guten E:Z-Selektivität von 6:1 erhalten (rechte NMR Spektren und Diagramme). Diese hohe Selektivität deutet darauf hin, dass die Alkylierung im Vergleich zur Gleichgewichtseinstellung zwischen den

Dienaminen schnell verläuft, so dass es bereits dann zur Reaktion kommt, wenn der Anteil des *Z*-Dienamins noch überwiegt.

Es ist also möglich durch die Konfiguration eines Chiralitätszentrums (Edukt) die Konfiguration einer Doppelbindung (Produkt) zu steuern. Der mechanistische Zusammenhang soll im Folgenden diskutiert werden.

4.6.7 Asymmetrische Deprotonierung bei der Dienaminbildung

Die in den vorangegangenen Kapiteln erzielten Ergebnisse können durch ein Modell erläutert werden, das auf einer asymmetrischen Deprotonierung bei der Dienaminbildung beruht. Dieses Modell erklärt, warum aus dem (*S*)-**49** das *E*-Dienamin gebildet wird und warum hier die Dienaminbildung im Vergleich zu (*R*)-**49** bevorzugt ist. Darüber hinaus erklärt es die unterschiedlichen *E:Z*-Selektivitäten der Organokatalysatoren **18** und **56** (Schema 22).



Schema 22: Einfluss der absoluten Konfiguration von 49 auf die Doppelbindungskonfiguration von 51.

Bei dem *matched-Paar* entsteht durch die Kondensation des Organokatalysators mit dem α,β -ungesättigten Aldehyd (*S*)-**49** ein Iminiumion, dessen genaue räumliche Struktur unbekannt ist. Die bekannten Literaturbeispiele für ähnliche Systeme weisen die hier für **90** gezeigte *E,s-trans,E*-Stereochemie auf. In ihr ist durch die *E*-Konfiguration der C1-Doppelbindung die sterische Wechselwirkung mit dem voluminösen Rest des

Organokatalysators minimiert, während die *E*-Konfiguration der Doppelbindung an C2 den Abstand zwischen C1 und C4 maximiert. Die *s-trans* Konformation der C1-C2-Bindung gewährleistet die Konjugation des π -Systems und verhindert eine repulsive Wechselwirkung zwischen C3 und dem Pyrrolidinring im Vergleich zur *s-cis* Konformation.

Die durch die *E,s-trans,E*-Geometrie erzeugte Ebene wird oben durch den sterisch anspruchsvollen Rest des Katalysators abgeschirmt. Im gezeigten Rotamer der C3-C4-Bindung steht das C4-Proton in **90** periplanar zu den p-Orbitalen der C2-C3-Doppelbindung. Durch seine Abstraktion wird die *3E*-Doppelbindung erhalten, wie experimentell vorgefunden. Dabei befindet sich das Proton unterhalb der erzeugten Ebene. Es ist leicht zugänglich, weil dieser Halbraum nicht durch den voluminösen Rest des Organokatalysators beeinflusst wird und kann deshalb schnell abstrahiert werden. Die Dienaminbildung verläuft nach diesem Modell über eine asymmetrische Deprotonierung.

Bei dem *mismatched-Paar* entsteht mit dem α,β -ungesättigten Aldehyd (*R*)-**49** ein Iminiumion, das sich durch seine absolute Konfiguration an C4 von **90** unterscheidet. Von den möglichen Rotameren um die C3-C4-Bindung sollen die gezeigten **92** und **91** genauer betrachtet werden. Bei **92** befindet sich das Proton im vom Organokatalysatorrest entgegengesetzten Halbraum. Es sollte dementsprechend leicht zugänglich sein. Allerdings weist dieses Rotamer wegen der Nähe der Ph-Gruppe zum C2-Proton eine erhöhte 1,3-Allylspannung an der C2-C3-Doppelbindung auf, die im Dienamin und im Produkt erhalten bleibt. Sie ist zwar im Rotamer **91** minimiert, hier allerdings weist das zu abstrahierende Proton in den Halbraum des voluminösen Katalysatorrestes, so dass seine Deprotonierung erschwert wird. Somit ist für das *mismatched-Paar* eine geringere *E:Z*-Selektivität zu erwarten. Dies konnte experimentell bestätigt werden.

An dieser Stelle wird die Effektivität bedeutsam, mit der der Organokatalysator den oberen Halbraum abschirmt. Als qualitatives Maß hierfür könnten die in der Reaktion erlangten Enantioselektivitäten verwendet werden. Diese beruhen nach den bisherigen Modellvorstellungen auf der sterischen Abschirmung des Katalysators. Demzufolge sollte **56** den oberen Halbraum effektiver abschirmen als **18**. Dies würde bedeuten, dass bei **56** im *mismatched-Paar* über **92** bevorzugt das *3Z*-Dienamin gebildet würde, das dann zum *Z*-Produkt führt. Im Experiment wurde das *Z*-Produkt (*Z*)-**52** mit einer Diastereoselektivität von 6:1 erhalten. Im Falle des sterisch nicht so anspruchsvollen Organokatalysators **18** wäre bei dem *mismatched-Paar* über **91** eine Deprotonierung aus dem „Katalysatorhalbraum“ denkbar, die dann zum thermodynamisch stabileren (*3E*)-**51** führen würde. Außerdem sollte eine Isomerisierung von (*3Z*)-**51** zu (*3E*)-**51** möglich sein.

Eine solche Isomerisierung wird im NMR-Experiment zur Dienaminbildung mit (*R*)-**49** beobachtet.

Damit kann das vorgeschlagene Mechanismusmodell sowohl die Bildung des 3*E*-Dienamins aus (*S*)-**49** (*matched-Paar*) als auch die Unterschiede zwischen den beiden Organokatalysatoren **18** und **56** bei der Dienaminbildung mit (*R*)-**49** (*mismatched-Paar*) erklären.

4.7 Zusammenfassung

Die über ein Dienamin-Intermediat verlaufende α -Alkylierung von **49** ist ein Beispiel für eine kooperative Katalyse aus Organokatalysator und Säure. Deren Einfluss auf die Reaktion wurde durch zeitaufgelöste NMR- und HPLC-Experimente detailliert untersucht.

Dabei wurde eine reversible Umwandlung des Alkohols **26** in den symmetrischen Ether **81** festgestellt, die durch Säuren beschleunigt werden kann. Der Ether nimmt selbst an der Alkylierung teil oder setzt den Alkohol **26** bzw. dessen Kation frei, die dann an der Reaktion teilnehmen.

Bei der Reaktion tritt eine kinetische Racematspaltung auf, deren Selektivität von dem Organokatalysator und der Säure abhängen und die ohne Säure ein Maximum erreicht. Es konnte experimentell ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem *E:Z*-Verhältnis des Dienamins und des α -alkylierten Produktes hergestellt werden.

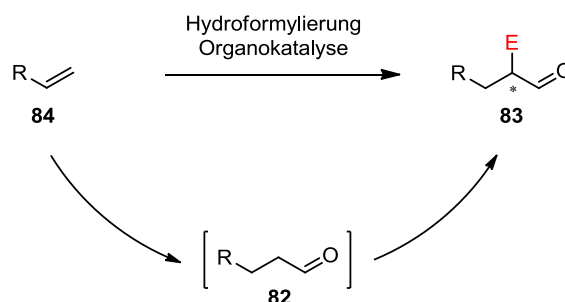
Aus dieser Beobachtung und der Kenntnis über die kinetische Racematspaltung entstand die Idee, das *E:Z*-Verhältnis des Dienamins und des Produktes durch die Verwendung von enantiomerenreinem Startmaterial **49** zu steuern. Für das *matched-Paar* kann so das Produkt-*E:Z*-Verhältnis von 4:1 bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf 25:1 bei RT gesteigert werden, bei dem *mismatched-Paar* kann die Diastereoselektivität auf 1:6 umgekehrt werden. Damit gelingt es, die Konfiguration einer Doppelbindung durch die Konfiguration eines Chiralitätszentrums zu steuern.

Basierend auf den Experimenten konnte ein Modell für die Deprotonierung des Iminiumions entwickelt werden, dass die *E:Z*-Selektivität der Dienamindoppelbindung an C3 in Abhängigkeit vom verwendeten Organokatalysator erklärt und auf einer asymmetrischen Deprotonierung basiert.

ORTHOGONALE TANDEMKATALYSE

5.1 Fragestellung

Dieses Kapitel behandelt die Entwicklung einer neuen, orthogonalen Tandemkatalyse, die eine asymmetrische, organokatalysierte α -Alkylierung mit einer Hydroformylierung kombiniert (Schema 23). Das synthetische Potential dieser Reaktion soll erforscht werden, um Grundlagen für die industrielle Anwendung solcher und ähnlicher Prozesse zu legen.



Schema 23: Orthogonale Tandemkatalyse aus Hydroformylierung und asymmetrischer, organokatalytischer α -Alkylierung.

Dieses Projekt wurde in Kooperation mit dem Arbeitskreis *Behr* durchgeführt.^[48]

5.2 Relevanz

Chemische Reaktionen müssen „grüner“ und nachhaltiger werden.^[3] Katalytische Prozesse spielen hierbei eine zentrale Rolle, weil der Katalysator per Definition nicht verbraucht wird und dadurch für weitere Reaktionen bereit steht.^[4] Diese ohnehin effiziente Prozessführung kann perfektioniert werden, wenn mehrere katalytische Systeme gekoppelt werden; z. B. in einer *Orthogonalen Tandemkatalyse*.^[49]

Die Vorteile liegen auf der Hand: Sämtliche Lösungsmittel, Edukte, Substrate und Katalysatoren für *alle* Reaktionen sind von Beginn an im Reaktor. Aufwendige Reinigungsschritte von Zwischenprodukten werden vermieden, Zeit- und Arbeitsaufwand eines Prozesses minimiert und die Sicherheit erhöht. Dies verringert Kosten, schont Ressourcen und vermeidet Abfälle.^[50]

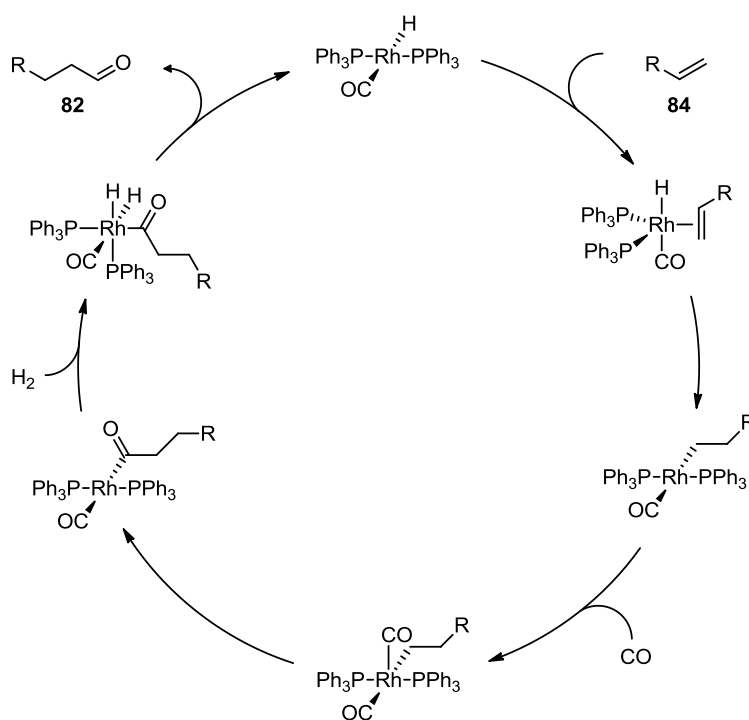
Eine orthogonale Tandemkatalyse erscheint besonders dann attraktiv, wenn es gelingt den bedeutendsten homogen-katalysierten Industrieprozess mit den neuartigen Möglichkeiten zu kombinieren, die ein junges und dynamisches Forschungsgebiet wie die Organokatalyse bietet.

Auf den vorangegangenen Überlegungen beruht die Idee, eine metallkatalysierte Hydroformylierung mit einer organokatalytischen, enantioselektiven α -Alkylierung zu kombinieren.

5.3 Stand der Forschung

Die Hydroformylierung von Olefinen ist einer der wichtigsten, homogen-katalysierten industriellen Prozesse.^[49] Sie wurde im Jahre 1938 von *Roelen* (Ruhchemie AG) patentiert und erstmals für die Cobalt-katalysierte Synthese von Propionaldehyd aus Ethen verwendet.^[51] Die Jahresproduktion dieses Prozesses beträgt ca. 7×10^6 t/a.^[52] 30 Jahre nach *Roelen* entwickelte *Wilkinson* eine Rh-basierte Variante der Hydroformylierung, die heute überwiegend genutzt wird.^[53]

Bei der Hydroformylierung können zwei regioisomere Produkte entstehen. Die Regiodifferenzierung erfolgt bei der Insertion des präkoordinierten Olefins in die Rh-H Bindung und kann (sterisch) durch voluminöse Liganden zugunsten des *anti*-Markovnikov-Produktes verstärkt werden.

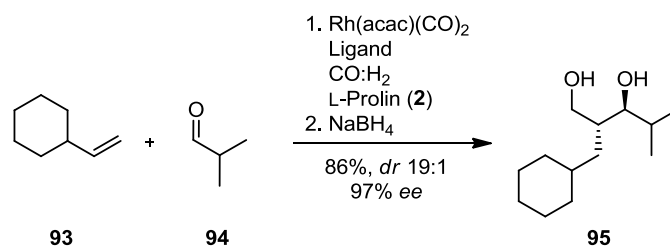


Schema 24: Katalysezyklus der Rh-katalysierten Hydroformylierung.

Neben einigen literaturbekannten Kombinationen aus Metall- und Organokatalyse,^[54] sind bislang nur wenige Beispiele bekannt, in denen eine organokatalytische Reaktion mit einer Hydroformylierung als orthogonale Tandemreaktion durchgeführt wurde. Erste Arbeiten hierzu stammen von *Breit* und *Eilbracht* aus dem Jahre 2007.^[55]

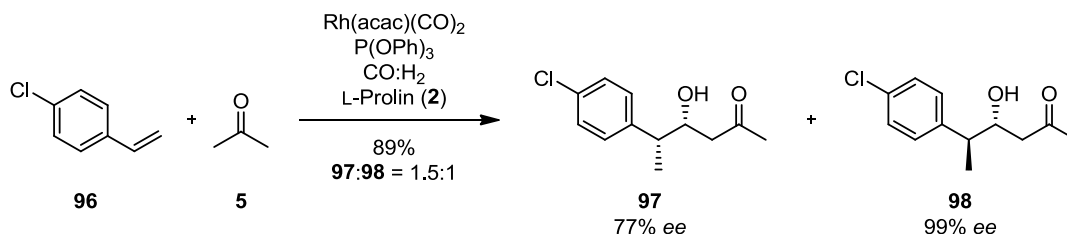
In *Breits* Arbeiten wird zunächst der Donoraldehyd aus den entsprechenden Olefinvorläufern synthetisiert, bevor dieser Prolin-katalysiert mit α -substituierten Akzeptoraldehyden reagiert (Schema 25).^[55a] Zur Vermeidung von Selbstaldolprodukten muss eine Akkumulation des *in situ* erzeugten Aldehyds durch ein gut abgestimmtes

Katalysatorenverhältnis verhindert werden. Eine anschließende Reduktion verhindert die Epimerisierung der α -chiralen Aldehyde.



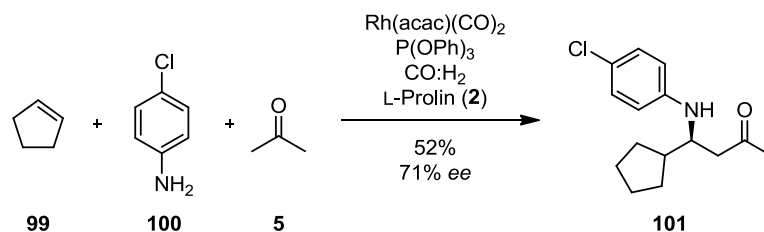
Schema 25: Tandemkatalysierte Aldoladdition nach *Breit*.^[55a]

Eilbracht gelang eine organokatalytische Aldoladdition mit Aceton als Donorcarbonylverbindung (Schema 26).^[55b] Die Akzeptoraldehyde werden *in situ* unter Hydroformylierungsbedingungen aus Styrolderivaten oder cyclischen Olefinen generiert. Die entsprechenden β -Hydroxycarbonylverbindungen konnten mit hohen Ausbeuten von bis zu 89% und nahezu enantiomerenrein erhalten werden. Neben einem modifizierten Rh-Precursor für die Hydroformylierung wurde Prolin als Organokatalysator verwendet. Die Bildung von Produktdiastereomeren ist auf die Verwendung eines achiralen Hydroformylierungskatalysators zurückzuführen.

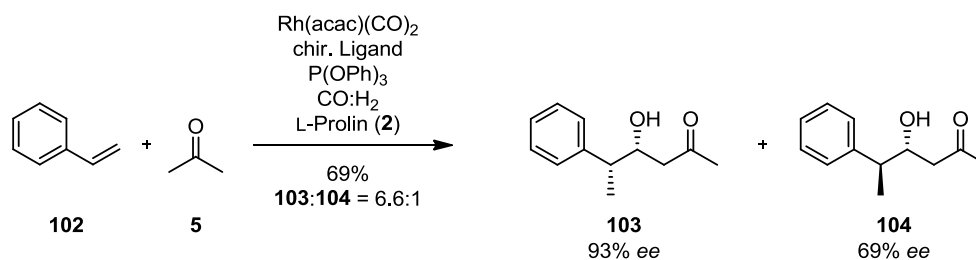


Schema 26: Tandemkatalysierte Aldoladdition nach *Eilbracht*.^[55b]

In den Folgejahren konnte *Eilbracht* das Konzept der orthogonalen Tandemreaktion aus Hydroformylierung und Organokatalyse auf eine organokatalytische Mannichreaktion^[56] ausweiten (Schema 27) und die Diastereoselektivität seiner Aldoladdition^[57] durch einen chiralen Hydroformylierungskatalysator verbessern (Schema 28).



Schema 27: Tandemkatalysierte Mannichreaktion nach *Eilbracht*.^[56]



Schema 28: Verbesserte tandemkatalysierte Aldoladdition nach Eilbracht.^[57]

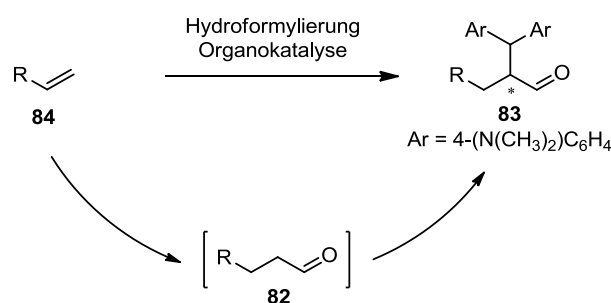
Seit dem ist nur eine weitere orthogonale Tandemkatalyse aus Hydroformylierung und Organokatalyse von *Breit* aus dem Jahr 2010 literaturbekannt, in der er eine C3-Homologisierung durch eine (organokatalytische) decarboxylative Knoevenagelreaktion realisiert.^[58]

5.4 Forschungslücke

Zum Zeitpunkt der durchgeführten Arbeiten waren keine orthogonalen Tandemreaktionen bekannt, die eine Hydroformylierung mit einer organokatalytischen $\text{S}_{\text{N}}1$ -Alkylierung verbinden.

5.5 Methode

Die Forschungslücke sollte mit einer Modellreaktion geschlossen werden, in der einfache, aktive Alkene und ein Kationenprecursor als Elektrophil unter Hydroformylierungs-/Organokatalysebedingungen eingesetzt wurden (Schema 29). Die Reaktionen wurden in einem Multiplexreaktor bei Temperaturen von 50 – 100 °C und einem Synthesegasdruck von 30 – 40 bar durchgeführt.



Schema 29: Orthogonale Tandemkatalyse aus Hydroformylierung und asymmetrischer, organokatalytischer α -Alkylierung.

5.6 Ergebnisse und Diskussion

Als Substrate für die Optimierungsarbeiten zur orthogonalen Tandemkatalyse wurden das aktive, endständige Olefin 1-Hexen (**105**) und der Alkohol **26** als Elektrophilprecursor verwendet (Tabelle 7). Die Reaktion wurde schrittweise optimiert und dazu in einen Hydroformylierungs- und einen organokatalytischen Teilschritt unterteilt. Im Hydroformylierungsteilschritt wurde zunächst die Ausbeute optimiert, im organokatalytischen Teilschritt (Organokatalysator- und Säurescreening) wurden dann Ausbeute und Enantioselektivität der Reaktion verbessert.

Ausgangspunkt für die orthogonale Tandemkatalyse waren Hydroformylierungsbedingungen für 1-Hexen (**105**), die im Arbeitskreis *Behr* bereits etabliert waren. Die Konditionen für den organokatalytischen Teilschritt waren im Arbeitskreis *Christmann* bekannt (Eintrag 1).^[6,28]

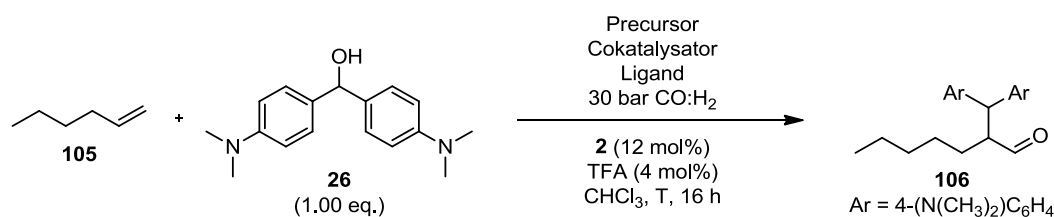
5.6.1 Optimierung des Hydroformylierungsteilschritts

In einem vorab durchgeführten Lösungsmittelscreening (DMF, THF, MeCN, Toluol und CHCl₃) war CHCl₃ das einzige Lösungsmittel, in dem das Produkt **106** erhalten werden konnte (Tabelle 7, Eintrag 1).

Als Precursor für die Hydroformylierung zeigte das Dimer [RhC₇H₁₅CO₂]₂ (**111**) die höchste Aktivität im Test (vgl. Eintrag 2) und wurde nacheinander mit verschiedenen Cokatalysatoren und Liganden kombiniert. Eine Auswahl aus diesen Optimierungsversuchen ist in der obigen Tabelle angegeben.

Der effektivste Cokatalysator war Ru(C₅H₅)₂ (**113**) (vgl. Eintrag 3 und 4), der interessanterweise nicht nur die Produktausbeute, sondern auch den Umsatz *beider* Edukte verbesserte: Der 1-Hexenumsatz wurde von 85% (ohne Cokatalysator) auf 100% (mit Cokatalysator **113**) erhöht und der Alkoholumsatz stieg von 3% auf 57%. Der Cokatalysator nimmt also Einfluss auf die Hydroformylierung *und* den organokatalytischen Teilschritt der Tandemreaktion.^[59]

Tabelle 7: Hydroformylierungsscreening.



Eintrag ^[a]	Prec.	Cokat.	Ligand	105:26	mol% TFA	T [°C]	Ausb. [%] ^[b]
1	111	-	-	1:1	4	100	4
2	112	-	-	1:1	4	100	3
3 ^[c]	111	113	-	1:1	4	100	32
4 ^[c]	111	114	-	1:1	4	100	16
5 ^[d]	111	113	-	1:1	4	100	18
6 ^[e]	111	-	107	1:1	4	100	21
7 ^[e]	111	-	108	1:1	4	100	17
8 ^[d]	111	113	107	1:1	4	100	33
9 ^[d,f]	111	113	107	1:1	24	100	14
10 ^[d,g]	111	113	107	2.4:1	4	100	45
11 ^[d,h]	111	113	107	3.5:1	4	100	66
12 ^[d,i]	111	113	107	4.7:1	4	100	89
13 ^[d,i,j]	111	113	107	4.7:1	4	75	75
14 ^[d,i,k]	111	113	107	4.7:1	4	50	81

[a] Reaktionsbedingungen: Alken **105** (1.00 eq., 1.27 mmol), Alkohol **26** (1.00 eq., 1.27 mmol), Organokatalysator **2** (12 mol%, 0.15 mmol), TFA (4 mol%, 0.05 mmol), Precursor (1 mol%, 0.013 mmol), CHCl₃ (5.0 mL, 0.26 M), 30 bar CO:H₂ (1:1), 100 °C, 16 h. Precursor:Ligand = 1:1. 111: [Rh(C₇H₁₅CO₂)₂]₂, 112: Rh(CO)₂acac; 113: Ru(C₅H₅)₂, 114: [(C₃H₅)PdCl]₂, 107: DPPB; 108: DPEphos. [b] Ausbeute bestimmt durch GC Messung. [c] 0.4 mol% des Cokatalysators eingesetzt. [d] 1 mol% des Cokatalysators eingesetzt. [e] Precursor:Ligand = 1:2. [f] 24 mol% TFA verwendet. [g] 3.00 mmol **105** eingesetzt. [h] 4.50 mmol **105** eingesetzt. [i] 6.00 mmol **105** eingesetzt. [j] Reaktion bei 75 °C durchgeführt. [k] Reaktion bei 50 °C durchgeführt.

Durch Modifizierung des Precursors **111** mit bidentaten Liganden (Abbildung 24) wie DPPB (**107**) (Eintrag 6) und DPEPHOS (**108**) (Eintrag 7) konnte die Ausbeute verglichen mit Eintrag 1 oder mit bidentaten Liganden großer Bindungswinkeln wie BIPHEPHOS und XANTHPHOS (nicht in der Tabelle) erhöht werden.

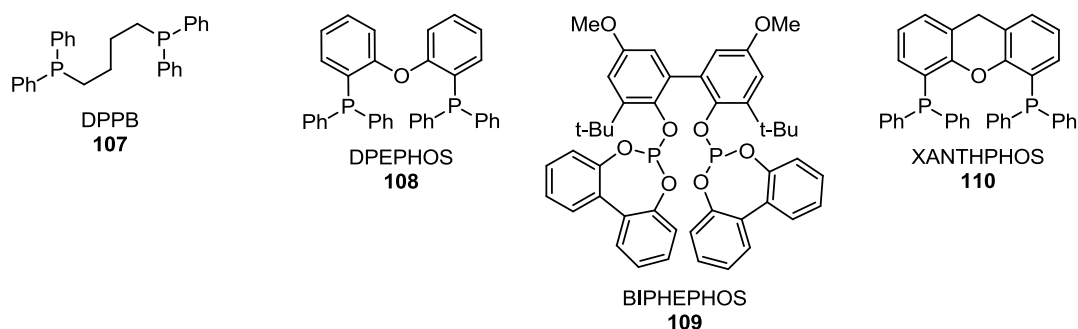


Abbildung 24: Die im Screening verwendeten Liganden.

Mit der Kombination aus Precursor **111**, Cokatalysator **113** und Ligand **107** konnten erste, gute Ergebnisse erzielt werden (Eintrag 8).

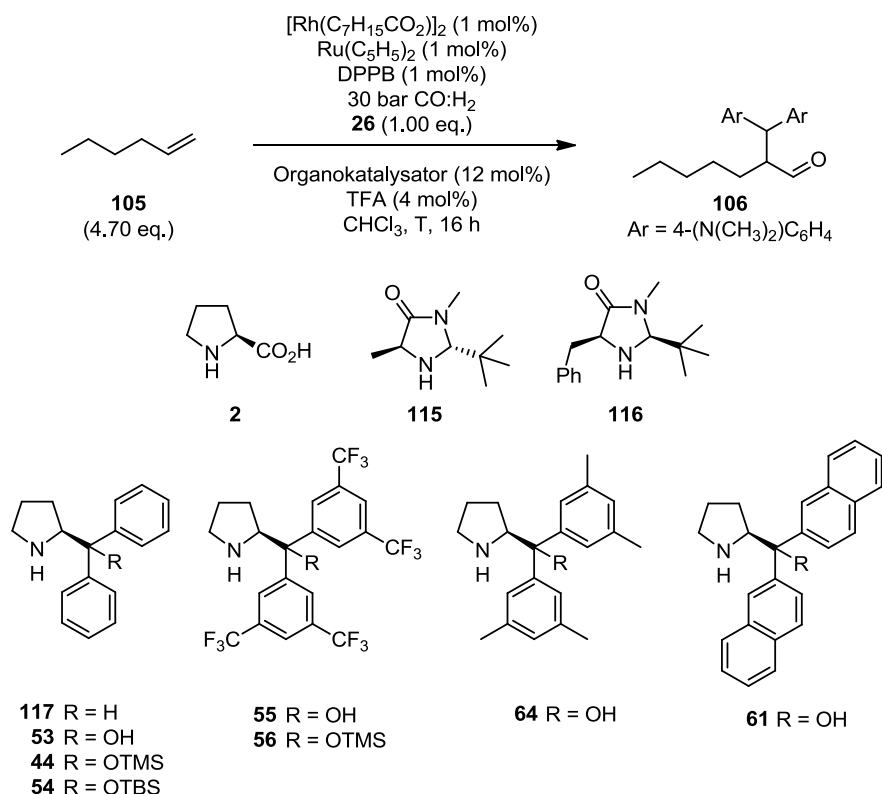
Während mehr Säure den Umsatz von 1-Hexen verringerte und zu geringeren Ausbeuten führte (Eintrag 9), wirkte sich ein höherer Anteil von **105** positiv auf die Reaktion aus (Eintrag 10 – 12) und führt zu Ausbeuten von 89% in der orthogonalen Tandemkatalyse.

Die Temperatur konnte im Rahmen der Optimierungsarbeiten um 50 °C gesenkt werden, wobei die Ausbeute geringfügig auf 81% sank (Eintrag 13 und 14). Für die Optimierung des organokatalytischen Teilschritts wurde unter den Bedingungen aus Eintrag 14 weitergearbeitet.

5.6.2 Optimierung des organokatalytischen Teilschritts

Im Organokatalysatorscreening (Tabelle 8) wurden kommerziell erhältliche, sekundäre Aminokatalysatoren unter den optimierten Bedingungen aus Tabelle 7 hinsichtlich Ausbeute und Enantioselektivität getestet. Diese Katalysatorart konnte von unserem Arbeitskreis bereits in der α -Alkylierung etabliert werden.^[6]

Tabelle 8: Organokatalysatorscreening.



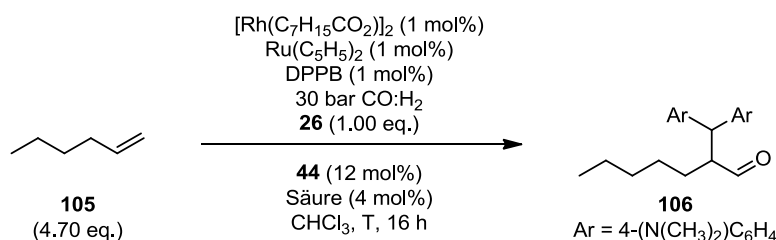
Eintrag ^[a]	Organokatalysator	Säure	T [°C]	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1	2	TFA	50	81	7
2	53	TFA	50	20	13
3	55	TFA	50	52	23
4	61	TFA	50	46	9
5	64	TFA	50	24	8
6	115	TFA	50	43	8
7	116	TFA	50	65	27
8	117	TFA	50	61	47
9	44	TFA	50	64	78
10	54	TFA	50	27	72
11	56	TFA	50	26	22

[a] Reaktionsbedingungen: Alken **105** (4.70 eq., 6.00 mmol), Alkohol **26** (1.00 eq., 1.27 mmol), Organokatalysator (12 mol%, 0.15 mmol), TFA (12 mol%, 0.15 mmol), $[\text{Rh}(\text{C}_7\text{H}_{15}\text{CO}_2)_2]$ (**111**) (1 mol%, 0.013 mmol), $\text{Ru}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$ (**113**) (1 mol%, 0.013 mmol), DPPB (**107**) (1 mol%, 0.013 mmol), CHCl_3 (5.0 mL, 0.26 M), 30 bar $\text{CO}:\text{H}_2$ (1:1), 50 °C, 16 h.
 [b] Ausbeute bestimmt durch GC Messung. [c] Enantiomerenüberschuss bestimmt durch HPLC Messung.

Der in Tabelle 7 verwendete Organokatalysator Prolin erlangte sehr hohe Ausbeuten, aber nahezu keine Enantioselektivität (7% ee) in der orthogonalen Tandemkatalyse (Eintrag 1). Auch unter Verwendung von Diarylprolinolderivaten (Eintrag 2 – 5) konnten nur mäßige Enantiomerenüberschüsse (8 – 23% ee) beobachtet werden. Interessanterweise erweisen sich *MacMillans* Oxazolidinon-Katalysatoren^[60]

(Eintrag 6 und 7) unter Tandembedingungen ebenfalls als wenig selektiv (8 und 23% ee), obwohl *Cozzi* in seinen Arbeiten hiermit die besten Ergebnisse erzielte (81% ee).^[28] Dagegen konnten mit verschiedenen Diarylpyrrolidinderivaten ohne H-Brückendonator (Eintrag 8 – 11) sehr gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten erreicht werden. Der *Hayashi/Jørgensen*-Katalysator **44** (Eintrag 9) zeigte die besten Ergebnisse im Test und erlangte neben hohen Ausbeuten (65%) auch sehr gute Enantioselektivitäten (78% ee).^[8b-e] Dieser Katalysator wurde im folgenden Säure-screening (Tabelle 9) verwendet.

Tabelle 9: Säurescreening.



Eintrag ^[a]	Organokatalysator	Säure	T [°C]	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1	44	TFA	50	64	78
2	44	AcOH	50	57	92
3	44	TCA	50	28	74
4	44	BzOH	50	44	85
5	44	ADA	50	51	90
6	44	Valeriansäure	50	57	90
7 ^[d]	44	-	50	55	90
8 ^[e]	44	AcOH	100	68	70
9 ^[e]	44	Valeriansäure	100	66	83
10 ^[d,e]	44	-	100	27	81
11 ^[f]	44	AcOH	50	57	92
12 ^[f]	44	Valeriansäure	50	72	91

[a] Reaktionsbedingungen: Alken **105** (4.70 eq., 6.00 mmol), Alkohol **26** (1.00 eq., 1.27 mmol), Organokatalysator **44** (12 mol%, 0.15 mmol), Säure (4 mol%, 0.05 mmol), $[\text{Rh}(\text{C}_7\text{H}_{15}\text{CO}_2)]_2$ (**111**) (1 mol%, 0.013 mmol), $\text{Ru}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$ (**113**) (1 mol%, 0.013 mmol), DPPB (**107**) (1 mol%, 0.013 mmol), CHCl_3 (5.0 mL, 0.26 M), 30 bar $\text{CO}:\text{H}_2$ (1:1), 50 °C, 16 h. [b] Ausbeute bestimmt durch GC Messung. [c] Enantiomerenüberschuss bestimmt durch HPLC Messung. [d] Reaktion ohne Säure durchgeführt. [e] Reaktion bei 100 °C durchgeführt [f] 12 mol% Säure verwendet.

Die verwendete Säure ist an allen Schlüsselschritten der organokatalytischen Teilreaktion beteiligt: Sie beeinflusst die Enaminbildung aus Katalysator und Aldehyd und generiert durch Protonierung von **26** das für die $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion nötige Kation.^[28,61] Zusätzlich hat die Säure einen erheblichen Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion, wie schon in vorausgehenden Kapiteln dieser Arbeit demonstriert wurde (vgl. Tabelle 9).^[35] Aus diesem Grund wurden verschiedene Säuren unter den

optimierten Bedingungen aus Tabelle 8 getestet; eine Auswahl ist in Tabelle 9 gegeben (Eintrag 1 – 6).

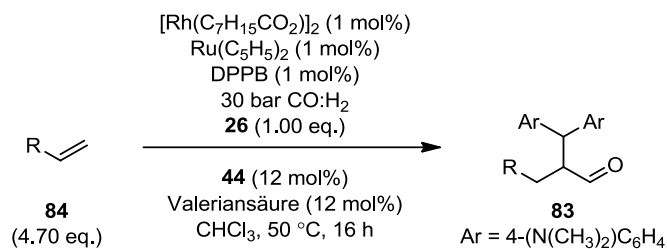
Auch bei diesem Säurescreening konnte keine Korrelation zwischen pK_S -Wert der Säure und Stereoselektivität der Reaktion festgestellt werden (vgl. Tabelle 4). Die besten Ergebnisse konnten mit den beiden schwachen Säuren AcOH und Valeriansäure oder ohne Säure (Eintrag 7) erzielt werden. Im Vergleich zu TFA konnte die Enantioselektivität abermals verbessert werden (90% ee).

Um den Einfluss der Temperatur auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion zu untersuchen, wurden Experimente mit AcOH, Valeriansäure und ohne Säure bei 100 °C durchgeführt (Eintrag 8 – 10). Hierdurch wurde die Ausbeute gesteigert. Der ee-Wert nahm bei einer Reaktionstemperatur von 100 °C leicht ab, war aber mit 83% für eine organokatalytische Reaktion immer noch sehr hoch. Ohne Säure wurden ähnliche Selektivitäten, aber geringere Ausbeuten erzielt.

Durch Variation der Säuremenge konnten die Ausbeuten bei gleicher Enantioselektivität gesteigert werden (vgl. Eintrag 6 mit Eintrag 12). Diese optimierten Versuchsbedingungen (Eintrag 12) wurden auf eine Auswahl verschiedener Alkene angewendet, um den Geltungsbereich der Tandemkatalyse zu erforschen (Tabelle 10).

5.6.3 Substratscreening

Tabelle 10: Substratscreening.



Eintrag ^[a]	Alken	Zeit [h]	<i>dr</i> ^[b]	Ausb. [%] ^[c]	ee [%] ^[d]
1	105	16	–	64	90
2	117	16	–	58	91
3	118	16	–	62	92
4	102	16	–	43	93
5	119	16	44:56	85	93 (93)
6	120	16	–	83	83
7	121	16	76:24	76	98 (80)
8	122	16	–	–	–
9	123	16	–	–	–

[a] Reaktionsbedingungen: Alken (4.70 eq., 6.00 mmol), Alkohol 26 (1.00 eq., 1.27 mmol), Organokatalysator 44 (12 mol%, 0.15 mmol), Valeriansäure (12 mol%, 0.15 mmol), [Rh(C₇H₁₅CO₂)₂] (111) (1 mol%, 0.013 mmol), Ru(C₅H₅)₂ (113) (1 mol%, 0.013 mmol), DPPB (107) (1 mol%, 0.013 mmol), CHCl₃ (5.0 mL, 0.26 M), 30 bar CO:H₂ (1:1), 50 °C, 16 h. [b] Bestimmt durch ¹H NMR-Spektroskopie. [c] Ausbeute nach Säulenchromatographie. [d] Enantiomerenüberschuss bestimmt durch HPLC Messung (ee des Minderisomers in Klammern).

Lineare Olefine konnten mit hohen Ausbeuten (58 – 64%) und sehr hohen Enantioselektivitäten (90 – 92% ee) in der orthogonalen Tandemkatalyse eingesetzt werden (Eintrag 1 – 3). Styrol als Vertreter für aromatische Olefine zeigte etwas geringe Ausbeuten bei gleicher Stereoselektivität (Eintrag 4). Auch cyclische (Eintrag 5) und funktionalisierte Olefine (Eintrag 6) konnten erfolgreich in der orthogonalen Tandemkatalyse etabliert werden, wobei bemerkenswert hohe Ausbeuten erreicht

wurden (83 – 85%). Interessanterweise wird trotz der Anwesenheit des stabilen Kations von **26** die Hydroxyfunktion von **120** toleriert. Das Monoterpen Citronellen (**121**) erreichte mit 98% ee die höchste Enantioselektivität für sein Hauptdiastereomer (Eintrag 7). Konjugierte Diene dagegen zeigen keine Reaktivität unter den gewählten Reaktionsbedingungen (Eintrag 8 und 9). In beiden Fällen konnte das entsprechende Hydroformylierungsprodukt nicht nachgewiesen werden.

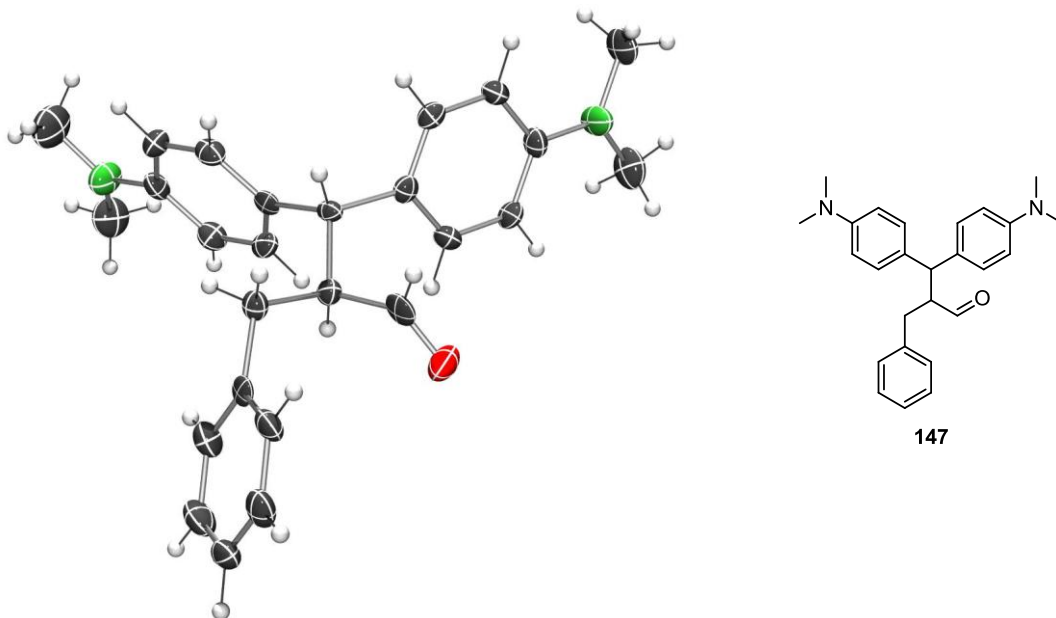


Abbildung 25: Kristallstruktur von racemischem **147**.

5.7 Zusammenfassung

Dieses Kapitel beschreibt die erfolgreiche Entwicklung einer orthogonalen Tandemreaktion bestehend aus einer Hydroformylierung und einer enantioselektiven, organokatalytischen S_N1 -Alkylierung. In der Reaktion werden zwei neue C-C Bindungen geknüpft und als Produkt wird ein Aldehyd erhalten, der für weitere Modifizierungen bereitsteht. Die Tandembedingungen konnten erfolgreich auf verschiedene lineare, aromatische, cyclische und funktionalisierte Olefine übertragen werden, wobei durchgängig gute bis sehr gute Ausbeuten und sehr hohe Enantioselektivitäten erzielt werden konnten. Die höchsten Stereoselektivitäten konnten mit 98% ee für das Monoterpen Citronellen erhalten werden. Mit der erforschten Modellreaktion konnte die Grundlage für die Anwendung von organokatalytischen S_N1 -Alkylierungen in industriellen, orthogonalen Tandemprozessen gelegt werden.

6

LITERATUR

- [1] S. Borgstedt, F. Reusswig, *Vol. 1*, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU), Berlin, **2010**.
- [2] VCI, Verband der Chemischen Industrie e.V. (VCI), Frankfurt am Main, **2010**.
- [3] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry - Theory and Practice*, Oxford Univ. Press, Oxford, **2000**.
- [4] K. J. Laidler, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 149.
- [5] www.webofknowledge.com
- [6] J. O. Bauer, J. Stiller, E. Marqués-López, K. Strohfeldt, M. Christmann, C. Strohmann, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12553.
- [7] Quantenmechanische Berechnungen und Kristallstrukturanalysen sowie die Synthese der Katalysatoren **20** und **21** erfolgten im Arbeitskreis *Strohmann*. Die Synthese des Organokatalysators **18** und sämtliche organokatalytischen Reaktionen sowie deren Analytik und die Kristallisation von **18** erfolgten im Arbeitskreis *Christmann*.
- [8] a) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, T. Sumiya, T. Urushima, M. Shoji, D. Hashizume, H. Koshino, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1435; b) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 804; c) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 794; d) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284; e) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212; f) Y. Chi, S. H. Gellman, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4253; g) C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8042; h) C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876; i) L. Zu, H. Li, J. Wang, X. Yu, W. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5131; j) Y. Li, X.-Y. Liu, G. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2034; k) Renata M. de Figueiredo, R. Fröhlich, M. Christmann, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1472; l) R. M. de Figueiredo, R. Fröhlich, M. Christmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1450; m) M. C. Varela, S. M. Dixon, K. S. Lam, N. E. Schore, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10087; n) C. Sparr, W. B. Schweizer, H. M. Senn, R. Gilmour, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3111; o) C. Sparr, W. B. Schweizer, H. M. Senn, R. Gilmour, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3065; p) Y.-F. Ting, C. Chang, R. J. Reddy, D. R. Magar, K. Chen, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7030; q) Z. Zheng, B. L. Perkins, B. Ni, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 50.
- [9] a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471; b) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232; c) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138; d) P. Dinér, A. Kjærsgaard, M. A. Lie, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 122; e) D. Seebach, U. Grošelj, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 1999; f) U. Grošelj, D. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, I. Krossing, P. Klose, Y. Hayashi, T. Uchamaru, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1225; g) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.*, ACS ASAP, doi: 10.1021/ar200149w.
- [10] a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2005**; b) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178; c) L.-W. Xu, L. Li, Z.-H. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 243.
- [11] a) M. Marigo, D. Fielenbach, A. Braunton, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3769; b) M. Marigo, D. Fielenbach, A. Braunton, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703; c) M. Marigo, J. Franzen, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964; d) J. Franzen, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296; e) Y. Chi, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6804; f) J. Alemán, S. Cabrera, E. Maerten, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5616; g) J. Alemán, S.

- Cabrera, E. Maerten, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5520; h) C. Palomo, S. Vera, I. Velilla, A. Mielgo, E. Gómez-Bengoa, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8200; i) C. Palomo, S. Vera, I. Velilla, A. Mielgo, E. Gómez-Bengoa, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8054; j) M. Tiecco, A. Carlone, S. Sternativo, F. Marini, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7006; k) M. Tiecco, A. Carlone, S. Sternativo, F. Marini, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6882; l) S. Zhu, S. Yu, D. Ma, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 555; m) S. Zhu, S. Yu, D. Ma, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 545.
- [12] Stand 16.09.2011. Angaben bezogen auf die Publikationen in der Angewandten Chemie International Edition.
- [13] a) C. Chuit, R. J. P. Corriu, C. Reye, J. C. Young, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371; b) R. R. Holmes, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 927; c) A. R. Bassindale, D. J. Parker, P. G. Taylor, R. Turtle, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2009**, *635*, 1288.
- [14] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- [15] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492. b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1971**, *10*, 496.
- [16] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- [17] B. List, *Synlett* **2001**, *2001*, 1675.
- [18] M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632.
- [19] a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336; b) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386; c) B. List, P. Pojarliev, C. Castello, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573; d) B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423; e) A. Córdova, W. Notz, C. F. Barbas, *J. Org. Chem.* **2001**, *67*, 301; f) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827; g) H. Vogt, S. Vanderheiden, S. Brase, *Chem. Commun.* **2003**, 2448; h) G. Zhong, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4379; i) G. Zhong, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247; j) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Science* **2004**, *305*, 1752; k) N. Vignola, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450.
- [20] a) K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1536; b) K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1498; c) P. Melchiorre, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4151.
- [21] D. A. Klumpp, S. L. Aguirre, G. V. Sanchez, S. J. de Leon, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2781.
- [22] T. Kano, H. Mii, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3450.
- [23] Zeitgleich mit uns arbeiteten auch Bolm et. al. an organokatalytischen Reaktionen mit Molekülen der Struktur **12**. Die Ergebnisse beider Arbeitskreise wurden zeitgleich publiziert.
- [24] R. Husmann, M. Jörres, G. Raabe, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12549.
- [25] A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416.
- [26] a) C. Strohmam, M. Bindl, V. C. Fraaß, J. Hörnig, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1029; b) C. Strohmam, M. Bindl, V. C. Fraaß, J. Hörnig, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1011.
- [27] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273.
- [28] a) P. G. Cozzi, F. Benfatti, L. Zoli, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1339; b) P. G. Cozzi, F. Benfatti, L. Zoli, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1313.
- [29] a) A.-N. Alba, M. Viciano, R. Rios, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 437; b) P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1386; c) P. Melchiorre, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1360.
- [30] a) R. R. Shaikh, A. Mazzanti, M. Petrini, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8835; b) R. R. Shaikh, A. Mazzanti, M. Petrini, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8707.
- [31] a) R. A. McClelland, V. M. Kanagasabapathy, N. S. Banait, S. Steenken, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3966; b) B. Kempf, N. Hampel, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2209; c) H. Mayr, A. R. Ofial, *Nachrichten aus der Chemie*

- 2008, 56, 871; d) T. B. Phan, C. Nolte, S. Kobayashi, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11392.
- [32] a) M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8033; b) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 2001, 171; c) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 1701; d) S. Sulzer-Mosse, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2007**, 3123; e) D. Almasi, D. A. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 299.
- [33] a) J. M. Betancort, C. F. Barbas, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3737; b) Otto M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 1877; c) D. Enders, A. Seki, *Synlett* **2002**, 2002, 26; d) A. Alexakis, O. Andrey, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3611; e) A. J. A. Cobb, D. A. Longbottom, D. M. Shaw, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2004**, 1808; f) W. Wang, J. Wang, H. Li, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1393; g) W. Wang, J. Wang, H. Li, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 1369; h) C. Palomo, S. Vera, A. Mielgo, E. Gómez-Bengoa, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6130; i) C. Palomo, S. Vera, A. Mielgo, E. Gómez-Bengoa, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 5984; j) S. B. Tsogoeva, S. Wei, *Chem. Commun.* **2006**, 1451; k) M. P. Lalonde, Y. Chen, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6514; l) M. P. Lalonde, Y. Chen, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 6366; m) Y. Xu, W. Zou, H. Sunden, I. Ibrahim, A. Cordova, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 418; n) S. H. McCooey, S. J. Connon, *Org. Lett.* **2007**, 9, 599; o) R.-S. Luo, J. Weng, H.-B. Ai, G. Lu, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2449; p) L. Guo, Y. Chi, A. M. Almeida, I. A. Guzei, B. K. Parker, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16018; q) M. Wiesner, G. Upert, G. Angelici, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6; r) M. Yoshida, A. Sato, S. Hara, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3031.
- [34] C. B. Shinisha, R. B. Sunoj, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3921.
- [35] J. Stiller, E. Marqués-López, R. P. Herrera, R. Fröhlich, C. Strohmam, M. Christmann, *Org. Lett.* **2011**, 13, 70.
- [36] M. Christmann, S. Bräse, (Eds.), *Asymmetric Synthesis - The Essentials, Vol. 2*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [37] a) J.-L. Li, T.-R. Kang, S.-L. Zhou, R. Li, L. Wu, Y.-C. Chen, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 6562; b) J.-L. Li, T.-R. Kang, S.-L. Zhou, R. Li, L. Wu, Y.-C. Chen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 6418.
- [38] S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12973.
- [39] R. C. Fuson, *Chem. Rev.* **1935**, 16, 1.
- [40] S.-I. Yamada, M. Shibasaki, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 381.
- [41] Kurz vor Abschluss unserer Arbeiten konnte Melchiorre eine erste intermolekulare γ -Alkylierung realisieren.
- [42] G. Bencivenni, P. Galzerano, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, 107, 20642.
- [43] Auch nach der Submission unserer Ergebnisse erschien eine ähnliche Publikation, die sich mit der enantioselektiven γ -Alkylierung befasst.
- [44] a) G. Bergonzini, S. Vera, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9879; b) G. Bergonzini, S. Vera, P. Melchiorre, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 9685.
- [45] Die Ergebnisse sind reproduzierbar, eine fehlerhafte Zuordnung der absoluten Konfiguration von **18** konnte durch zwei unabhängige Röntgenstrukturanalysen ausgeschlossen werden.
- [46] a) N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 4856; b) N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 4760.
- [47] a) L. Zhang, L. Cui, X. Li, J. Li, S. Luo, J. P. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2045; b) L. Zhang, L. Cui, X. Li, J. Li, S. Luo, J.-P. Cheng, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4876; c) H. J. Lee, S. H. Kang, D. Y. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, 32, 1125.

- [48] Die Reaktionen wurden in den Laboren des Arbeitskreises *Behr* von Mitarbeitern beider Arbeitskreise durchgeführt. Die komplette Reaktionsaufarbeitung und Analytik erfolgte in den Laboren des Arbeitskreises *Christmann*.
- [49] A. Behr, *Angewandte homogene Katalyse, Vol. 1*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [50] a) Z. Shao, H. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2745; b) C. Zhong, X. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 2999.
- [51] O. Roelen, (Ed.: RuhrchemieAG), **1938**.
- [52] C. Elschenbroich, *Organometallchemie, Vol. 5*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [53] D. Evans, J. A. Osborn, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 3133.
- [54] a) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) I. Ibrahem, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1986; c) I. Ibrahem, A. Córdova, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 1952; d) V. Komanduri, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16448; e) S. Mukherjee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11336; f) W. Hu, X. Xu, J. Zhou, W.-J. Liu, H. Huang, J. Hu, L. Yang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7782; g) D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, 322, 77; h) K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14452; i) T. Yang, A. Ferrali, L. Campbell, D. J. Dixon, *Chem. Commun.* **2008**, 2923; j) D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10875; k) S. Belot, K. A. Vogt, C. Besnard, N. Krause, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9085; l) S. Belot, K. A. Vogt, C. Besnard, N. Krause, A. Alexakis, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 8923; m) I. Usui, S. Schmidt, B. Breit, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1453; n) C. U. Grünanger, B. Breit, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 979; o) C. U. Grünanger, B. Breit, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 967; p) K. L. Jensen, P. T. Franke, C. Arróniz, S. Kobbelgaard, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1750; q) A. Quintard, A. Alexakis, C. Mazet, *Angew. Chem.* **2011**, 50, 2354; r) A. Quintard, A. Alexakis, C. Mazet, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 2354.
- [55] a) O. Abillard, B. Breit, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1891; b) S. Chercheja, P. Eilbracht, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1897.
- [56] S. Chercheja, T. Rothenbücher, P. Eilbracht, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 339.
- [57] S. Chercheja, S. K. Nadakudity, P. Eilbracht, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 637.
- [58] S. T. Kemme, T. Smejkal, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 3423.
- [59] a) G. Jiang, B. List, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 9643; b) G. Jiang, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 9471.
- [60] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
- [61] F. Benfatti, E. Benedetto, P. G. Cozzi, *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 2047.
- [62] T. H. Graham, B. D. Horning, D. W. C. MacMillan, *Org. Synth.* **2011**, 88, 42.
- [63] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7894.
- [64] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.
- [65] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62, 7512.
- [66] a) T. D. W. Claridge, S. G. Davies, J. A. Lee, R. L. Nicholson, P. M. Roberts, A. J. Russell, A. D. Smith, S. M. Toms, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5437; b) J. M. Concellón, E. Bardales, *Org. Lett.* **2001**, 4, 189; c) J. M. Concellón, H. Rodríguez-Solla, C. Méjica, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2977.
- [67] R. D. Hubbard, B. L. Miller, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4143.
- [68] A. B. Charette, C. Molinaro, C. Brochu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12168.
- [69] J. Cossy, N. Blanchard, C. Meyer, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5728.
- [70] T. Hattori, Y. Suzuki, Y. Ito, D. Hotta, S. Miyano, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5215.
- [71] N. Ono, H. Miyake, R. Tanikaga, A. Kaji, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5017.

7

EXPERIMENTELLER TEIL

7.1 Allgemeiner Experimenteller Teil

Vor der Reaktion

Lösungsmittel

Trockene Lösungsmittel (Et₂O, CH₂Cl₂, Toluol, DMF oder THF) wurden aus einem Lösungsmittel-Trockensystem Systems M-BRAUN Glovebox Technology SPS-800 entnommen. Lösungsmittel technischer Qualität (*n*-Pentan, Cyclohexan, Et₂O und EtOAc) für die Säulenchromatographie wurden vor der Verwendung am Rotationsverdampfer gereinigt. HPLC Lösungsmittel wurden von der Fa. Fisher Scientific oder der Fa. VWR (Prolabo) bezogen. Für die Drehwertbestimmung wurde als Lösungsmittel stets ethanolfreies CHCl₃ verwendet (VWR, 99.9% analysenrein).

Organokatalysatoren

Die verwendeten Organokatalysatoren wurden von folgenden Herstellern bezogen: *rac*-Prolin (**2**), Aldrich (99%); (*S*)-Prolin (**2**), Alfa Aesar (99%); (*S*)-2-Benzhydrylpyrrolidin (**117**), Aldrich (97%); (*S*)- α,α -Diphenylprolinol (**53**), Lancaster (98%); (*S*)- α,α -Diphenyl-2-pyrrolidinmethanoltrimethylsilylether (**44**), Aldrich (95%); (*S*)- α,α -Bis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-2-pyrrolidinmethanol (**55**), Aldrich (95%); (*S*)- α,α -Bis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-2-pyrrolidinmethanoltrimethylsilylether (**56**), Aldrich (97%); (*S*)- α,α -Di-(2-naphthyl)-2-pyrrolidin methanol (**61**), Aldrich (97%); (*S*)- α,α -Bis[3,5-bis(methyl)phenyl]-2-pyrrolidinmethanol (**64**), Aldrich (99%). Die Katalysatoren **54** [(*S*)- α,α -Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol-*tert*-butyldimethylsilyl ether],^[8d, 8e] **62** [(*S*)- α,α -Di-(2-naphthyl)-2-pyrrolidinmethanoltrimethylsilylether],^[8b, 8c] **115** [(2*S*,5*S*)-2-(*tert*-Butyl)-3,5-dimethylimidazolidin-4-on]^[62] und **116** [(2*S*,5*S*)-5-Benzyl-2-(*tert*-butyl)-3-methylimidazolidin-4-on]^[63] wurden nach literaturbekannten Methoden synthetisiert.

Reagenzien

Sämtliche Edukte wurden von folgenden Herstellern bezogen: [Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methanol (**26**), TCI (>98%); 1-Hexen (**105**), Acros (97%); 1-Octen (**117**), Acros (99+); 1-Decen (**118**), Acros (>97%); Styrol (**102**), Acros (99%); 3-Vinylcyclohex-1-en (**119**), Acros (99%); (*R*)-3,7-Dimethylocta-1,6-dien (**121**), Aldrich (>90%); Hex-5-en-1-ol (**120**), Aldrich (99%); Propionaldehyd (**29**), Aldrich (>95%); Octanal (**27**), Aldrich (98%); 2-Phenylpropanal (**151**), Acros (>97%); 2-

Ethylbutanal (**152**), Aldrich (98%); Cyclopentancarbaldehyd (**153**), Acros (97%); Cyclohexancarbaldehyd (**154**), Aldrich (98%). Kommerziell erhältliche Chemikalien wurden ohne weitere Reinigung verwendet.

Versuchsaufbau

Reaktionen unter Schutzgasatmosphäre wurden in Glas-Normschliffapparaturen durchgeführt. Die Glasapparatur wurde mit einem Heißluftgebläse (630 °C) ausgeheizt und sowohl während des Ausheizens als auch beim Abkühlen mit Argon geflutet. Nach dem Ausheizen wurde die Apparatur mit einem Septum verschlossen. Flüssigkeiten wurden stets mit Einwegspritzen und entsprechenden Einwegkanülen zugegeben. Feststoffe wurden unter Argongegenstrom eingebracht. Mit Ausnahme der Lösungsmittelmischungsverhältnisse (Volumenprozent) sind alle Prozentangaben als Gewichtsprozent angegeben.

Während der Reaktion

Reaktionskontrolle

Die Reaktionskontrolle erfolgte durch Dünnschichtchromatographie (DC). Als stationäre Phase wurden DC-Alu-Platten Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. Merck verwendet. Als mobile Phase diente das bei der Bestimmung des R_f-Wertes angegebene Eluentengemisch aus destillierten Lösungsmitteln technischer Qualität. Zur Reaktionskontrolle wurden sämtliche DC-Platten zunächst unter der UV-Lampe UVHC-60 der M&S Laborgeräte GmbH bei $\lambda = 254$ nm untersucht und dann ohne weitere Reagenzien mit einem Heißluftgebläse (200 °C) angefärbt. Zum chemischen Anfärben wurde stets ein Anfärbereagens auf KMnO₄-Basis verwendet (3.0 g KMnO₄, 20.0 g K₂CO₃, 5.0 mL NaOH (5.0%), 300 mL Wasser). Nur bei expliziter Erwähnung in der Reaktionsvorschrift wurde ein Anfärbereagens auf Anisaldehydbasis verwendet (2.53 Vol% Anisaldehyd, 0.96 Vol% Eisessig, 93.06 Vol% Ethanol, 3.45 Vol% konzentrierte Schwefelsäure). Die Entwicklung der angefärbten DC-Platten erfolgte mit einem Heißluftgebläse (200 °C).

Bei Reaktionen mit dem Alkohol **26** kommt es in vielen Fällen zu einer starken Blaufärbung der Reaktionslösung, sobald der Alkohol mit einer Säure reagiert. Das Verschwinden dieser Blaufärbung ist ein Hinweis auf eine weit fortgeschrittene Reaktion.

Nach der Reaktion

Reinigung

Zur Säulenchromatographie wurden Glassäulen mit SiO₂ 60 (Ø = 40-63 µm) der Fa. Merck als stationäre Phase verwendet. Als mobile Phase diente ein Eluentengemisch aus destillierten Lösungsmitteln (Cyclohexan, *n*-Pentan, EtOAc und Et₂O), deren genaues Verhältnis in der Versuchsvorschrift angegeben ist. Bei Verwendung verschiedener Eluentengemische wurde stets ein Gradient von geringerer zu höherer Polarität erzeugt. Zur Beschleunigung des Eluentendurchflusses wurde ein Doppelgebläse verwendet.^[64] Lösungsmittel wurden mit einem Rotationsverdampfer des Typs Rotavapor R-200 der Fa. Büchi bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C und einem entsprechenden Unterdruck entfernt. Anschließend erfolgte eine Trocknung am Hochvakuum bei 10⁻⁵ bar. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die Minderkomponente der eingesetzten Reaktanden.

HPLC

Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse (*ee*) erfolgte mit einer Agilent Technologies 1200 Serie HPLC mit einem Dioden-Array-Detektor. Es wurden folgende Säulen mit chiraler stationärer Phase verwendet: Daicel Chiralpak IA (Chiral Technologies Eur., 25 cm × 4.6 mm i.D.), Daicel Chiralpak IB (Chiral Technologies Eur., 25 cm × 4.6 mm i.D.), Chiralpak OD-H (Chiral Technologies Eur., 25 cm × 4.6 mm i.D.) und Chiralpak AD (Chiral Technologies Eur., 25 cm × 4.6 mm i.D.). HPLC Lösungsmittel wurden von der Fa. Fisher Scientific oder der Fa. VWR (Prolabo) bezogen. Im Falle von Isomergemischen sind Signale des Hauptisomers mit „Haupt“ und Signale des Minderisomers mit „Minder“ gekennzeichnet.

Drehwerte

Drehwerte wurden an einem Perkin Elmer Polarimeter 341 bei 589 nm gemessen und in folgender Form aufgeschrieben: $[\alpha]_D^T$ (Konzentration, Lösungsmittel, *ee*). Als Lösungsmittel wurde stets ethanolfreies CHCl₃ verwendet.

Kernresonanzspektroskopie

¹H NMR-, ¹³C NMR- und ¹³C APT NMR-Spektren (Attached Proton Test) wurden an NMR-Spektrometern der Baureihe DRX 400 und DRX 500 der Fa. Bruker gemessen. ¹H NOE Messungen wurden am NMR-Spektrometer DRX 500 der Fa. Bruker und Inova 600 der Fa. Varian durchgeführt. Als Lösungsmittel wurde in allen Fällen

deuteriertes Chloroform CDCl_3 (99.8%) der Fa. Deutero GmbH verwendet. Als interner Standard dienten die im Lösungsmittel enthaltenen Spuren an CHCl_3 , das eine chemische Verschiebung von $\delta(^1\text{H}) = 7.26$ ppm bzw. $\delta(^{13}\text{C}) = 77.0$ ppm aufweist. Sämtliche Spektren sind auf diese Verschiebungen normiert.^[65] Die Auswertung der NMR-Spektren erfolgte mit dem Program ACD Labs, Version 12. Chemische Verschiebungen δ wurden hierbei in ppm, Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. In ^1H NMR-Spektren sind die Multiplizitäten der Signale folgendermaßen abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, quar. = Quartett, quin. = Quintett, sept. = Septett, m = Multipllett, br = breites Signal. Im Falle von Isomerengemischen sind Signale des Hauptisomers mit „Haupt“ und Signale des Minderisomers mit „Minder“ gekennzeichnet, soweit eine Zuordnung möglich war. Diastereomerenverhältnisse wurden den entsprechenden NMR-Spektren des Rohproduktes entnommen. Zur Aufklärung der C-H Atomkonnektivität und der relativen Konfiguration wurden in Einzelfällen ^1H - ^1H -COSY-, ^1H - ^{13}C -HSQC und NOESY-Experimente (1D und 2D) durchgeführt.

IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden am IR-Spektrometer Impact 400d Spektrometer 320 FTIR der Fa. Nicolet (heute Thermo Scientific) in einem Wellenzahlenbereich zwischen 400 cm^{-1} und 4000 cm^{-1} gemessen. Hierzu wurde die Probe als CDCl_3 -Lösung zwischen zwei KBr-Platten aufgetragen, die nach dem Verdunsten des Lösungsmittels in den Strahlengang eingebracht wurden. Die KBr-Platten wurden bei 90 °C in einem Trockenschrank gelagert. Die Auswertung der IR-Spektren erfolgte mit dem Programm EZ OMNIC E.S.P.5.1, wobei die Wellenzahl in cm^{-1} gegen die Transmission in % aufgetragen wurde. Die in der Auswertung aufgeführten Banden enthalten neben den Wellenzahlen auch die Bandenintensität bzw. Form (s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breit).

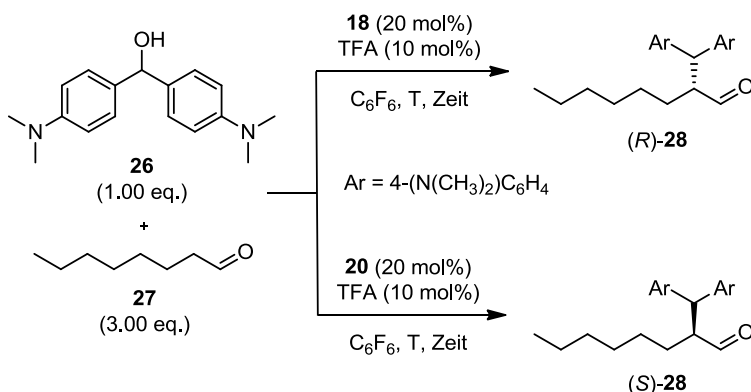
Massenspektrometrie

Zur niedrigaufgelösten Massenspektrometrie wurde ein Thermo TSQ Massenspektrometer für ESI-MS oder ein GC System mit Hewlett Packard 6890 series/Mass selective detector, Hewlett Packard 5973 (Säule: HP-5MS (J&W Scientific, Agilent); 25 m, 0.2 mm i.D., Film 0.33 μm) für GC-MS verwendet. Die im folgenden aufgeführten Geräte wurden zur hochaufgelösten Massenspektroskopie verwendet. Bei HPLC-ESI-HRMS: LTQOrbitrap Massenspektrometer gekoppelt mit einem Accela HPLC-System (HPLC-Säule: Hypersyl GOLD, 50 mm x 1 mm, 1.9 μm). Für die GC-EI-HRMS-Messung wurde ein DFS High Resolution Magnetic Sector MS (doppelfokussierendes Sektorfeld-Massenspektrometer) verwendet. Bei Messungen mit

Direkteinlass (DI-EI-HRMS) wurde die Probe direkt in der Ionenquelle verdampft. Bei säulenchromatographischer Analyse wurde das DFS an ein Trace GC Ultra 2000 (Säule: DB-5MS (J&W Scientific, Agilent), 25 m, 0.25 mm i.D., Film 0.1 μm) gekoppelt.

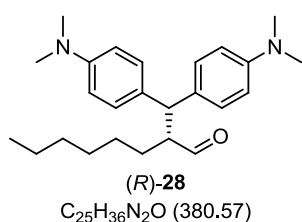
7.2 Organokatalysatorentwicklung

Allgemeine Vorschrift zu Tabelle 1



Eintrag 1: Zu einer Lösung aus Organokatalysator **18** (20 mol%, 12.5 mg, 0.04 mmol) und Alkohol **26** (1.00 eq., 54.0 mg, 0.20 mmol) in C_6F_6 (2.0 mL, 0.1 M) wurden bei 25 °C Aldehyd **27** (3.00 eq., 94.02 μ L, 0.60 mmol) und TFA (10 mol%, 1.49 μ L, 0.02 mmol) gegeben. Nach 30 h wurde die Reaktionslösung durch eine Pipette mit SiO_2 (2 cm Füllhöhe) gespült (Eluent: Et_2O). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt **28** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , *n*-Pentan:EtOAc 15:1 – 4:1) als farbloses Öl erhalten werden.

(R)-2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)octanal (**28**)

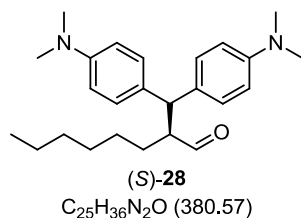


HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak AD (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10 - 70:30 in 20 min, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, $T_{Minder} = 13.5$ min, $T_{Haupt} = 15.7$ min. $[\alpha]_D^{22} +29.1$ (c 1.00, $CHCl_3$, 46% ee). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.44 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 6.60 (m, 4H), 3.92 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.86 (s, 6H), 1.50 (m, 2H), 1.26 (m, 8H), 0.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 205.1, 149.2 (2C), 131.0, 130.8, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 112.9 (4C), 56.1, 50.6, 40.7 (2C), 40.6 (2C), 31.6, 29.2, 28.6, 26.9, 22.5, 14.0. IR (KBr-Platten) (cm^{-1}) ν 3045, 2927, 2883, 2802, 2711, 1716, 1614, 1519, 1349, 1164, 909, 760. HPLC-ESI-HRMS ($[M+H]^+$) berechnet für $C_{25}H_{37}ON_2$ 381.2894, gefunden 381.2900.

Die 1H - und ^{13}C -Daten sowie die HPLC Chromatogramme für die Daicel Chiralpak AD stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein. Auf Grund einer besseren Trennleistung für diese Produkte wurde in der vorliegenden Arbeit die Daicel

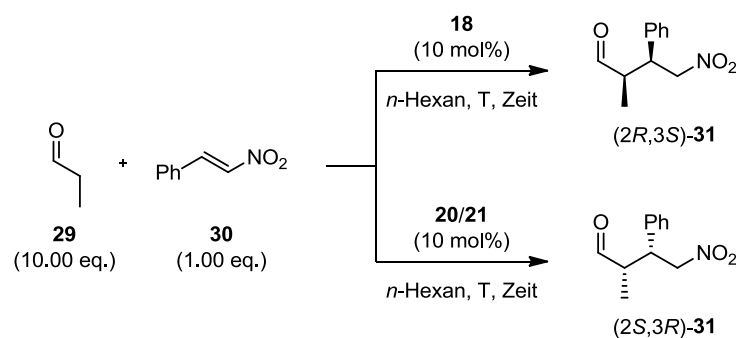
Chiralpak IA oder IB verwendet. Die Drehwerte unterscheiden sich sowohl in ihrer Größe als auch im Vorzeichen von den Literaturwerten.

(S)-2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)octanal (**28**)



HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak AD (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10 - 70:30 in 20 min, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, $T_{\text{Haupt}} = 13.5$ min, $T_{\text{Minder}} = 15.7$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -27.4$ (*c* 1.00, CHCl₃, 42% ee).

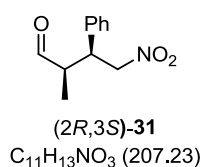
Allgemeine Vorschrift zu Tabelle 2



Eintrag 1: Zu einer Lösung aus Organokatalysator **18** (10 mol%, 6.3 mg, 0.02 mmol) und *trans*- β -Nitrostyrol (**30**) (1.00 eq., 30.1 mg, 0.20 mmol) in Hexan (1.0 mL, 0.2 M) wurde bei 4 °C Propionaldehyd (**29**) (10.00 eq., 148.03 μ l, 2.00 mmol) gegeben. Dadurch wird die Reaktionslösung homogen. Die Reaktionslösung wurde bis zum vollständigen Verbrauch des *trans*- β -Nitrostyrol (DC) für 72 h gerührt. Anschließend wurde wässr. HCl (1 N) zugegeben. Die wässr. Phase wurde abgetrennt und mit CH₂Cl₂ (3 \times 2 mL) und Et₂O (2 \times 2 mL) extrahiert. Die vereinigte org. Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt 2-Methyl-4-nitro-3-phenylbutanal (**31**) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:Et₂O 4:1 – 2:1) als klares Öl erhalten werden.

Die ¹H- und ¹³C-Daten sowie die HPLC Chromatogramme stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.

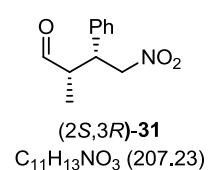
(2R,3S) 2-Methyl-4-nitro-3-phenylbutanal (**31**)



HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*-PrOH 80:20, Flussrate: 1.0 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, *syn* $T_{\text{Minder}} = 16.7$ min, $T_{\text{Haupt}} = 23.6$ min; *anti* $T_{\text{Minder}} = 20.8$ min, $T_{\text{Haupt}} = 27.0$ min. ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.24 (m, 5H), 4.77 (dd, $J = 12.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 12.6$ Hz, 9.5, 1H), 3.79 (ddd, $J = 9.2, 9.2, 5.5$ Hz, 1 H), 2.76 (m, 1 H), 0.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 202.2, 136.5, 129.1 (2C), 128.1 (2C), 128.0, 78.1, 48.4, 44.0, 12.1. IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 3031, 2974, 28528, 2729, 1724, 1552, 1380, 758, 703. HPLC-ESI-HRMS ([M+H]⁺) berechnet für C₁₁H₁₄O₃N 208.0969, gefunden 208.0968.

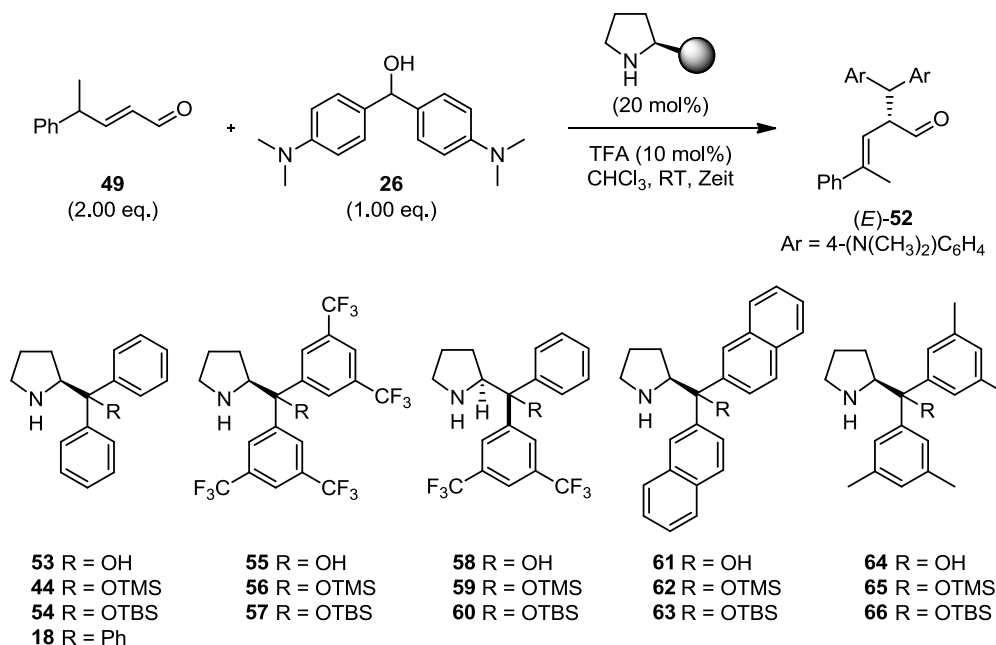
(2*S*,3*R*) 2-Methyl-4-nitro-3-phenylbutanal (31)



HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*-PrOH 80:20, Flussrate: 1.0 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, *syn* T_{Haupt} = 16.7 min, T_{Minder} = 23.6 min; *anti* T_{Haupt} = 20.8 min, T_{Minder} = 27.0 min.

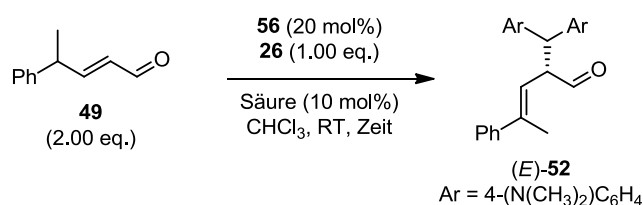
7.3 α - und γ -Alkylierung unter Dienamin-Aktivierung

Allgemeine Vorschrift zu Tabelle 3



Eintrag 1: Zu einer Lösung aus Organokatalysator **53** (20 mol%, 10.1 mg, 0.04 mmol) und Alkohol **26** (1.00 eq., 54.0 mg, 0.20 mmol) in CHCl₃ (1.0 mL, 0.2 M) wurden bei RT Aldehyd **49** (2.00 eq., 64.0 mg, 0.40 mmol) und TFA (10 mol%, 1.49 μ L, 0.02 mmol) gegeben. Nach 5 h wurde die Reaktionslösung durch eine Pipette mit SiO₂ (2 cm Füllhöhe) gespült (Eluent: Et₂O). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 8:1) erhalten.

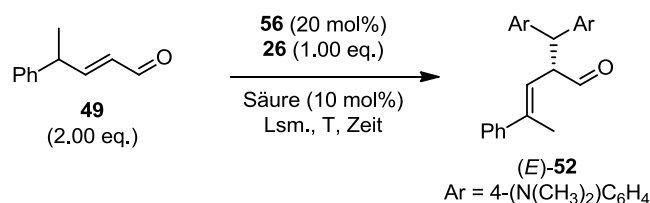
Allgemeine Vorschrift zu Tabelle 4



Eintrag 1: Zu einer Lösung aus Organokatalysator **56** (20 mol%, 10.1 mg, 0.04 mmol) und Alkohol **26** (1.00 eq., 54.0 mg, 0.20 mmol) in CHCl₃ (1.0 mL, 0.2 M) wurden bei RT Aldehyd **49** (2.00 eq., 64.0 mg, 0.40 mmol) und TFA (10 mol%, 1.49 μ L, 0.02 mmol) gegeben. Nach 3 h wurde die Reaktionslösung durch eine Pipette mit SiO₂ (2 cm Füllhöhe) gespült (Eluent: Et₂O). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das

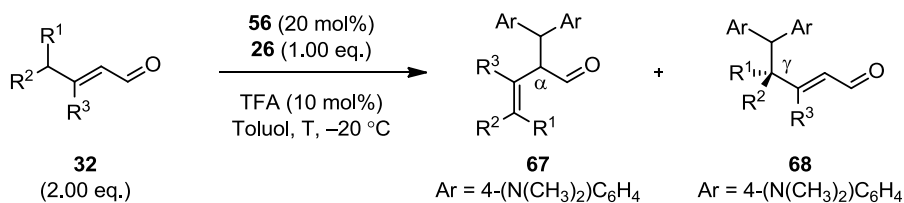
gewünschte Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 8:1) erhalten.

Allgemeine Vorschrift zu Tabelle 5

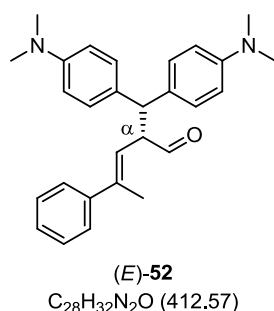


Eintrag 1: Zu einer Lösung aus Organokatalysator **56** (20 mol%, 10.1 mg, 0.04 mmol) und Alkohol **26** (1.00 eq., 54.0 mg, 0.20 mmol) in CHCl₃ (1.0 mL, 0.2 M) wurden bei 25 °C Aldehyd **49** (2.00 eq., 64.0 mg, 0.40 mmol) und AcOH (10 mol%, 1.14 µL, 0.02 mmol) gegeben. Nach 28 h wurde die Reaktionslösung durch eine Pipette mit SiO₂ (2 cm Füllhöhe) gespült (Eluent: Et₂O). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 8:1) erhalten.

Allgemeine Vorschrift zu Tabelle 6



Eintrag 1: Zu einer Lösung aus Organokatalysator **56** (20 mol%, 23.9 mg, 0.04 mmol) und Alkohol **26** (1.00 eq., 54.0 mg, 0.20 mmol) in Toluol (1.0 mL, 0.2 M) wurden bei -20 °C Aldehyd **49** (2.00 eq., 64.0 mg, 0.40 mmol) und TFA (10 mol%, 1.49 µL, 0.02 mmol) gegeben. Nachdem der Alkohol **26** verbraucht war (DC), wurde die Reaktionslösung durch eine Pipette mit SiO₂ (2 cm Füllhöhe) gespült (Eluent: Et₂O). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 15:1 – 4:1) erhalten. Die Synthese der racemischen Referenzsubstanzen für die chirale HPLC Messung erfolgte mit den Organokatalysatoren **44** oder **18** in racemischer Form.

(R)-(E)-2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-4-phenylpent-3-enal (52)

Der α,β -ungesättigte Aldehyd **49** (2.00 eq., 64.1 mg, 0.40 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift für 96 h umgesetzt. Das Produkt **52** (65.3 mg, 79%, *dr* 78:22, 93% ee (*E*)-**52**, 92% ee (*Z*)-**52**) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 5:1 – 1:1) als weißer Feststoff erhalten werden. HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak IA (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, (*E*)-**52**

$T_{\text{Minder}} = 15.3$ min, $T_{\text{Haupt}} = 17.0$ min, (*Z*)-**52** $T_{\text{Minder}} = 13.2$ min, $T_{\text{Haupt}} = 12.3$ min). Smp. 122-124 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +65.7$ (c 0.57, CHCl₃, 43% ee). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.44 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 5H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.56 (dd, $J = 8.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.10 (ddd, $J = 10.6, 8.8, 4.3$ Hz, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.85 (s, 6H), 2.00 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.1, 149.3, 149.1, 143.2, 140.7, 130.5, 130.4, 128.8, 128.8 (2C), 128.1 (2C), 127.1 (2C), 125.9 (2C), 122.1, 112.9 (2C), 112.7 (2C), 57.6, 50.4, 40.7 (2C), 40.6 (2C), 16.9. IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 3469, 2883, 2802, 1718, 1613, 1520, 1349, 1163, 947, 807, 758. HPLC-ESI-HRMS ($[M+H]^+$) berechnet für C₂₈H₃₃ON₂ 413.2587, gefunden 413.2583.

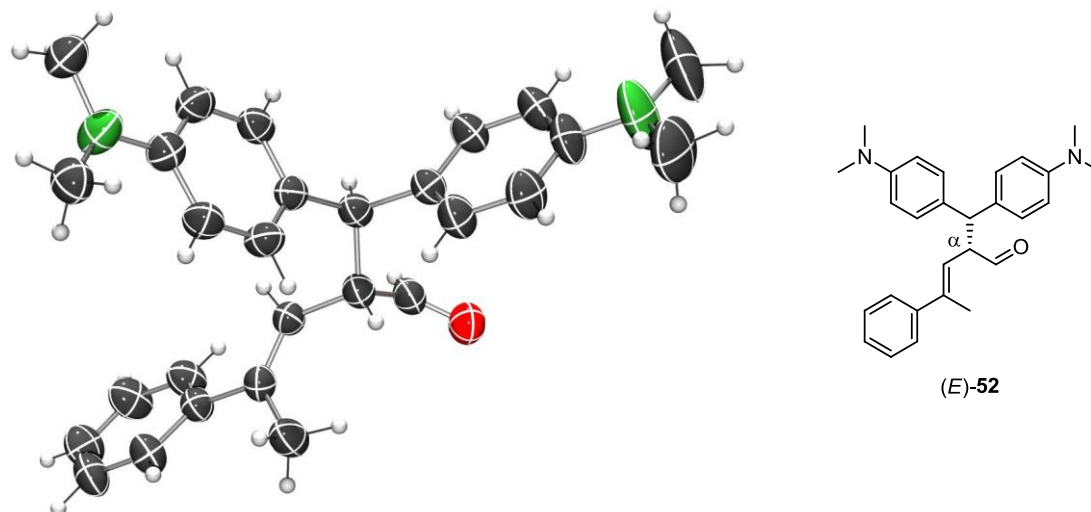
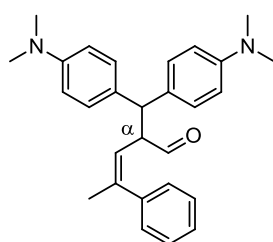
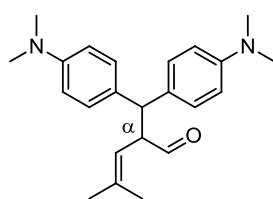


Abbildung 26: Kristallstruktur von (*R*)-(*E*)-52.

(Z)-2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-4-phenylpent-3-enal (52)

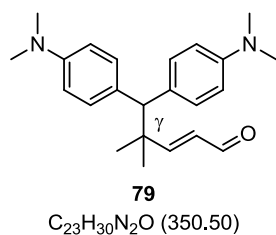
(Z)-**52**
C₂₈H₃₂N₂O (412.57)

HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak IA (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, (*E*)-Isomer $T_{\text{Minder}} = 15.3$ min, $T_{\text{Haupt}} = 17.0$ min; (*Z*)-Isomer $T_{\text{Minder}} = 13.1$ min, $T_{\text{Haupt}} = 12.1$ min). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +9.7$ (*c* 0.24, CHCl₃, 32% ee). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.51 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.83 (td, *J* = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.82 (s, 6H), 1.93 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 201.1, 151.7 (2C), 142.4 (2C), 141.5, 136.7, 128.9 (2C), 128.7 (2C), 128.2 (2C), 127.7 (2C), 127.0, 121.7, 112.8 (2C), 112.7 (2C), 57.2, 50.6, 40.8 (2C), 40.6 (2C), 26.2. IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 3468, 1720, 1613, 1519, 1134, 808, 702. HPLC-ESI-HRMS ([M+H]⁺) berechnet für C₂₈H₃₃ON₂ 413.2587, gefunden 413.2584.

2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-4-methylpent-3-enal (124)

124
C₂₃H₃₀N₂O (350.50)

Der α,β -ungesättigte Aldehyd **70** (2.00 eq., 39.3 mg, 0.40 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift für 47 h in CHCl₃ mit AcOH umgesetzt. Das Produkt **124** (40.6 mg, 65%, 93% ee) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 5:1 – 1:1) als weißer Feststoff erhalten werden. HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, $T_{\text{Minder}} = 19.9$ min; $T_{\text{Haupt}} = 15.9$ min). Smp. 114-116 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +27.2$ (*c* 2.10, CHCl₃, 50% ee). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 4.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 2.87 (d, *J* = 5.0 Hz, 12H), 1.66 (s, 3H), 1.62 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 199.5, 149.2, 149.0, 138.4, 130.9, 130.7, 128.8 (2C), 128.7 (2C), 118.8, 112.8 (2C), 112.6 (2C), 56.9, 50.1, 40.6 (2C), 40.6 (2C), 26.0, 18.7. IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 2882, 2801, 1719, 1613, 1520, 1349, 1165, 814. ESI-MS *m/z* (%) 217 (60), 253 (38), 351 (100) [M+H]⁺. HPLC-ESI-HRMS ([M+H]⁺) berechnet für C₂₃H₃₁ON₂ 351.2431, gefunden 351.2430.

(E)-5,5-Bis(4-(dimethylamino)phenyl)-4,4-dimethylpent-2-enal (79)

Der α,β -ungesättigte Aldehyd **70** (2.00 eq., 39.3 mg, 0.40 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift für 47 h in CHCl₃ mit AcOH umgesetzt. Das Produkt **79** (10.5 mg, 15%, *dr* > 95:5) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 5:1 – 1:1) als weißer Feststoff erhalten werden. Smp. 106-108 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 7.08 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.06 (dd, *J* = 15.7 Hz, 7.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.87 (s, 12H), 1.14 (s, 6H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 194.7, 167.5, 149.1 (2C), 130.2 (4C), 130.1, 129.9, 125.5, 112.3 (4C), 61.6, 41.9, 40.6 (4C), 27.0 (2C). IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 3443, 2935, 2963, 2924, 1683, 1611, 1518, 1347, 1163, 1136, 811. ESI-MS *m/z* (%) 253 (34), 350 (100) [M]⁺, 351 (40) [M+H]⁺. HPLC-ESI-HRMS ([M+H]⁺) berechnet für C₂₃H₃₁ON₂ 351.2431, gefunden 351.2429.

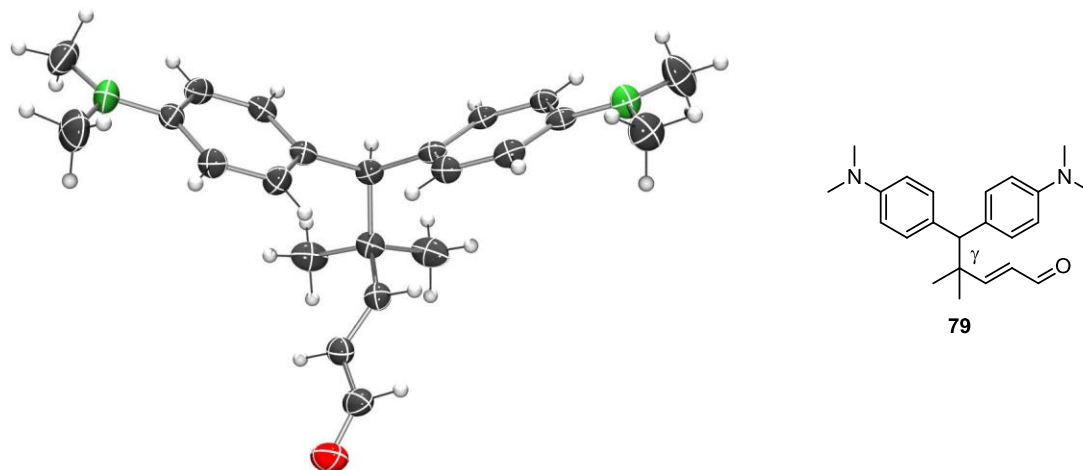
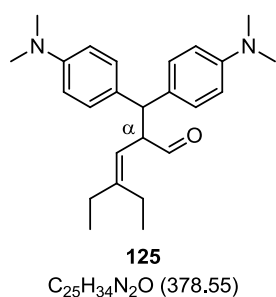


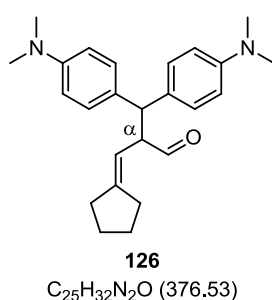
Abbildung 27: Kristallstruktur von 79.

2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-4-ethylhex-3-enal (125)

Der α,β -ungesättigte Aldehyd **71** (2.00 eq., 50.5 mg, 0.40 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift für 96 h umgesetzt. Das Produkt **125** (47.3 mg, 71%, 93% *ee*) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 5:1 – 1:1) als farbloses Öl erhalten werden. HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*-PrOH 95:5, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, T_{Minder} = 16.9 min; T_{Haupt} = 22.7 min). [α]_D²² +100.6 (*c* 2.29, CHCl₃, 92% *ee*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.62-6.59 (m, 4H), 4.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.96 (ddd, *J* = 10.4, 9.1, 4.2 Hz,

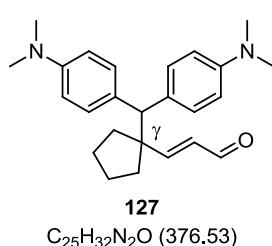
1H), 2.86 (s, 6H), 2.85 (s, 6H), 2.06-1.90 (m, 4H), 0.86 (td, $J = 7.6, 2.1$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 199.9, 149.3, 149.2, 149.0, 131.0, 130.9, 128.9 (2C), 128.8 (2C), 116.9, 112.9 (2C), 112.7 (2C), 56.6, 50.3, 40.8 (2C), 40.7 (2C), 29.1, 23.9, 12.7, 12.6. IR (KBr-Platten) (cm^{-1}) ν 2965, 2877, 2800, 1720, 1613, 1520, 1348, 1164, 948, 810, 569. ESI-MS m/z (%) 127 (100), 148 (66), 379 (42) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC-ESI-HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{ON}_2$ 379.2744, gefunden 379.2743.

2-(Cyclopentylidenmethyl)-3,3-bis(4-(dimethylamino)phenyl)propanal (**126**)

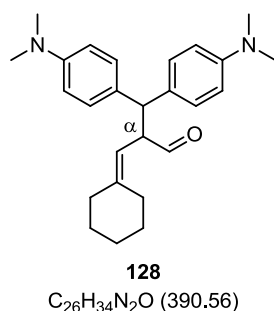


Der α,β -ungesättigte Aldehyd **72** (2.00 eq., 49.7 mg, 0.40 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift für 60 h umgesetzt. Das Produkt **126** (36 mg, 48%, 92% ee) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , *n*-Pentan:EtOAc 5:1 – 1:1) als farbloses Öl erhalten werden. HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*-PrOH 95:5, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, $T_{\text{Haupt}} = 21.9$ min; $T_{\text{Minder}} = 28.7$ min). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 5.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.86 (s, 6H), 2.85 (s, 6H), 2.22-2.02 (m, 4H), 1.68-1.42 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 199.2, 150.7, 149.2, 149.0, 131.0, 130.8, 128.8 (2C), 128.7 (2C), 114.0, 112.8 (2C), 112.6 (2C), 58.4, 50.0, 40.7 (2C), 40.6 (2C), 34.1, 29.6, 26.2, 26.2. IR (KBr-Platten) (cm^{-1}) ν 2929, 2800, 1718, 1613, 1519, 1479, 1446, 1348, 1207, 1058, 947. HPLC-ESI-HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$ 377.2587, gefunden 377.2582.

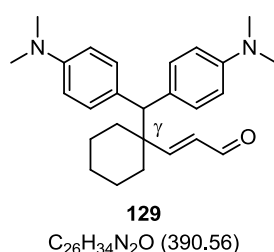
(*E*)-3-(1-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)cyclopentyl)acrylaldehyd (**127**)



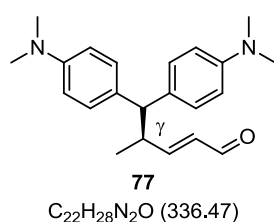
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.05 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 6.00 (dd, $J = 16.1, 7.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 2.87 (s, 12H), 1.69-1.23 (m, 8H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 194.7, 166.5, 148.9 (2C), 130.7 (2C), 130.7, 130.1 (4C), 112.2 (4C), 60.0, 54.7, 40.6 (4C), 36.9 (2C), 23.5 (2C). IR (KBr-Platten) (cm^{-1}) ν 3472, 2950, 2872, 1685, 1612, 1519, 1347, 1226, 1162, 1142, 809. HPLC-ESI-HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$ 377.2587, gefunden 377.2586.

2-(Cyclohexylidenemethyl)-3,3-bis(4-(dimethylamino)phenyl)propanal (128)

Der α,β -ungesättigte Aldehyd **73** (2.00 eq., 55.3 mg, 0.40 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift für 96 h umgesetzt. Das Produkt **128** (47.1 mg, 60%, 93% ee) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 5:1 – 1:1) als gelber Feststoff erhalten werden. HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*-PrOH 95:5, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, T_{Minder} = 30.0 min; T_{Haupt} = 20.8 min). Smp. 100-102 °C. $[\alpha]_D^{22}$ +83.1 (*c* 1.05, CHCl₃, 91% ee). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 4.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.99 (ddd, *J* = 10.7, 8.9, 4.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 12H), 2.12-1.19 (m, 4H), 1.44-1.26 (m, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 200.0, 149.2 (2C), 146.1, 131.0 (2C), 128.9 (2C), 128.7 (2C), 115.4, 112.8 (2C), 112.7 (2C), 56.0, 50.1, 40.8 (2C), 40.6 (2C), 37.3, 29.7, 28.4, 27.3, 26.5. IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 3470, 2927, 2852, 1720, 1613, 1520, 1347, 1164, 1135, 947, 807. ESI-MS *m*:*z* (%) 391 (100) [M+H]⁺. HPLC-ESI-HRMS ([M+H]⁺) berechnet für C₂₆H₃₅ON₂ 391.2744, gefunden 391.2728.

(E)-3-(1-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)cyclohexyl)acrylaldehyd (129)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.88 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.00 (dd, *J* = 16.2, 7.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 2.87 (s, 12H), 1.69-1.23 (m, 10H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.5, 166.5, 149.0 (2C), 133.4 (2C), 130.3 (4C), 129.5, 112.3 (4C), 45.1, 40.6 (4C), 35.4 (3C), 25.9, 22.2 (2C). IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 2927, 2852, 2801, 1720, 1613, 1520, 1480, 1445, 1347, 1226, 1164, 1131, 1060, 947, 807. ESI-MS *m*:*z* (%) 391 (45) [M+H]⁺, 432 (100) [M+CH₃CN+H]⁺. HPLC-ESI-HRMS ([M+H]⁺) berechnet für C₂₆H₃₅ON₂ 391.2744, gefunden 391.2761.

(R)-(E)-5,5-Bis(4-(dimethylamino)phenyl)-4-methylpent-2-enal (77)

Der α,β -ungesättigte Aldehyd **37** (2.00 eq., 33.6 mg, 0.40 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift für 26 h in CHCl₃ mit AcOH umgesetzt. Das Produkt **77** (37.7 mg, 55%, *dr* > 95:5, 92% ee) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung

(SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 5:1 – 1:1) als gelber Feststoff erhalten werden. HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak IA (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, $T_{\text{Minder}} = 16.3$ min; $T_{\text{Haupt}} = 20.7$ min). Smp. 102-104 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +7.1$ (*c* 1.06, CHCl₃, 82% *ee*). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.75 (dd, *J* = 15.7, 7.3 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.06 (dd, *J* = 15.7, 8.0 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.86 (s, 6H), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 194.4, 163.6, 149.1, 149.1, 131.9, 131.9, 131.5, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 112.9 (2C), 112.8 (2C), 56.0, 41.3, 40.7 (2C), 40.6 (2C), 18.8. IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 2961, 2879, 2802, 1687, 1613, 1518, 1347, 1278, 1163, 1137, 1060, 947, 809, 750, 569. HPLC-ESI-HRMS ($[M+H]^+$) berechnet für C₂₂H₂₉N₂O 337.2274, gefunden 337.2273.

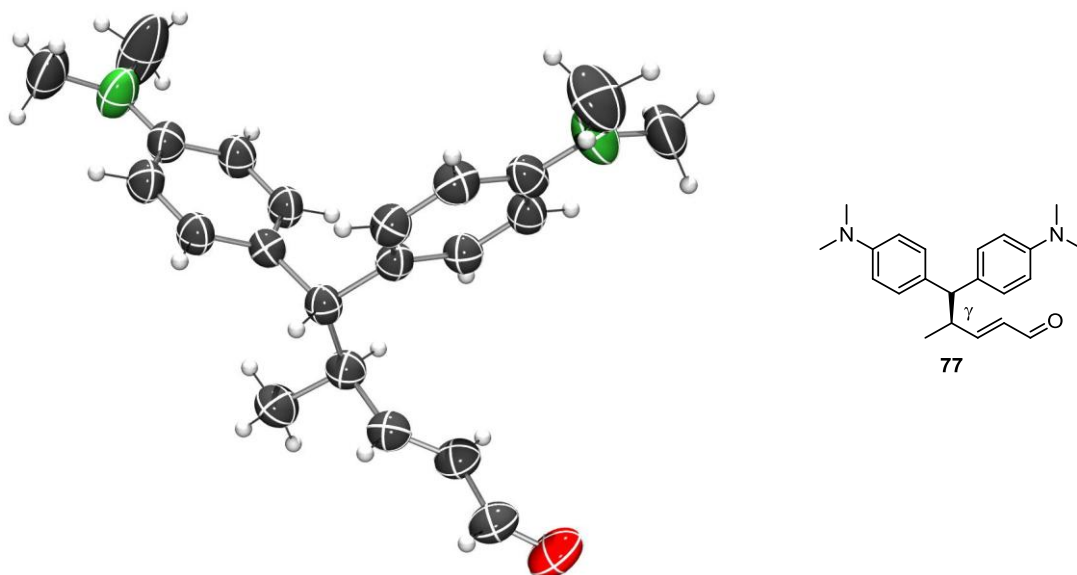
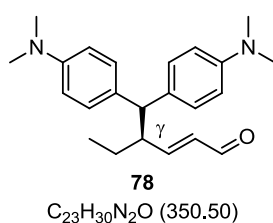


Abbildung 28: Kristallstruktur von (R)-77.

(R)-(E)-4-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)hex-2-enal (78)



Der α,β -ungesättigte Aldehyd **74** (2.00 eq., 39.3 mg, 0.40 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift für 48 h in CHCl₃ umgesetzt. Das Produkt **78** (34.0 mg, 48%, *dr* > 95:5, 76% *ee*) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 5:1 – 1:1) als gelber Feststoff erhalten werden.

HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak IA (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, $T_{\text{Minder}} = 14.8$ min; $T_{\text{Haupt}} = 18.3$ min). Smp. 106-108 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.50 (m, 1H), 6.02 (dd, *J* = 15.8, 8.0 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.84 (s,

6H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.80 (dd, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.0, 162.0, 149.0, 148.9, 133.8, 131.8, 131.5, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 112.8 (2C), 112.6 (2C), 54.3, 49.1, 40.6 (2C), 40.5 (2C), 25.6, 11.5. IR (KBr-Platten) (cm^{-1}) ν 2961, 2924, 2875, 2802, 1687, 1613, 1519, 1479, 1446, 1348, 1193, 1163, 1059, 947, 805, 732. HPLC-ESI-HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$), berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}$ 351.2430, gefunden 351.2431.

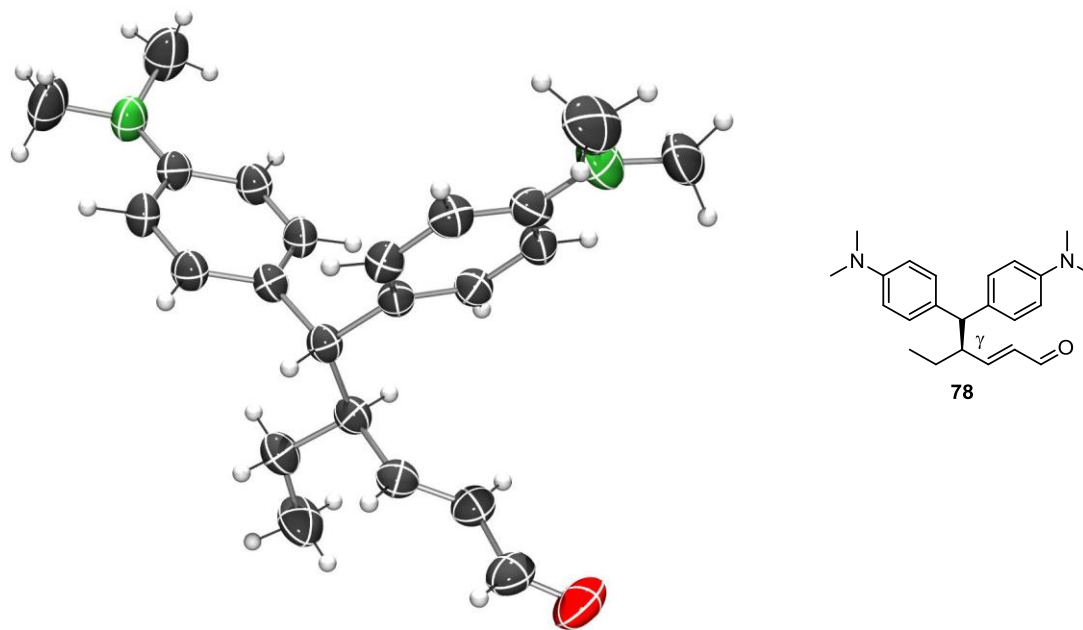
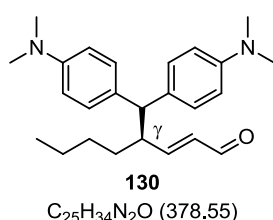


Abbildung 29: Kristallstruktur von (*R*)-78.

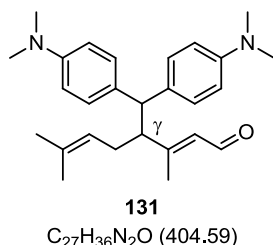
(*R*)-(*E*)-4-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)oct-2-enal (**130**)



Der α,β -ungesättigte Aldehyd **75** (2.00 eq., 50.5 mg, 0.40 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift für 48 h umgesetzt. Das Produkt **130** ($dr > 95:5$, 45%, 30 mg, 70% ee.) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , *n*-Pentan:EtOAc 5:1 – 1:1) als gelber Feststoff erhalten werden. HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak IA (*n*-Heptan:*i*-PrOH 95:5, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, $T_{\text{Minder}} = 17.2$ min; $T_{\text{Haupt}} = 19.7$ min). Smp. 124-126 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.58-6.53 (m, 1H), 6.00 (dd, $J = 15.7, 7.7$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.08 (dq, $J = 9.6, 2.7$ Hz, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.85 (s, 6H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.29-1.11 (m, 5H), 0.80 (t, $J = 16.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.1, 162.5, 149.1, 149.0, 133.6, 131.8, 131.6, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 112.9 (2C), 112.7 (2C), 54.6, 47.4, 40.7 (2C), 40.6 (2C), 32.4, 29.3, 22.5, 13.9. IR (KBr-Platten) (cm^{-1}) ν 3459, 2928, 1687, 1613, 1518, 1446, 1347, 1130,

805, 569. ESI-MS $m:z$ (%) 379 (100) $[M+H]^+$. HPLC-ESI-HRMS ($[M+H]^+$) berechnet für $C_{25}H_{35}ON_2$ 379.2744, gefunden 379.2744.

4-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-3,7-dimethylocta-2,6-dienal (**131**)

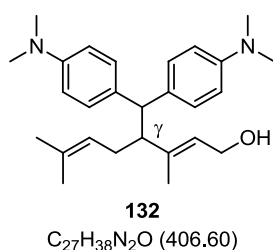


Der α,β -ungesättigte Aldehyd Citral (**76**) (2.00 eq., 60.9 mg, 0.40 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift für 70 h umgesetzt. Das Produkt **131** (51.0 mg, 63%, *dr* 89:11) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , *n*-Pentan:EtOAc 5:1 – 1:1) als Mischung der Diastereomere in Form eines weißen Feststoffs erhalten werden. Hauptisomer:

Smp. 92-94 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.71 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.00 (td, $J = 11.0, 3.3$ Hz, 1H), 2.86 (s, 6H), 2.83 (s, 6H), 2.04-2.20 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.42 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 191.1, 166.1, 149.1, 148.8, 132.7, 132.0, 131.6, 130.3, 128.2 (4C), 121.6, 113.0 (2C), 112.6 (2C), 54.8, 53.4, 40.7 (2C), 40.5 (2C), 30.7, 25.7, 17.7, 14.7. IR (KBr-Platten) (cm^{-1}) ν 2913, 2800, 1667, 1613, 1519, 1349, 1163, 805, 732. HPLC-ESI-HRMS ($[M+H]^+$) berechnet für $C_{27}H_{37}ON_2$ 405.2900, gefunden 405.2899.

Minderisomer: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.05 (td, $J = 11.4, 3.1$ Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.58 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 190.2, 164.5, 149.2, 148.9, 133.6, 131.9, 131.5, 131.2, 128.1 (4C), 121.7, 113.1 (2C), 112.7 (2C), 52.9, 45.7, 40.7 (2C), 40.5 (2C), 30.0, 25.6, 17.7.

4-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-ol (**132**)



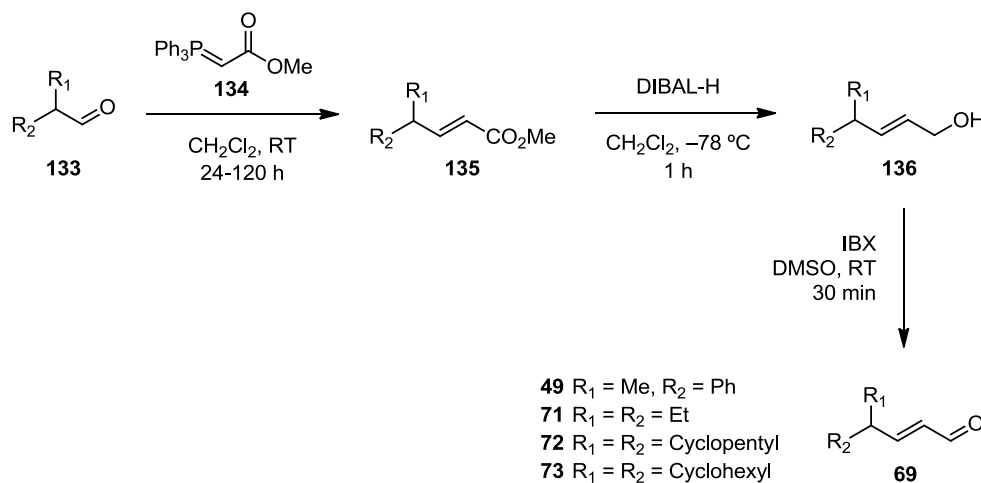
Zu einer Lösung aus Aldehyd **131** (1.00 eq., 65.2 mg, 0.16 mmol) in EtOH (0.5 mL) wurde bei 0 °C $NaBH_4$ (1.50 eq., 9.1 mg, 0.24 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei 0 °C gerührt. Nach der tropfenweisen Zugabe von Zitronensäure (1.0 mL) wurde die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 5 mL).

Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. wässr. $NaHCO_3$ -Lösung (20 mL), gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , *n*-Pentan:EtOAc 6:1 – 2:1) konnte das Produkt **132** (62 mg, 94%, (*E*)-**132**: 58% ee, (*Z*)-**132**: 84% ee) als weißer Feststoff erhalten werden. Die Diastereomere konnten säulenchromatographisch getrennt werden.

Hauptisomer (*E*)-**132**: 58% ee. HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*-PrOH 98:2, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, $T_{\text{Minder}} = 42.0$ min, $T_{\text{Haupt}} = 54.7$ min. Smp. 96-98 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +19.5$ (c 0.33, CHCl₃, 58% ee). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.35 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.95 (br t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.87-3.96 (m, 2H), 3.63 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.86 (s, 6H), 2.82 (s, 6H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.06-2.12 (m, 1H), 1.83-1.97 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.0, 148.7, 140.6, 133.2, 132.8, 131.4, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 127.1, 123.1, 113.1 (2C), 112.5 (2C), 58.9, 53.8, 53.6, 40.8 (2C), 40.8 (2C), 29.8, 25.7, 17.8, 12.4. IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 3442, 2908, 1614, 1518, 1348, 1164, 993, 804, 752. ESI-MS m/z (%) 407 (100) [M+H]⁺. HPLC-ESI-HRMS ([M+H]⁺) berechnet für C₂₇H₃₉ON₂ 407.3057, gefunden 407.3053.

Minderisomer (*Z*)-**132**: 84% ee. HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*-PrOH 98:2, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, $T_{\text{Minder}} = 37.3$ min, $T_{\text{Haupt}} = 41.0$ min. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.96 (br t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.90-4.07 (m, 2H), 3.67 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.32 (td, $J = 11.3, 3.4$ Hz, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.84 (s, 6H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.83-1.91 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.47 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.8, 140.1, 132.5, 128.5 (2C), 128.1 (2C), 127.0, 123.1, 113.2 (2C), 112.7 (2C), 58.4, 53.2, 45.0, 40.8 (2C), 40.7 (2C), 29.3, 25.7, 18.7, 17.8. IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 3454, 2919, 1613, 1518, 1347, 1163, 805. ESI-MS m/z (%) 407 (100). HPLC-ESI-HRMS ([M+H]⁺) berechnet für C₂₇H₃₉ON₂ 407.3057, gefunden 407.3054.

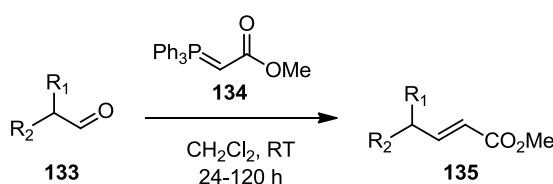
Allgemeine Vorschrift zur Eduktsynthese



Die Synthese der α,β -ungesättigten Aldehyde (**49**, **71**, **72** und **73**) für die organokatalytischen Alkylierungen ist im vorausgehenden Schema zusammengefasst und beinhaltet folgende Reaktionen: *Wittig Reaktion* des gesättigten Aldehyds **133** zum Ester **135**, *Reduktion* mit DIBAL-H zum entsprechenden Alkohol **136** und anschließende *Oxidation* zum α,β -ungesättigten Aldehyd **69**.

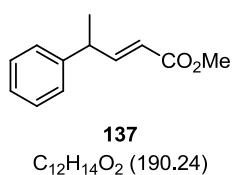
Die Synthesen der α,β -ungesättigten Aldehyde wurden nicht optimiert. Die α,β -ungesättigten Aldehyde **70**, **37**, **74**, **75** und **76** sind kommerziell erhältlich und wurden ohne weitere Reinigung verwendet.

Allgemeine Vorschrift zur Wittig Reaktion

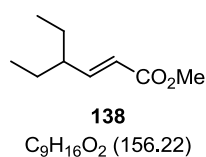


Zu einer Lösung aus Aldehyd **133** (1.00 eq.) in trockenem CH_2Cl_2 (2.0 M) wurde bei 0 °C Methyl-(triphenylphosphoranyliden)acetat (**134**) (1.10 eq.) gegeben. Die Reaktionslösung wurde bis zum vollständigen Umsatz des Eduktes (DC) bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mit *n*-Pentan:Et₂O 1:1 bei 0 °C aufgenommen. Der unlösliche Rückstand wurde durch eine Filtration abgetrennt und wiederholt mit einer kalten (0 °C) Lösung aus *n*-Pentan:Et₂O 1:1 gewaschen. Die flüssige organische Phase wurde im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte der Methylester **135** erhalten werden.

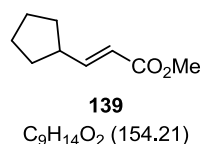
(*E*)-Methyl-4-phenylpent-2-enoat (**137**)



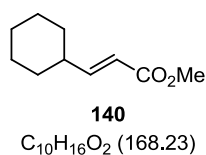
Der Aldehyd 2-Phenylpropanal (**151**) (1.00 eq., 8.23 g, 62.0 mmol) wurde für 72 h nach der allgemeinen Vorschrift mit Methyl-(triphenylphosphoranyliden)acetat (**134**) (1.10 eq., 21.80 g, 68.2 mmol) umgesetzt. Das Produkt **137**^[66] (10.14 g, 86%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , *n*-Pentan:EtOAc 80:1) als Hauptdiastereomer in Form eines farblosen Öls erhalten werden. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17-7.33 (m, 5H), 7.11 (dd, $J = 15.7, 6.7$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 15.7, 1.4$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (quin., $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 152.9, 143.2, 128.7 (2C), 127.3 (2C), 126.7, 119.7, 51.5, 42.0, 20.2.

(E)-Methyl-4-ethylhex-2-enoat (138)

Der Aldehyd 2-Ethylbutanal (**152**) (1.00 eq., 1.0 g, 10.0 mmol) wurde für 24 h nach der allgemeinen Vorschrift mit Methyl-(triphenylphosphoranyliden)acetat (**134**) (1.1 eq., 3.68 g, 11.0 mmol) umgesetzt. Das Produkt **138** (824 mg, 53%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 150:1) als farbloses Öl erhalten werden. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.72 (dd, *J* = 15.6, 9.3 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 15.6, 0.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.25-1.55 (m, 4H), 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 153.6, 120.8, 51.3, 46.0, 26.7 (2C), 11.6 (2C). IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 3440, 2964, 2929, 2876, 1727, 1656, 1437, 1314, 1269, 1182, 988. GC-EI-MS *m*:*z* (%) 55 (100), 123 (45), 141 (30), 156 (15) [M]⁺. HPLC-ESI-HRMS ([M+H]⁺) berechnet für C₉H₁₇O₂ 157.1223, gefunden 157.1221.

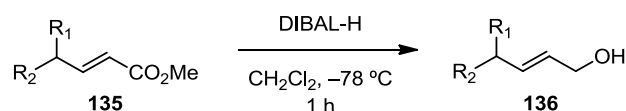
(E)-Methyl-3-cyclopentylacrylat (139)

Der Aldehyd Cyclopentancarbaldehyd (**153**) (1.00 eq., 980 mg, 10.0 mmol) wurde für 48 h nach der allgemeinen Vorschrift mit Methyl-(triphenylphosphoranyliden)acetat (**134**) (1.10 eq., 3.68 g, 11.0 mmol) umgesetzt. Das Produkt **139**^[67] (940 mg, 61%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:Aceton 250:1) als farbloses Öl erhalten werden. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (dd, *J* = 15.3, 8.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 15.7, 1.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.54 (sxt, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.51-1.60 (m, 2H), 1.30-1.39 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 153.6, 118.8, 51.2, 42.7, 32.3 (2C), 25.1 (2C).

(E)-Methyl-3-cyclohexylacrylat (140)

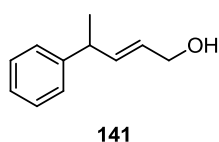
Der Aldehyd Cyclohexancarbaldehyd (**154**) (1.00 eq., 1.2 mL, 10.0 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift für 5 d mit Methyl-(triphenylphosphoranyliden)acetat (**134**) (1.10 eq., 3.68 g, 11.0 mmol) umgesetzt. Das Produkt **140**^[68] (830 mg, 50%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:Toluol 1:1) als farbloses Öl erhalten werden. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (dd, *J* = 15.8, 6.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 15.8, 1.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.66-1.82 (m, 5H), 1.09-1.38 (m, 5H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 154.5, 118.4, 51.3, 40.4, 31.6 (2C), 25.9, 25.6 (2C).

Allgemeine Vorschrift zur Reduktion



Zu einer Lösung des Methylesters **135** (1.00 eq.) in trockenem CH_2Cl_2 (150 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ unter Argonatmosphäre DIBAL-H (2.50 eq., 1.0 M in CH_2Cl_2) gegeben und für 1 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und mit MeOH versetzt. Bei Raumtemperatur wurde eine ges. wässr. Natrium-Kaliumtartrat Lösung zugesetzt, wobei sich eine weiße Emulsion bildete. Über Nacht erfolgte die Phasentrennung. Die wässr. Phase wurde abgetrennt und mit EtOAc (3 x) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde nach einer Filtration im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte der Alkohol **136** erhalten werden.

(E)-4-Phenylpent-2-en-1-ol (141)

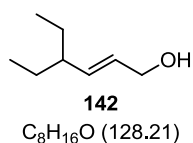


$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ (162.23)

Der Methyl ester (*E*)-Methyl 4-phenylpent-2-enoat (**137**) (1.00 eq., 10.14 g, 53.3 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift mit DIBAL-H (1.40 eq., 75.0 mL, 73.9 mmol, 1.0 M in CH_2Cl_2) umgesetzt.

Das Produkt **141**^[69] (8.30 g, 96%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , *n*-Pentan:EtOAc 5:1 – 1:1) als farbloses Öl erhalten werden. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17-7.31 (m, 5H), 5.86 (dd, $J = 15.6, 6.8$ Hz, 1H), 5.64 (dtd, $J = 15.4, 5.8, 1.3$ Hz, 1H), 4.10 (bd, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.48 (quin., $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.45 (br s, 1H, OH), 1.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 145.4, 137.4, 128.4, 127.7 (2C), 127.1 (2C), 126.2, 63.6, 41.9, 21.1.

(E)-4-Ethylhex-2-en-1-ol (142)



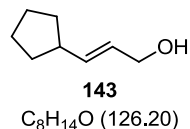
$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}$ (128.21)

Der Methyl ester (*E*)-Methyl-4-ethylhex-2-enoat (**138**) (1.00 eq., 750 mg, 4.8 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift mit DIBAL-H (2.50 eq., 12.1 mL, 12.1 mmol, 1.0 M in CH_2Cl_2) umgesetzt. Das Produkt **142** (463 mg, 75%) konnte nach säulenchromatographischer

Reinigung (SiO_2 , *n*-Pentan:EtOAc 5:1) als farbloses Öl erhalten werden. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.56 (dt, $J = 14.8, 6.0$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J = 15.6, 8.8$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 5.9, 1.0$ Hz, 2H), 1.87 (br s, 1H, OH), 1.72-1.80 (m, 1H), 1.35-1.43 (m, 2H), 1.17-1.26 (m, 2H), 0.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 137.0, 129.1, 63.6, 45.7, 27.3 (2C), 11.6 (2C). IR (KBr-Platten) (cm^{-1}) ν 3441, 1649, 1436, 1019, 953. GC-EI-

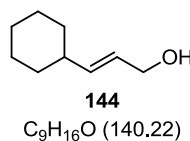
MS *m*:*z* (%) 54 (55), 81 (100), 95 (30), 110 (40) $[M-H_2O]^+$. GC-EI-HRMS ($[M-H_2O]^+$) berechnet für C_8H_{14} 110.1090, gefunden 110.1089.

(*E*)-3-Cyclopentylprop-2-en-1-ol (**143**)



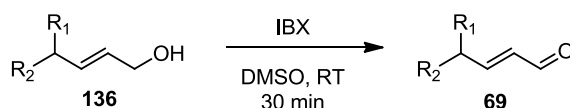
Der Methylester (*E*)-methyl 3-Cyclopentylacrylat (**139**) (1.00 eq., 871 mg, 5.6 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift mit DIBAL-H (2.50 eq., 14.2 mL, 14.2 mmol, 1.0 M in CH_2Cl_2) umgesetzt. Das Produkt **143** (599 mg, 85%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , *n*-Pentan:EtOAc 5:1) als farbloses Öl erhalten werden. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.56-5.68 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.39-2.46 (m, 1H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 4H), 1.23-1.31 (m, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 137.7, 127.0, 63.6, 42.8, 32.9 (2C), 25.1 (2C). IR (KBr-Platten) (cm^{-1}) ν 3360, 2950, 2865, 1451, 1089, 1004, 969. GC-EI-MS *m*:*z* (%) 67 (100), 79 (80), 93 (95), 108 (70) $[M-H_2O]^+$. GC-EI-HRMS ($[M-H_2O]^+$) berechnet für C_8H_{12} 108.0934, gefunden 108.0934.

(*E*)-3-Cyclohexylprop-2-en-1-ol (**144**)



Der Methylester (*E*)-Methyl-3-cyclohexylacrylat (**140**) (1.00 eq., 755 mg, 4.5 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift mit DIBAL-H (2.50 eq., 12.0 mL, 12.0 mmol, 1.0 M in CH_2Cl_2) umgesetzt. Das Produkt **144** (511 mg, 81%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , *n*-Pentan:EtOAc 5:1) als farbloses Öl erhalten werden. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.52-5.63 (m, 2H), 4.04 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.89-1.98 (m, 2H), 1.61-1.71 (m, 5H), 1.00-1.28 (m, 5H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 138.9, 126.3, 63.7, 40.2, 32.7 (2C), 26.1, 25.9 (2C).

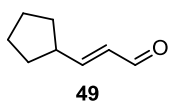
Allgemeine Vorschrift zur Oxidation



Zu einer Lösung des Alkohols **136** (1.00 eq.) in DMSO (0.2 M) wurde eine Lösung aus IBX (2.00 eq.) in DMSO (0.4 M) gegeben. Die erhaltene Lösung wurde für 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde Wasser hinzugegeben und die entstehende flockige Suspension wurde filtriert. Der Rückstand wurde ausgiebig mit EtOAc gewaschen. Die wässr. Phase wurde mit EtOAc oder Et_2O (im Falle von leichtflüchtigen Produkten) (3 x) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

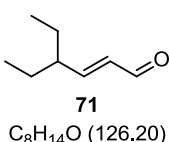
Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte der α,β -ungesättigte Aldehyd **69** erhalten werden.

(*E*)-4-Phenylpent-2-enal (**49**)



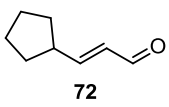
Der Alkohol (*E*)-4-Phenylpent-2-en-1-ol (**141**) (1.00 eq., 3.17 g, 19.5 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift mit IBX (2.00 eq., 10.94 g, 39.1 mmol) umgesetzt. Das Produkt **49**^[70] (2.89 g, 92%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , *n*-Pentan:EtOAc 80:1) als gelbes Öl erhalten werden. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.18-7.34 (m, 5H), 6.95 (dd, $J = 15.7, 6.4$ Hz, 1H), 6.10 (ddd, $J = 15.6, 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 3.73 (quin., $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 194.2, 161.9, 142.8, 131.4, 129.0 (2C), 127.5 (2C), 127.2, 42.7, 20.1.

(*E*)-4-Ethylhex-2-enal (**71**)

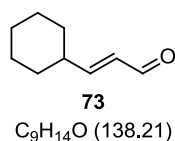


Der Alkohol (*E*)-4-Ethylhex-2-en-1-ol (**142**) (1.00 eq., 462 mg, 3.6 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift mit IBX (2.50 eq., 2.5 g, 9.0 mmol) umgesetzt. Das Produkt **71** (454 mg, 88%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , *n*-Pentan:Et₂O 10:1) als farbloses Öl erhalten werden. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 15.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 6.93 (dd, $J = 15.7, 5.4$ Hz, 1H), 6.08 (dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 1H), 2.07-2.16 (m, 1H), 1.49-1.57 (m, 2H), 0.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 194.1, 162.9, 133.1, 46.3, 26.7 (2C), 11.6 (2C). IR (KBr-Platten) (cm^{-1}) ν 3471, 2964, 2929, 2875, 1692, 1460, 1094, 982. GC-EI-HRMS ($[\text{M}]^+$) berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$ 126.1039, gefunden 126.1035.

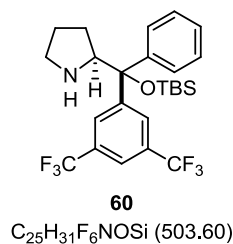
(*E*)-3-Cyclopentylacrylaldehyd (**72**)



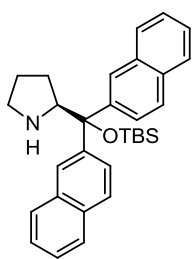
Der Alkohol (*E*)-3-Cyclopentylprop-2-en-1-ol (**143**) (1.00 eq., 599 mg, 4.8 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift mit IBX (2.50 eq., 3.32 g, 11.9 mmol) für 1 h umgesetzt. Das Produkt **72** (474 mg, 83%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , *n*-Pentan:Et₂O 15:1) als farbloses Öl erhalten werden. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 9.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 1H), 6.02 (dd, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.45-1.30 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.1, 163.0, 131.0, 43.2, 32.3 (2C), 25.2 (2C). IR (KBr-Platten) (cm^{-1}) ν 3460, 2955, 2869, 1690, 1111, 978. GCMS-EI-HRMS ($[\text{M}]^+$) berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}$ 124.0883, gefunden 124.0878.

(E)-3-Cyclohexylacrylaldehyd (73)

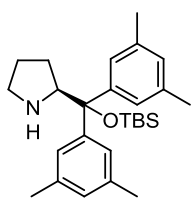
Der Alkohol (*E*)-3-cyclohexylprop-2-en-1-ol (**144**) (1.00 eq., 511 mg, 3.6 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift mit IBX (2.50 eq., 2.54 g, 9.1 mmol) in DMSO (18.0 mL) umgesetzt. Das Produkt **73**^[71] (450 mg, 90%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:Et₂O 8:1) als farbloses Öl erhalten werden. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 15.6, 6.5 Hz, 1H), 6.04 (ddd, *J* = 15.6, 7.8, 1.3 Hz, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 5H), 1.10-1.36 (m, 5H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.5, 163.8, 130.5, 40.8, 31.5 (2C), 25.8, 25.6 (2C). IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 2928, 2853, 1692, 1632, 1449, 1121, 1099, 975. GC-EI-MS *m*:*z* (%) 67 (100), 81 (90), 94 (55), 109 (25), 120 (20), 138 (20) [M]⁺. GC-EI-HRMS ([M]⁺) berechnet für C₉H₁₄O 138.1039, gefunden 138.1035.

(S)-2-((S)-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)(phenyl)(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)pyrrolidin (60)

Zu einer Lösung aus (*R*)-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)(phenyl)((*S*)-pyrrolidin-2-yl)methanol **58** (1.00 eq., 678 mg, 1.7 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (4.4 mL, 0.4 M) wurden bei 0 °C Triethylamin (6.00 eq., 1.5 mL, 10.4 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (3.00 eq., 1.2 mL, 5.2 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde in einem Bombenrohr für 14 h auf 100 °C erhitzt und weitere 25 h bei RT gerührt. Anschließend wurde Wasser (26 mL) hinzugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässr. Phase wurde mit EtOAc (2 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt **60** (590 mg, 69%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 40:1 – 10:1) als gelblicher Feststoff erhalten werden. Smp. 62-63 °C. [α]_D²² +16.9 (*c* 1.05, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.21-7.24 (m, 2H), 4.27 (dd, *J* = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 2.79-2.85 (m, 1H), 2.48-2.54 (m, 1H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.71 (br s, 1H, NH), 1.36-1.48 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.80-0.87 (m, 1H), -0.24 (s, 3H), -0.53 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.6, 144.4, 129.6 (q, *J*_{C-F} = 32.1 Hz, 2C), 129.4 (m, 2C), 128.9 (2C), 128.2 (2C), 128.0, 123.7 (q, *J*_{C-F} = 272.1 Hz, 2C), 120.4 (m), 82.9, 63.6, 47.1, 27.5, 26.0 (3C), 25.3, 18.8, -2.8, -3.6. IR (KBr) (cm⁻¹) ν 2958, 2931, 2858, 1380, 1277, 1142, 1125, 1070, 876, 836, 777, 697, 681. ESI-MS *m*:*z* (%) 372 (40), 504 (100) [M+H]⁺. HPLC-ESI-HRMS ([M+H]⁺) berechnet für C₂₅H₃₂NOF₆Si 504.2152, gefunden 504.2142.

(S)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)dinaphthalen-2-ylmethyl)pyrrolidin (63)**63**C₃₁H₃₇NOSi (467.72)

Zu einer Lösung aus (S)-Dinaphthalen-2-yl(pyrrolidin-2-yl)methanol (**61**) (1.00 eq., 200 mg, 0.5 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (1.4 mL, 0.4 M) wurden bei 0 °C Triethylamin (6.00 eq., 460 µL, 3.3 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (3.00 eq., 380 µL, 1.6 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde in einem Bombenrohr für 4 h auf 100 °C erhitzt und weitere 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde Wasser (10 mL) hinzugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässr. Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt **63** (217 mg, 85%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 2:1 – 1:4) als weißer Feststoff erhalten werden. Smp. 58-60 °C. [α]_D²³ –22.0 (*c* 2.15, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79-7.86 (m, 4H), 7.68-7.70 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 4H), 7.29-7.31 (m, 1H), 4.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.87-2.91 (m, 1H), 2.70-2.75 (m, 1H), 2.04 (br s, 1H), 1.65-1.78 (m, 2H), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.21-1.29 (m, 1H), 1.03 (s, 9H), -0.17 (s, 3H), -0.44 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 143.8, 142.7, 132.8, 132.7, 132.5, 132.5, 128.5, 128.4, 128.0, 127.7, 127.4, 127.4 (2C), 127.2 (2C), 126.7, 126.4, 125.9, 125.9, 125.8, 83.3, 65.7, 47.2, 28.0, 26.4 (3C), 25.1, 19.2, –2.5, –3.0. IR (KBr) (cm⁻¹) ν 2955, 2928, 2855, 1471, 1252, 1126, 1076, 908, 835, 776, 734. ESI-MS *m*:*z* (%) 468 (100) [M+H]⁺. HPLC-ESI-HRMS ([M+H]⁺) berechnet für C₃₁H₃₈NOSi 468.2717, gefunden 468.2710.

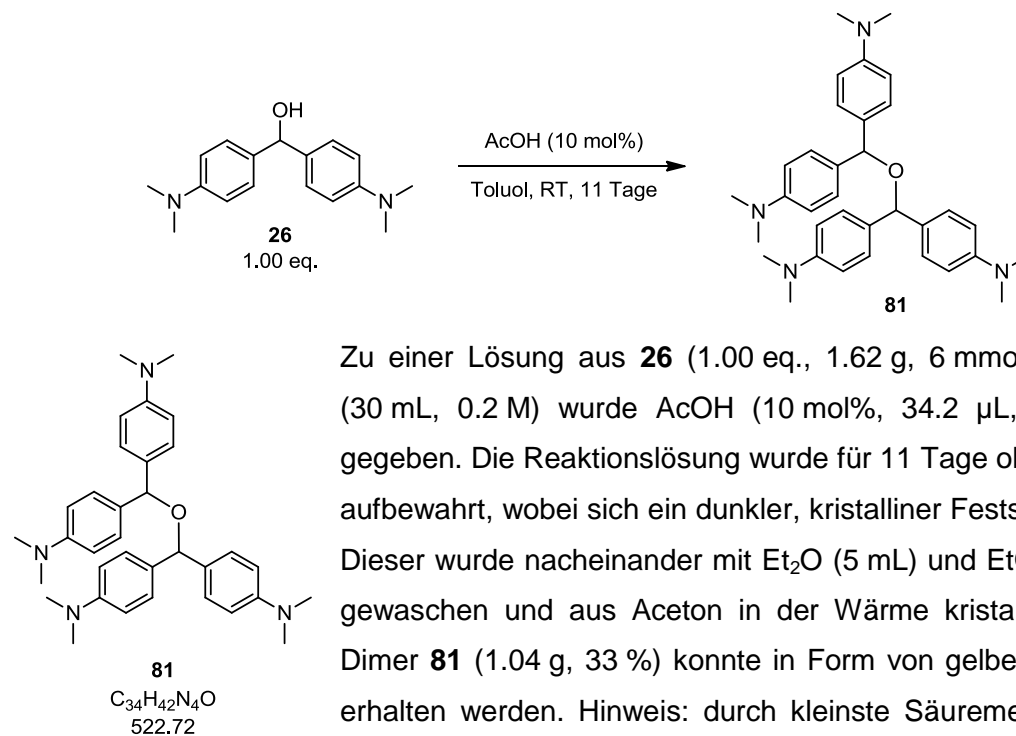
(S)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)bis(3,5-dimethylphenyl)methyl)pyrrolidin (66)**66**C₂₇H₄₁NOSi (423.71)

Zu einer Lösung aus (S)-Bis(3,5-dimethylphenyl)(pyrrolidin-2-yl)methanol (**64**) (1.00 eq., 100 mg, 0.3 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (0.8 mL, 0.4 M) wurden bei 0 °C Triethylamin (6.00 eq., 270 µL, 1.9 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (3.00 eq., 220 µL, 1.0 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde in einem Bombenrohr für 5 h auf 100 °C erhitzt. Anschließend wurde Wasser (5 mL) hinzugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässr. Phase wurde mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt **66** (131 mg, 97%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 2:1 – 1:4) als gelbliches Öl erhalten werden. [α]_D²² –22.0 (*c* 1.46, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (s,

2H), 6.96 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.64-2.69 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.25 (s, 6H), 1.85 (br s, 1H), 1.47-1.62 (m, 3H), 1.20-1.28 (m, 1H), 0.94 (s, 9H), -0.26 (s, 3H), -0.45 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 146.3, 145.2, 136.7 (2C), 136.4 (2C), 128.4, 128.4, 126.9 (2C), 126.1 (2C), 83.0, 65.7, 47.1, 27.8, 26.4 (3C), 24.9, 21.5 (4C), 19.1, -2.8, -3.3. IR (KBr) (cm^{-1}) ν 2955, 2929, 2857, 1602, 1467, 1252, 1080, 833, 775. ESI-MS m/z (%) 424 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC-ESI-HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NOSi}$ 424.3030, gefunden 424.3029.

7.4 Mechanismus der Dienamin-Bildung

4,4',4'',4'''-(Oxybis(methantriyl))tetrakis(*N,N*-dimethylanilin) (**81**)



Zu einer Lösung aus **26** (1.00 eq., 1.62 g, 6 mmol) in Toluol (30 mL, 0.2 M) wurde AcOH (10 mol%, 34.2 μ L, 0.6 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 11 Tage ohne Rühren aufbewahrt, wobei sich ein dunkler, kristalliner Feststoff bildete. Dieser wurde nacheinander mit Et₂O (5 mL) und EtOAc (5 mL) gewaschen und aus Aceton in der Wärme kristallisiert. Das Dimer **81** (1.04 g, 33 %) konnte in Form von gelben Kristallen erhalten werden. Hinweis: durch kleinste Säuremengen kann es zu einer erheblichen Blaufärbung der Kristalle kommen.

Smp. 70 °C (Zersetzung). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 8H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 8H), 5.28 (s, 2H), 2.93 (s, 24H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 149.7 (4C), 131.6 (4C), 128.2 (8C), 112.4 (8C), 78.8 (2C), 40.7 (8C). IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 2844, 2794, 1887, 1614, 1522, 1446, 1348, 1049, 946, 799, 562. HPLC-ESI-HRMS ([M+H]⁺) berechnet für C₃₄H₄₃ON₄ 523.3431, gefunden 523.3432.

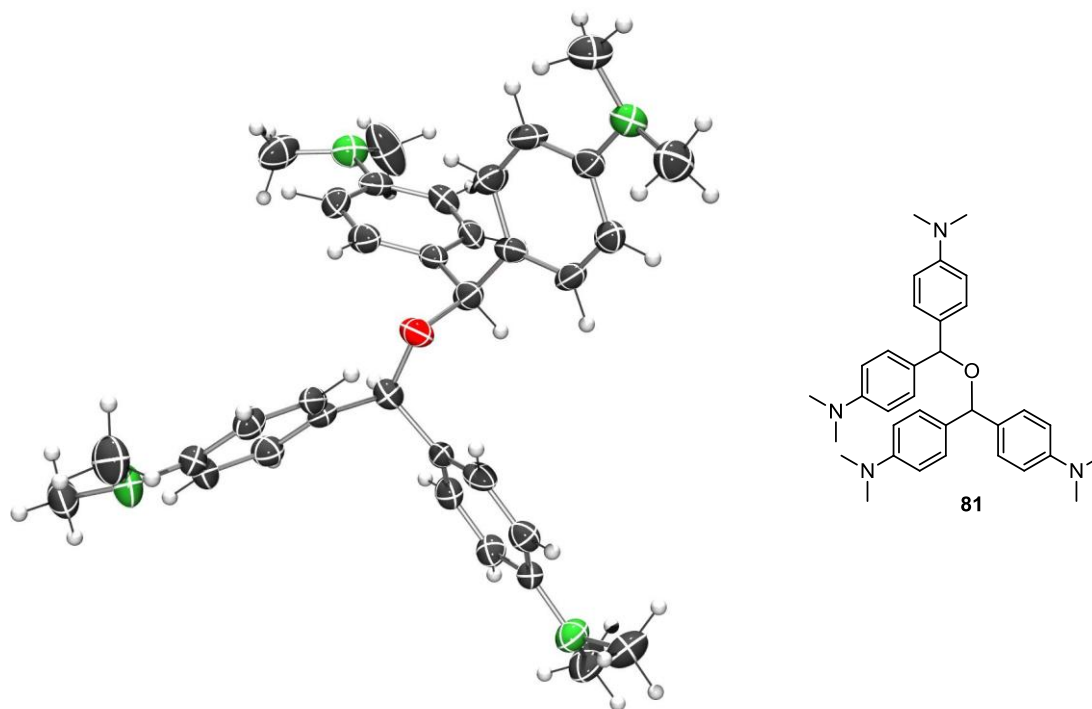
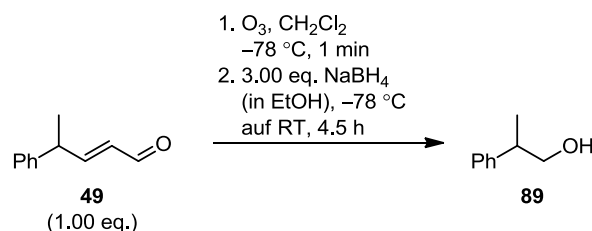
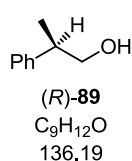


Abbildung 30: Kristallstruktur von 81.

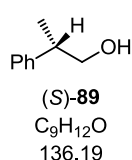
Allgemeine Vorschrift Ozonolyse



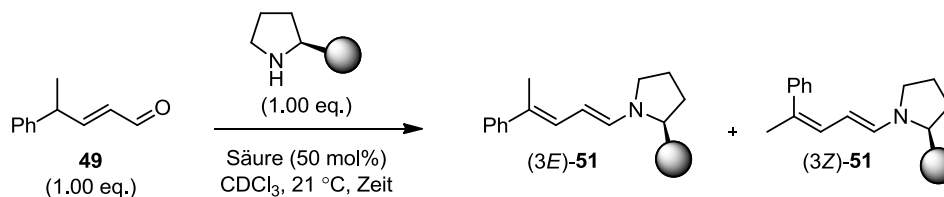
Durch eine Lösung aus dem enantiomerenreinen, α,β -ungesättigten Aldehyd **49** (Trennung der Enantiomere durch chirale HPLC, Chiralpak OD-H (Chiral Technologies Eur., 25 cm \times 50 mm i.D.)) (1.00 eq., 5.00 mg, 0.03 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL, 0.015 M) wurden bei -78°C bis zur Blaufärbung O_3 geleitet. Diese tritt bereits nach wenigen Sekunden auf. Anschließend wurde bei -78°C eine Lösung aus NaBH_4 (3.00 eq., 3.50 mg, 0.09 mmol) in EtOH (0.5 mL, 0.18 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung wurde über einen Zeitraum von 4.5 h auf RT erwärmt. Es folgte die Zugabe von wässr. HCl-Lsg. (2 mL, 0.1 M). 30 min später wurde die Reaktionslösung mit Et_2O versetzt (5 mL). Die wässr. Phase wurde abgetrennt und mit Et_2O (2 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. wässr. NaCl-Lösung (2 \times 5 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wurde die organische Phase durch eine Pipette mit SiO_2 (2 cm Füllhöhe) gespült (Eluent: Et_2O). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

(R)-2-Phenylpropan-1-ol (89)

Der α,β -ungesättigte Aldehyd (S)-**49** wurde nach der allgemeinen Vorschrift zu (R)-**89** umgesetzt. HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*-PrOH 99:1, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 254.4 nm, τ = 49.0 min. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 3.73 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.97 (dq, *J* = 6.5 Hz, 6.9 Hz, 1H), 1.54 (br s, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.6, 128.7 (2C), 127.5 (2C), 126.9, 68.7, 42.5, 17.6. IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 3358, 2926, 2929, 2874, 1494, 1452, 1383, 1036, 1014, 760, 700. GCMS-EI-HRMS ([M-H₂O+H]⁺) berechnet für C₉H₁₁ 119.0855, gefunden 119.0850.

(S)-2-Phenylpropan-1-ol (89)

Der α,β -ungesättigte Aldehyd (R)-**49** wurde nach der allgemeinen Vorschrift zu (S)-**89** umgesetzt. HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*-PrOH 99:1, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 254.4 nm, τ = 47.0 min. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 3.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.99 (dq, *J* = 6.5 Hz, 6.9 Hz, 1H), 1.57 (br s, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.6, 128.6 (2C), 127.5 (2C), 126.7, 68.7, 42.4, 17.6. IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 3358, 2925, 2928, 2874, 1494, 1452, 1383, 1035, 1014, 759, 700. GCMS-EI-HRMS ([M+H]⁺) berechnet für C₉H₉O 133.0648, gefunden 133.0644; ([M-H₂O+H]⁺) berechnet für C₉H₁₁ 119.0855, gefunden 119.0851.

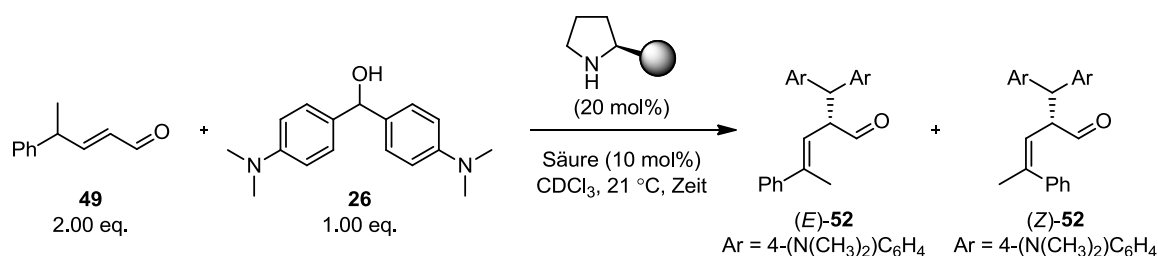
Allgemeine Vorschrift zu den NMR-Experimenten (Dienaminbildung)

Eintrag 1: Der Organokatalysator **56** (100 mol%., 29.8 mg, 0.05 mmol) wurde in CDCl₃ (0.5 mL, 0.1 M) gelöst und in ein NMR-Röhrchen überführt. Mit dieser Lösung wurde das NMR-Spektrometer geschimmt. Der Aldehyd **49** (1.00 eq, 9.13 μ L 0.05 mmol) und AcOH (50 mol%, 1.40 μ L 0.025 mmol) wurden mit einer Messpipette zugesetzt. Es wurde darauf geachtet, dass ein Mischen mit der Katalysatorlösung erst beim Schütteln des NMR-Röhrchens und gleichzeitigem Starten der Stoppuhr erfolgte. Nach kurzem, intensiven Schütteln entstand eine homogene Lösung. Das NMR-Röhrchen wurde ins NMR-Spektrometer gebracht und es erfolgte ein Feinshimm. Der Start des NMR

Experiments erfolgte genau 3 min nach dem Mischen der Reaktionslösung und dem Starten der Stoppuhr. Ausgewählte Ergebnisse aus den NMR-Experimenten sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Eintrag	Aldehyd/eq./mmol	Organokat./mol%/mmol	Säure/mol%/mmol	CDCl ₃ /mL/M
1	49 /1.0/0.05	56 /100/0.05	AcOH/50/0.25	0.5/0.10
2	49 /1.0/0.05	18 /100/0.05	AcOH/50/0.25	0.5/0.10
3	49 /1.0/0.05	18 /100/0.05	TFA/50/0.25	0.5/0.10
4	(<i>R</i>)- 49 /1.0/0.05	56 /100/0.05	AcOH/50/0.25	0.5/0.10
5	(<i>S</i>)- 49 /1.0/0.05	56 /100/0.05	AcOH/50/0.25	0.5/0.10
6	(<i>R</i>)- 49 /1.0/0.03	18 /100/0.03	AcOH/50/0.15	0.6/0.05
7	(<i>S</i>)- 49 /1.0/0.03	18 /100/0.03	AcOH/50/0.15	0.6/0.05

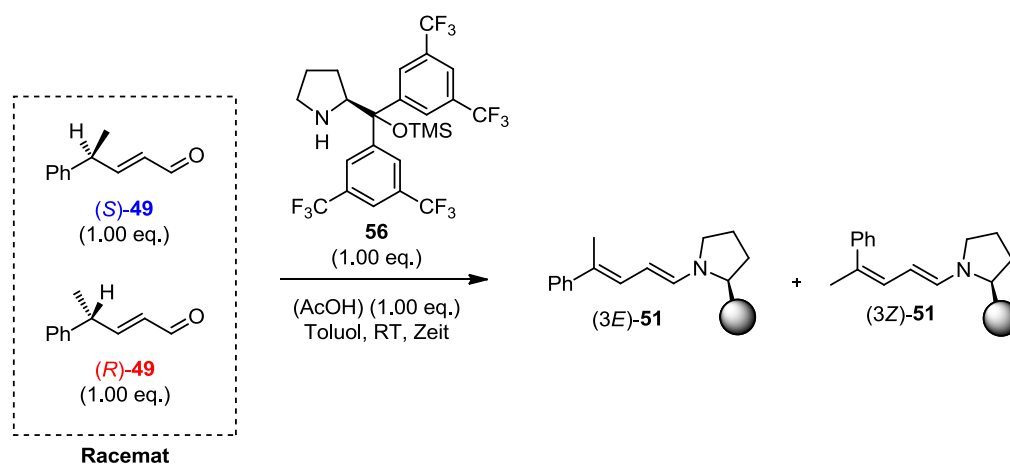
Allgemeine Vorschrift zu den NMR-Experimenten (α -Alkylierung)



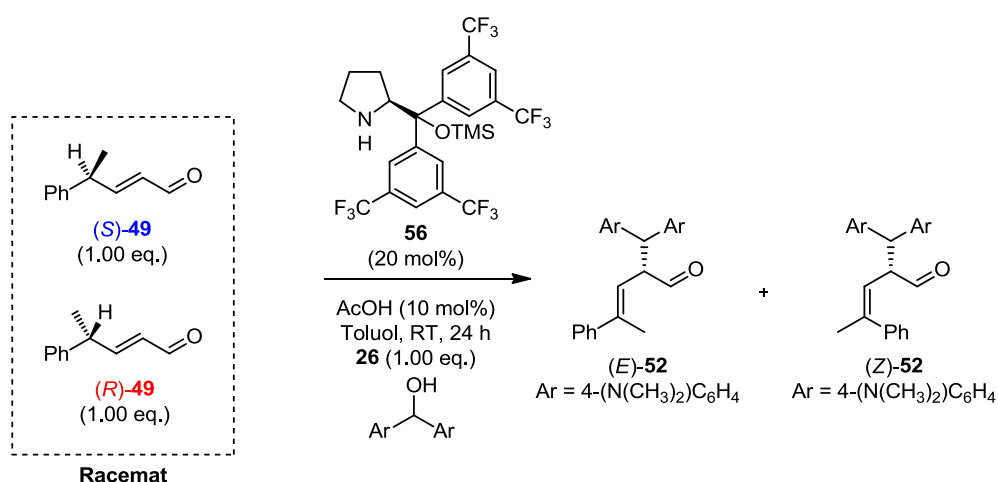
Eintrag 1: Der Organokatalysator **18** (20 mol%, 0.02 mmol) und der Alkohol **26** (1.00 eq., 27.0 mg, 0.10 mmol) wurden in CDCl₃ (0.5 mL, 0.2 M) gelöst und in ein NMR-Röhrchen überführt. Mit dieser Lösung wurde das NMR-Spektrometer geschimmt. Der Aldehyd **49** (3.20 eq., 59.50 μ L 0.32 mmol) und TFA (10 mol%, 0.75 μ L 0.01 mmol) wurden mit einer Messpipette zugesetzt. Es wurde darauf geachtet, dass ein Mischen mit der Katalysatorlösung erst beim Schütteln des NMR-Röhrchens und gleichzeitigem Starten der Stoppuhr erfolgte. Nach kurzem, intensivem Schütteln entstand eine homogene Lösung. Das NMR-Röhrchen wurde ins NMR-Spektrometer gebracht und es erfolgte ein Feinshimm. Der Start des NMR-Experiments erfolgte genau 3 min nach dem Mischen der Reaktionslösung und dem Starten der Stoppuhr. Ausgewählte Ergebnisse aus den NMR-Experimenten sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Eintrag	Aldehyd/ eq./mmol	Organokat./ mol%/mmol	Säure/ mol%/mmol	Alkohol/ eq./mmol	Lsm./ mL/M
1	49 /3.2/0.32	18 /20/0.02	TFA/10/0.01	26 /1.0/0.10	CDCl ₃ /0.5/0.2
2	(<i>S</i>)- 49 /2.0/0.10	56 /20/0.01	AcOH/10/0.005	26 /1.0/0.05	CDCl ₃ /0.5/0.1
3	(<i>R</i>)- 49 /2.0/0.10	56 /20/0.01	AcOH/10/0.005	26 /1.0/0.05	CDCl ₃ /0.5/0.1

Allgemeine Vorschrift zu den HPLC-Experimenten (Dienaminbildung)



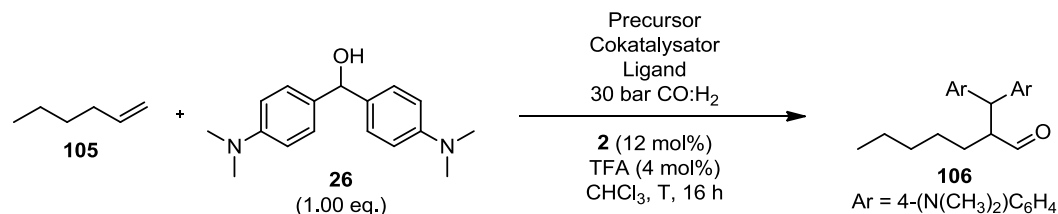
In einem HPLC-Gläschen wurde der α,β-ungesättigte Aldehyd **49** (2.00 eq., 375 μL Stammlösung (0.1 M in Toluol), 0.0375 mmol) mit Toluol (187.5 μL), dem Organokatalysator (1.00 eq., 187.5 μL Stammlösung (0.1 M), 0.0187 mmol) und ggf. der Säure (1.0 eq., 0.0375 mmol) versetzt. Das HPLC-Gläschen wurde kurz stark geschüttelt und 1 min nach der Zugabe wurde die HPLC gestartet. Diese wurde so programmiert, dass die Messung alle 15 min wiederholt wird. HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak IC (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10, Flussrate: 0.9 mL/min, T: 20 °C, UV: 254.4 nm, (*R*)-**49** $t_{\text{Minder}} = 12.5$ min, (*S*)-**49** $t_{\text{Minder}} = 13.7$ min).

Allgemeine Vorschrift zu den HPLC-Experimenten (α -Alkylierung)

In einem HPLC-Gläschen wurden zu einer Lösung aus dem Organokatalysator **56** (20 mol%, 23.9 mg, 0.04 mmol) und Alkohol **26** (1.00 eq., 54.0 mg, 0.20 mmol) in Toluol (1.0 mL, 0.2 M) der Aldehyd **49** (2.00 eq., 64.0 mg, 0.40 mmol) und AcOH (10 mol%, 1.14 μ L, 0.02 mmol) gegeben. Das HPLC-Gläschen wurde kurz stark geschüttelt und 1 min nach der Zugabe wurde die HPLC gestartet. Diese wurde so programmiert, dass die Messung alle 60 min wiederholt wird. HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak IC (*n*-Heptan:*i*-PrOH 95:5 (30 min), Flussrate: 0.6 mL/min, 70:30 (20 min), Flussrate: 1.0 mL/min, 95:5 (10 min), Flussrate: 1.4 mL/min, T: 20 °C, UV: 254.4 nm, (R) -**49** $\tau_{\text{Minder}} = 12.5$ min, (S) -**49** $\tau_{\text{Minder}} = 13.7$ min). Die Gradientenmethode verhindert, dass sich das Produkt auf der Säule akkumuliert.

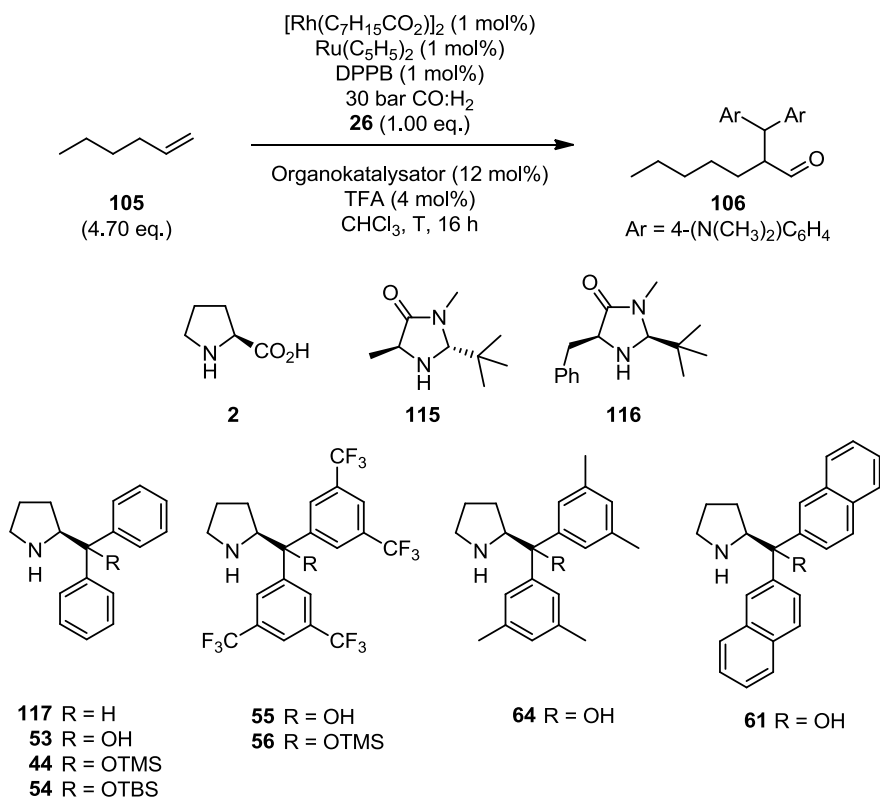
7.5 Orthogonale Tandemkatalyse

Allgemeine Vorschrift zu Tabelle 7



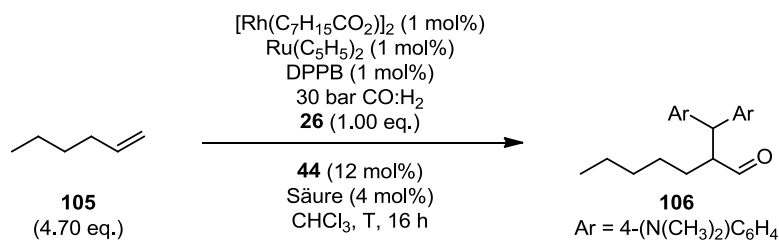
Eintrag 1: Zu einer Lösung aus Precursor [Rh(C₇H₁₅CO₂)₂] (111) (1 mol%, 3.2 mg, 0.013 mmol), Alkohol **26** (1.00 eq., 342.9 mg, 1.27 mmol) und Prolin (**2**) (12 mol%, 17.3 mg, 0.15 mmol) in CHCl₃ (5.0 mL, 0.26 M) wurden das Alken **105** (1.00 eq., 106.7 mg, 1.27 mmol) und TFA (4 mol%, 3.90 μL, 0.05 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei 100 °C und einem Druck von 30 bar (CO:H₂) gerührt (1000 U/min). Danach wurde die Reaktionslösung durch eine Pipette mit SiO₂ (2 cm Füllhöhe) gespült (Eluent: Et₂O). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan:EtOAc 20:1 – 4:1) konnte das gewünschte Produkt erhalten werden.

Allgemeine Vorschrift zu Tabelle 8



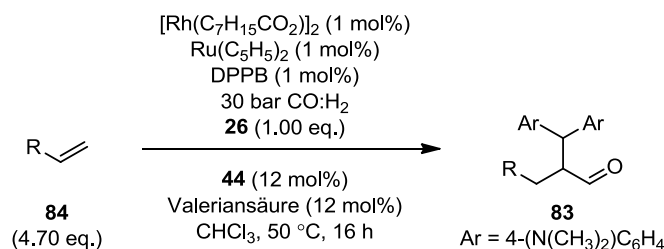
Eintrag 1: Zu einer Lösung aus Precursor $[\text{Rh}(\text{C}_7\text{H}_{15}\text{CO}_2)_2]_2$ (**111**) (1 mol%, 3.2 mg, 0.013 mmol), Cokatalysator $\text{Ru}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$ (**113**) (1 mol%, 3.0 mg, 0.013 mmol), Ligand DPPB (**107**) (1 mol%, 6.4 mg, 0.013 mmol), Alkohol **26** (1.00 eq., 342.9 mg, 1.27 mmol) und Organokatalysator **2** (12 mol%, 17.3 mg, 0.15 mmol) in CHCl_3 (5.0 mL, 0.26 M) wurden Alken **105** (4.70 eq., 504.0 mg, 6.00 mmol) und TFA (4 mol%, 3.90 μL , 0.05 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei 50 °C und einem Druck von 30 bar ($\text{CO}:\text{H}_2$) gerührt (1000 U/min). Danach wurde die Reaktionslösung durch eine Pipette mit SiO_2 (2 cm Füllhöhe) gespült (Eluent: Et_2O). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan: EtOAc 20:1 – 4:1) konnte das gewünschte Produkt erhalten werden.

Allgemeine Vorschrift zu Tabelle 9



Eintrag 1: Zu einer Lösung aus Precursor $[\text{Rh}(\text{C}_7\text{H}_{15}\text{CO}_2)_2]_2$ (**111**) (1 mol%, 3.2 mg, 0.013 mmol), Cokatalysator $\text{Ru}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$ (**113**) (1 mol%, 3.0 mg, 0.013 mmol), Ligand DPPB (**107**) (1 mol%, 6.4 mg, 0.013 mmol), Alkohol **26** (1.00 eq., 342.9 mg, 1.27 mmol) und Organokatalysator **44** (12 mol%, 17.3 mg, 0.15 mmol) in CHCl_3 (5.0 mL, 0.26 M) wurden Alken **105** (4.70 eq., 504.0 mg, 6.00 mmol) und TFA (4 mol%, 3.90 μL , 0.05 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei 50 °C und einem Druck von 30 bar ($\text{CO}:\text{H}_2$) gerührt (1000 U/min). Danach wurde die Reaktionslösung durch eine Pipette mit SiO_2 (2 cm Füllhöhe) gespült (Eluent: Et_2O). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan: EtOAc 20:1 – 4:1) konnte das gewünschte Produkt erhalten werden.

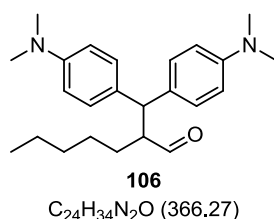
Allgemeine Vorschrift zu Tabelle 10



Zu einer Lösung aus Precursor $[\text{Rh}(\text{C}_7\text{H}_{15}\text{CO}_2)_2]_2$ (**111**) (1 mol%, 3.2 mg, 0.013 mmol), Cokatalysator $\text{Ru}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$ (**113**) (1 mol%, 3.2 mg, 0.013 mmol), Ligand DPPB (**107**) (1 mol%, 6.4 mg, 0.013 mmol), Alkohol (**26**) (1.00 eq., 342.9 mg, 1.27 mmol) und Organokatalysator (**44**) (12 mol%, 48.8 mg, 0.15 mmol) in CHCl_3 (5.0 mL, 0.26 M) wurden Alken **105** (4.70 eq., 6.00 mmol) und Valeriansäure (12 mol%, 16.13 μL , 0.15 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei 50 °C und einem Druck von 30 bar ($\text{CO}:\text{H}_2$) gerührt (1000 U/min). Danach wurde die Reaktionslösung durch eine Pipette mit SiO_2 (2 cm Füllhöhe) gespült (Eluent: Et_2O). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan: EtOAc 20:1 – 4:1) konnte das gewünschte Produkt erhalten werden.

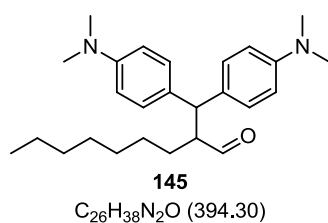
Die Synthese der racemischen Referenzsubstanzen für die HPLC Messung erfolgte mit racemischen **2** als Organokatalysator.

2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)heptanal (106)

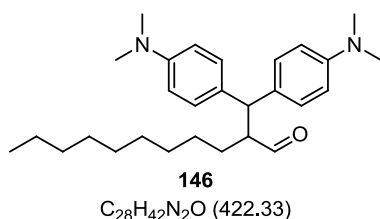


Das Alken **105** (4.70 eq., 505.0 mg, 6.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Das Produkt **106** (298.0 mg, 64%, 91% ee) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 8:1) als farbloses Öl erhalten werden. HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak IB (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, T_{Haupt} = 13.9 min; T_{Minder} = 18.1 min. Daicel Chiralpak AD (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10 – 70:30 in 20 min, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, T_{Minder} = 14.0 min; T_{Haupt} = 14.6 min. [α]_D²² +42.5 (c 0.64, CHCl₃, 91% ee). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.98 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.90 (s, 6H), 1.54 (m, 2H), 1.26 (m, 6H), 0.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 205.0, 149.1 (2C), 131.0, 130.8, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 112.8 (4C), 56.2, 50.6, 40.5 (4C), 31.7, 28.6, 26.6, 22.4, 13.9. IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 2927, 2856, 2802, 1721, 1614, 1529, 1349, 1164, 909, 733. HPLC-ESI-HRMS ([M+H]⁺) berechnet für C₂₄H₃₅ON₂ 367.2744, gefunden 367.2747.

2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)nonanal (145)

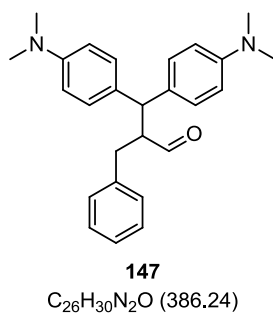


Das Alken **117** (4.70 eq., 673.3 mg, 6.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Das Produkt **145** (293.2 mg, 58%, 91% ee) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 8:1) als farbloses Öl erhalten werden. HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak IB (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV:270.4 nm, T_{Haupt} = 13.4 min; T_{Minder} = 17.3 min). [α]_D²² +45.5 (c 1.11, CHCl₃, 91% ee). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.49 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 6.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.97 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.89 (s, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.25 (m, 10H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 205.0, 149.1 (2C), 131.0, 130.8, 128.5 (2C), 128.5 (2C), 112.9 (4C), 56.2, 50.6, 40.5 (4C), 31.7, 29.4, 29.0, 28.6 26.9, 22.5, 14.0. IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 2924, 2854, 2801, 1721, 161, 1519, 1350, 1164, 910, 733. HPLC-ESI-HRMS ([M+H]⁺) berechnet für C₂₆H₃₉ON₂ 395.3057, gefunden 395.3042.

2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)undecanal (146)

Das Alken **118** (4.70 eq., 841.6 mg, 6.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Das Produkt **146** (333.5 mg, 62%, 92% ee) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 8:1) als farbloses Öl erhalten werden.

HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak IB (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, T_{Haupt} = 12.8 min; T_{Minder} = 16.5 min). Daicel Chiralpak AD (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10 - 70:30 in 20 min, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, T_{Minder} = 11.5 min; T_{Haupt} = 13.5 min. [α]_D²² +37.1 (c 0.44, CHCl₃, 92% ee). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.47 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 6.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.96 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.88 (s, 6H), 1.49 (m, 2H), 1.23 (m, 14H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 205.1, 149.1 (2C), 131.0, 130.8, 128.5 (4C), 112.9 (4C), 56.2, 50.6, 40.7 (2C), 40.6 (2C), 31.8, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 28.6, 27.0, 22.6, 14.1. IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 2924, 2852, 2800, 1723, 1614, 1519, 1349, 1164, 948, 805. HPLC-ESI-HRMS ([M+H]⁺) berechnet für C₂₈H₄₃N₂O 423.3370, gefunden 423.3369.

2-Benzyl-3,3-bis(4-(dimethylamino)phenyl)propanal (147)

Das Alken **102** (4.70 eq., 624.9 mg, 6.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Das Produkt **147** (210.3 mg, 43%, 91% ee) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 8:1) als farbloses Öl erhalten werden. HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak IB (*n*-Heptan:*i*-PrOH 80:20, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, T_{Haupt} = 14.6 min; T_{Minder} = 21.0 min). [α]_D²² -4.0 (c 0.96, CHCl₃, 93% ee).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.53 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.22 (m, 5H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.88 (s, 6H), 2.86 (m, 1H), 2.82 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 204.9, 149.3 (2C), 139.1, 130.8 (2C), 130.1, 129.0, 128.6 (4C), 128.4 (2C), 126.2, 113.0 (2C), 112.9 (2C), 57.8, 50.7, 40.7 (2C), 40.6 (2C), 34.9. IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 2881, 2797, 1708, 1613, 1520, 1350, 1162, 1056, 947, 807, 753, 704. HPLC-ESI-HRMS ([M+H]⁺) berechnet für C₂₆H₃₁N₂O 387.2431, gefunden 387.2434.

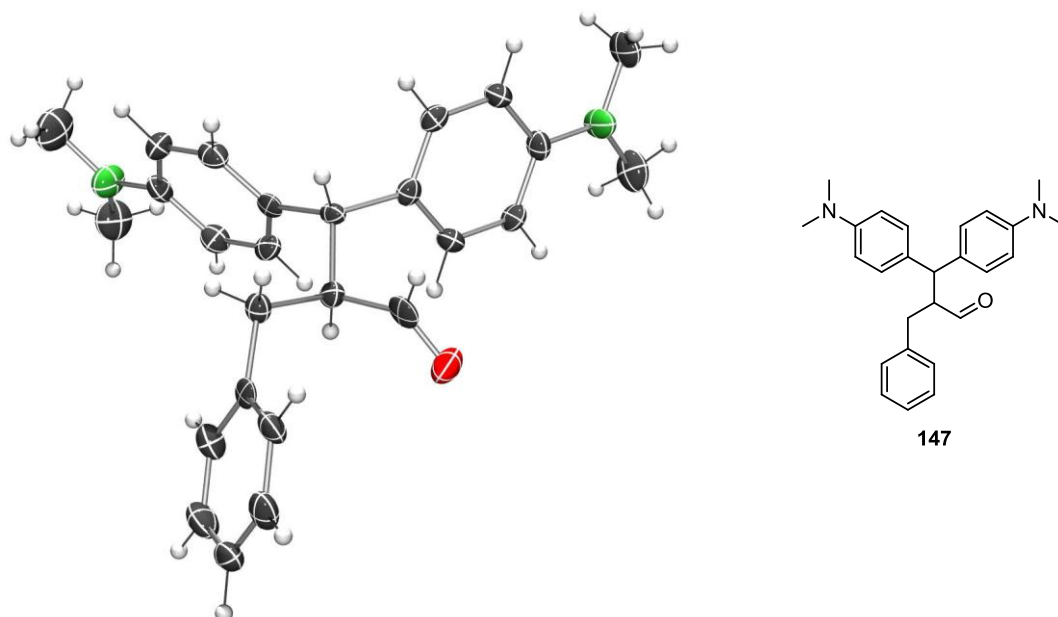
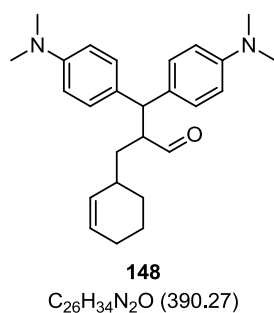


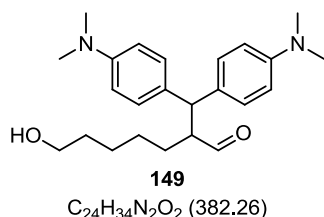
Abbildung 31: Kristallstruktur von racemischem 147.

2-(Cyclohex-2-en-1-ylmethyl)-3,3-bis(4-(dimethylamino)phenyl)propanal (148)



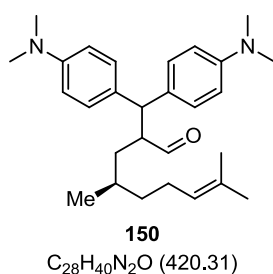
Das Alken **119** (4.70 eq., 649.1 mg, 6.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Das Produkt **148** (422.5 mg, 85%, *dr* 52:48, 93% *ee*) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 8:1) als farbloses Öl erhalten werden. HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak IB (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, T_{Haupt} = 14.1 min, T_{Haupt} = 14.6 min, T_{Minder} = 18.6 min, T_{Minder} = 19.7 min). Gemisch der Diastereomere: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.11 (m, 4H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.61 (m, 2H), 3.92 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.88 (s, 6H), 1.97 (m, 2H), 1.65 (m, 5H), 1.35 (m, 1H), 1.10 (m, 1H). Gemisch der Diastereomere (Zuordnung nicht möglich): ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 204.8, 204.7, 149.0 (2C), 149.0 (2C), 130.7, 130.6, 130.5, 128.4 (2C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 128.3 (2C), 126.7, 126.0, 125.9, 112.8 (4C), 112.7 (4C), 53.6, 53.4, 51.0, 50.9, 40.5 (2C), 40.4 (2C), 36.0, 35.0, 32.5, 31.1, 31.1, 31.0, 29.8, 27.5, 25.1, 24.8. IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 3019, 2917, 2844, 2800, 1722, 1613, 1519, 1349, 1163, 947, 807. HPLC-ESI-HRMS ([M+H]⁺) berechnet für C₂₆H₃₅N₂O 391.2744, gefunden 391.2730.

2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-7-hydroxyheptanal (**149**)



Das Alken **120** (4.70 eq., 601.0 mg, 6.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Das Produkt **149** (403.4 mg, 83%, 83% ee) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 2:1) als farbloses Öl erhalten werden. HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak IB (*n*-Heptan:*i*-PrOH 80:20, Flussrate: 0.7 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, $T_{\text{Haupt}} = 13.5$ min; $T_{\text{Minder}} = 16.0$ min). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +35.7$ (c 0.41, CHCl₃, 83% ee). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.47 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.55 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.88 (s, 6H), 1.65 (s, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.24 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 205.0, 149.2 (2C), 131.0, 130.7, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 112.9 (4C), 62.6, 56.2, 50.6, 40.5 (4C), 32.4, 28.4, 26.7, 25.5. IR (KBr-Platten) (cm⁻¹) ν 3438, 2932, 2857, 2802, 1720, 1613, 1519, 1349, 1164, 1058, 947, 805. HPLC-ESI-HRMS ([M+H]⁺), berechnet für C₂₄H₃₅N₂O₂ 383.2693, gefunden 383.2702.

2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-4,8-dimethylnon-7-enal (**150**)



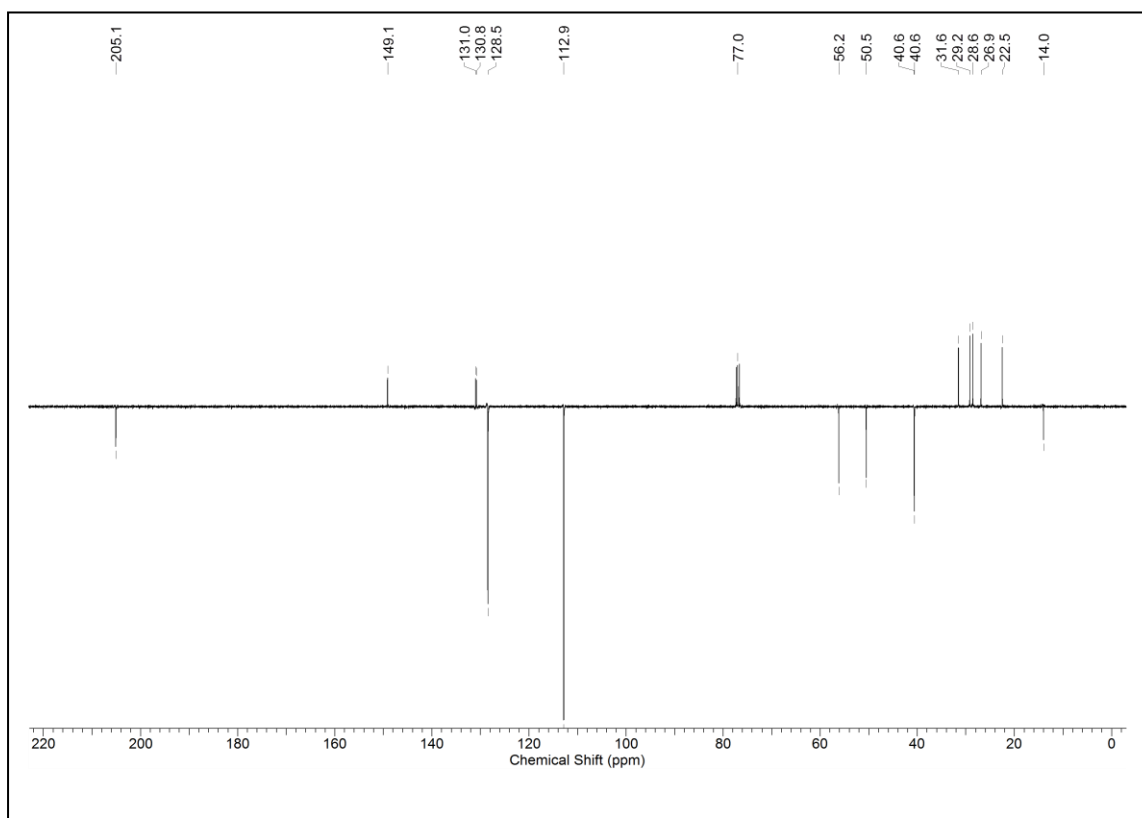
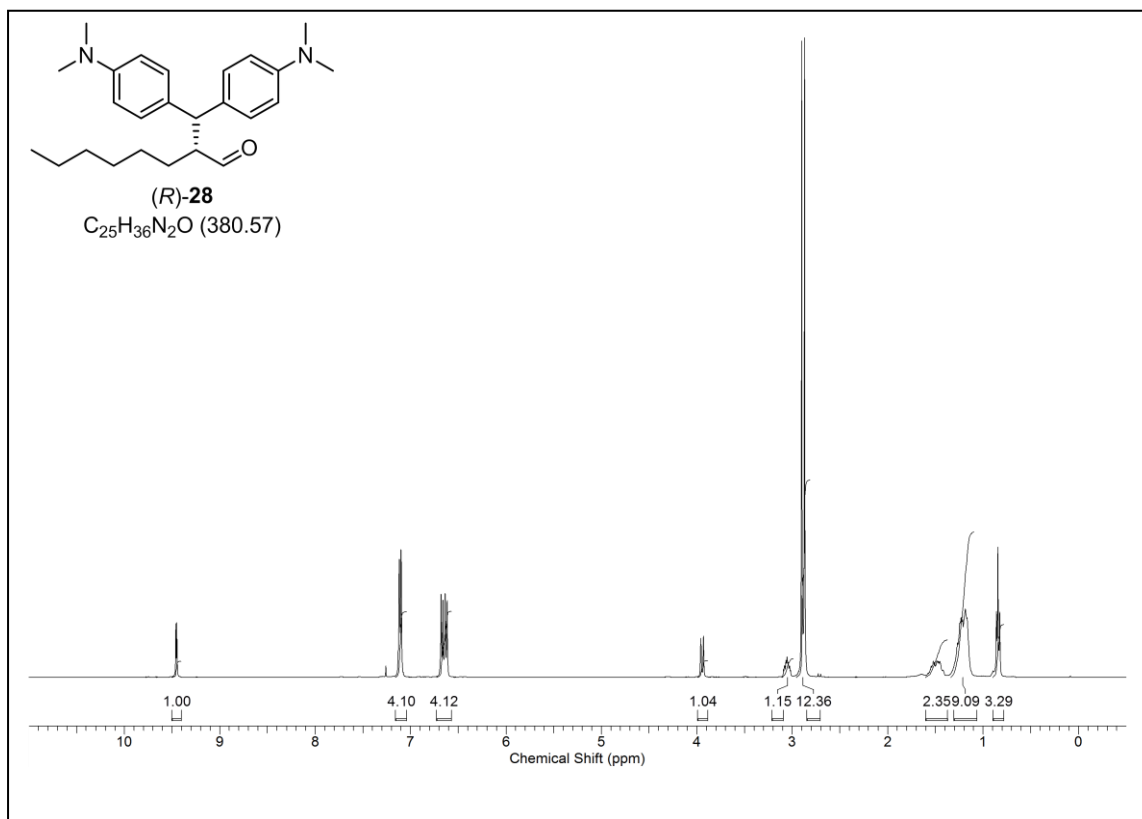
Das Alken **121** (4.70 eq., 829.5 mg, 6.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Das Produkt **150** (407.0 mg, 76%, 98% ee (Hauptdiastereomer), (Minderdiastereomer: 80% ee) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan:EtOAc 8:1) als farbloses Öl erhalten werden. HPLC Bedingungen: Daicel Chiralpak IB (*n*-Heptan:*i*-PrOH 98:2, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm, Hauptdiastereomer: $T_{\text{Haupt}} = 21.9$ min, $T_{\text{Minder}} = 37.7$ min; Minderdiastereomer: $T_{\text{Haupt}} = 20.6$ min, $T_{\text{Minder}} = 30.2$ min). Gemisch der Minderdiastereomere (Signale des Isomers in Klammern angegeben): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (9.50) (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.07 (m, 1H), 3.94 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.90 (s, 6H), 1.94 (m, 2H), 1.70 (1.73) (s, 3H), 1.61 (1.62) (s, 3H), 1.42 (m, 3H), 1.20 (m, 2H), 0.90 (0.86) (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). Gemisch der Minderdiastereomere (Signale des Isomers in Klammern angegeben): ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 204.8 (205.0), 149.1 (149.0) (2C), 131.1 (131.0), 130.8 (130.9), 130.7 (130.6), 128.5 (128.4) (2C), 128.4 (128.4) (2C), 124.5 (124.7), 112.8 (4C), 53.9 (54.1), 51.0 (51.1), 40.6 (2C), 40.5 (2C), 37.9 (36.0), 35.8 (35.4), 30.0 (30.4), 25.6, 25.4

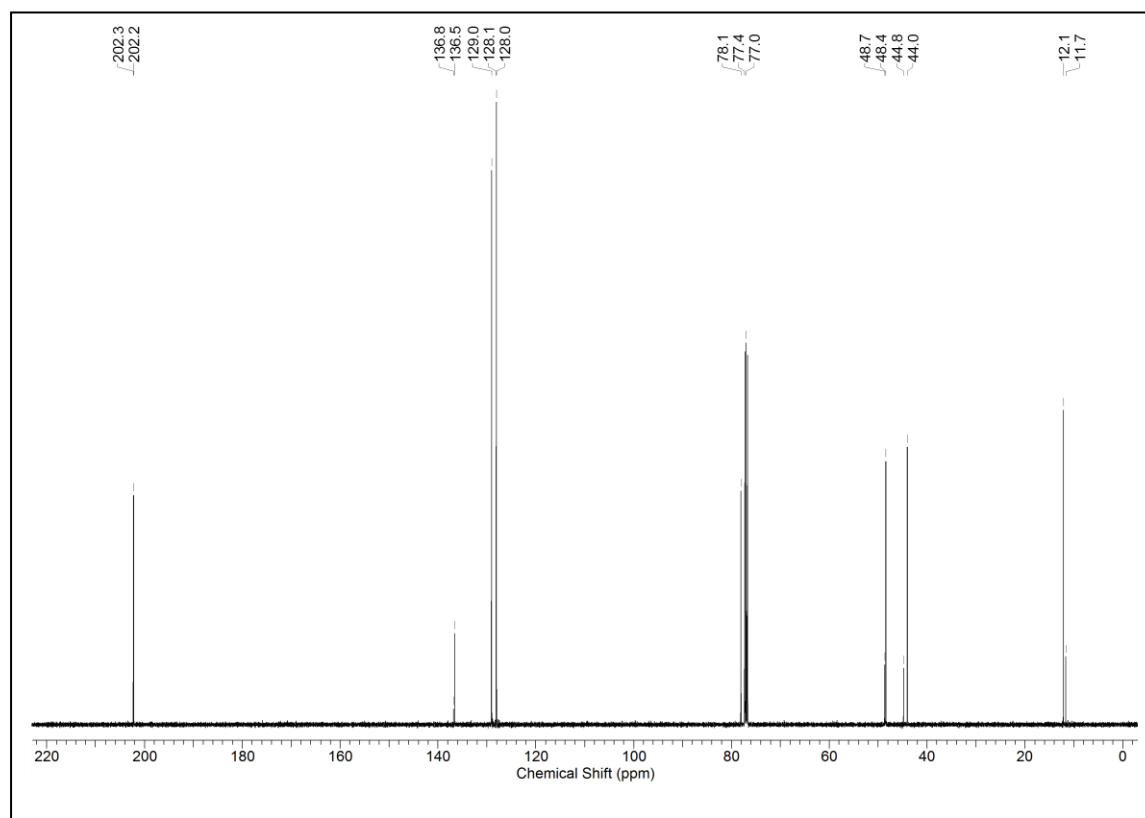
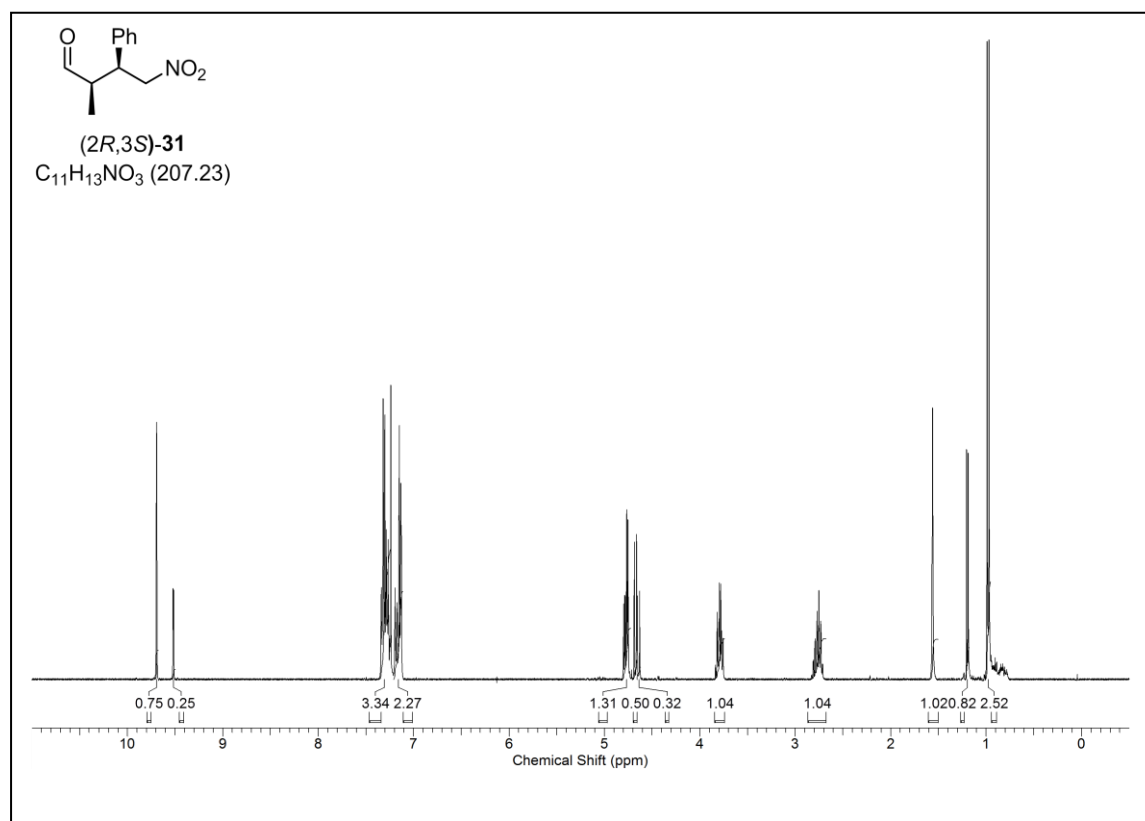
(25.0), 18.9 (20.4), 17.6 (17.6). IR (KBr-Platten) (cm^{-1}) ν 2914, 2800, 2704, 1723, 1613, 1519, 1351, 1164, 9478, 811, 750. HPLC-ESI-HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}$ 421.3213, gefunden 421.3210.

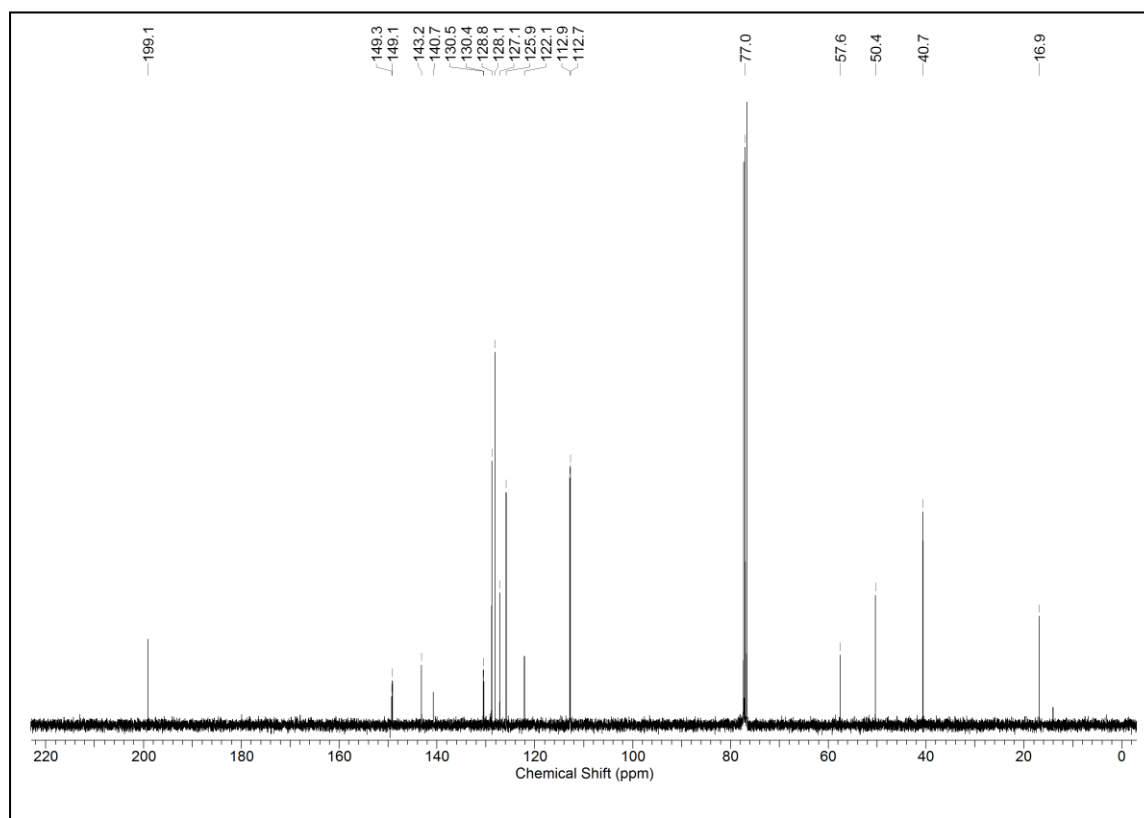
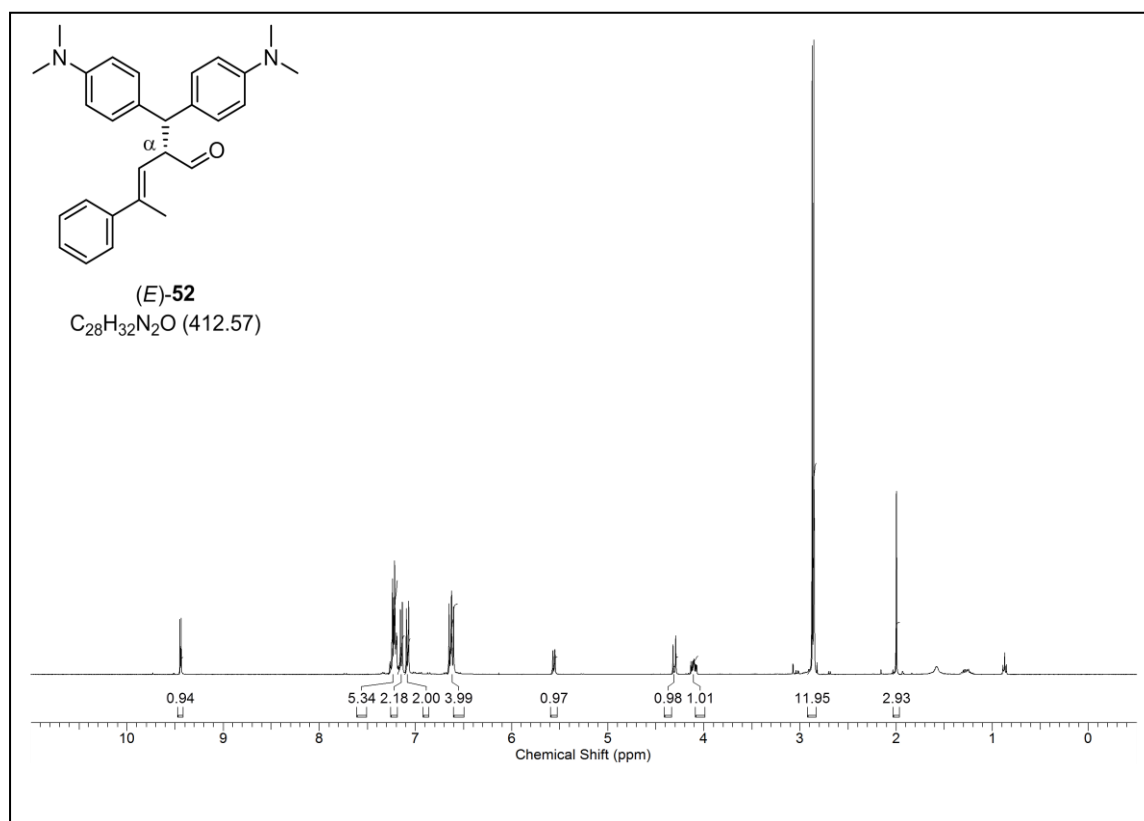
8

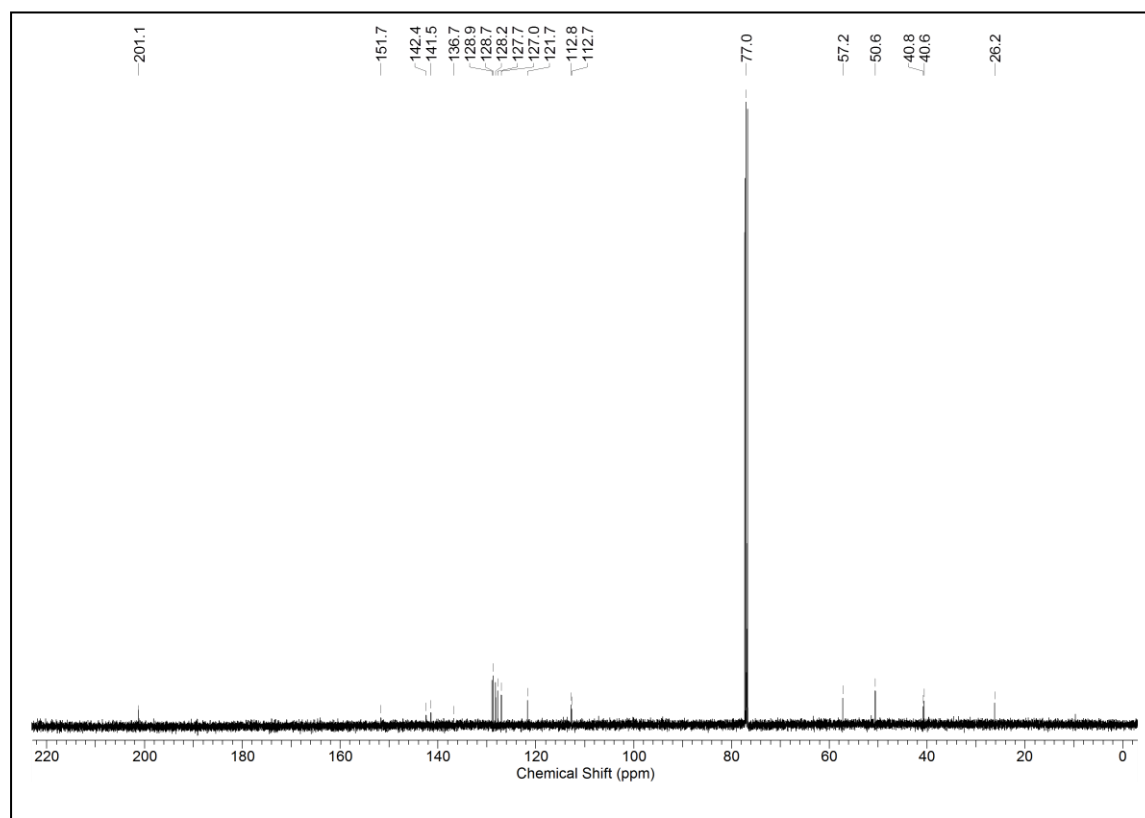
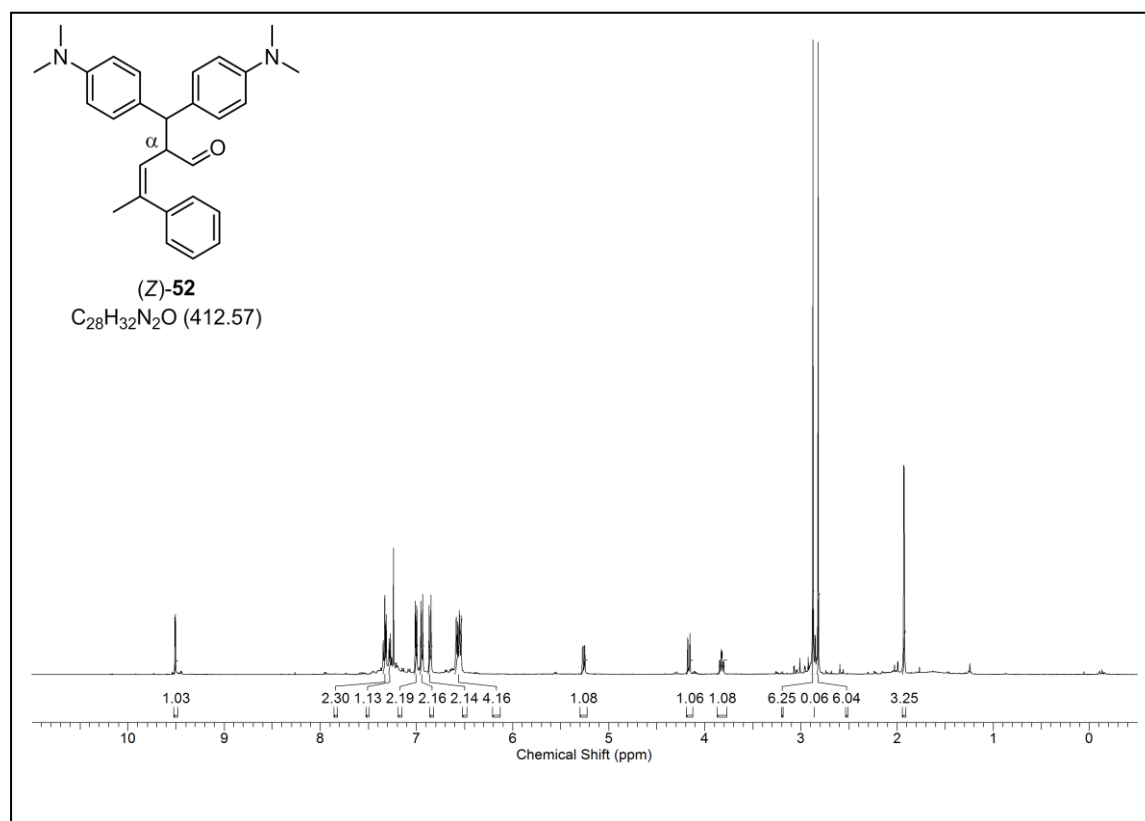
SPEKTRENANHANG

8.1 NMR-Spektren

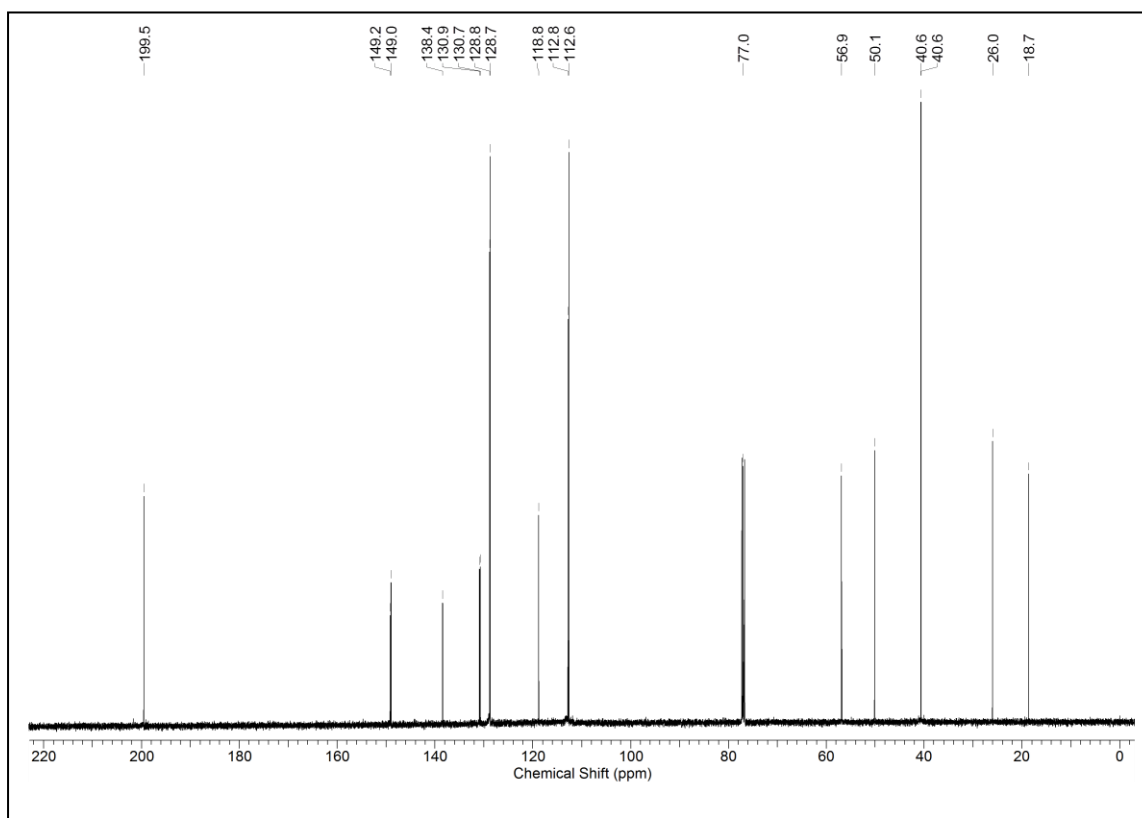
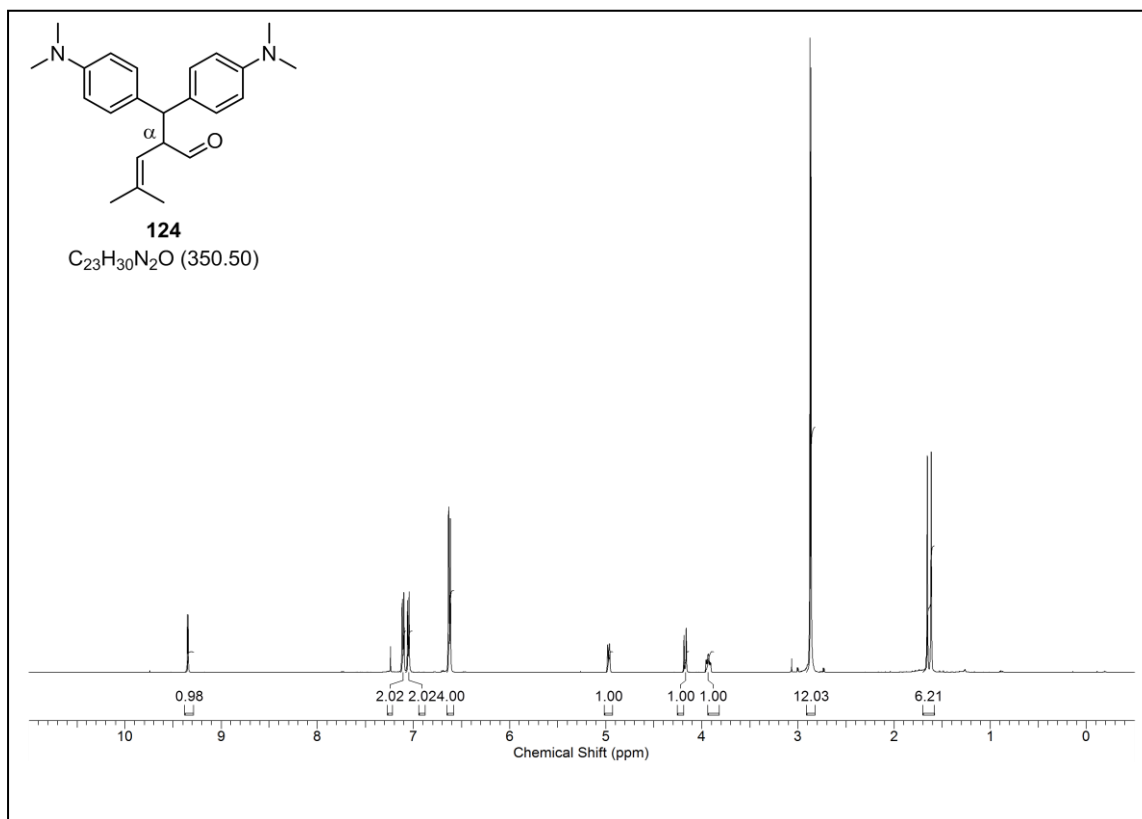
(R)-2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)octanal (28)

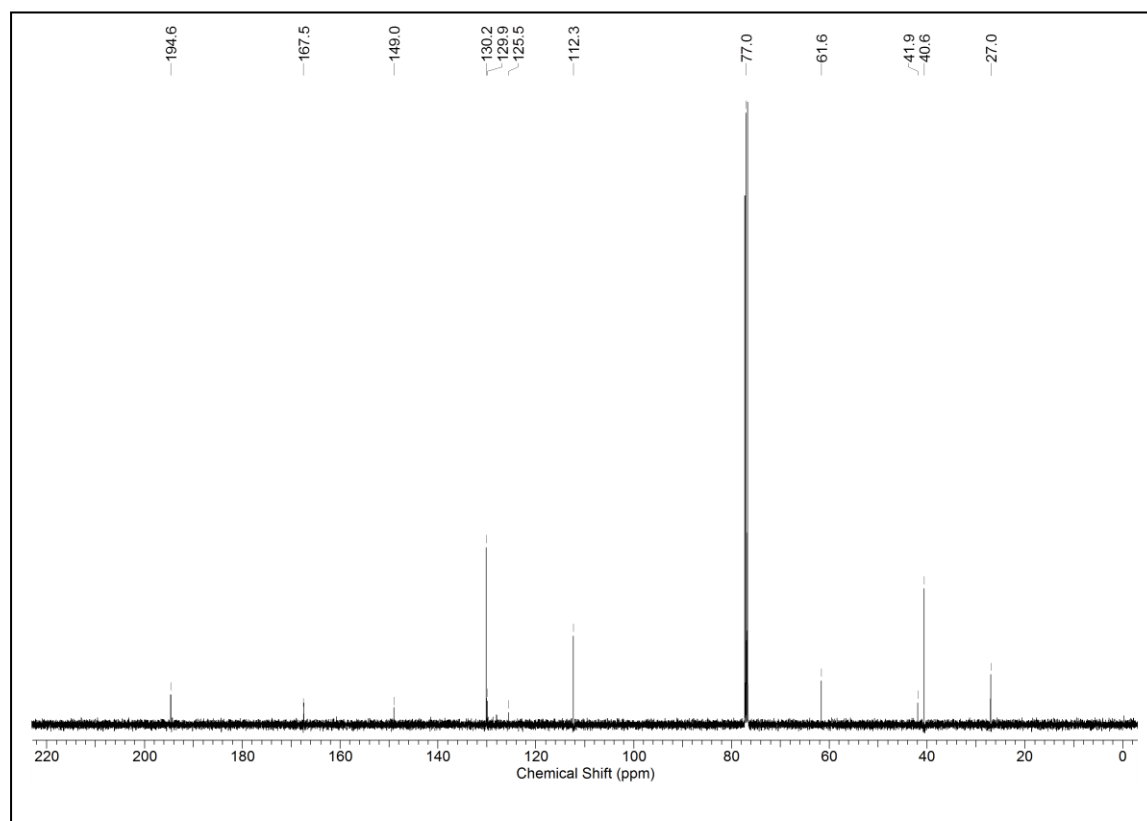
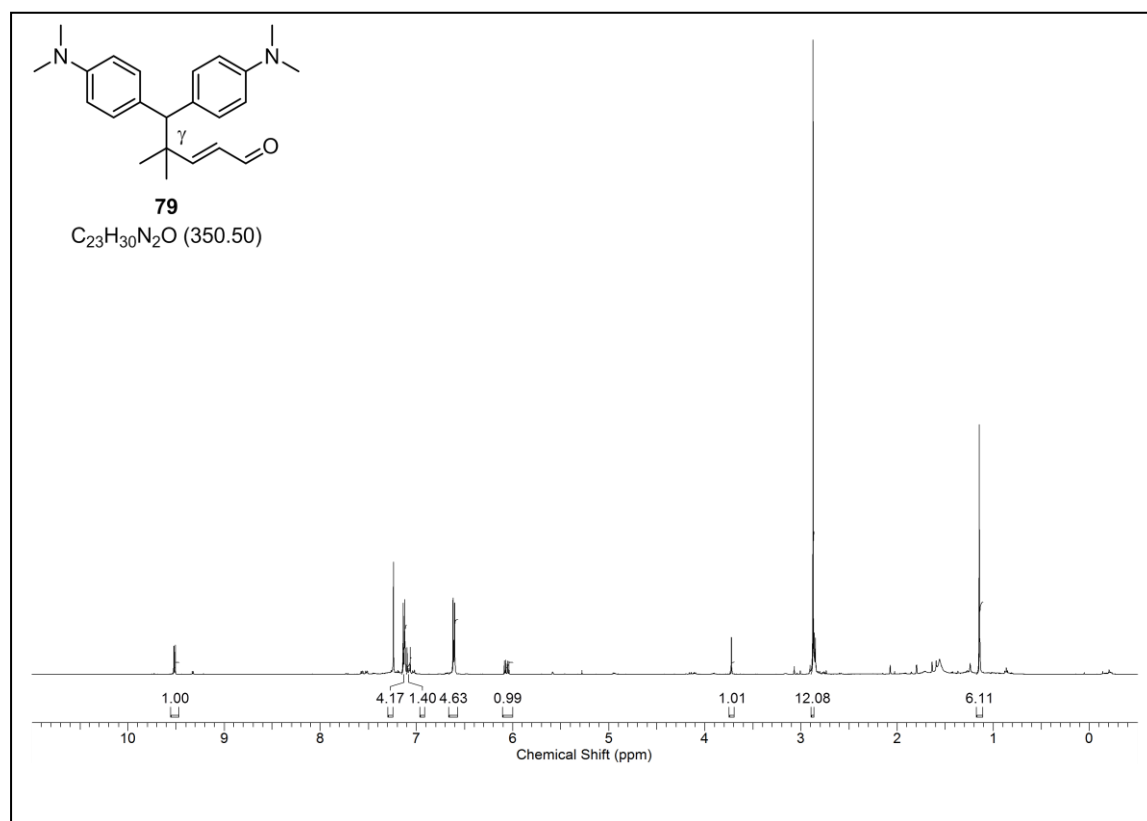
(2*R*,3*S*) 2-Methyl-4-nitro-3-phenylbutanal (31)

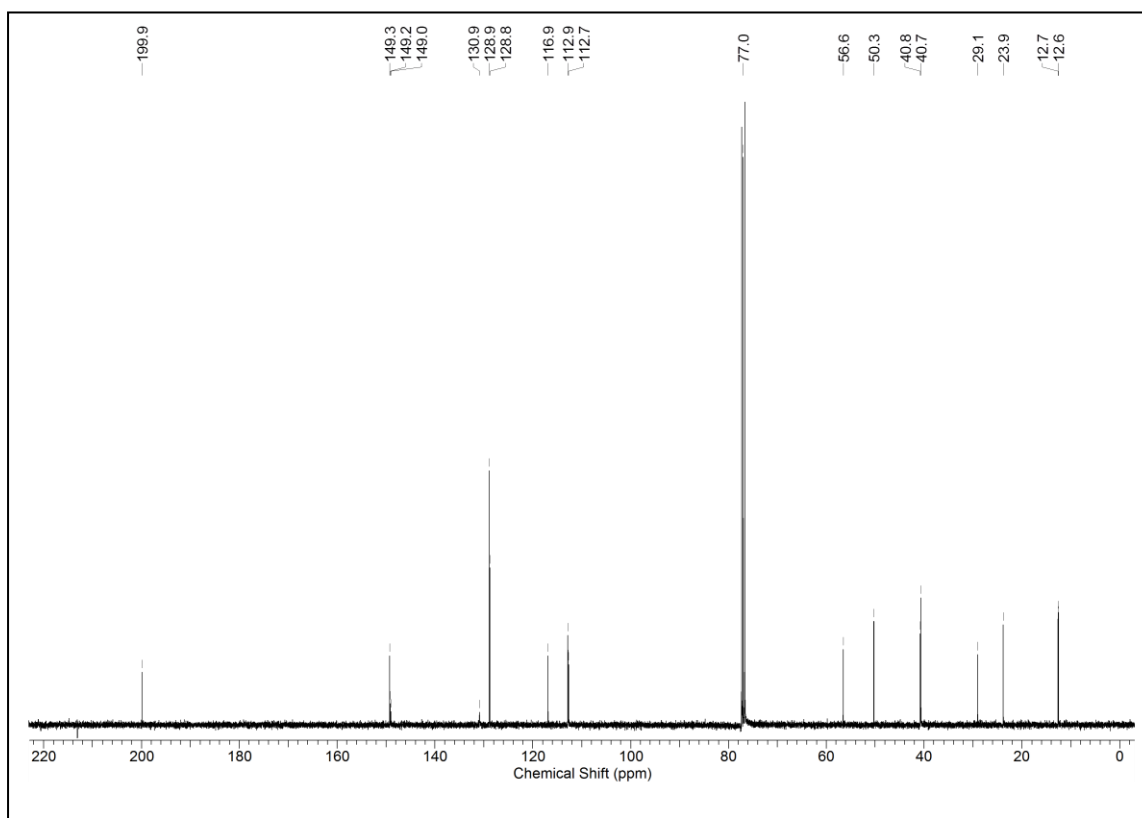
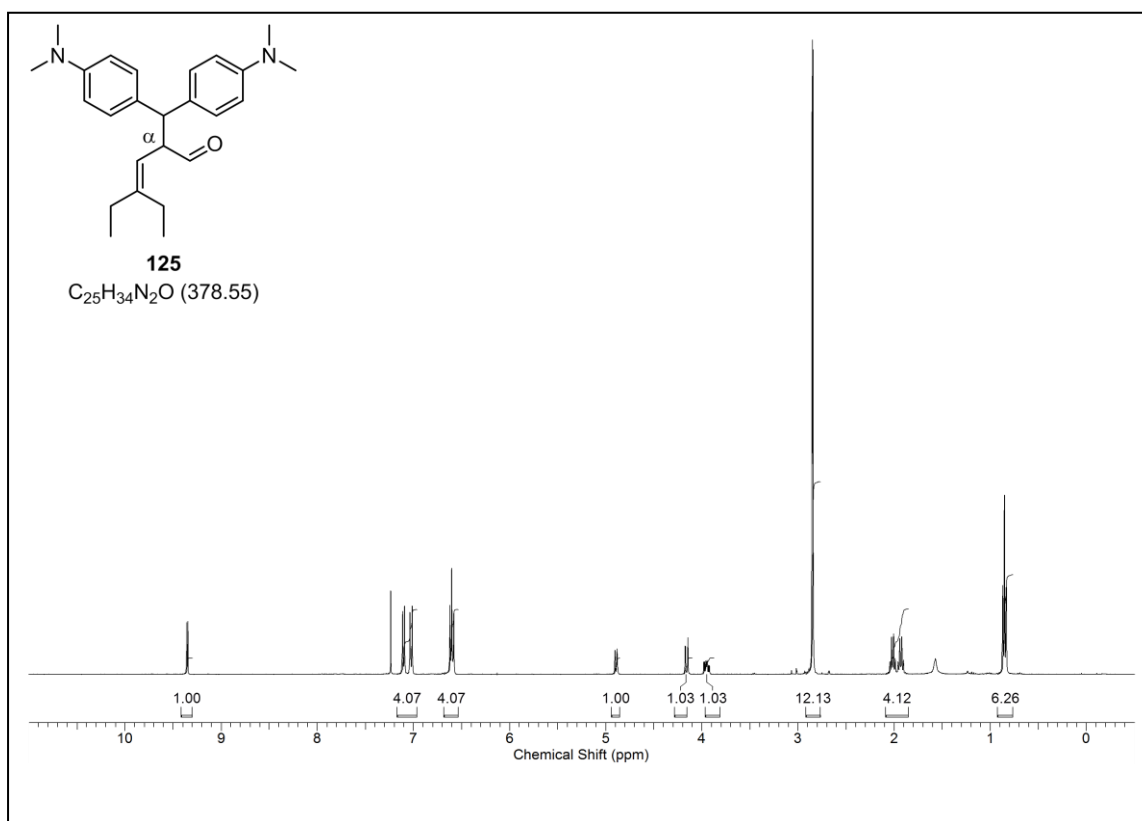
(R)-(*E*)-2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-4-phenylpent-3-enal (52)

(Z)-2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-4-phenylpent-3-enal (52)

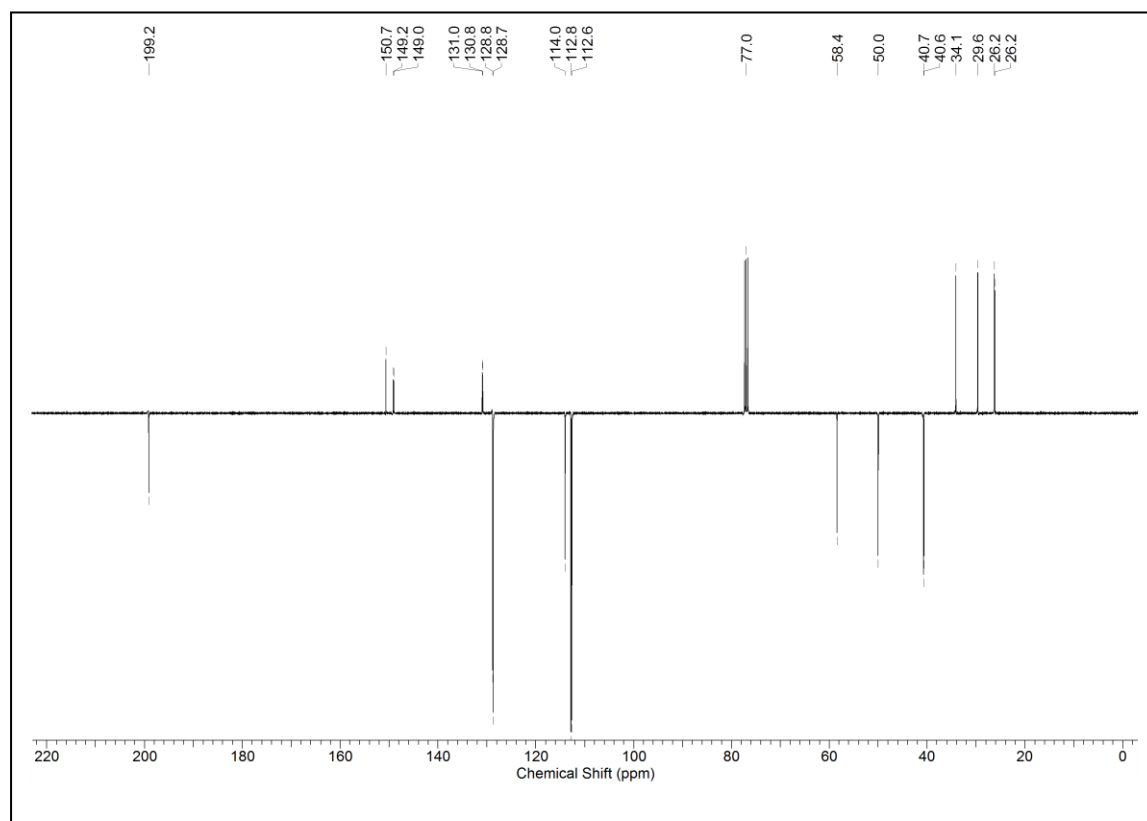
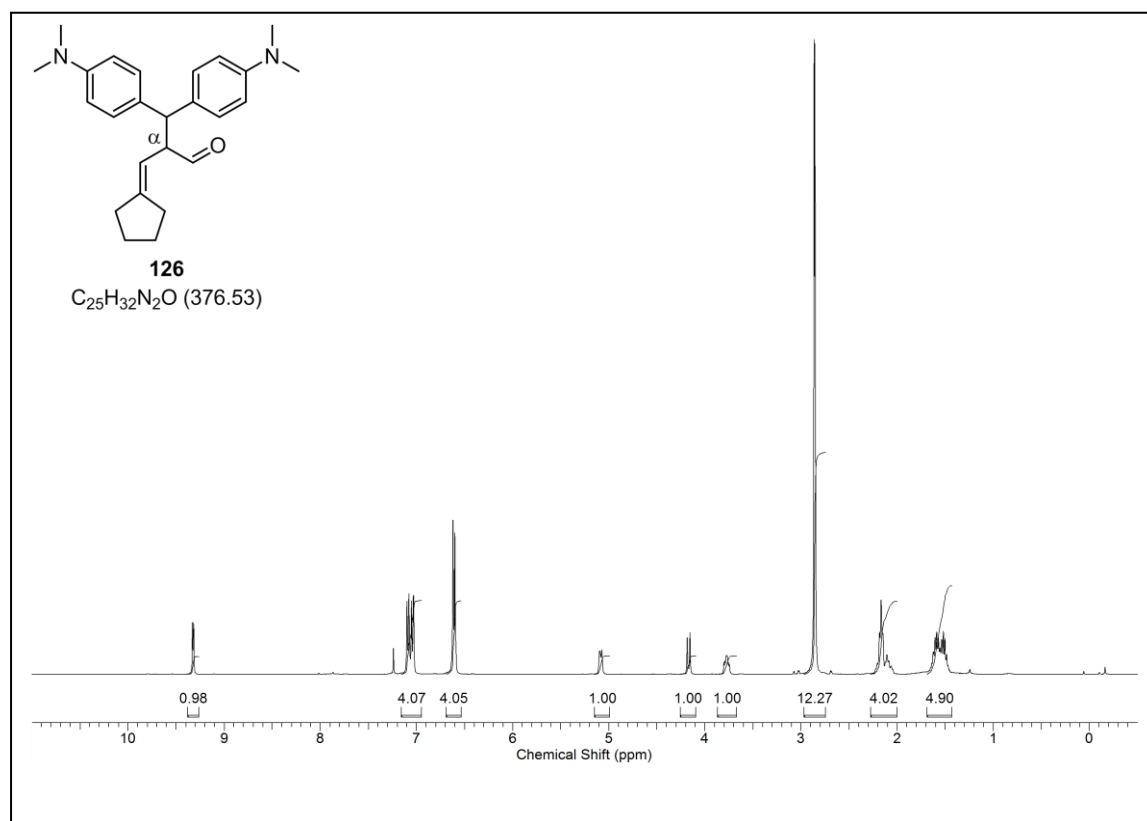
2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-4-methylpent-3-enal (124)

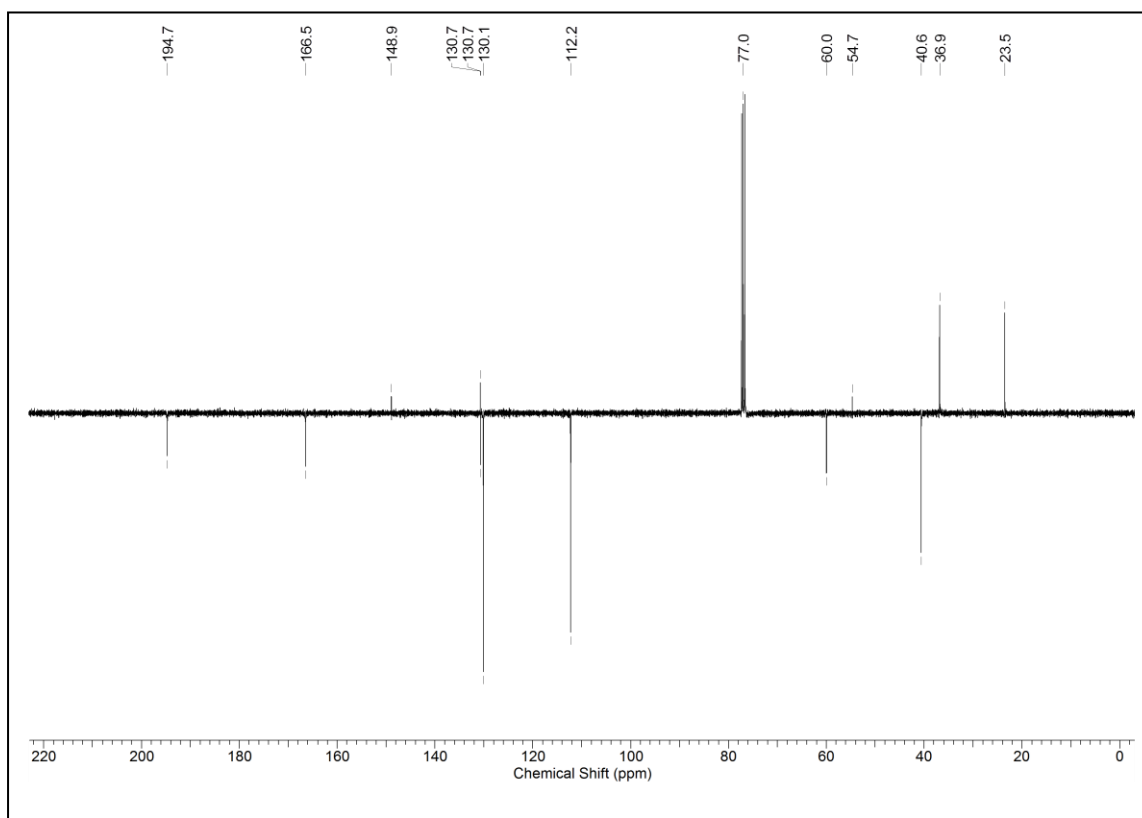
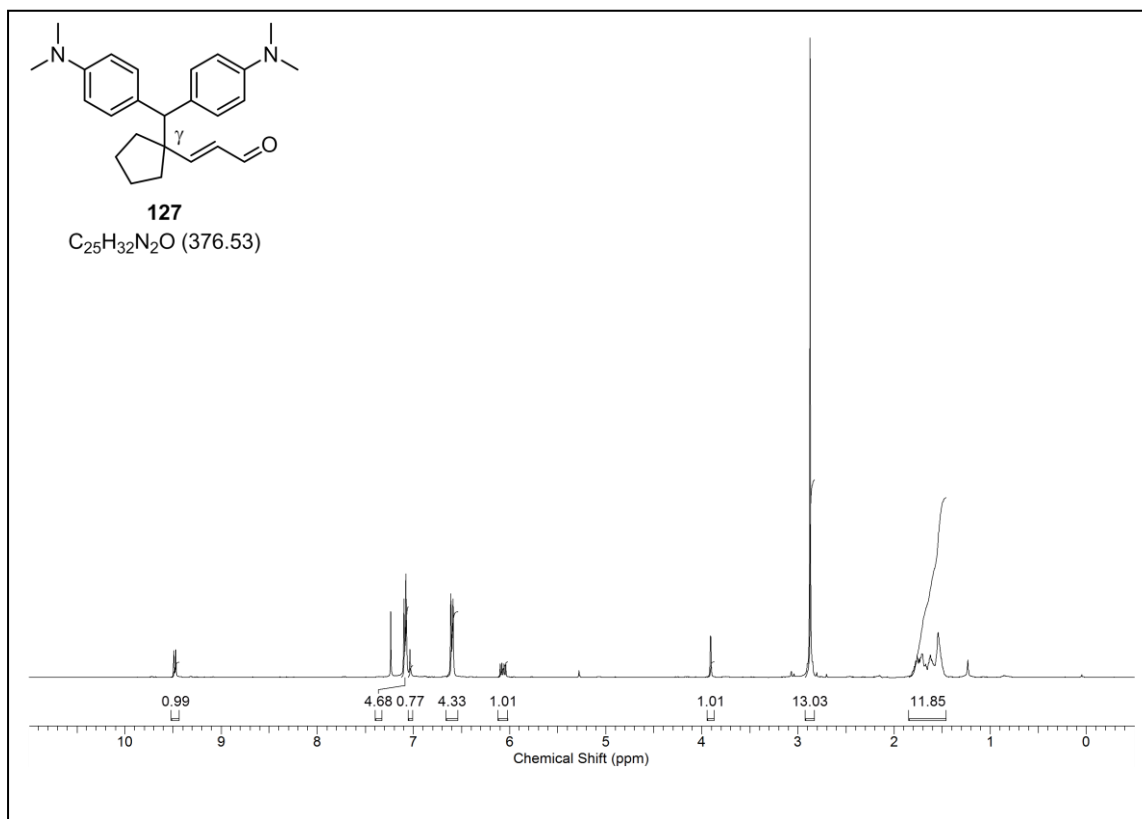


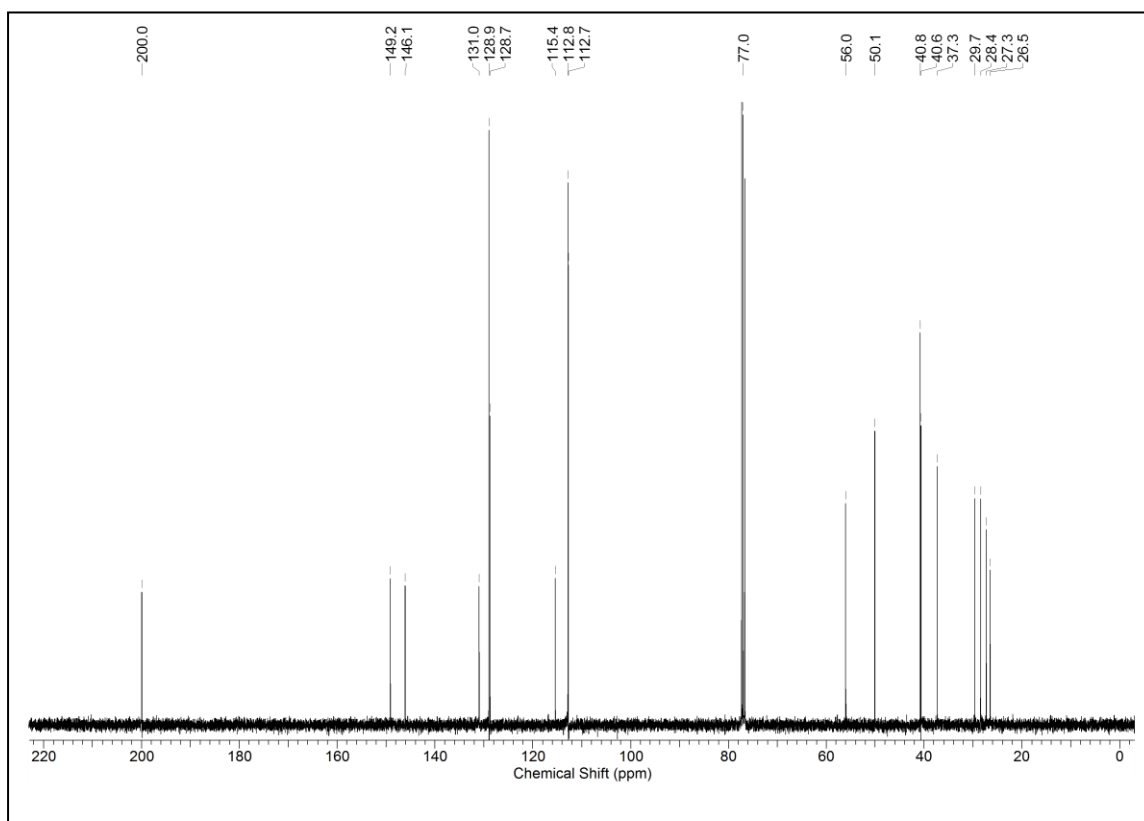
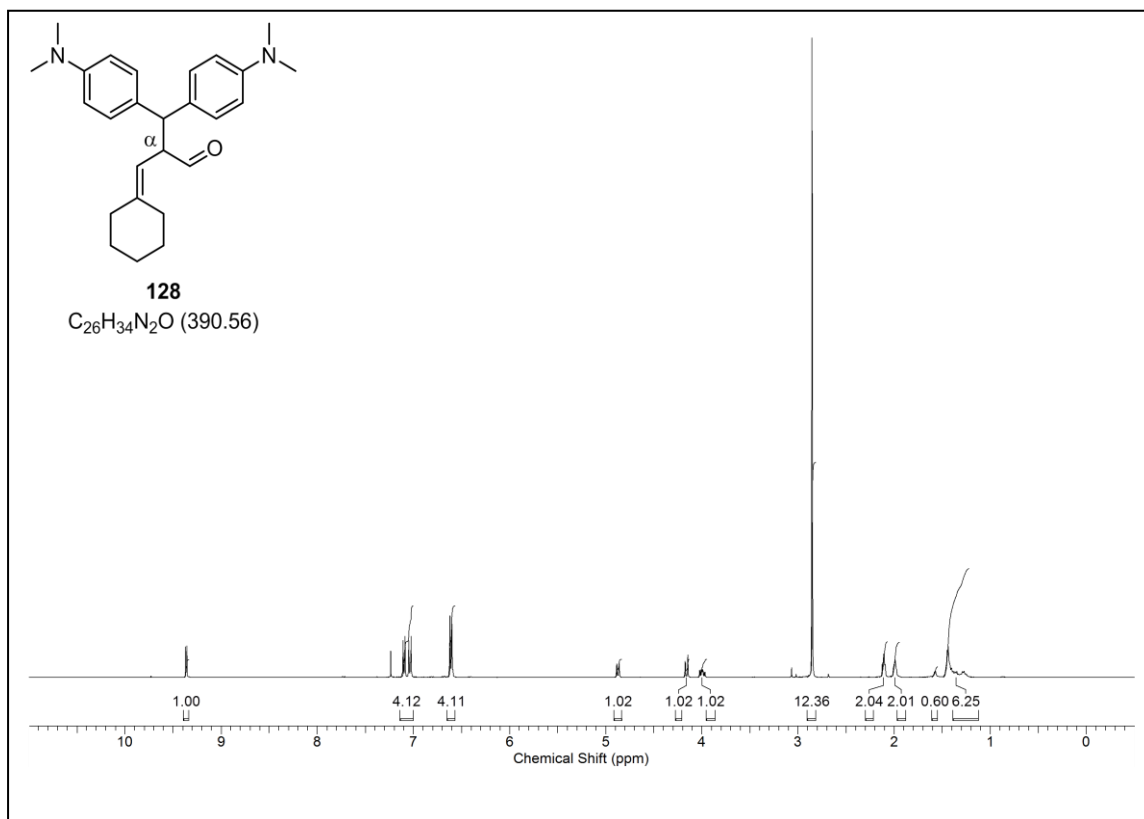
(E)-5,5-Bis(4-(dimethylamino)phenyl)-4,4-dimethylpent-2-enal (79)

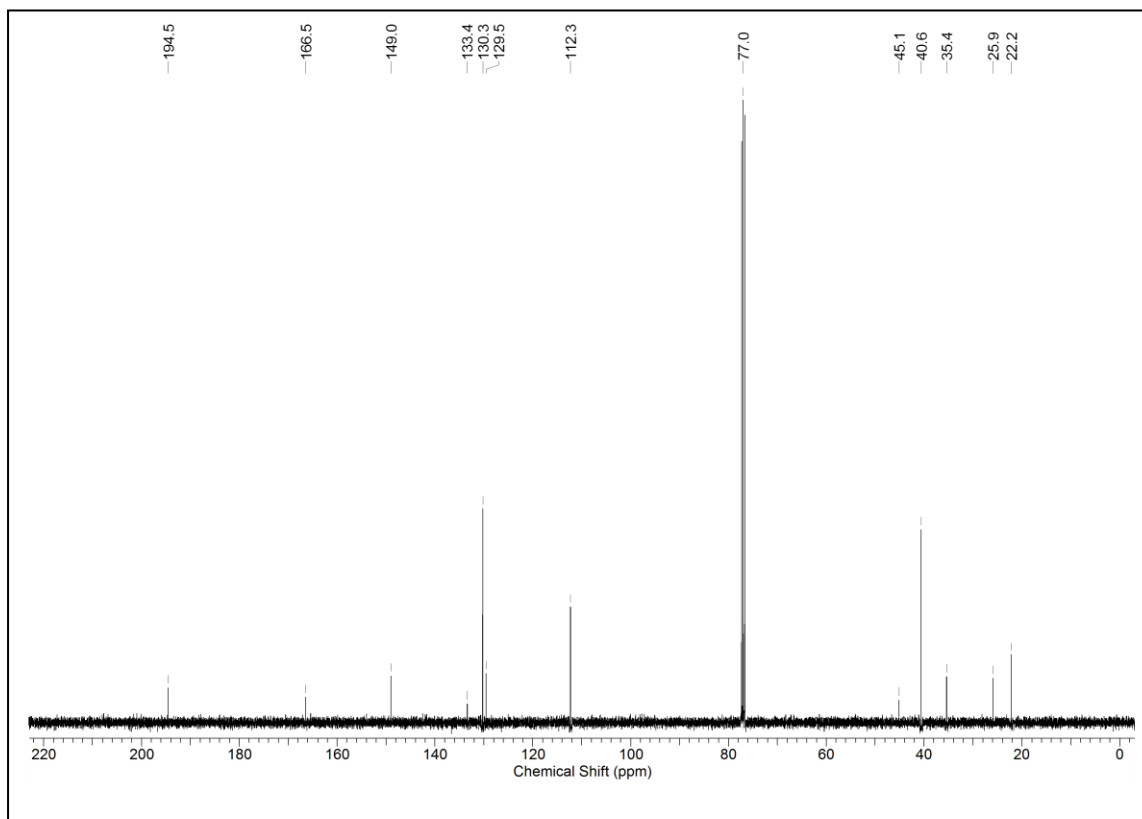
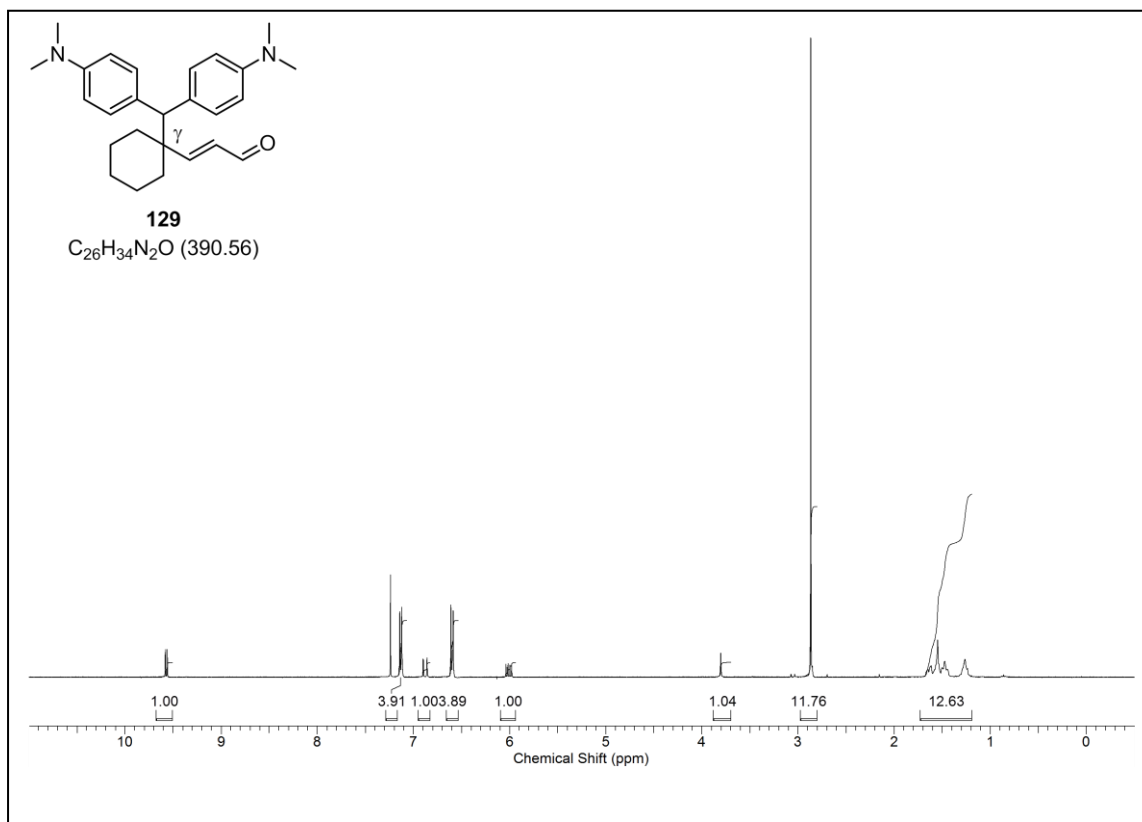
2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-4-ethylhex-3-enal (125)

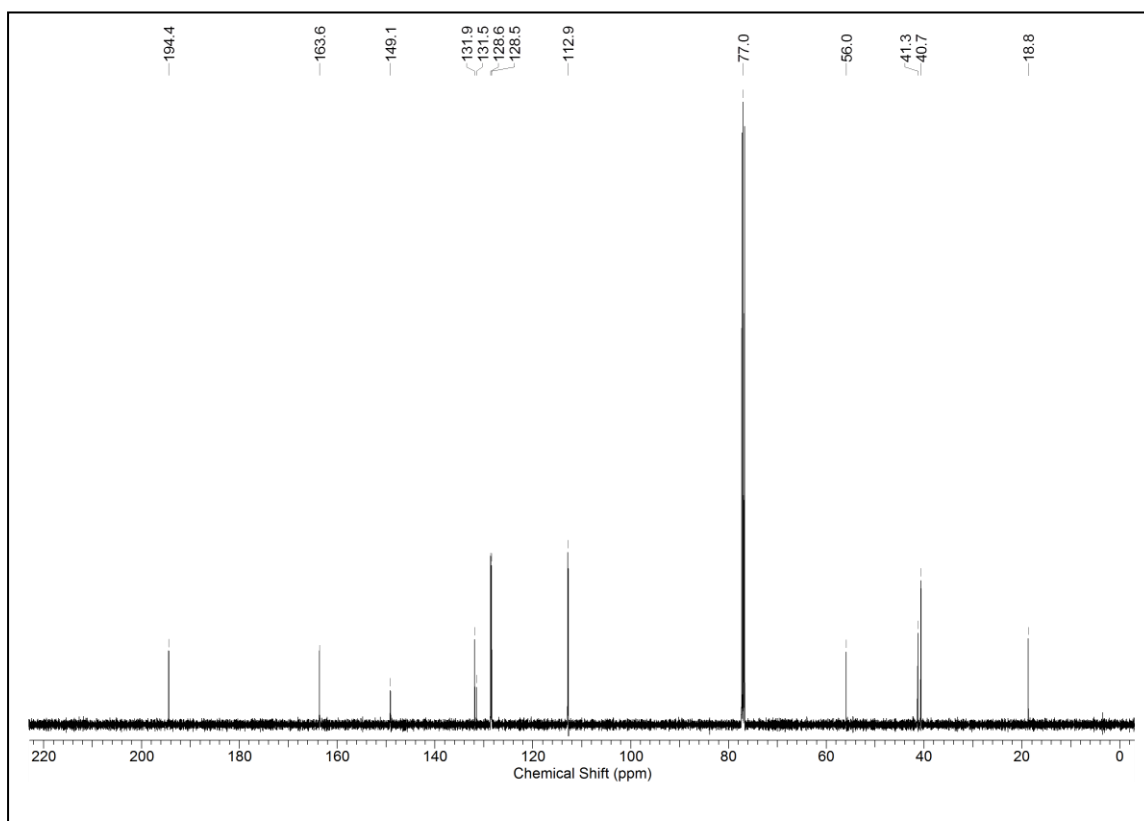
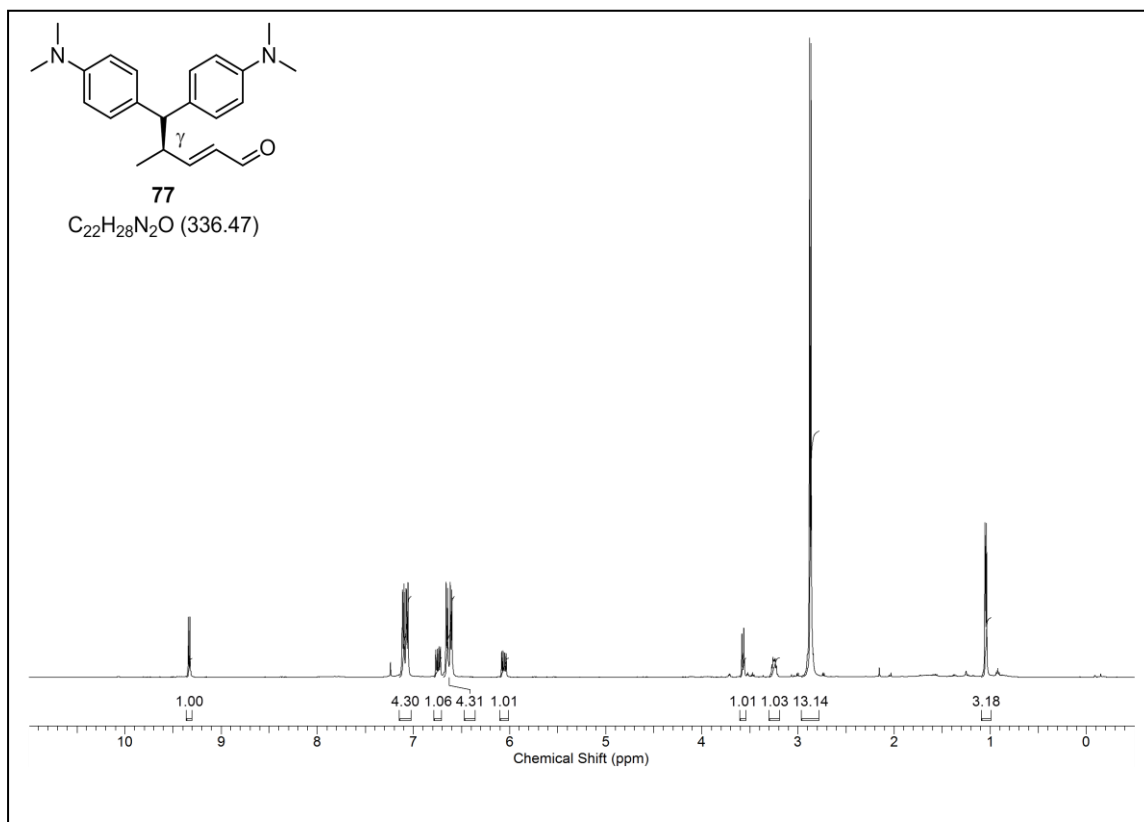
2-(Cyclopentylidenemethyl)-3,3-bis(4-(dimethylamino)phenyl)propanal (126)

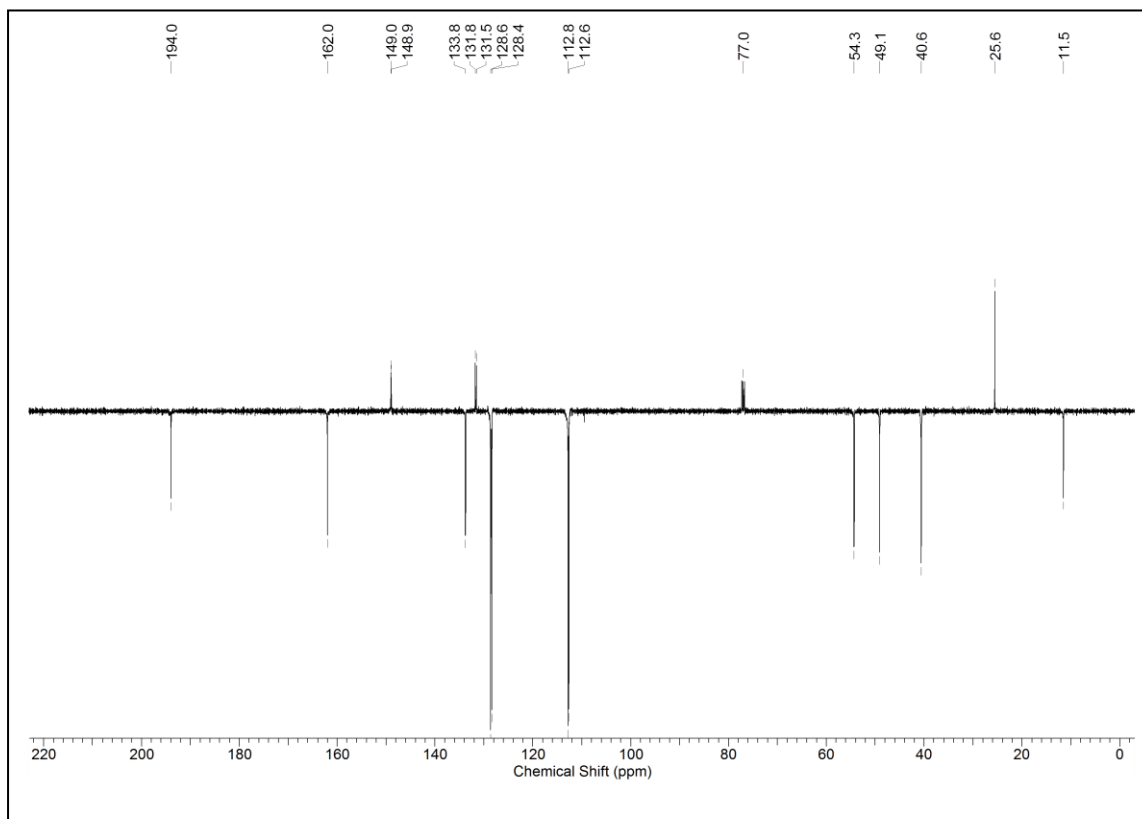
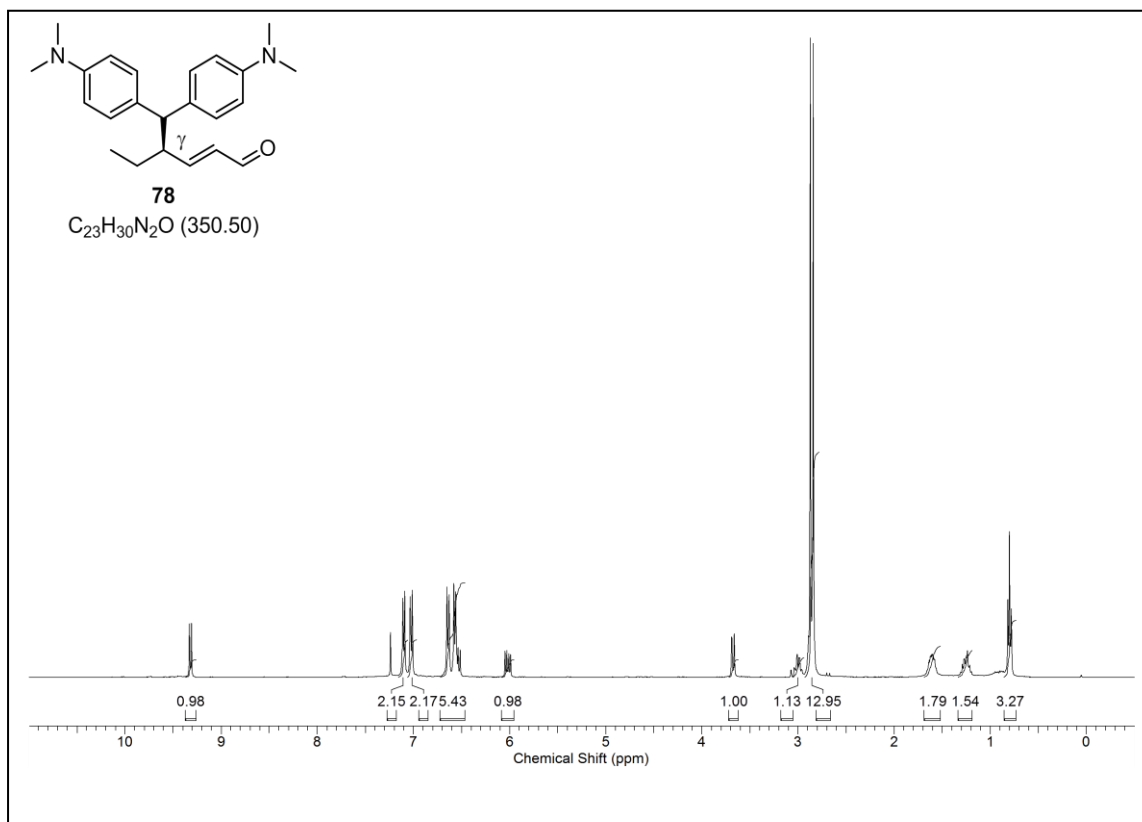


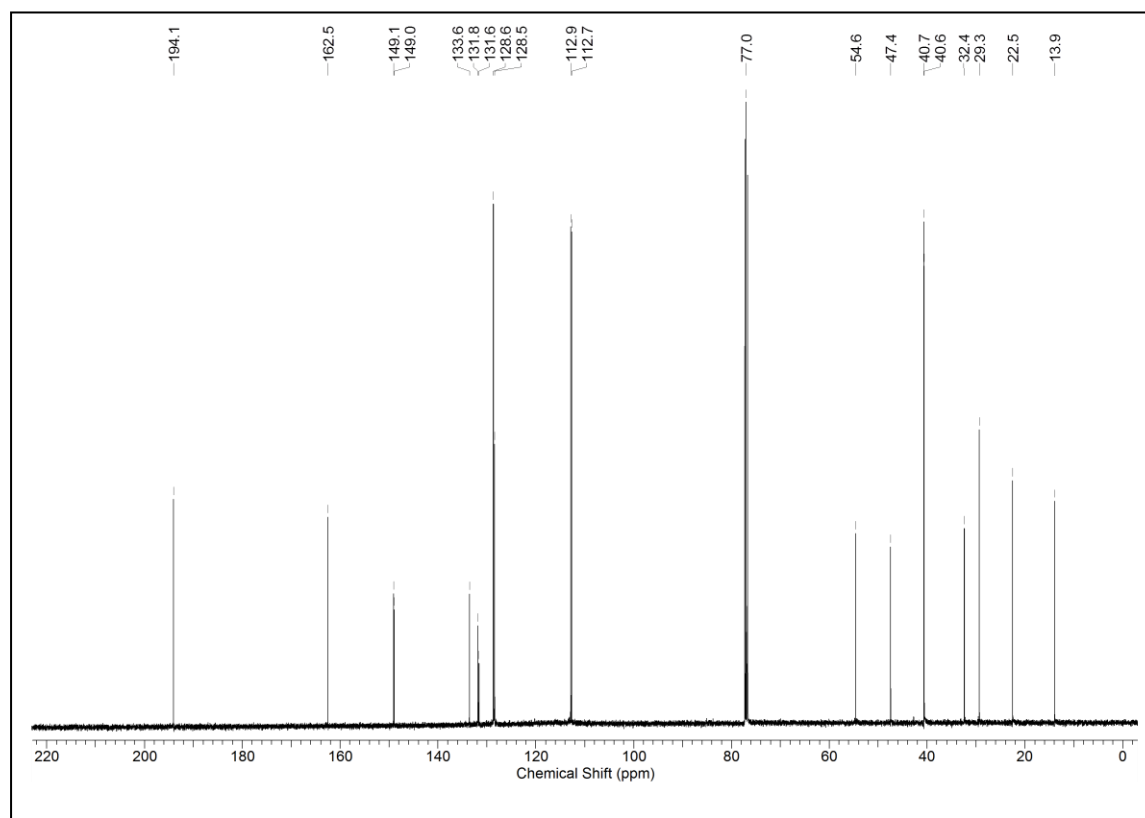
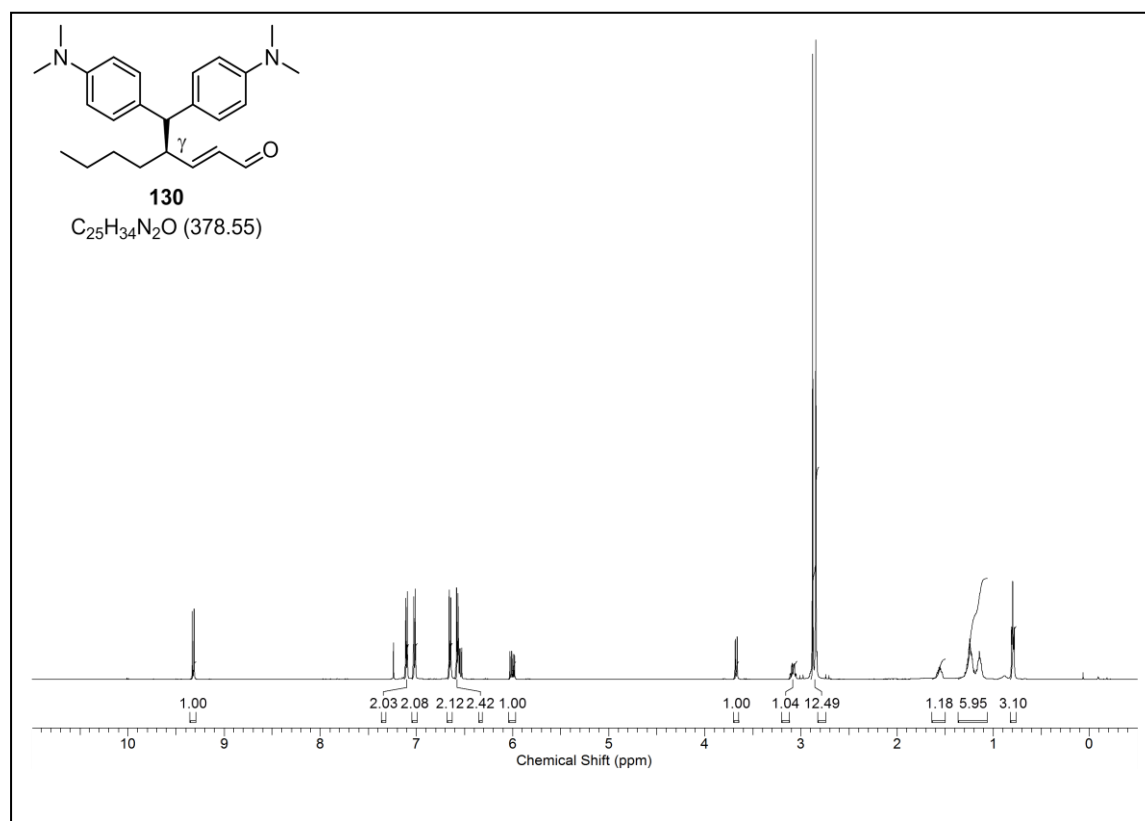
(E)-3-(1-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)cyclopentyl)acrylaldehyd (127)

2-(Cyclohexylidenemethyl)-3,3-bis(4-(dimethylamino)phenyl)propanal (128)

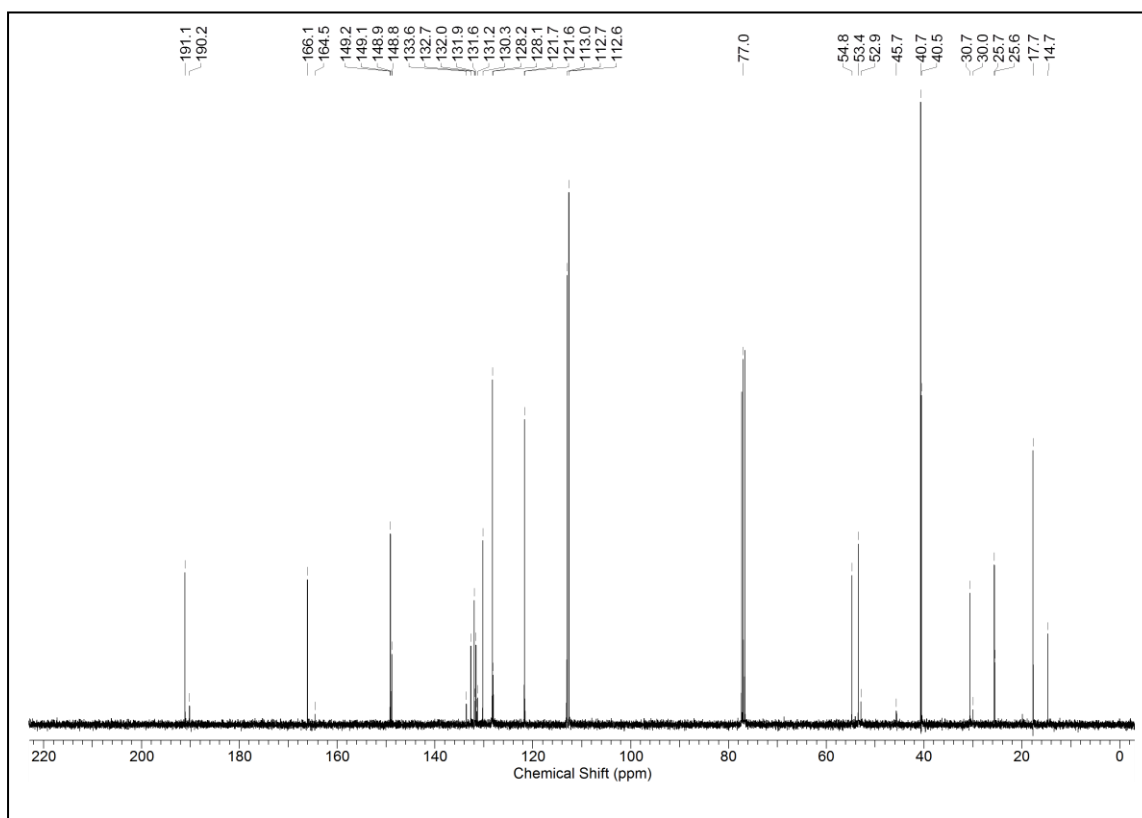
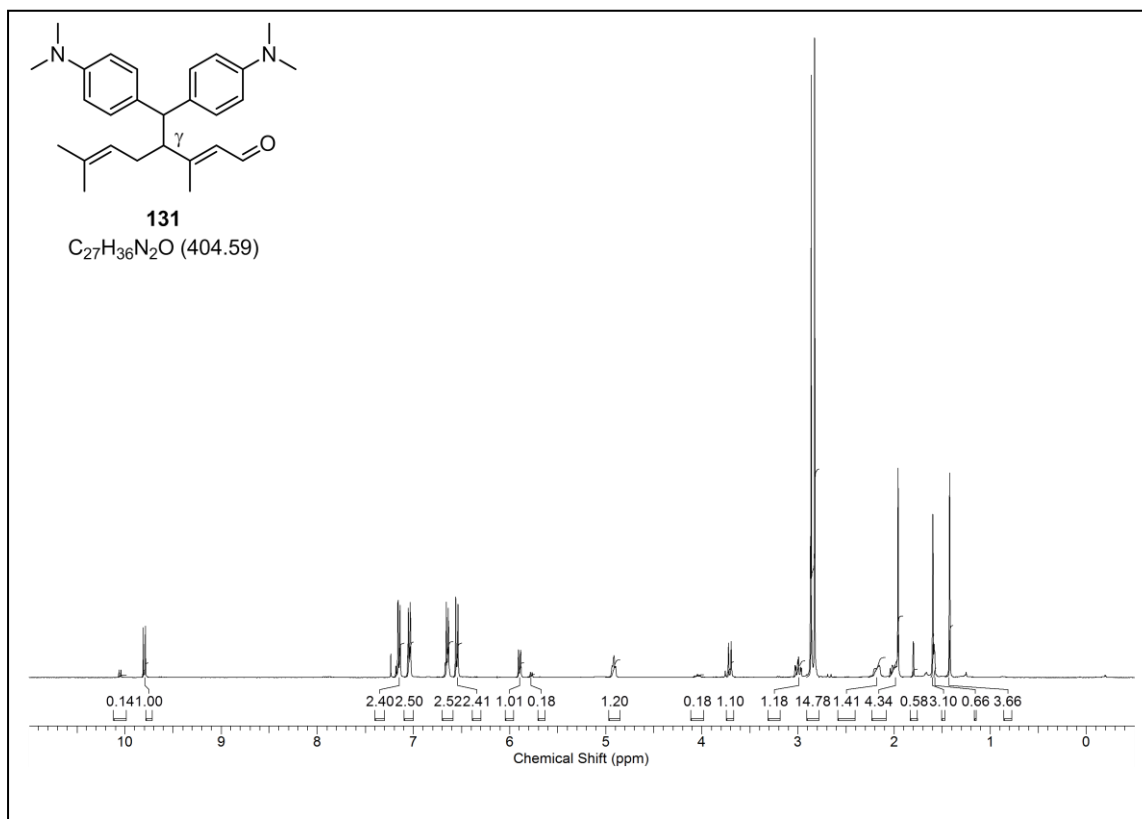
(E)-3-(1-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)cyclohexyl)acrylaldehyd (129)

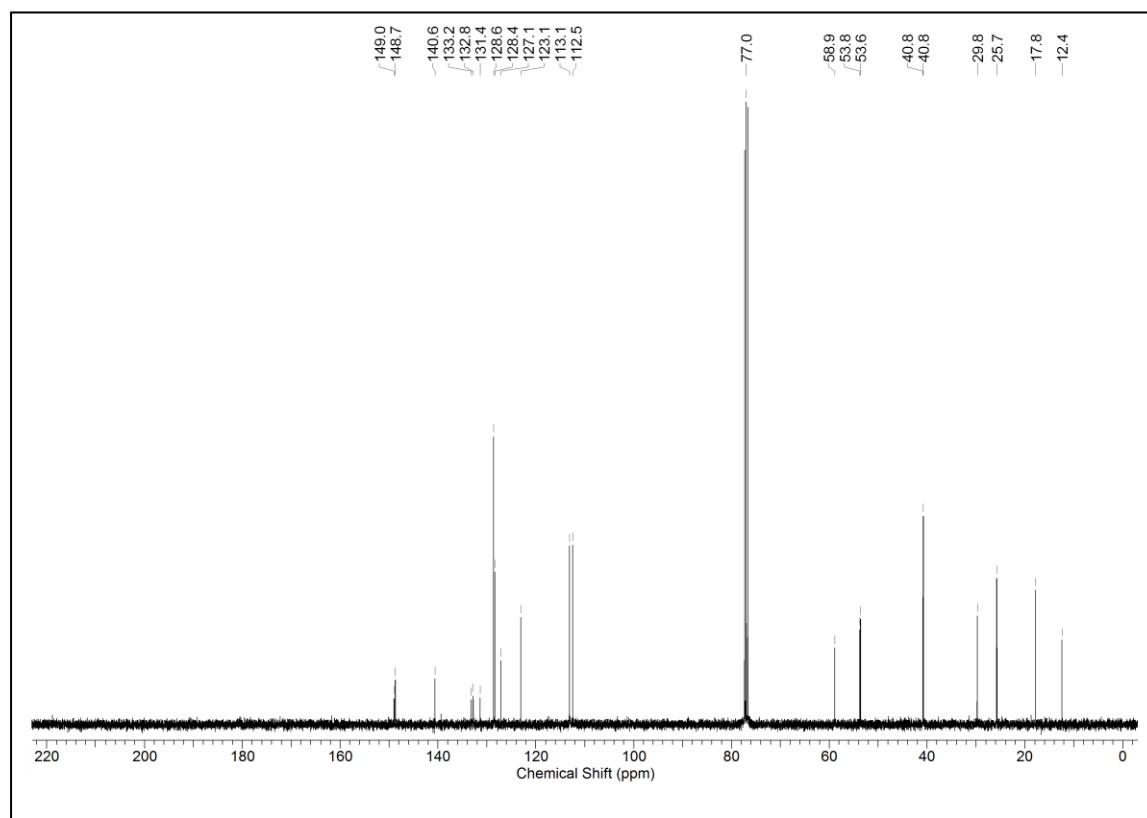
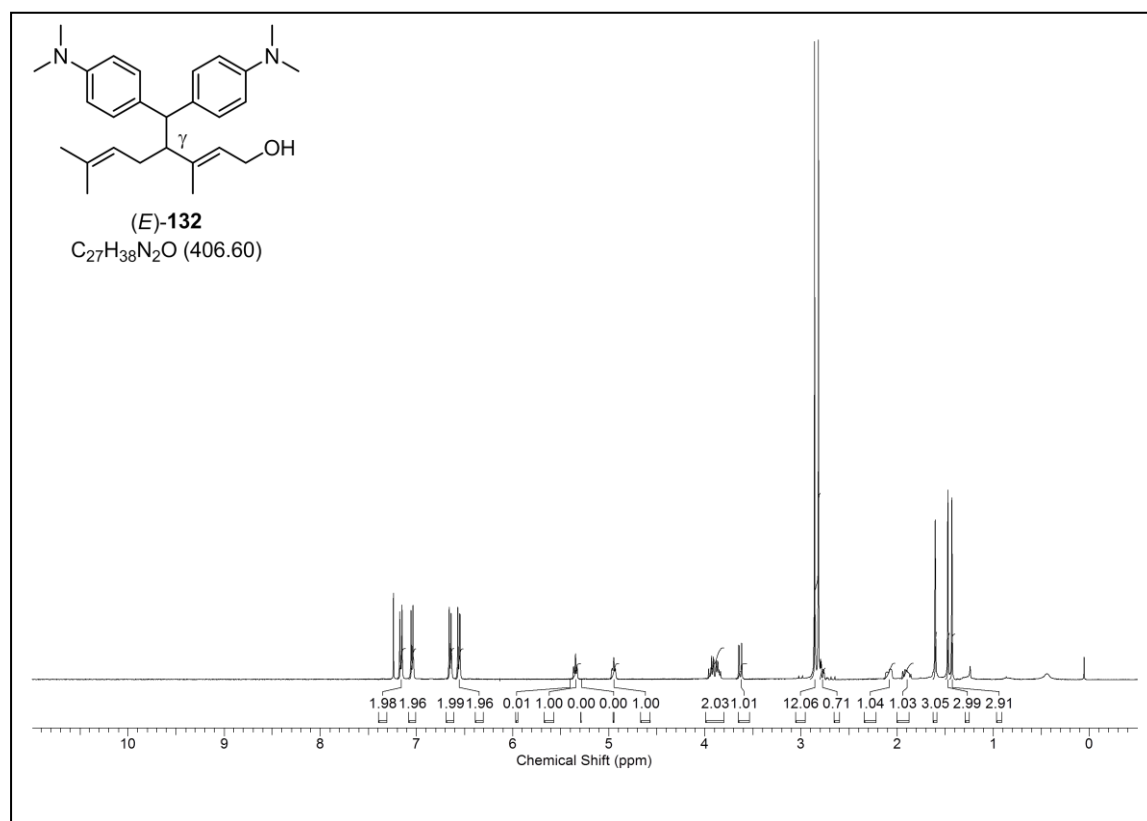
(R)-(E)-5,5-Bis(4-(dimethylamino)phenyl)-4-methylpent-2-enal (77)

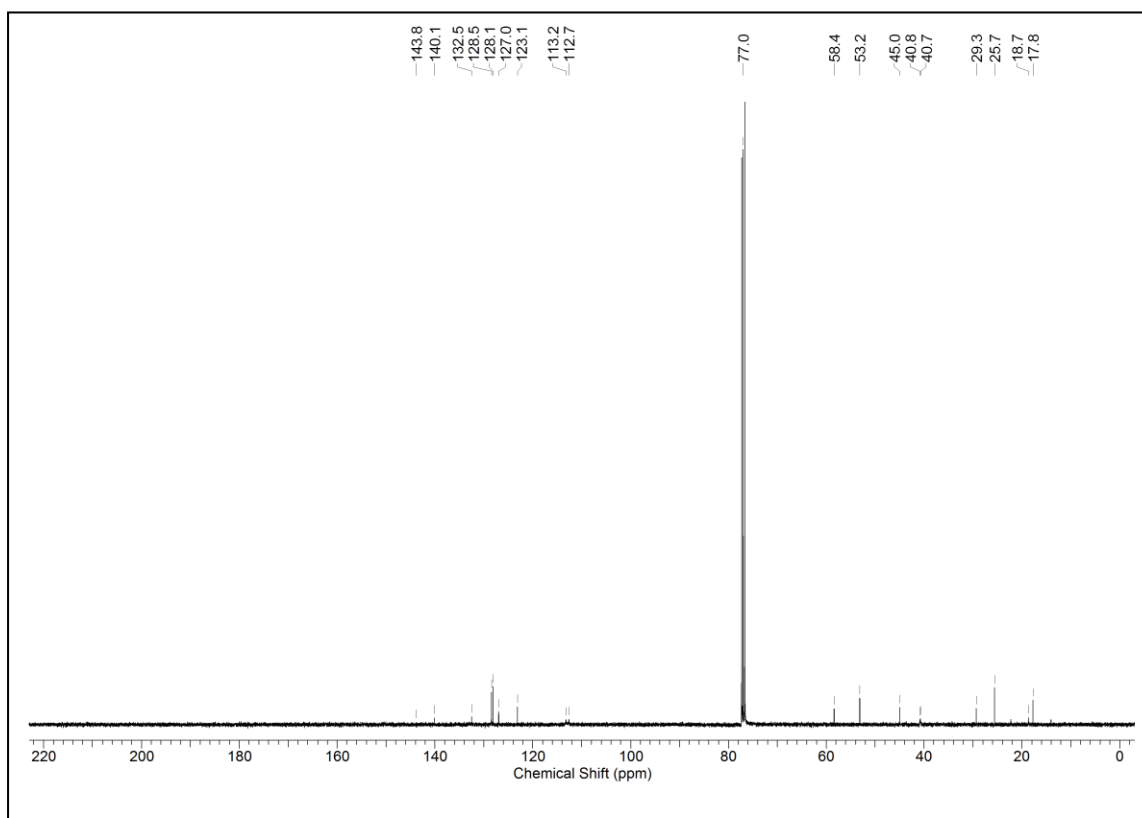
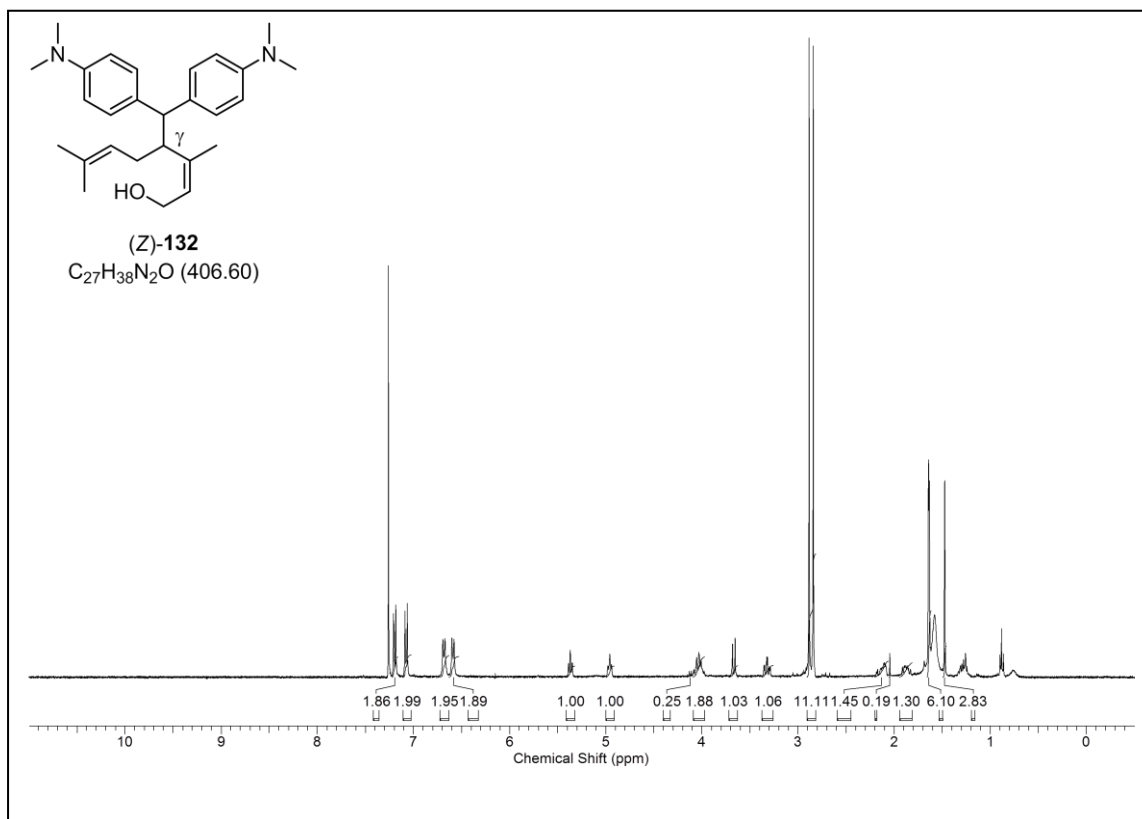
(R)-(E)-4-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)hex-2-enal (78)

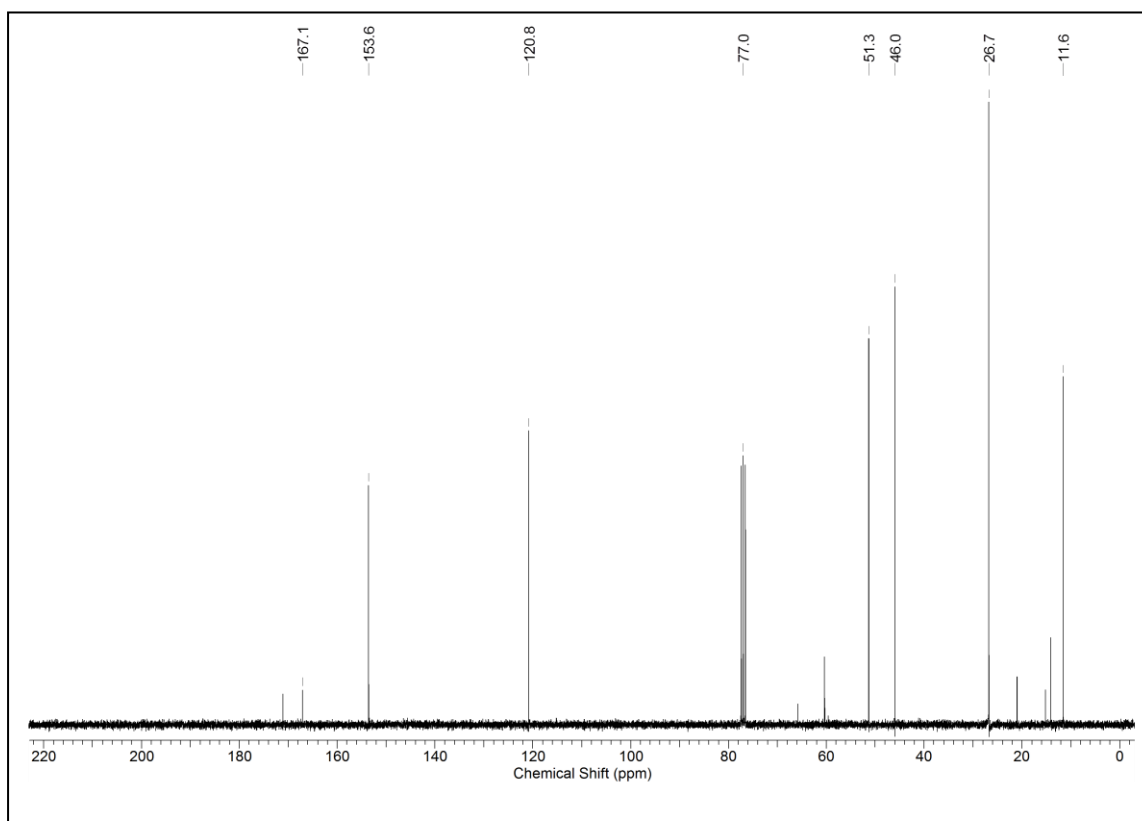
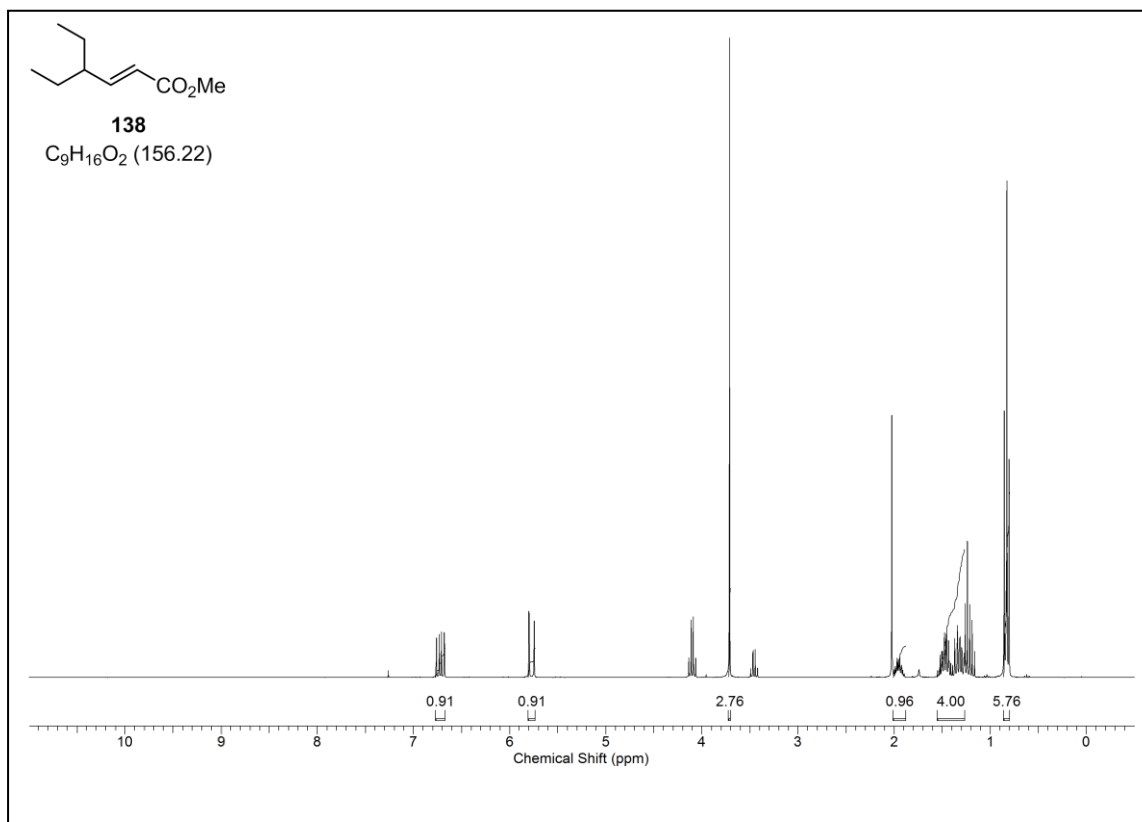
(R)-(*E*)-4-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)oct-2-enal (130)

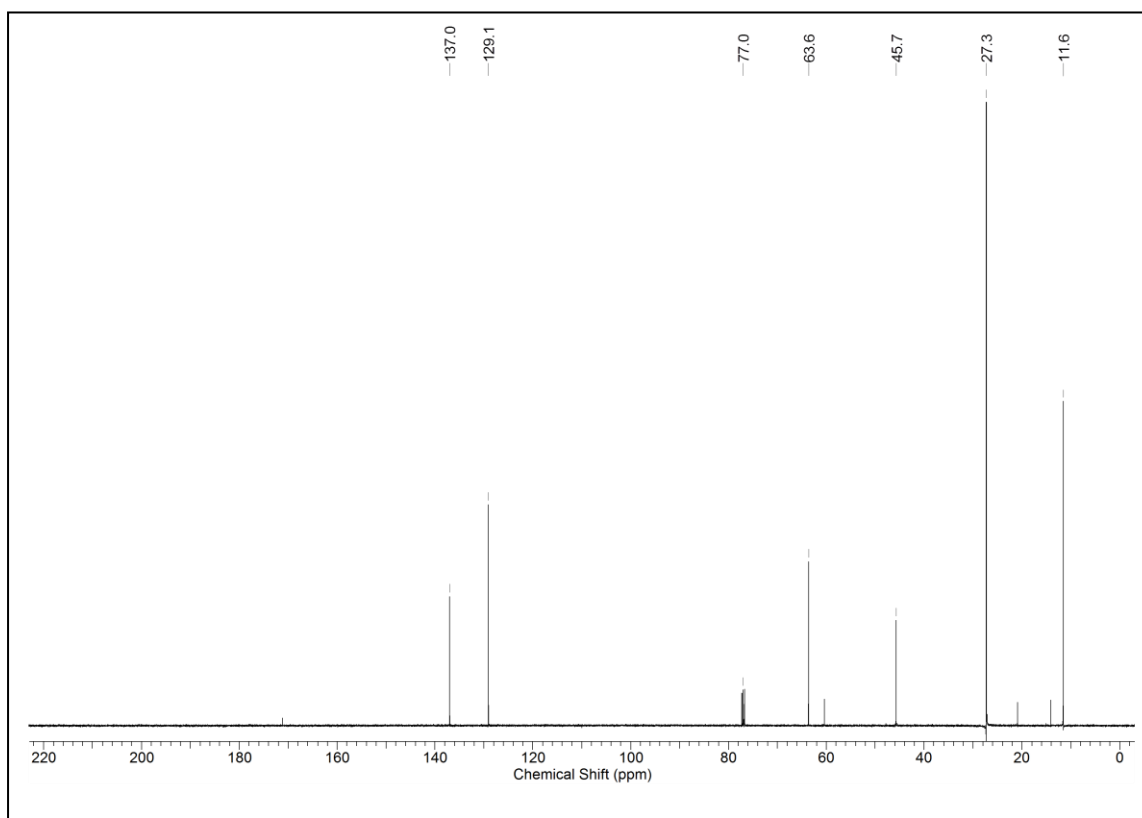
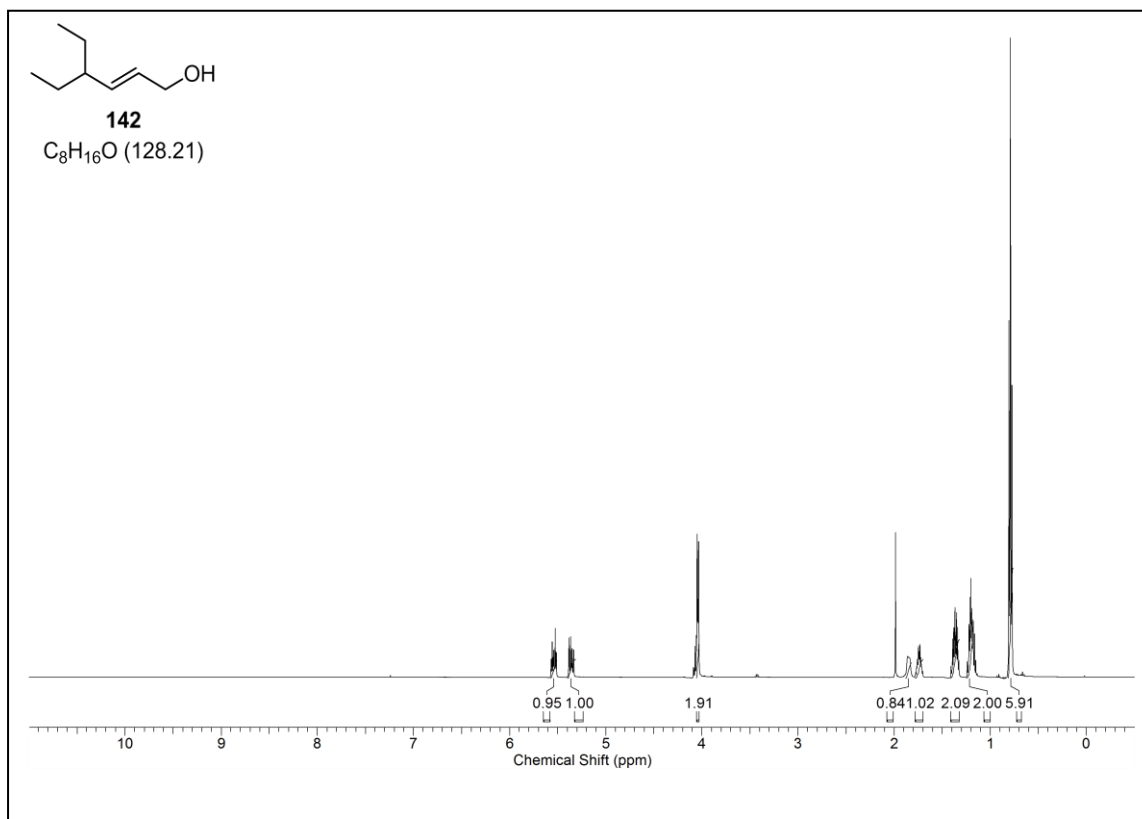
4-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-3,7-dimethylocta-2,6-dienal (131)

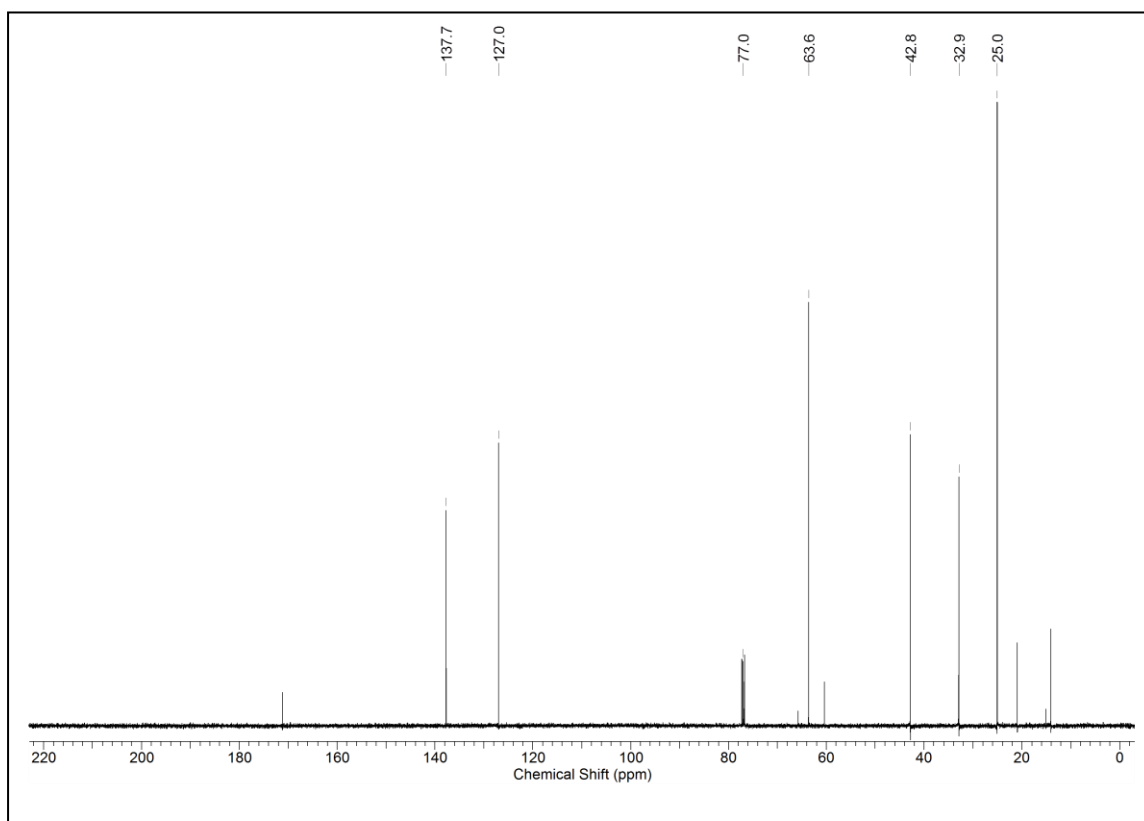
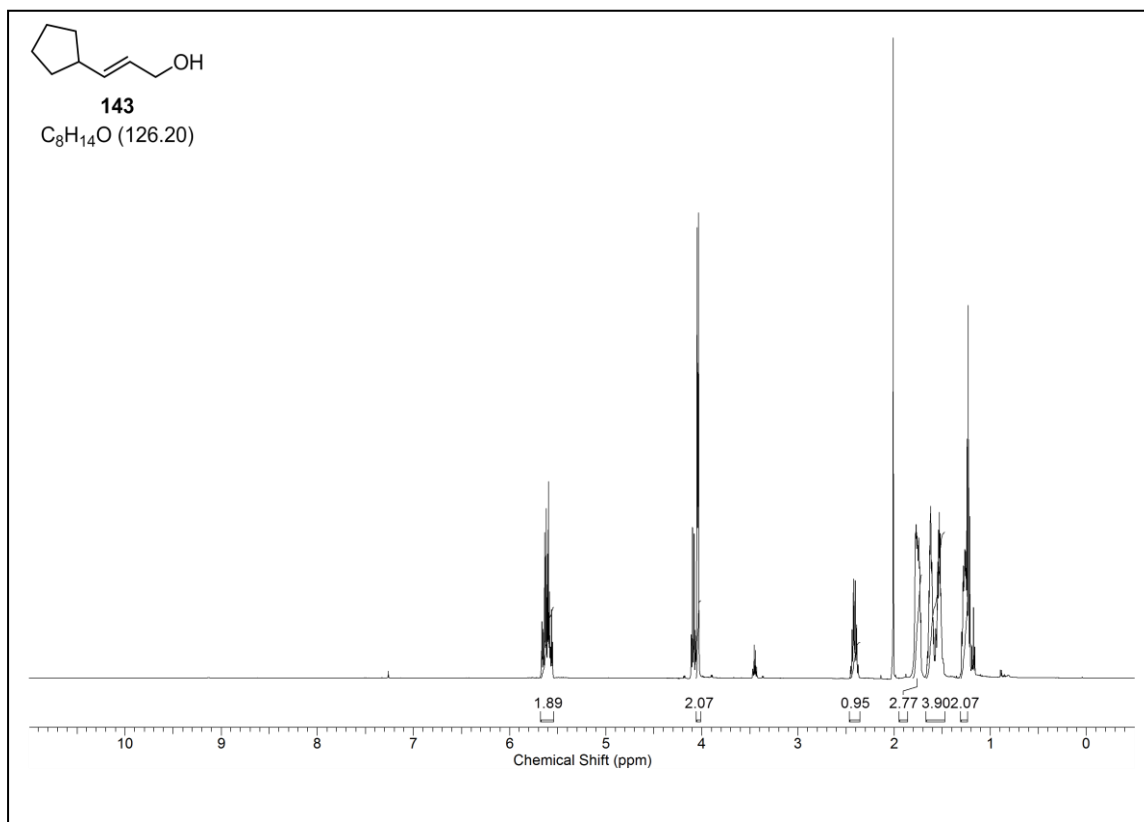


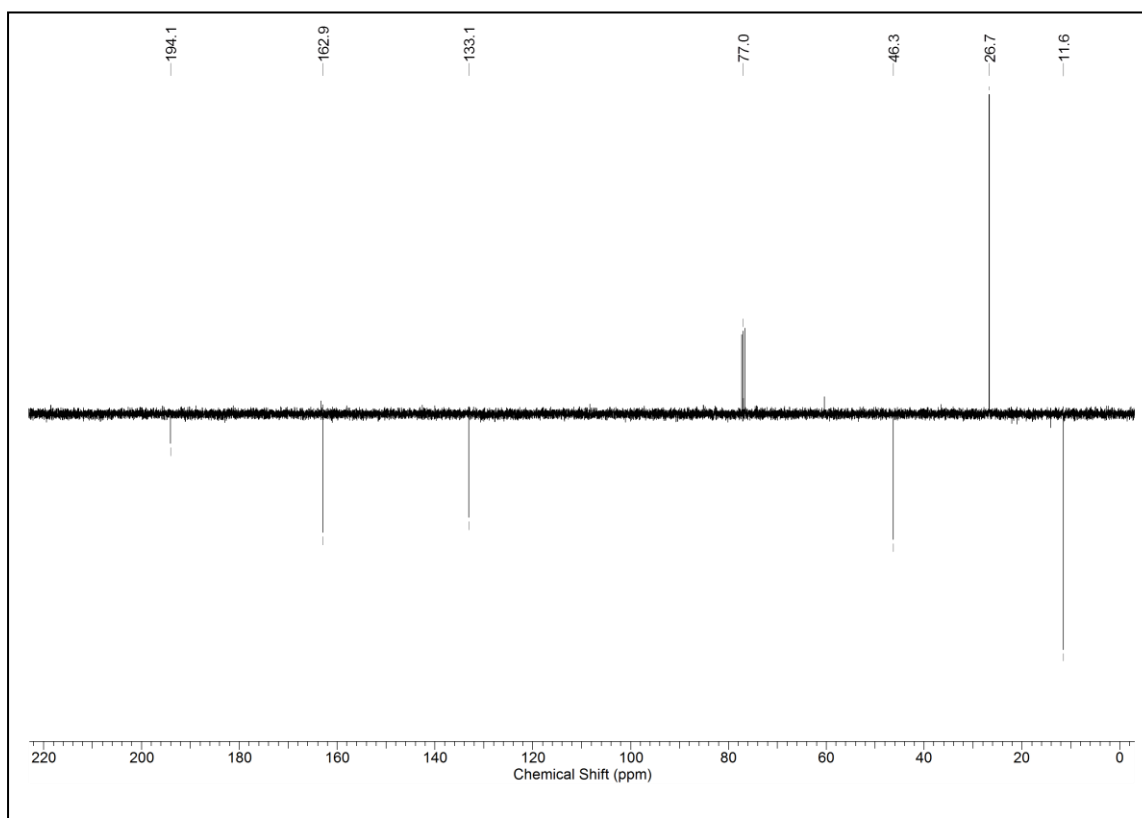
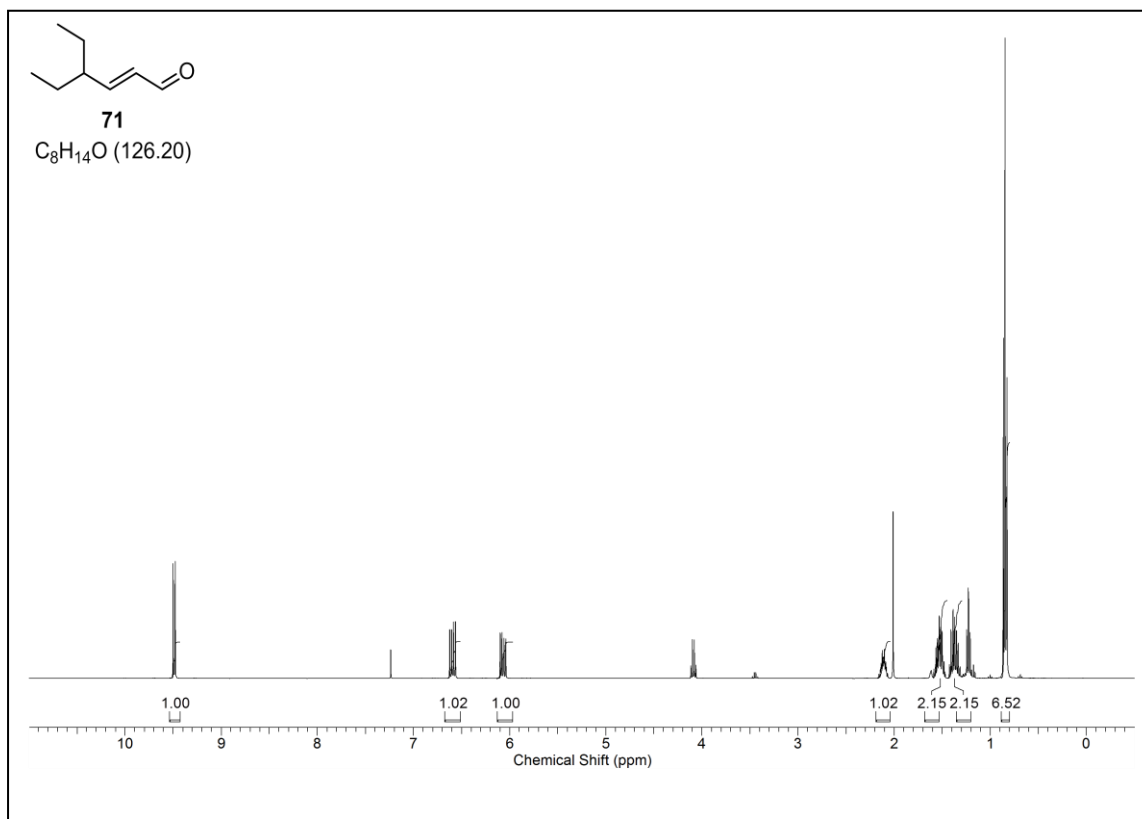
(E)-4-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-ol (132)

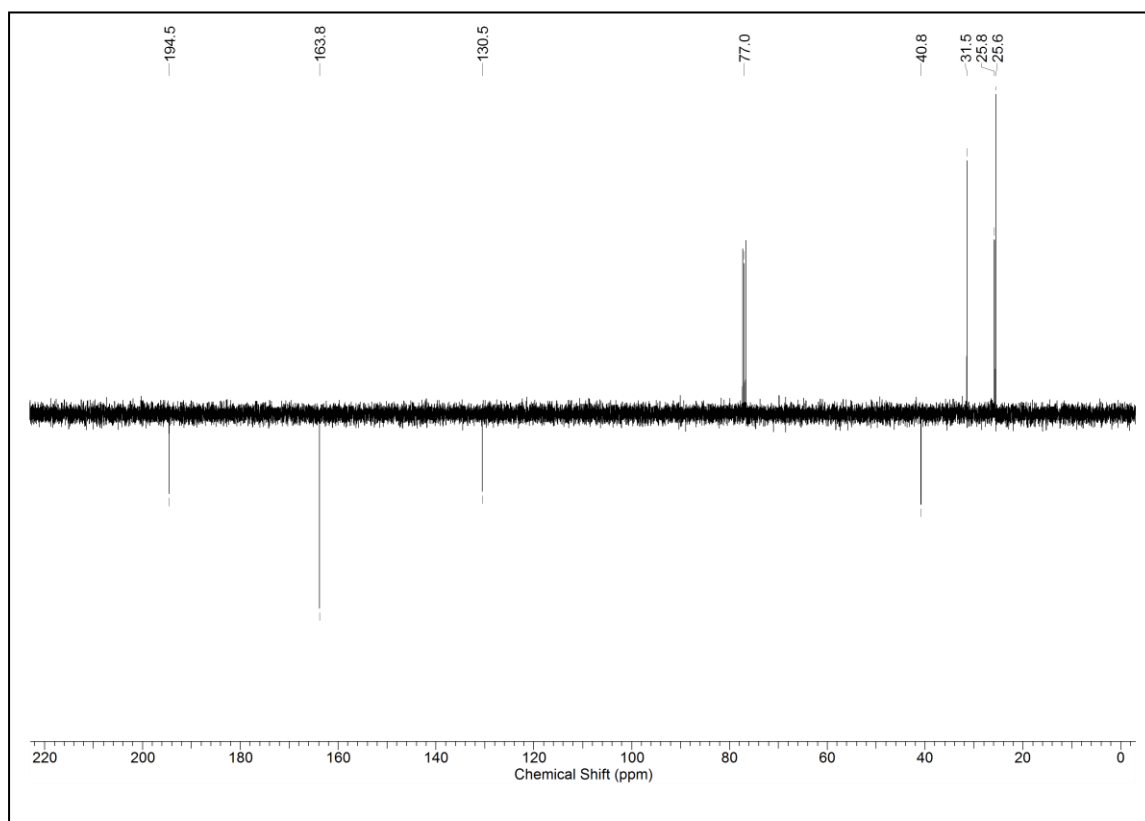
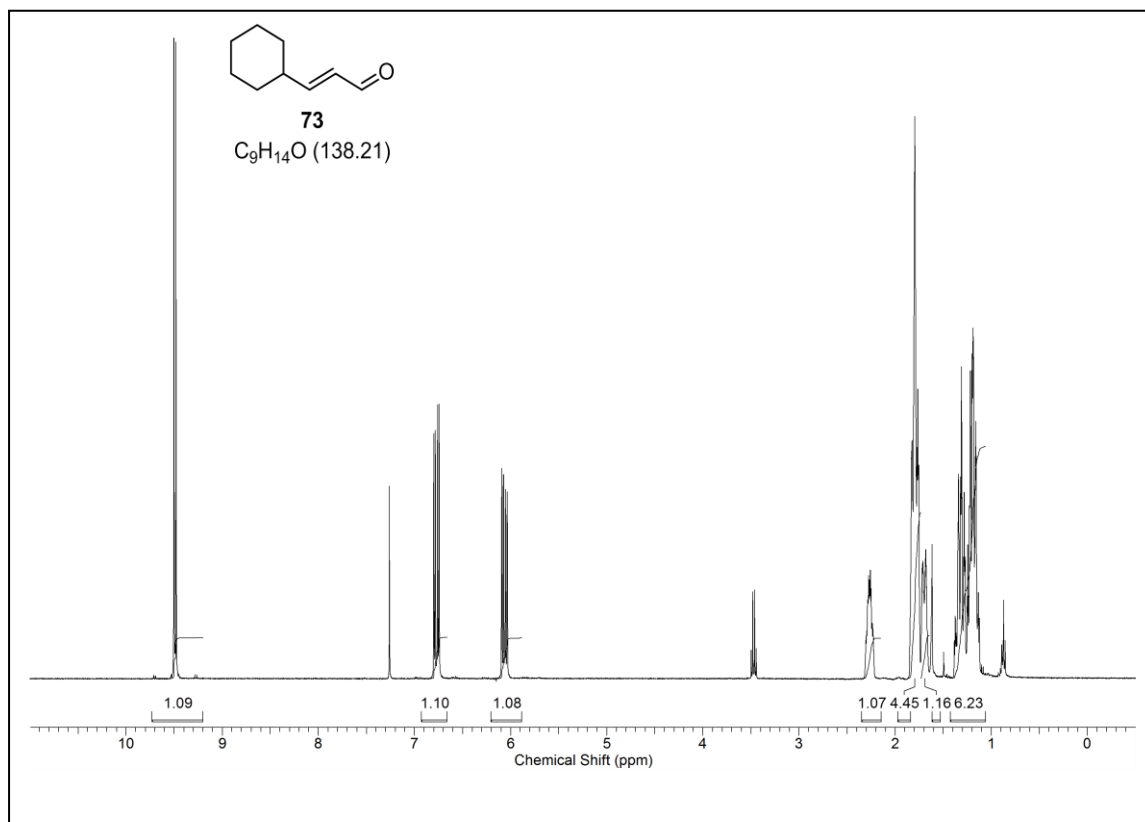
(Z)-4-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-ol (132)

(E)-Methyl-4-ethylhex-2-enoate (138)

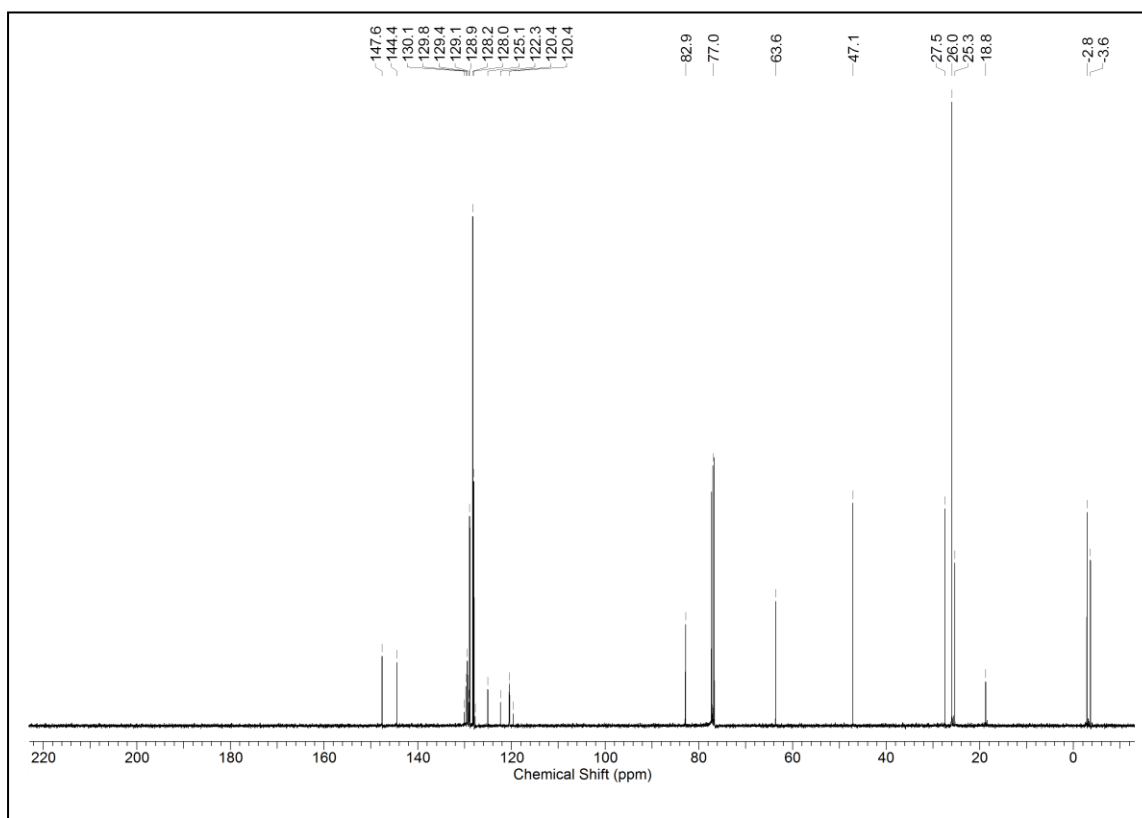
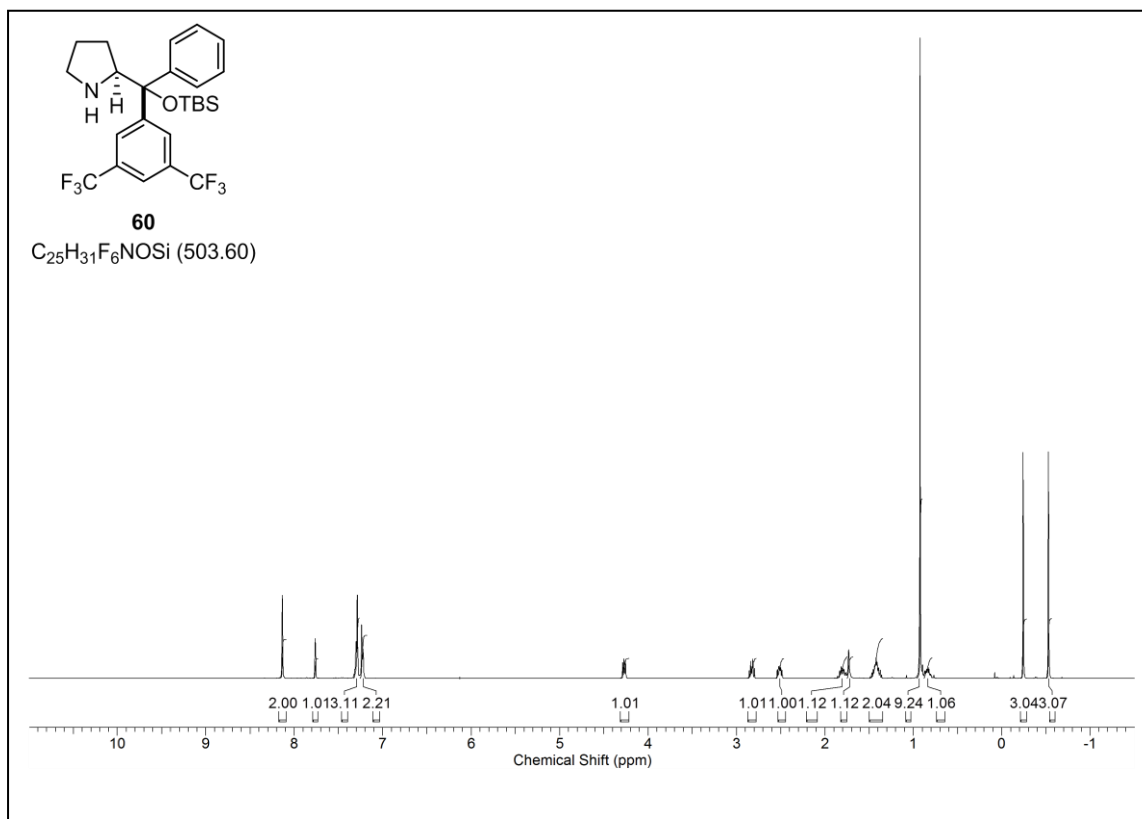
(E)-4-Ethylhex-2-en-1-ol (142)

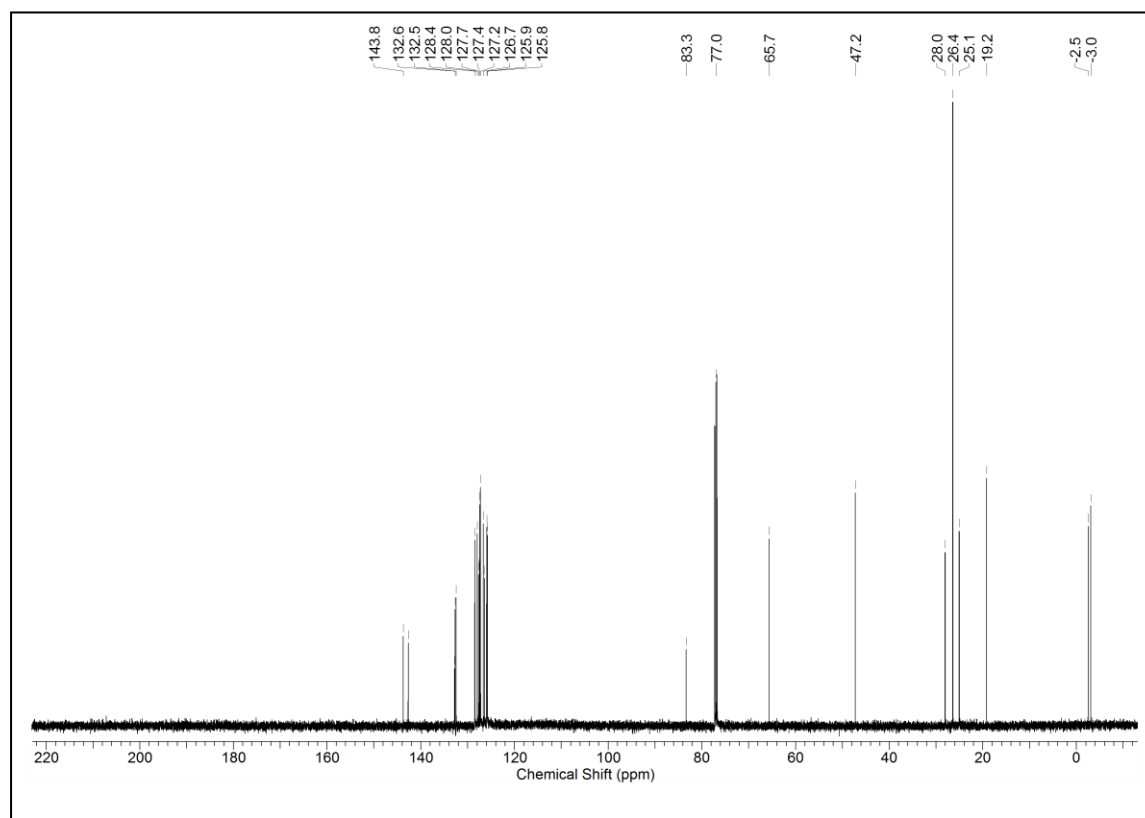
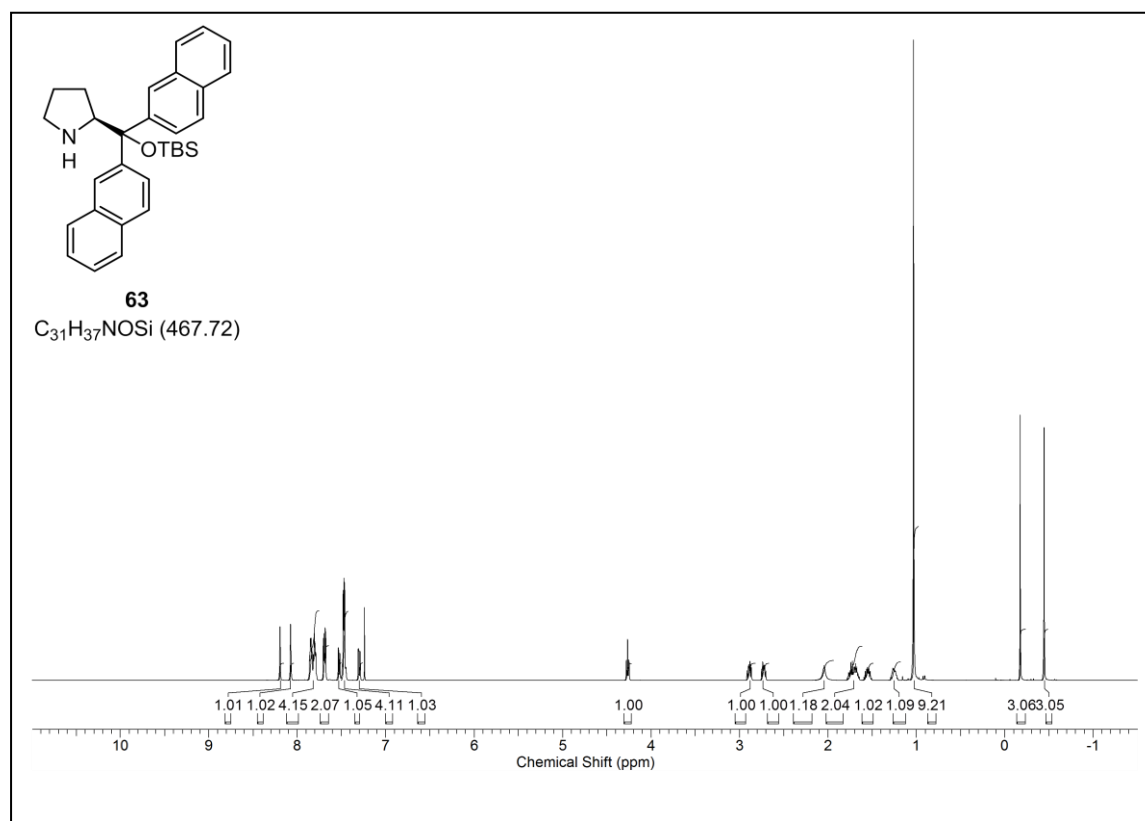
(E)-3-Cyclopentylprop-2-en-1-ol (143)

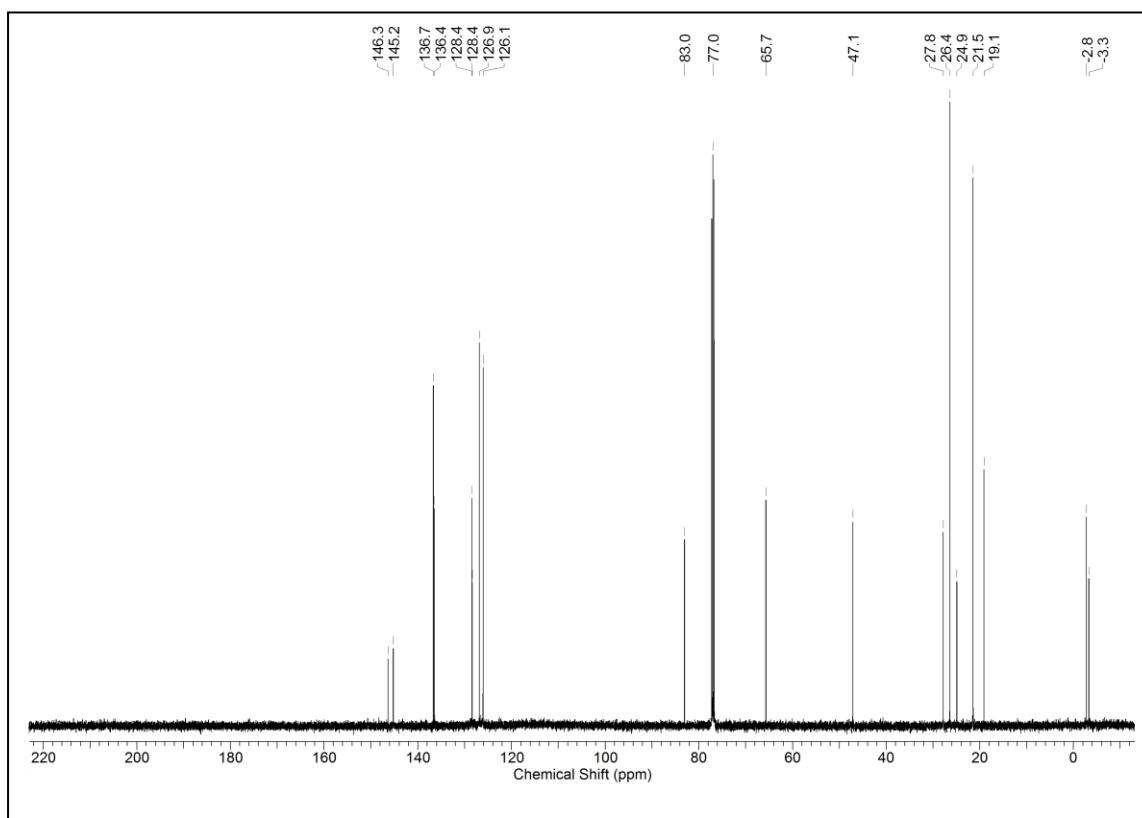
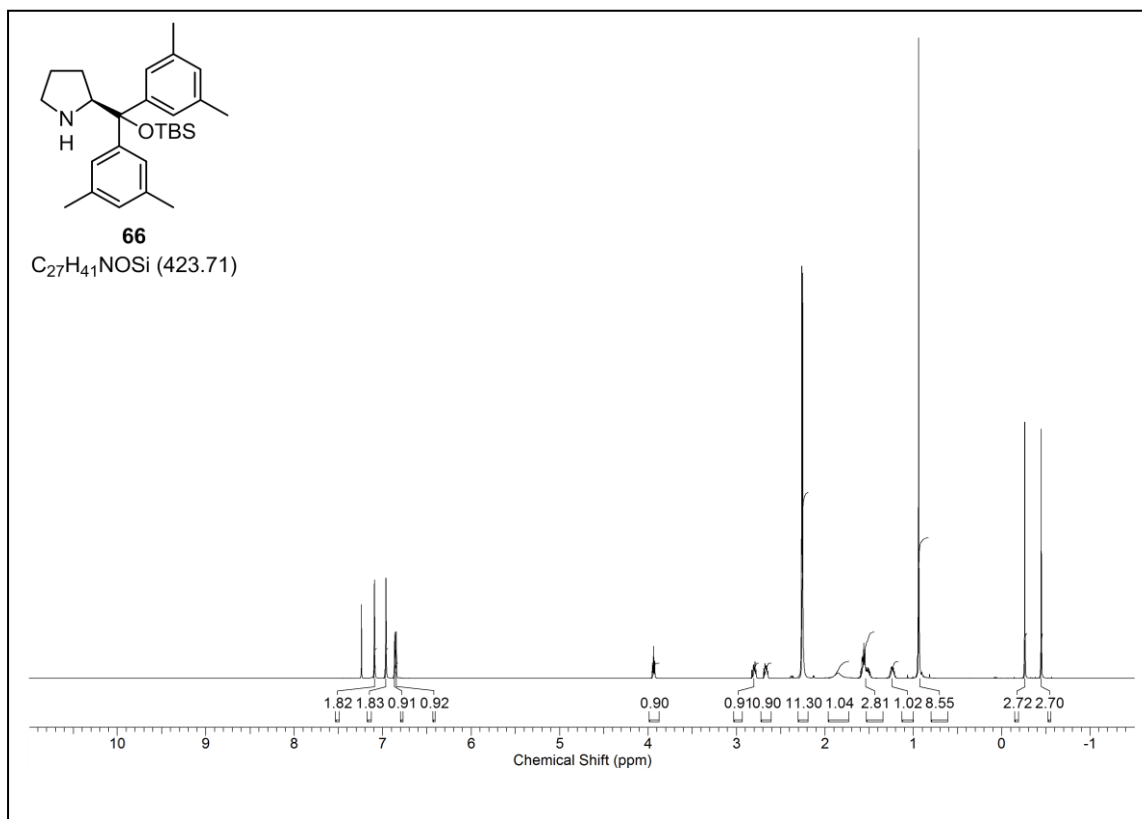
(E)-4-Ethylhex-2-enal (71)

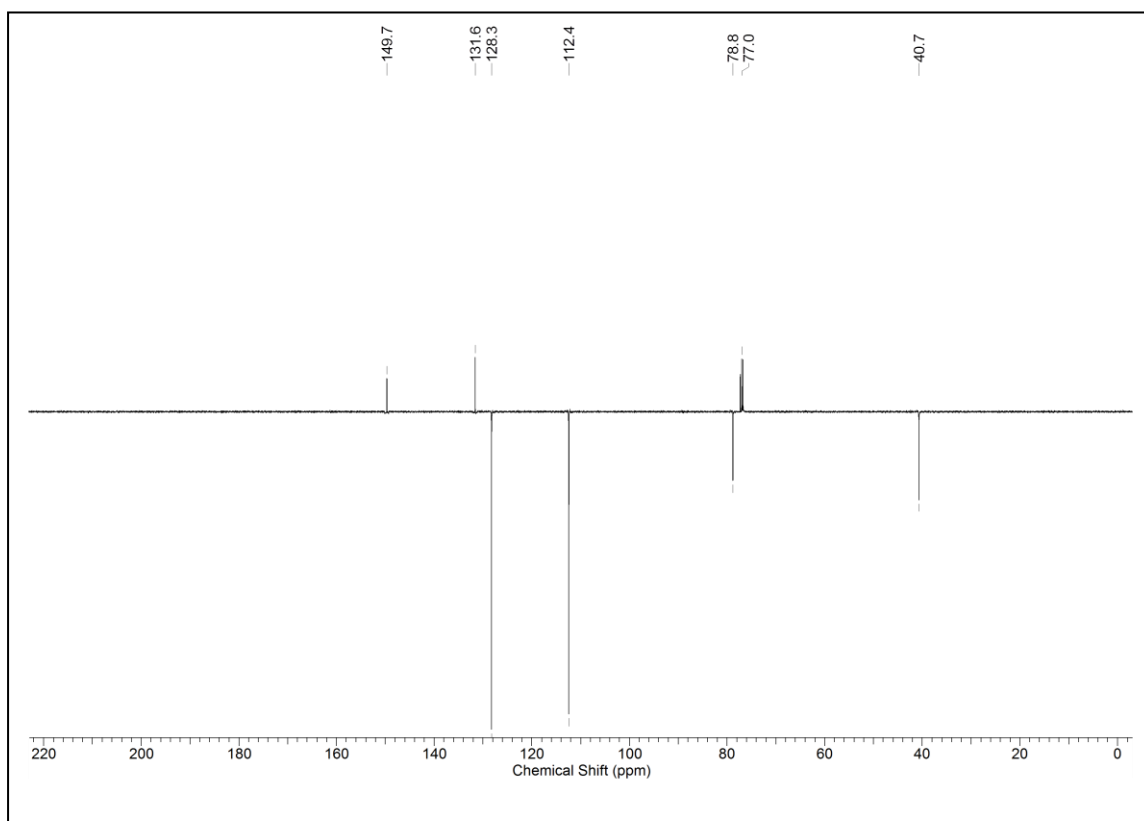
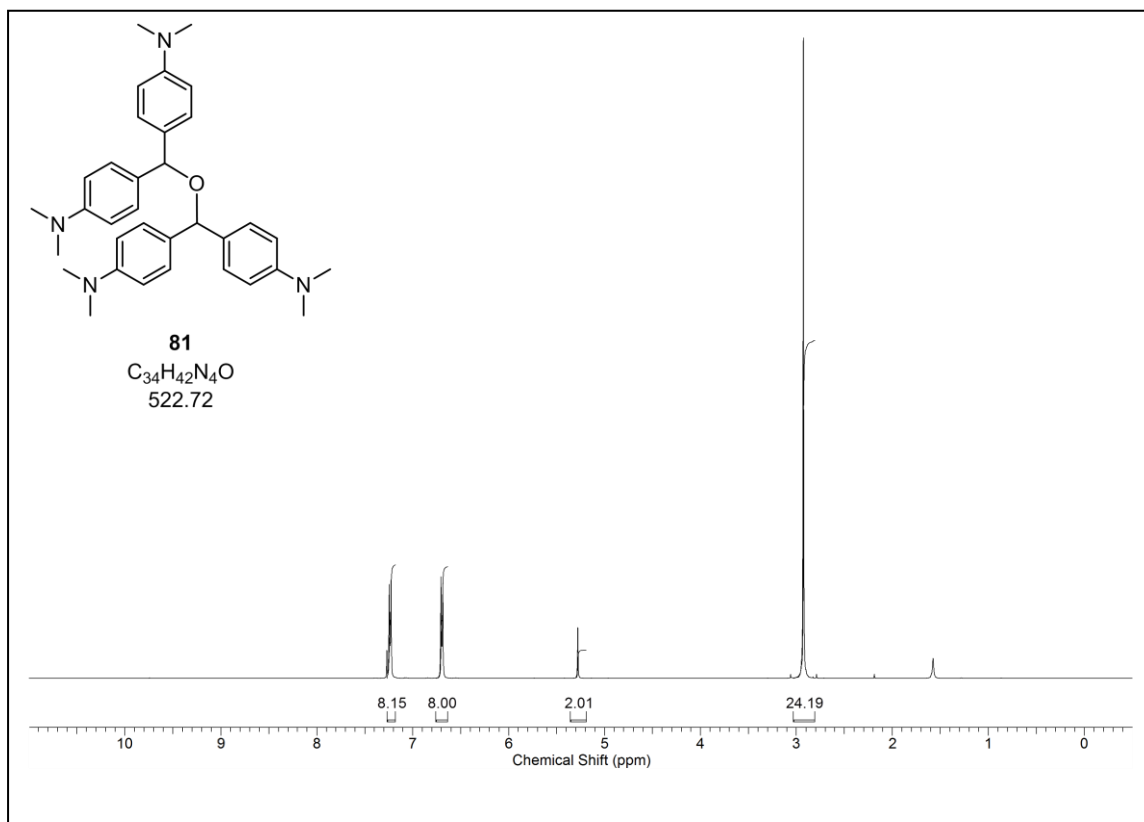
(E)-3-Cyclohexylacrylaldehyd (73)

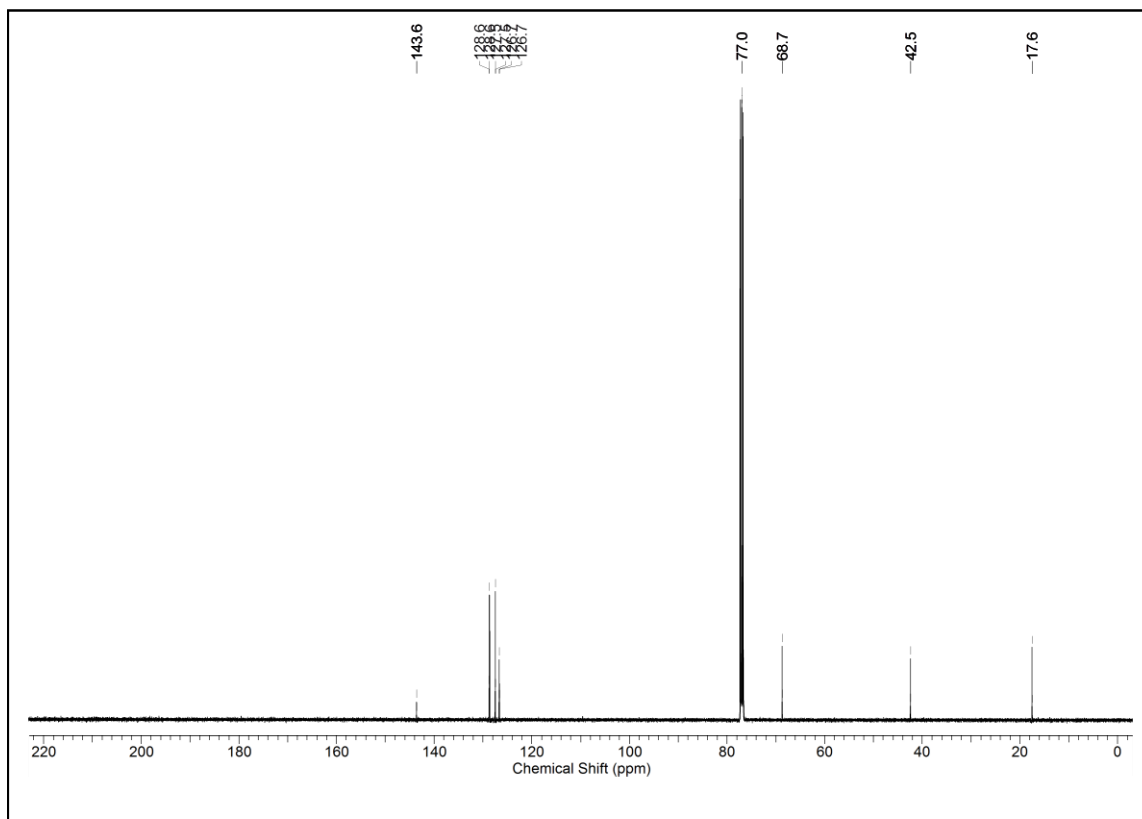
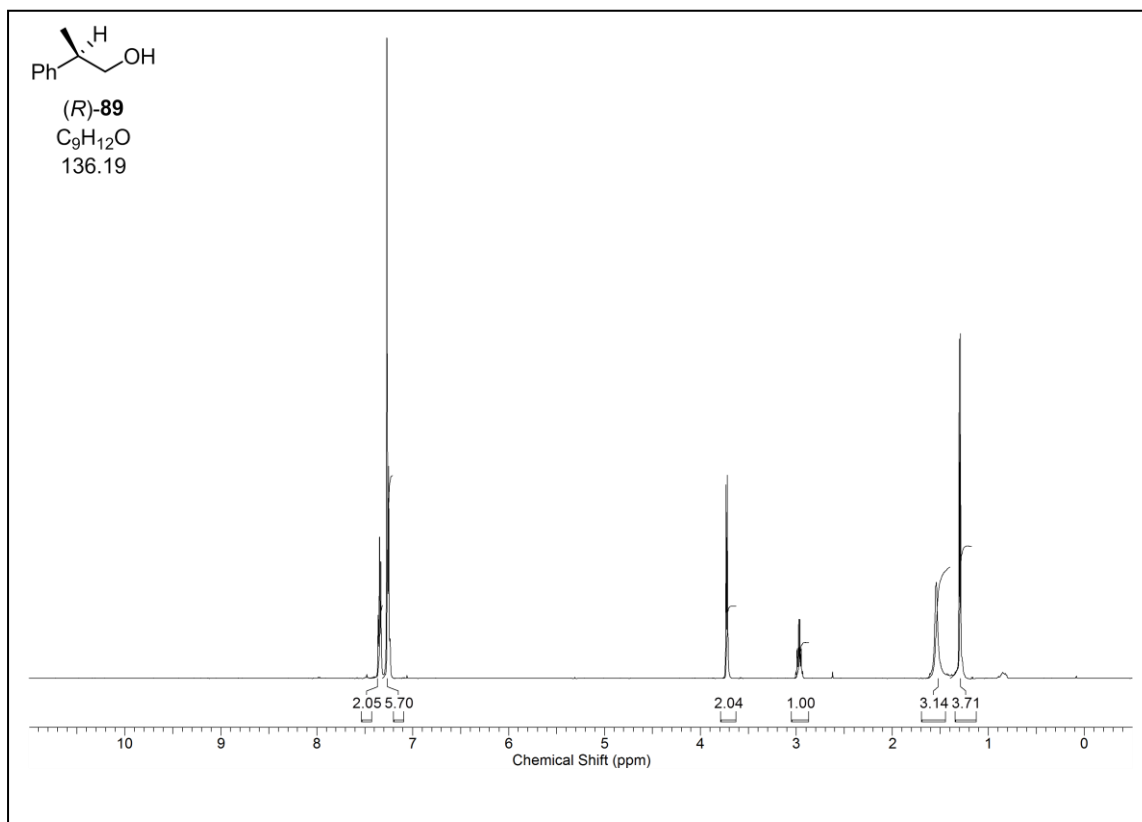
(S)-2-((S)-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)(phenyl)(tert-butyl)dimethylsilyloxy)methyl)pyrrolidin (60)

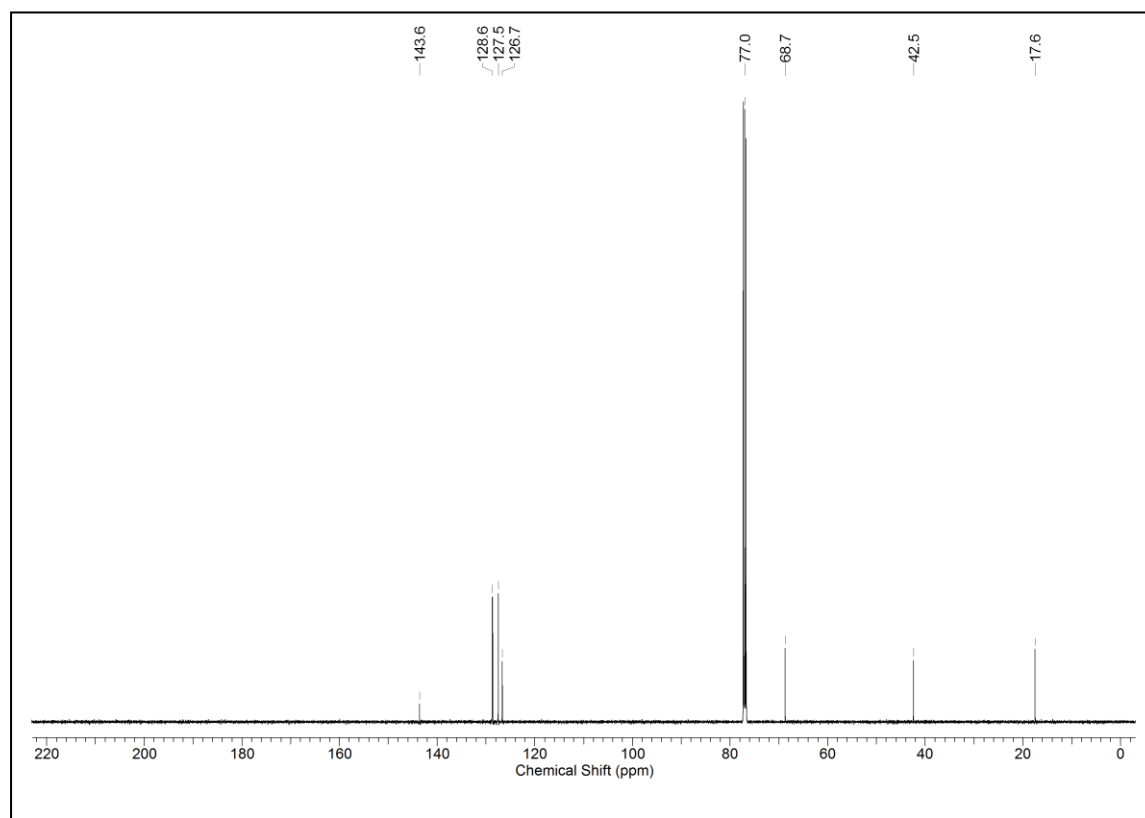
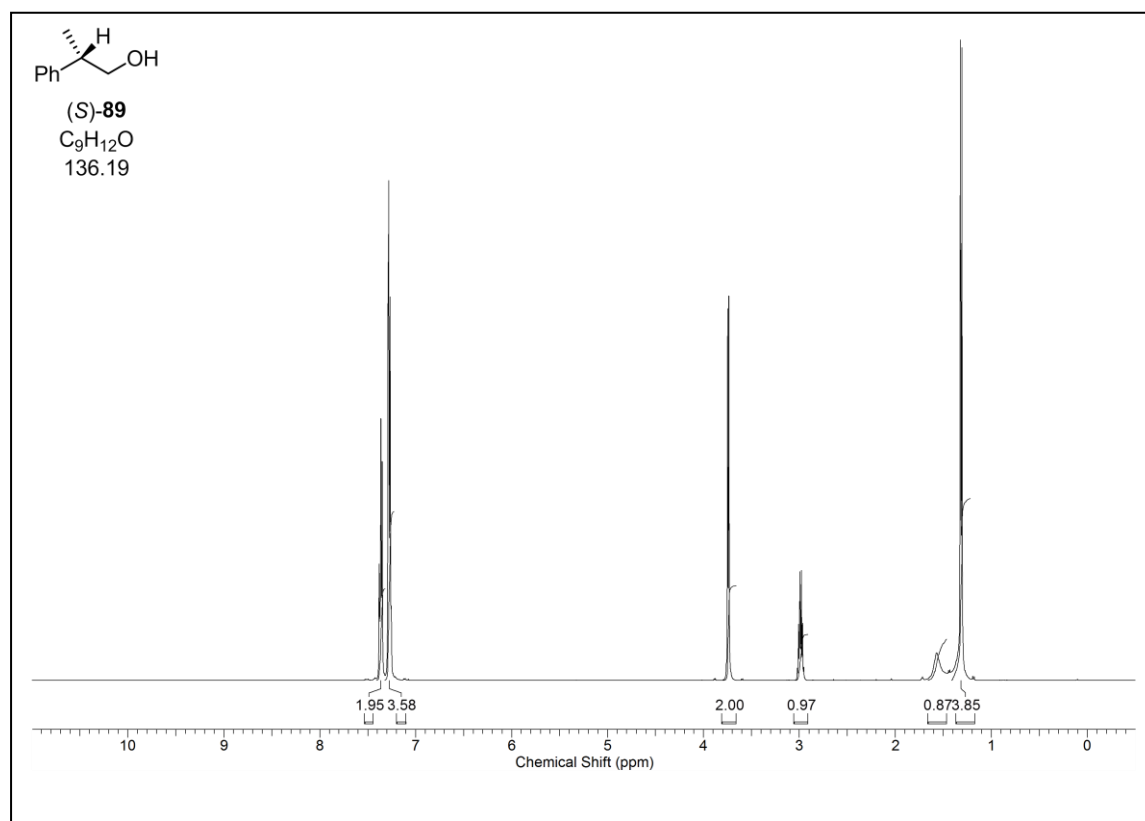


(S)-2-((tert-Butyldimethylsilyloxy)dinaphthalen-2-ylmethyl)pyrrolidin (63)

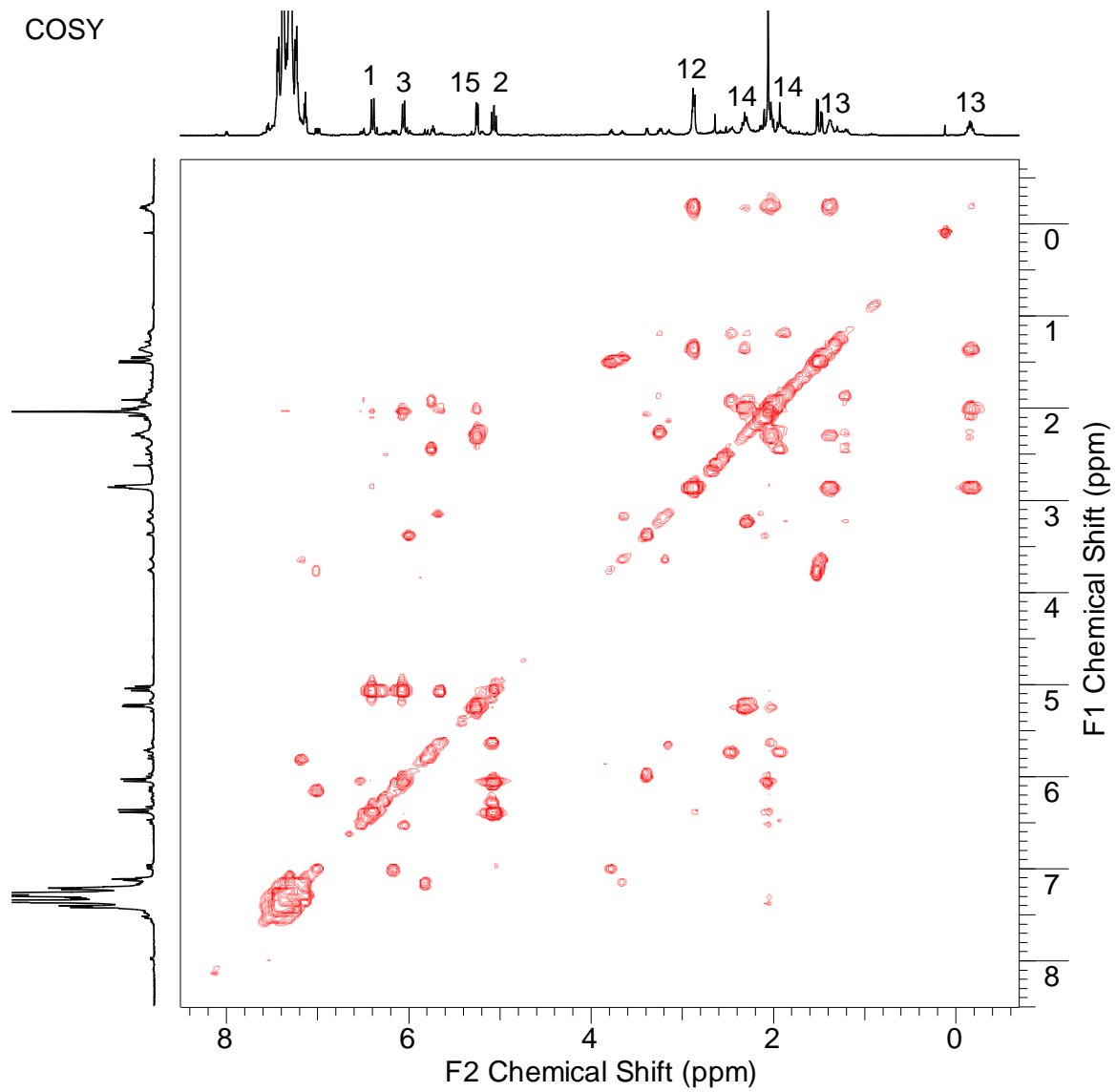
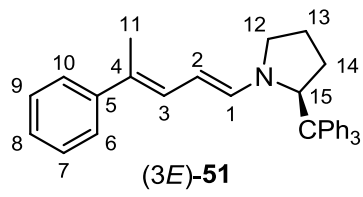
(S)-2-((tert-Butyldimethylsilyloxy)bis(3,5-dimethylphenyl)methyl)pyrrolidin (66)

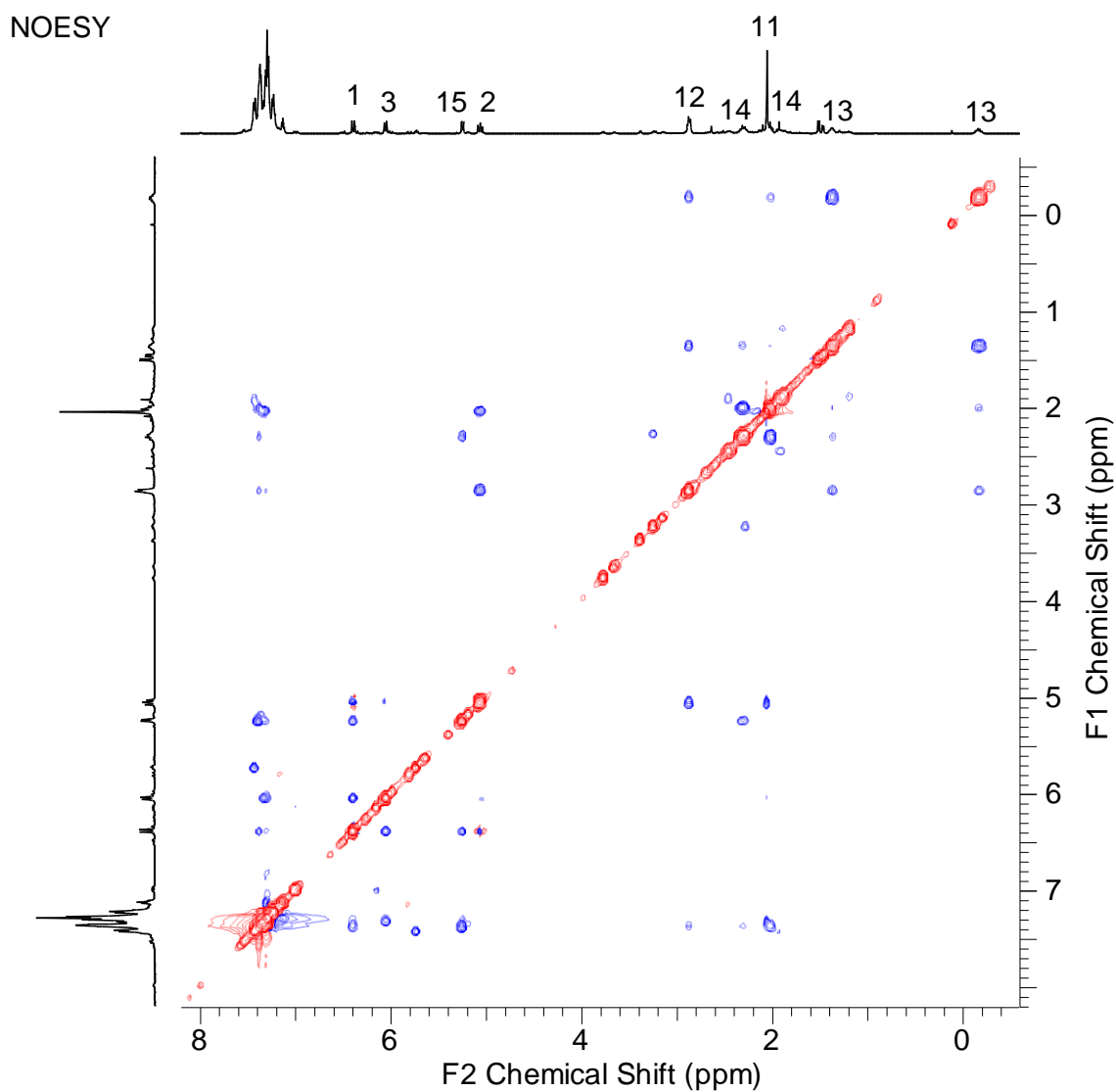
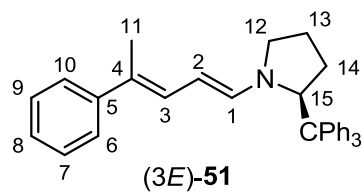
4,4',4'',4'''-(Oxybis(methantriyl))tetrakis(*N,N*-dimethylanilin) (81)

(R)-2-Phenylpropan-1-ol (89)

(S)-2-Phenylpropan-1-ol (89)

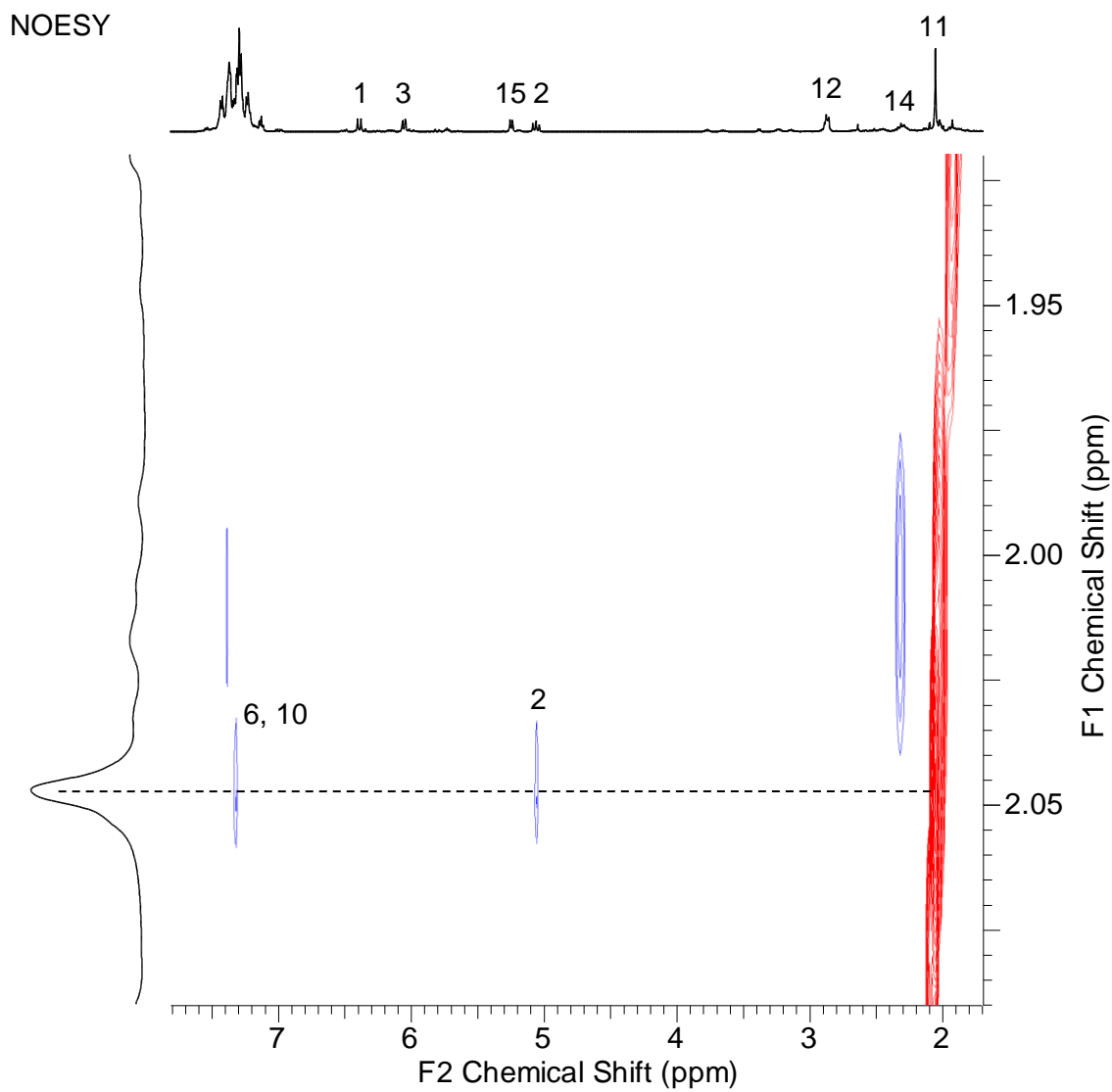
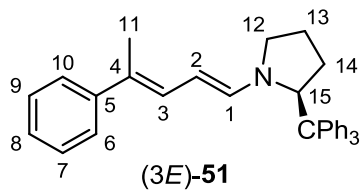
Strukturaufklärung des Dienamins (3E)-51

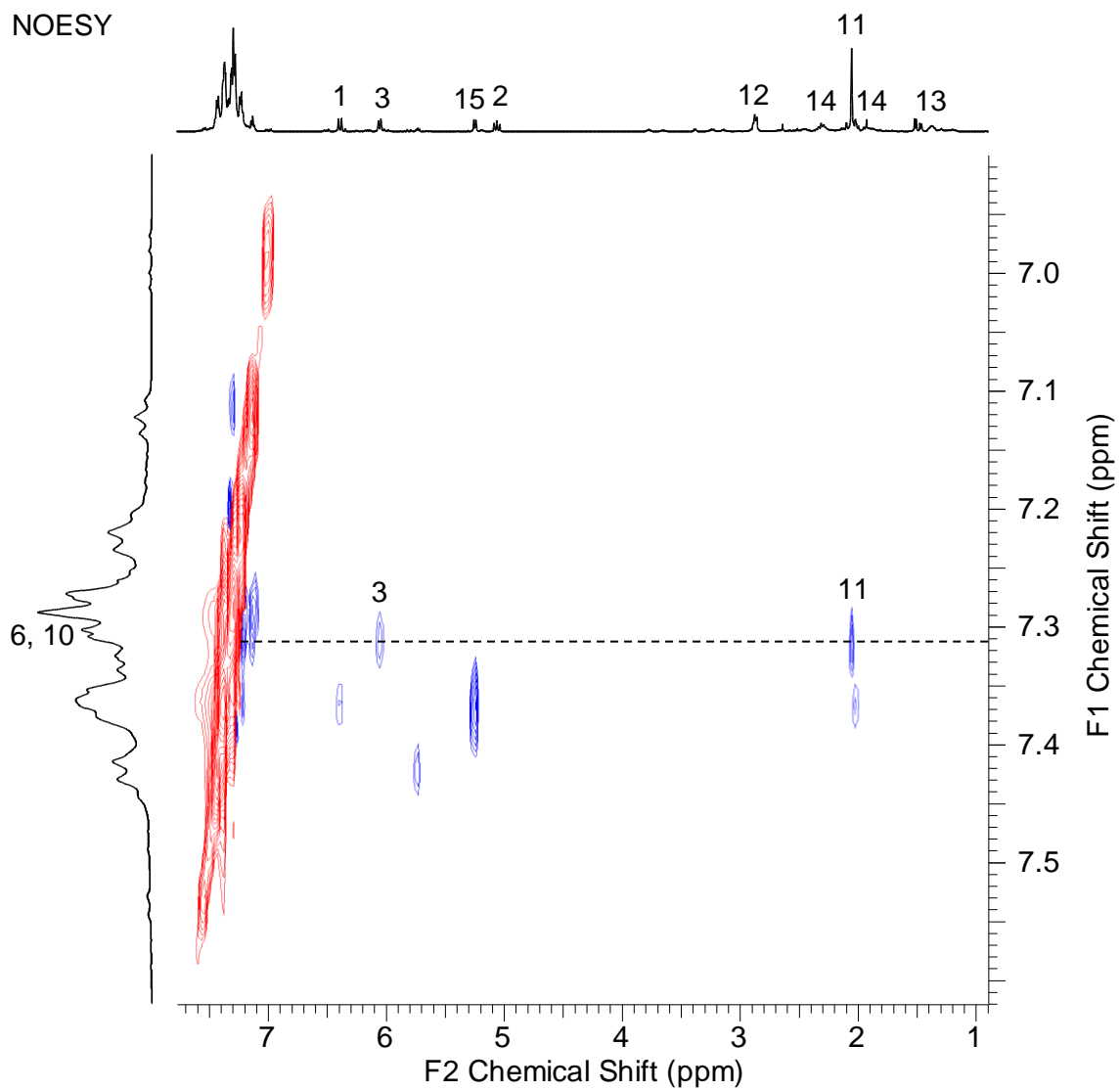
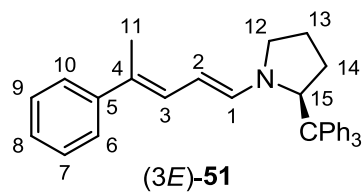


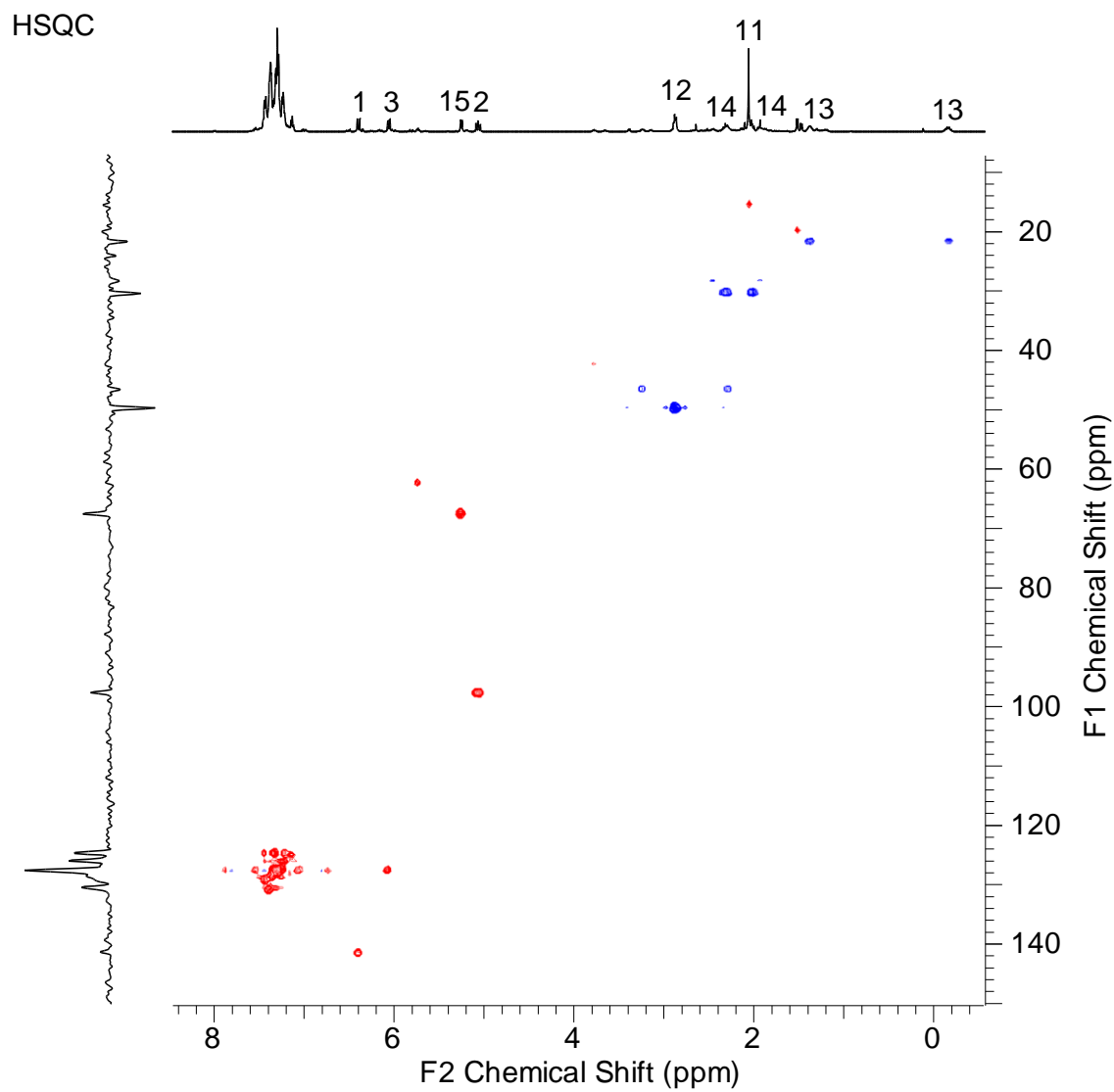
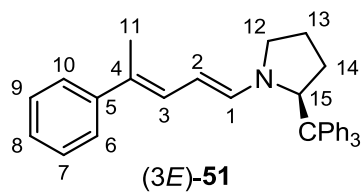


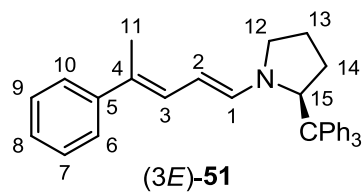
Wichtige Korrelationen

- 12: 2, 13, arom
- 2: 1, 12, 11
- 11: 3, 15, 2, arom
- 3: 1, 10 (6), (2)
- 11: 6 (10), 2, (3)

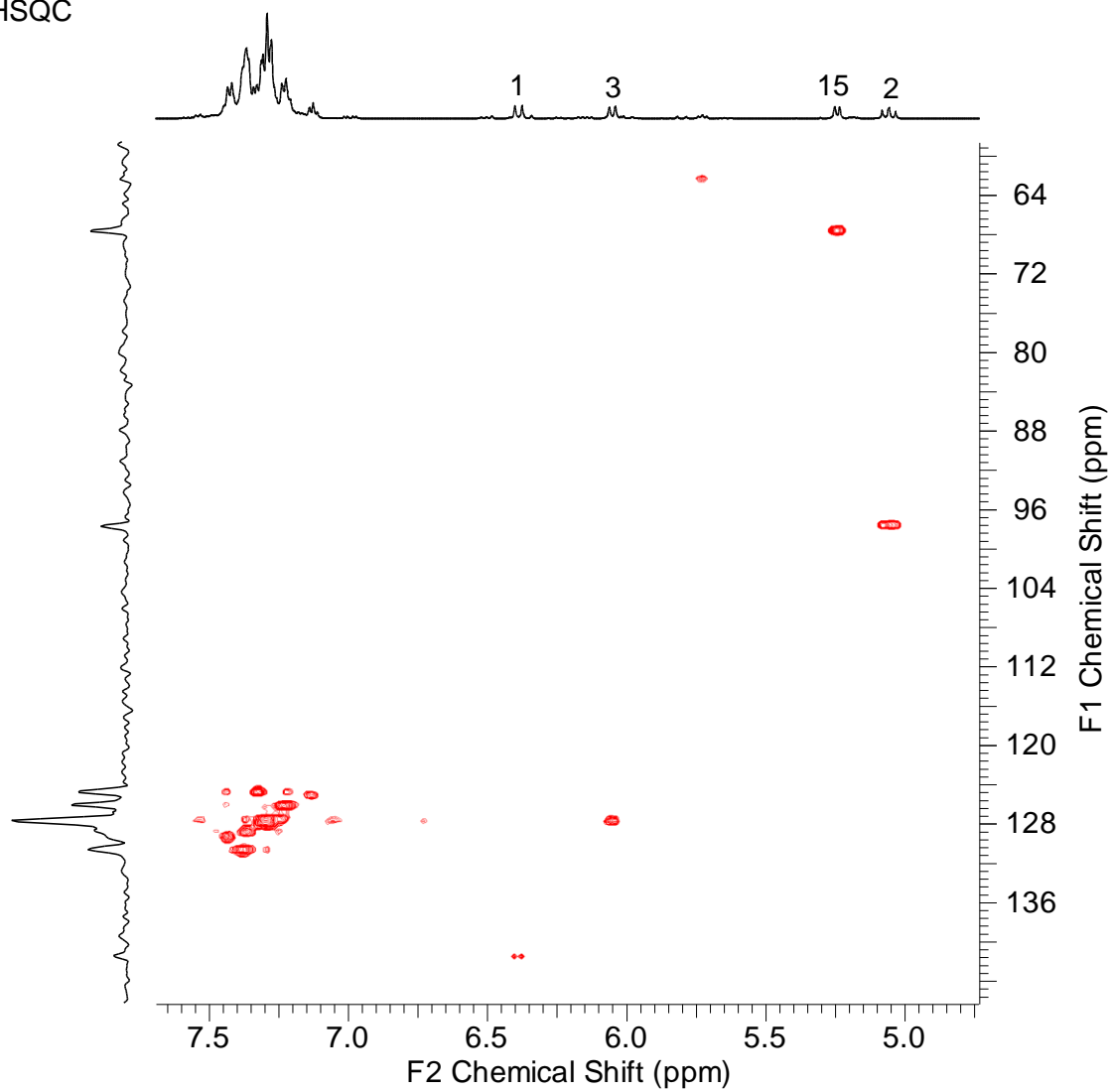


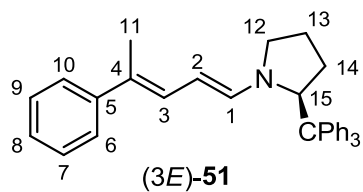




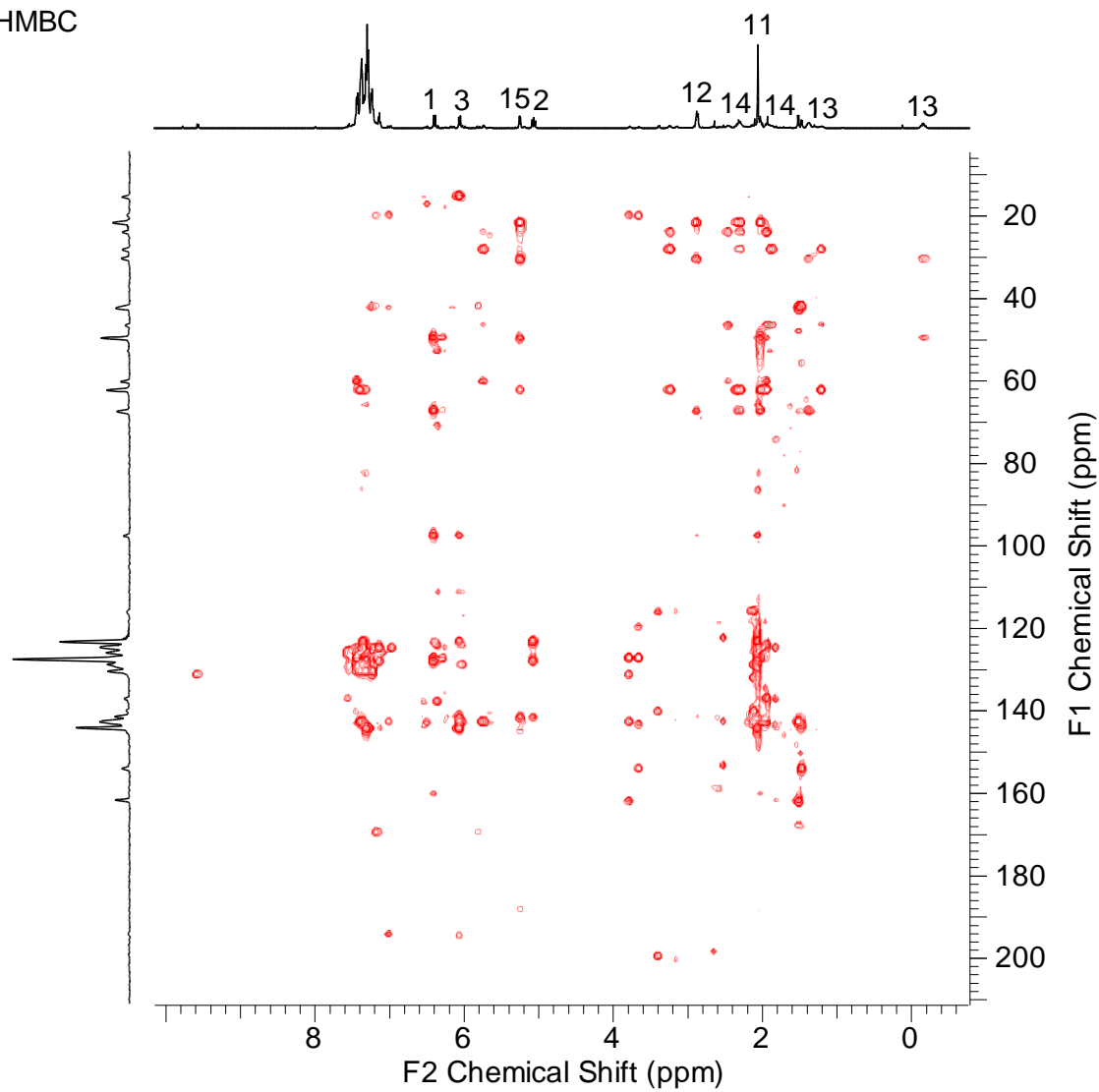


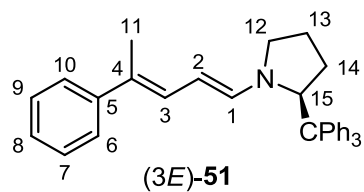
HSQC



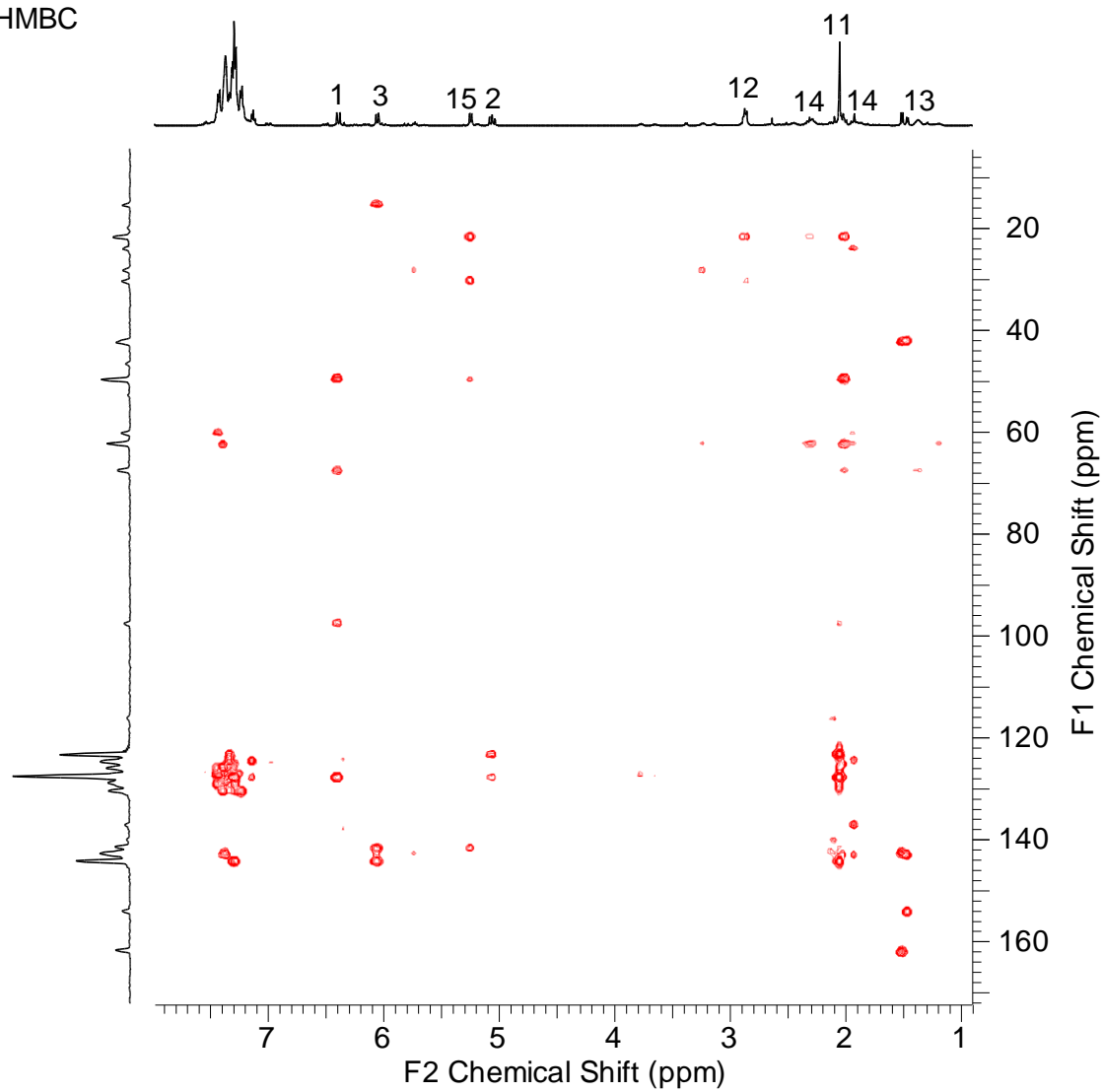


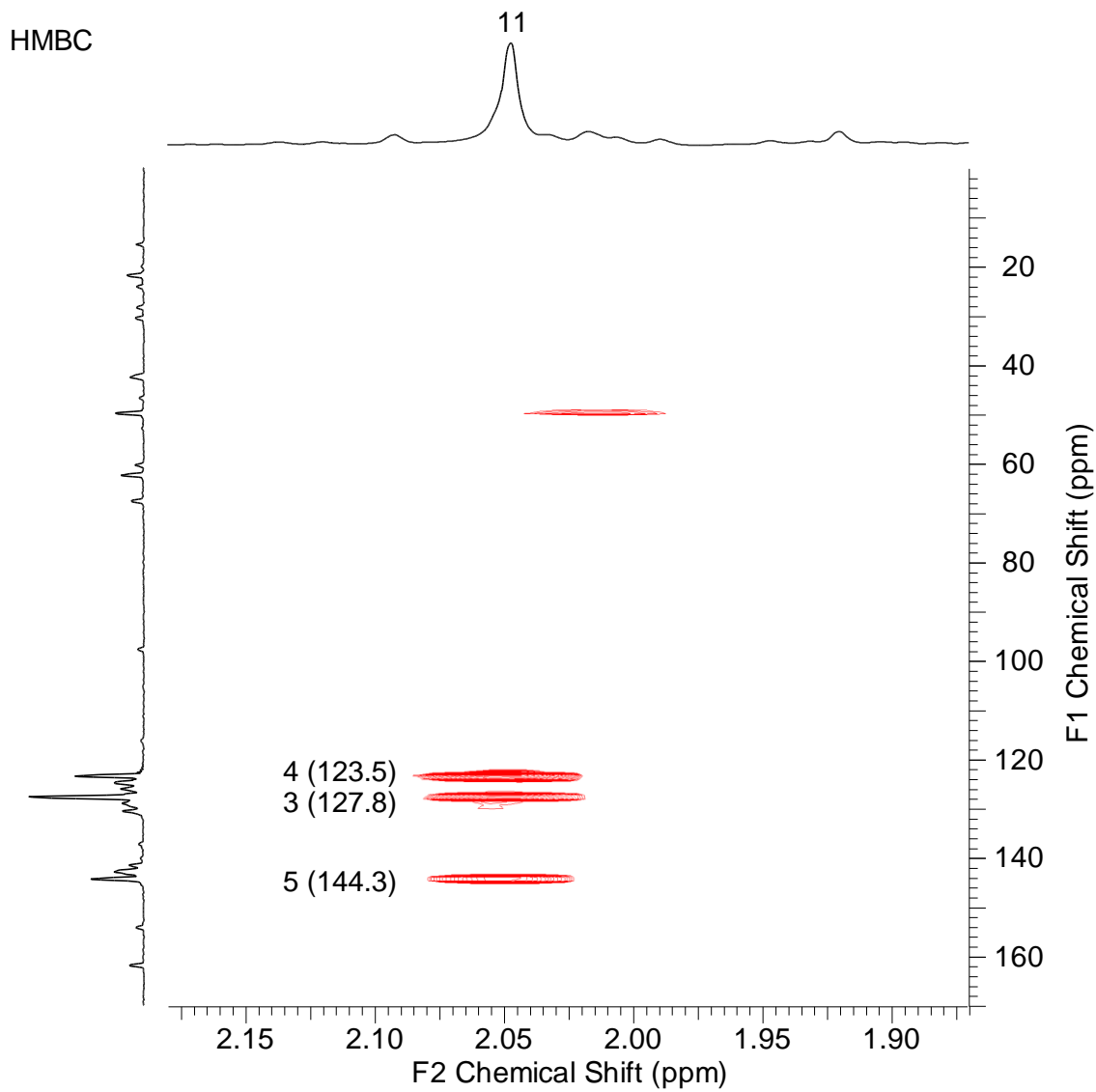
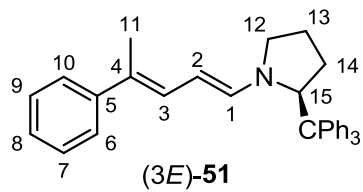
HMBC

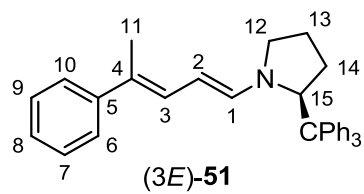




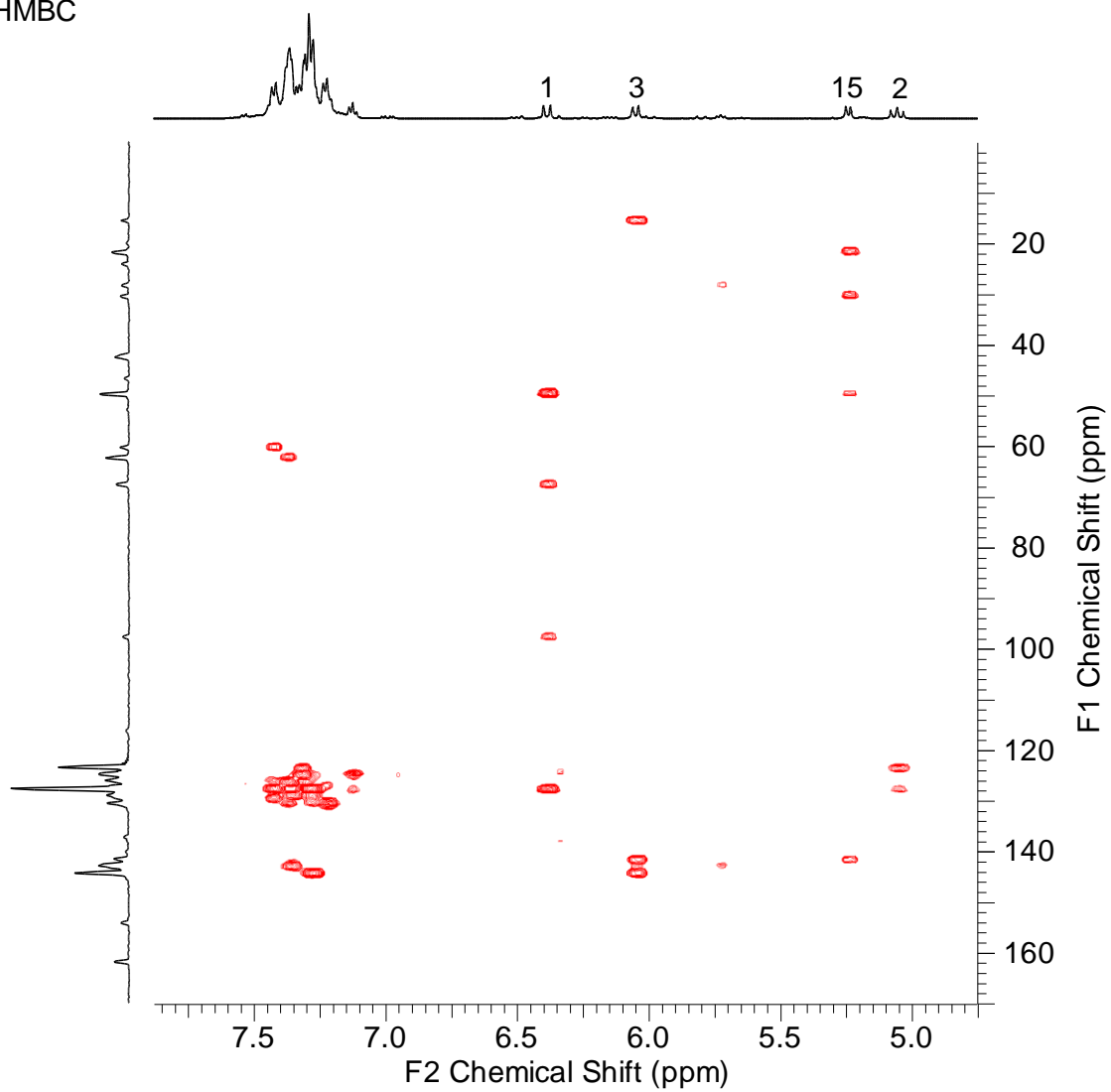
HMBC

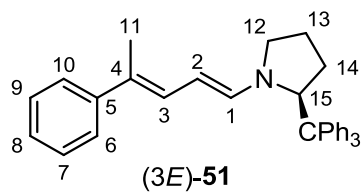




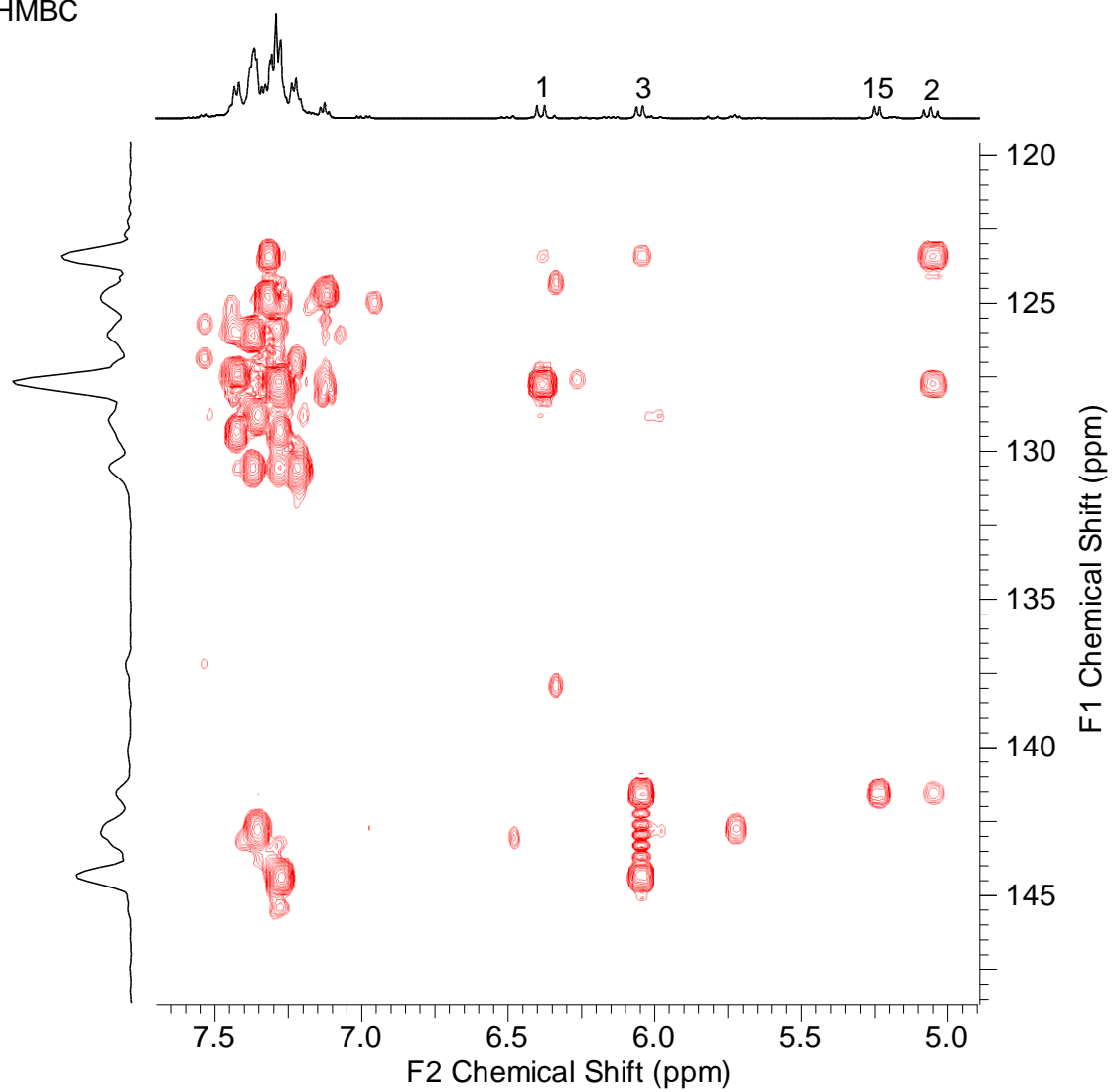


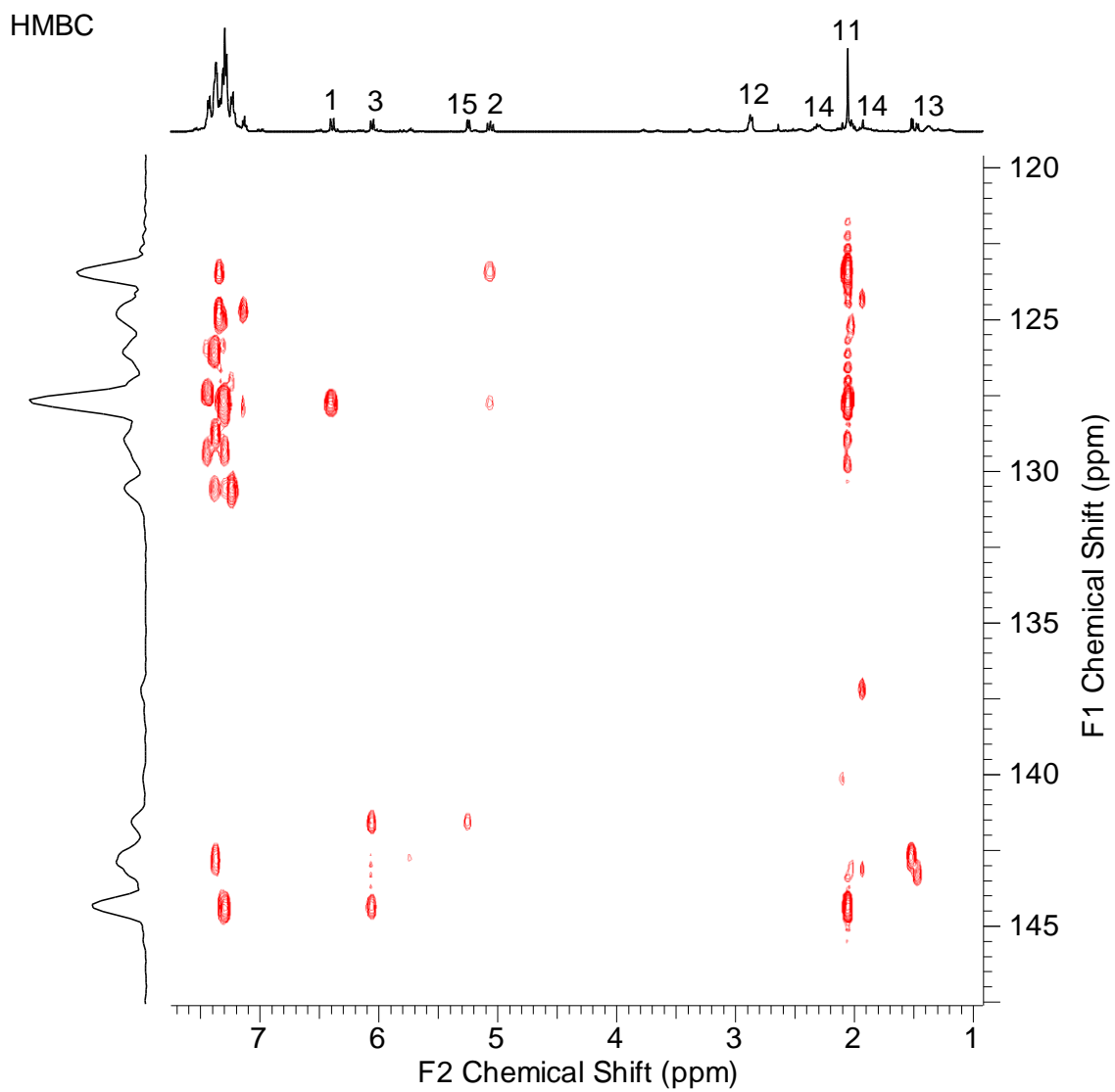
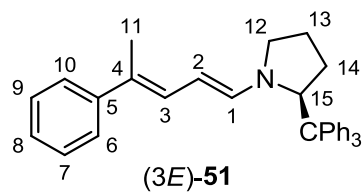
HMBC

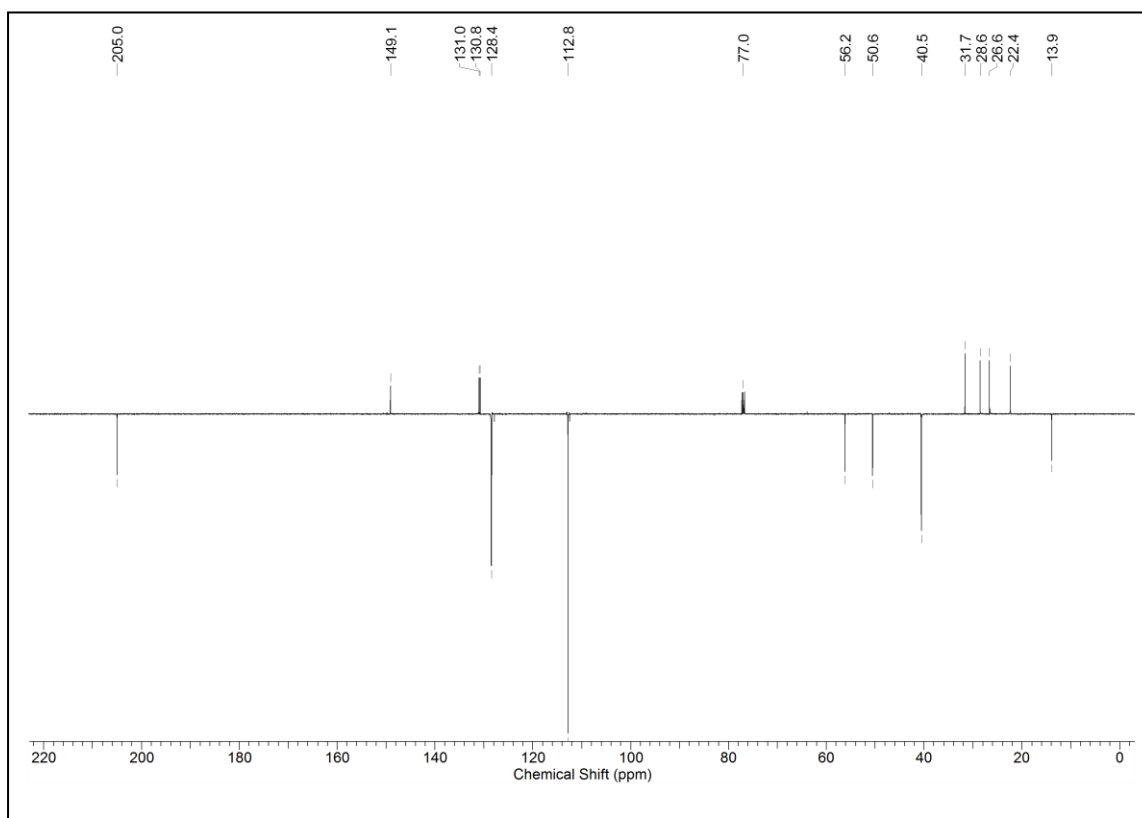
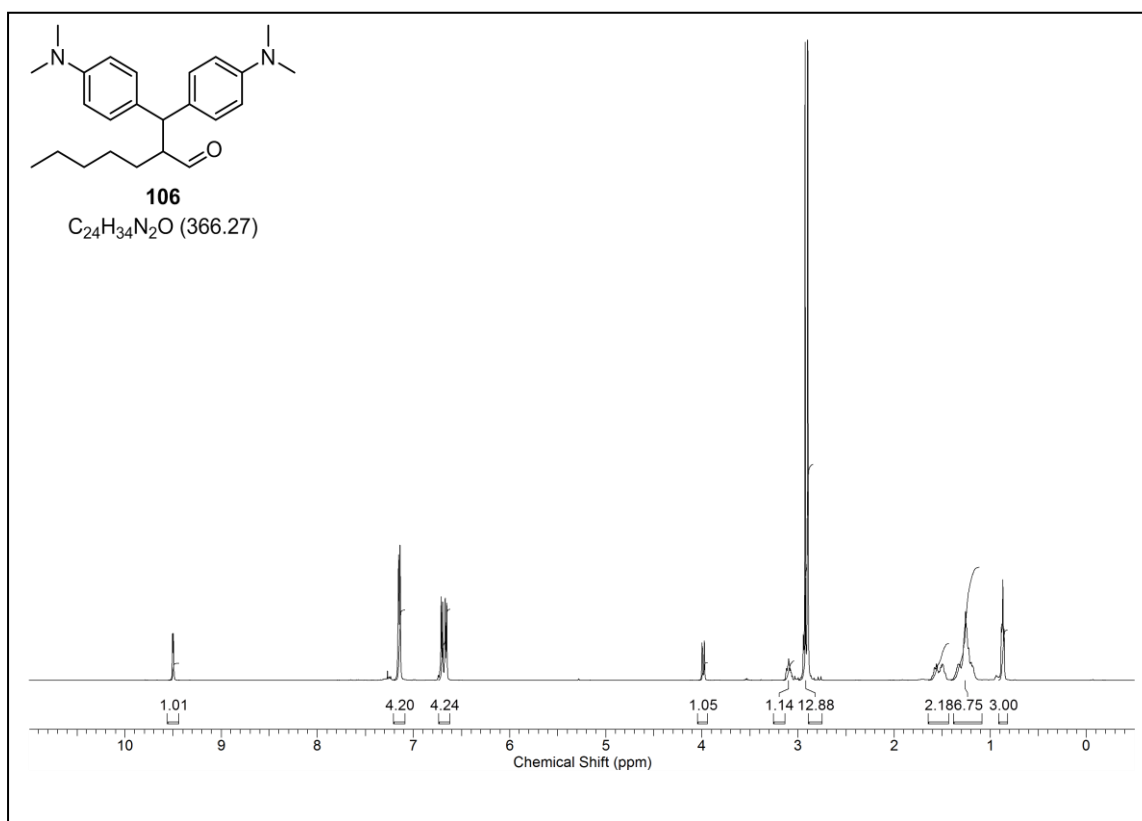


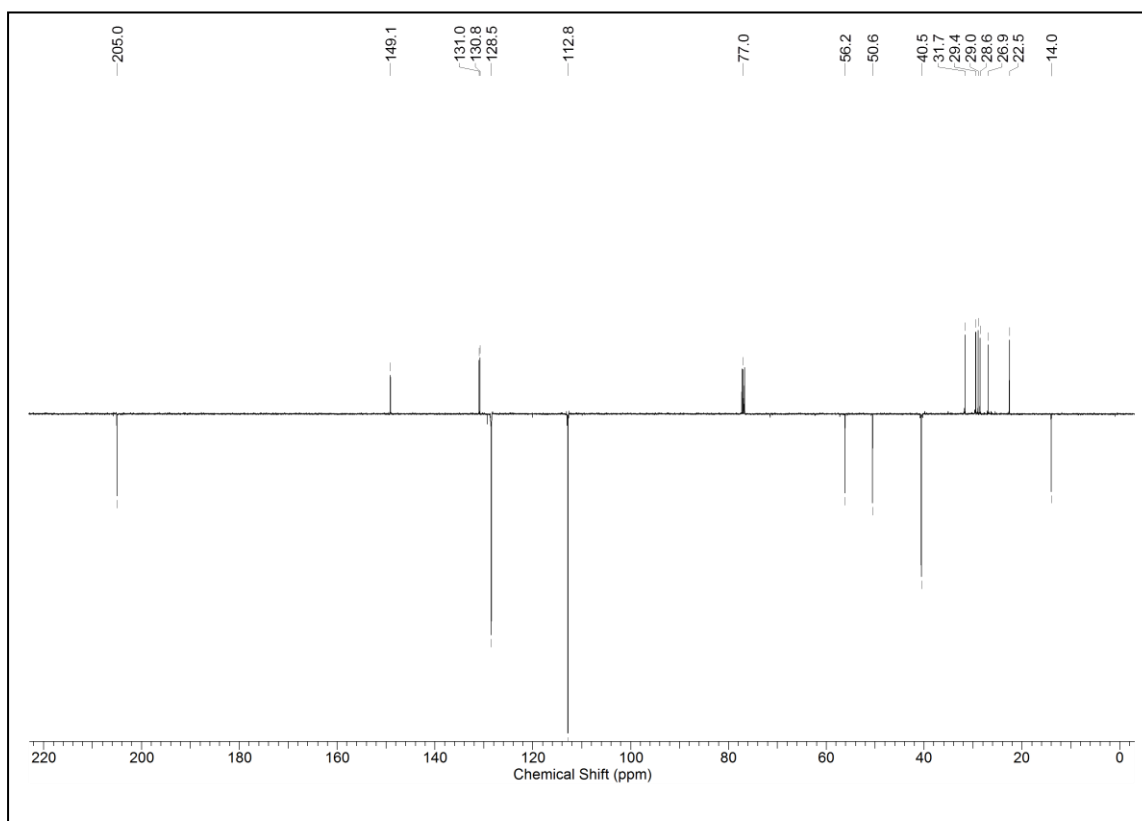
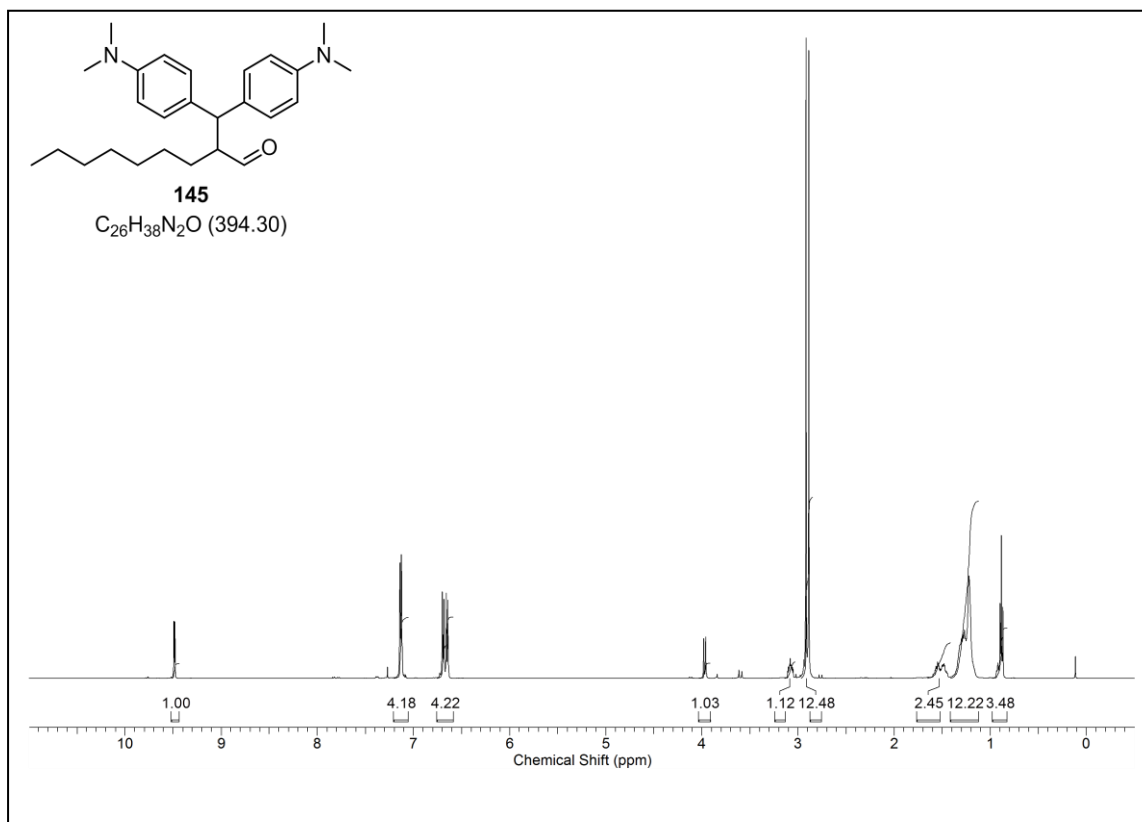


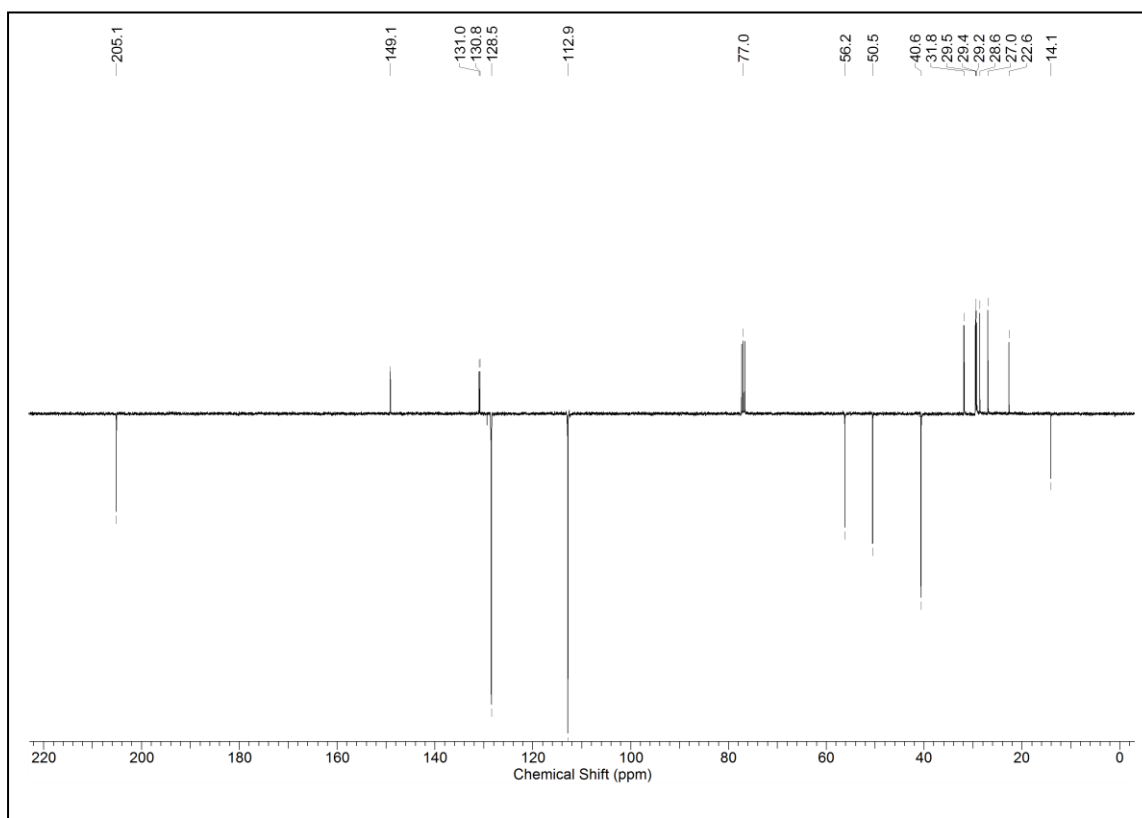
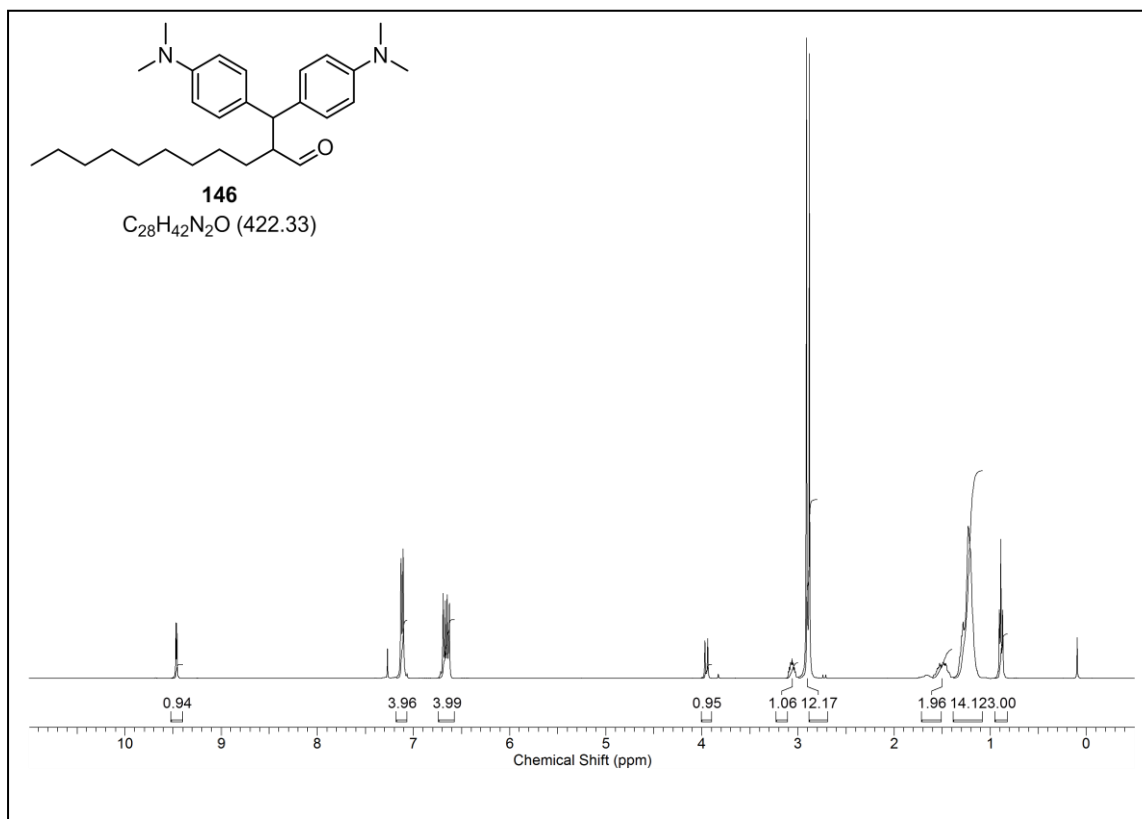
HMBC

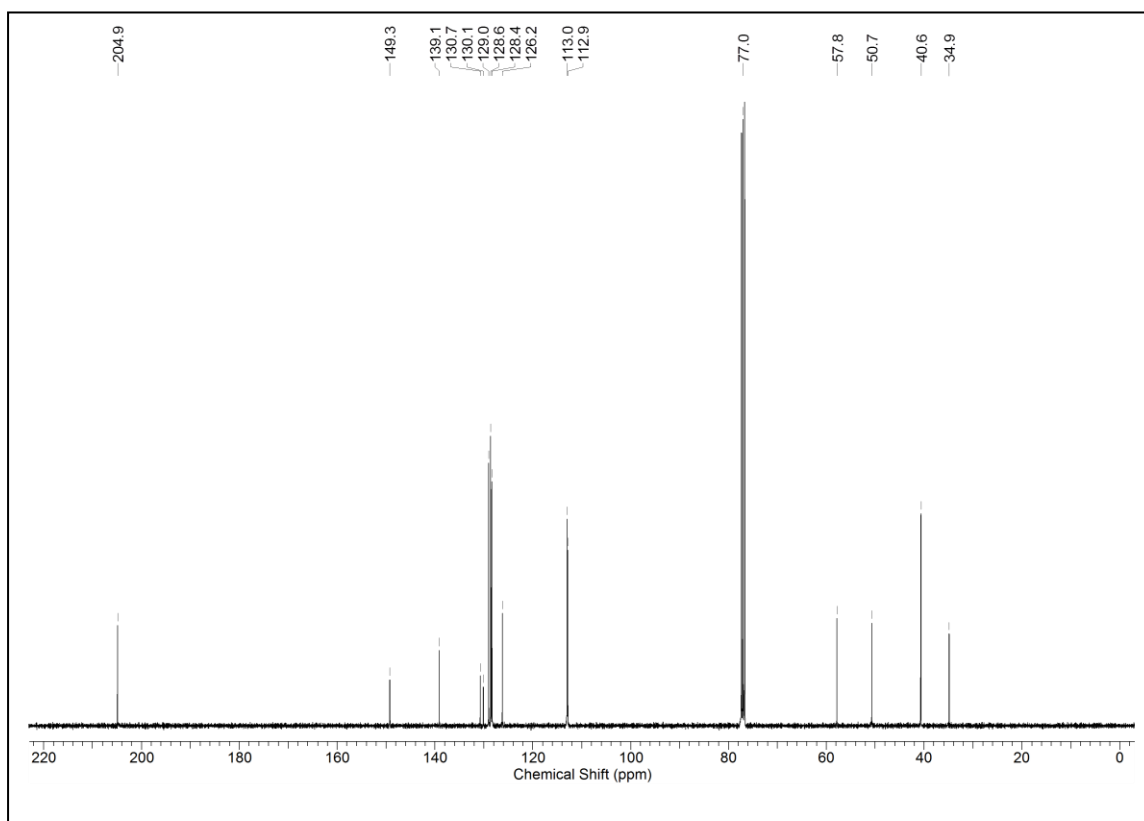
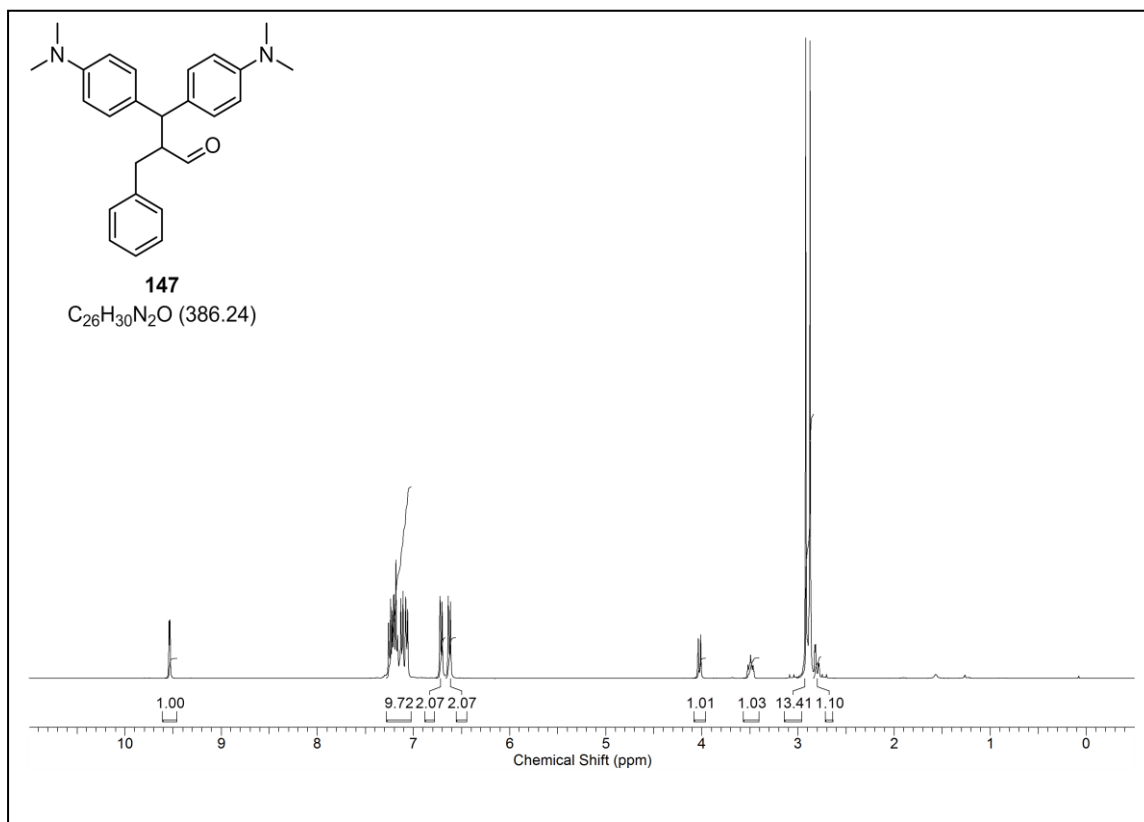




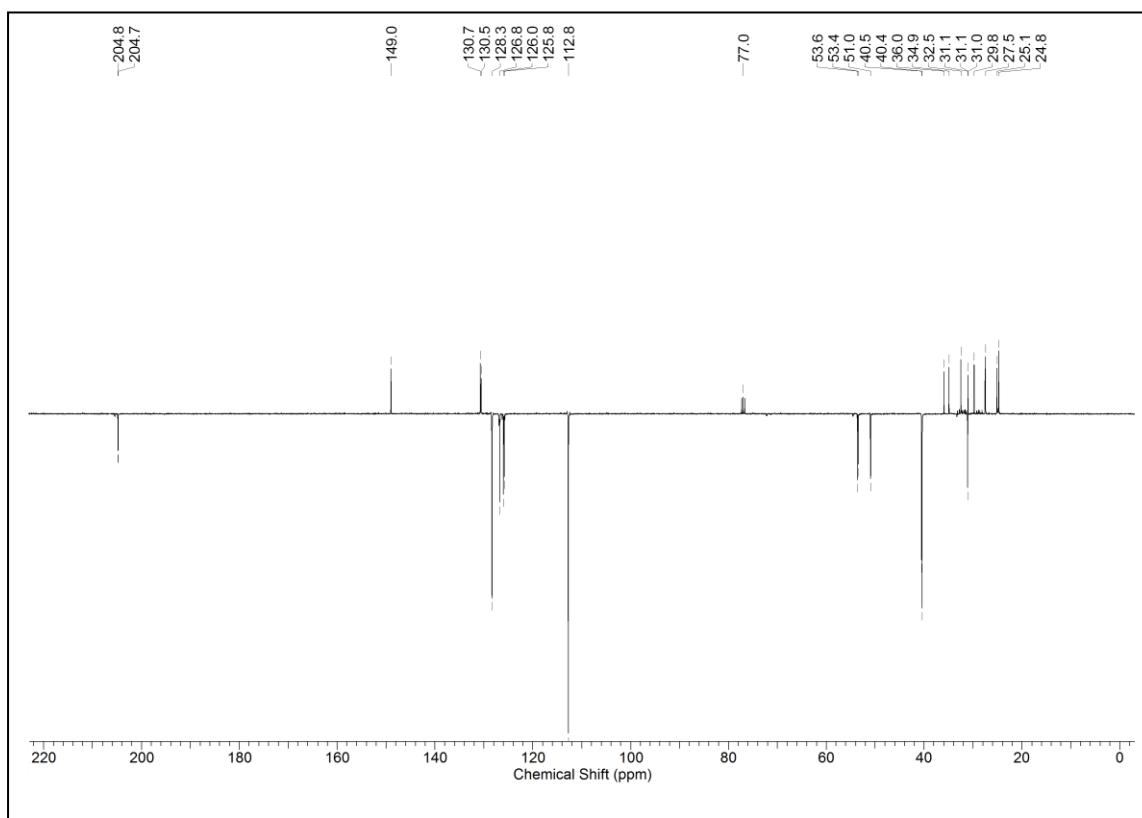
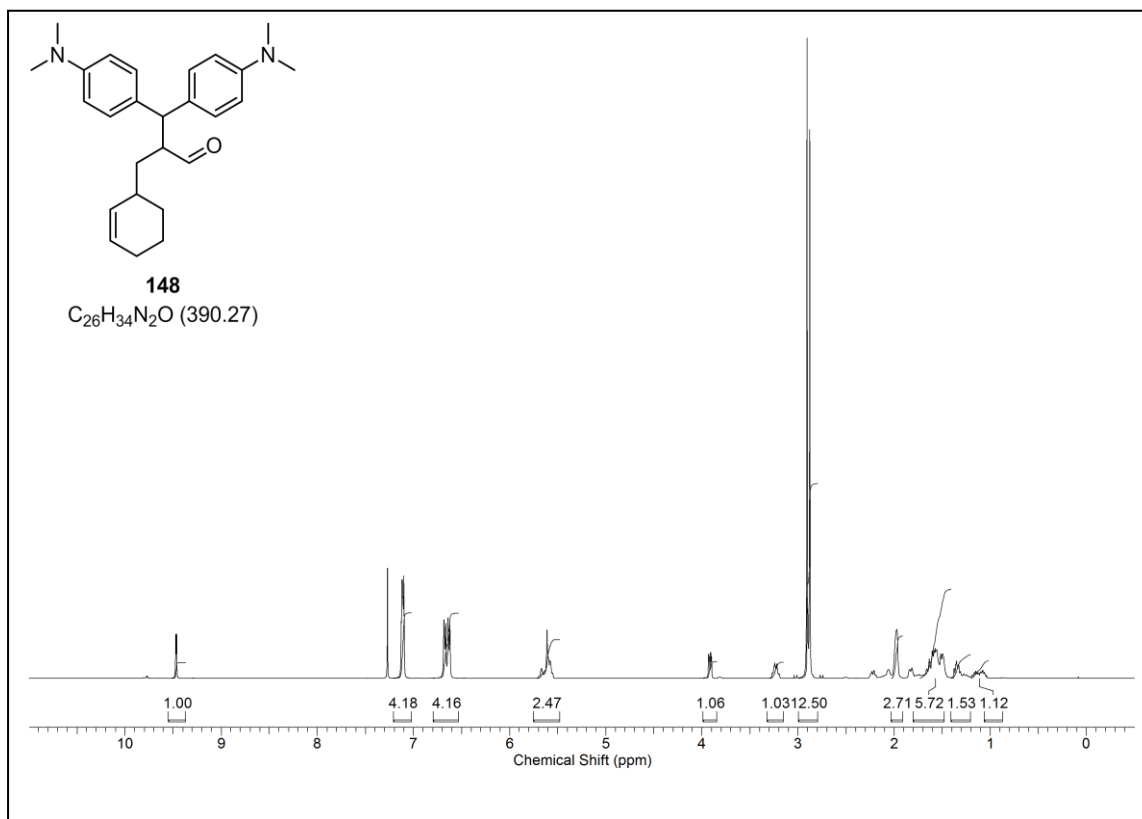
2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)heptanal (106)

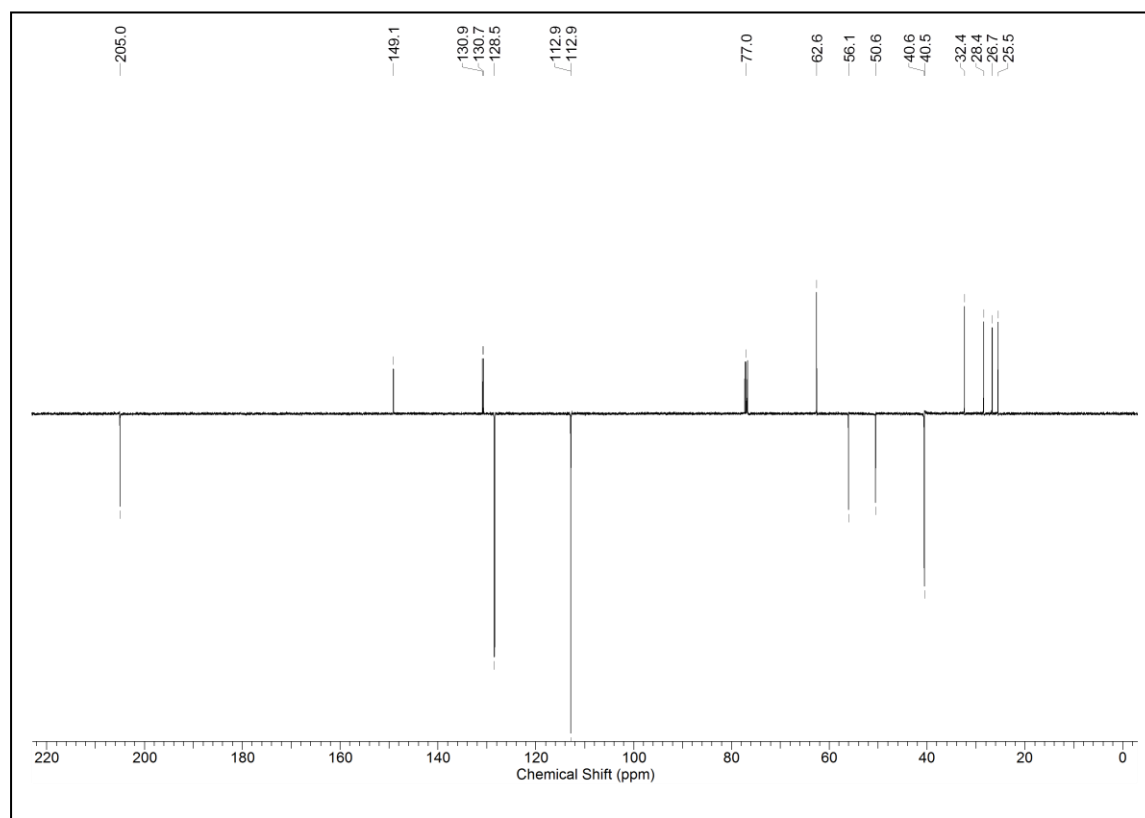
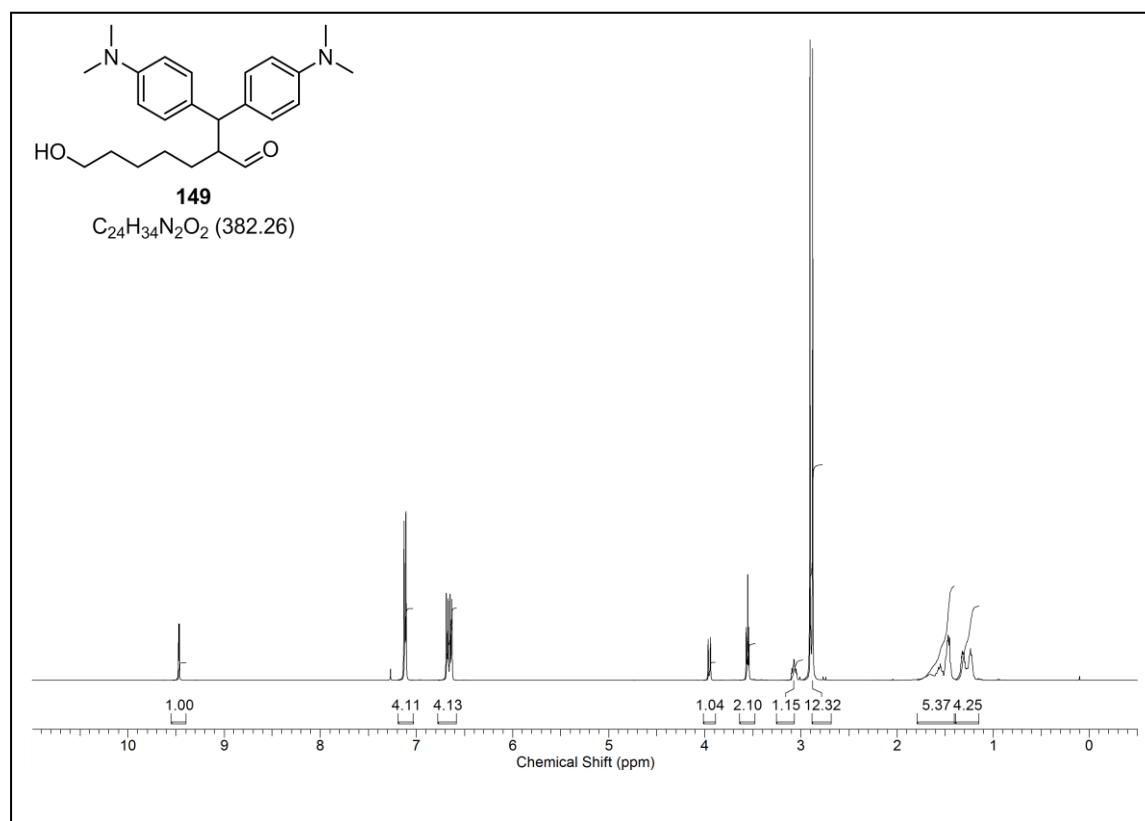
2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)nonanal (145)

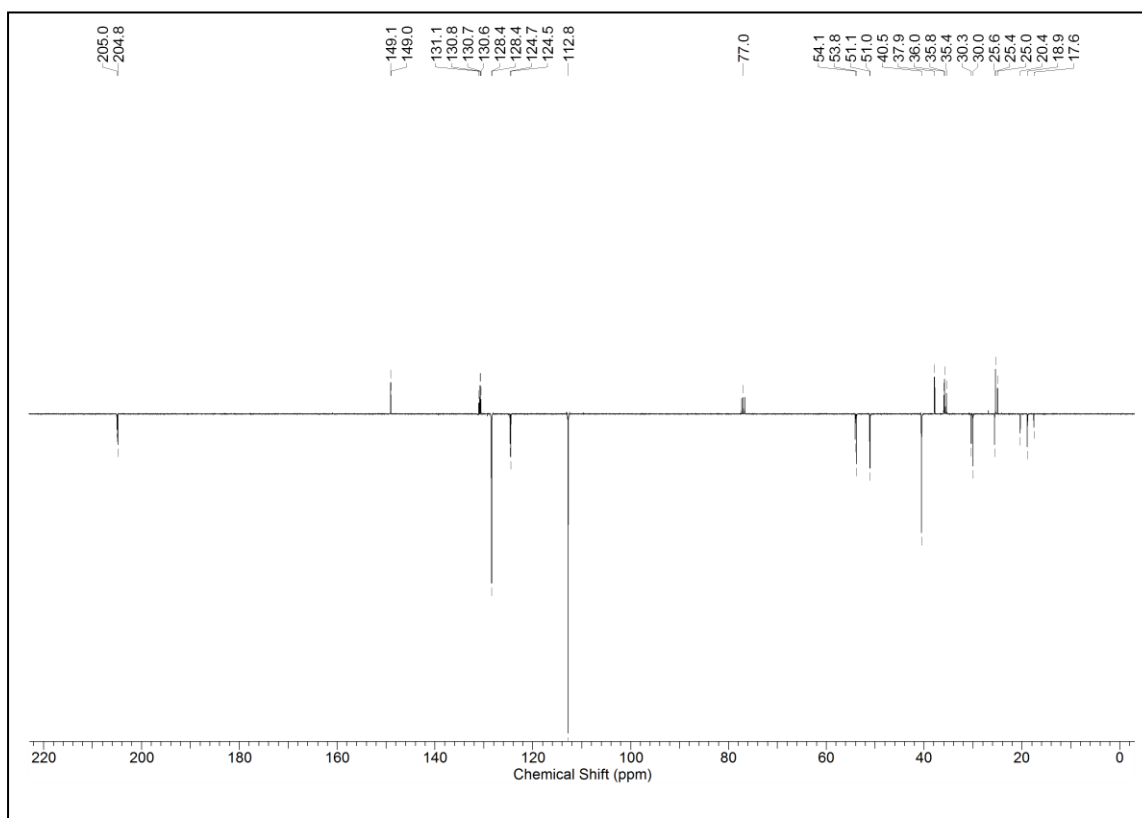
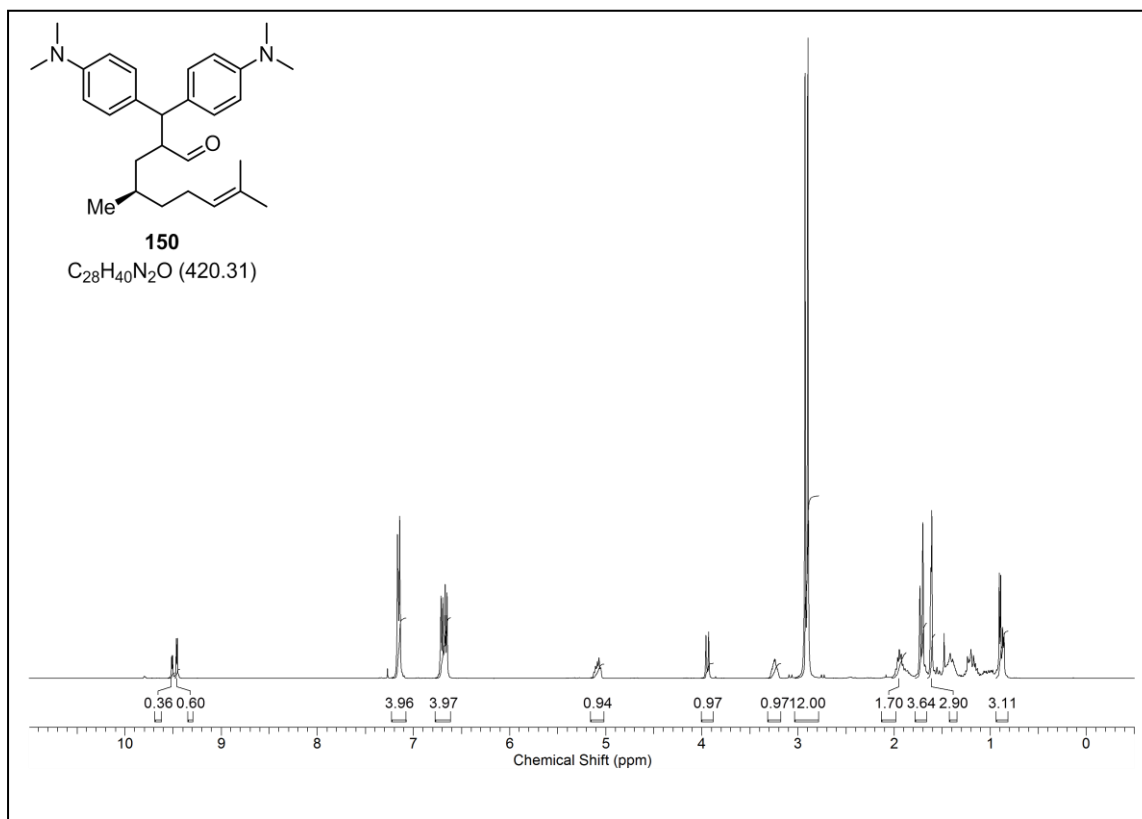
2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)undecanal (146)

2-Benzyl-3,3-bis(4-(dimethylamino)phenyl)propanal (147)

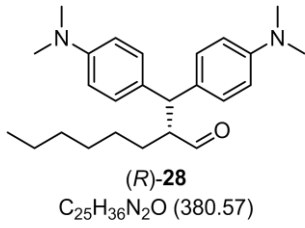
2-(Cyclohex-2-en-1-ylmethyl)-3,3-bis(4-(dimethylamino)phenyl)propanal (148)



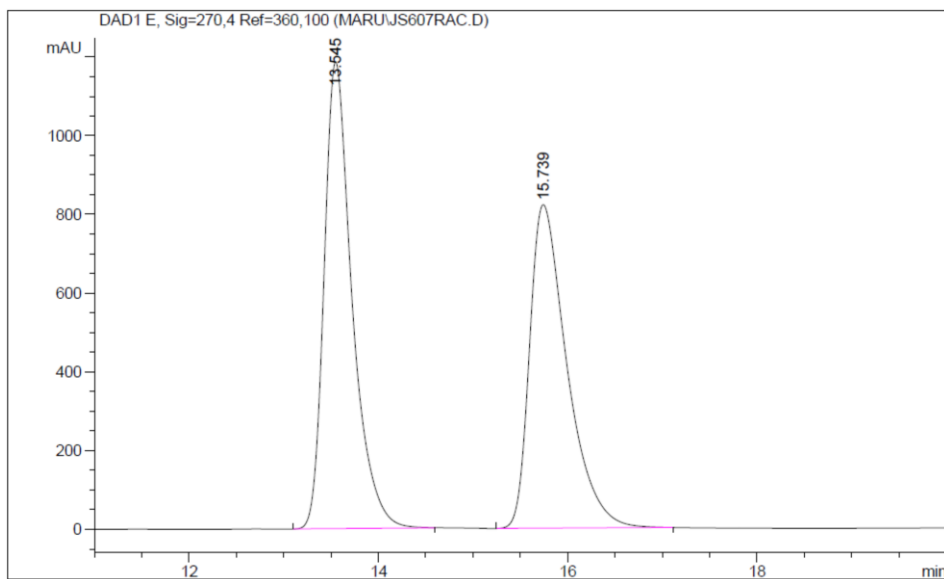
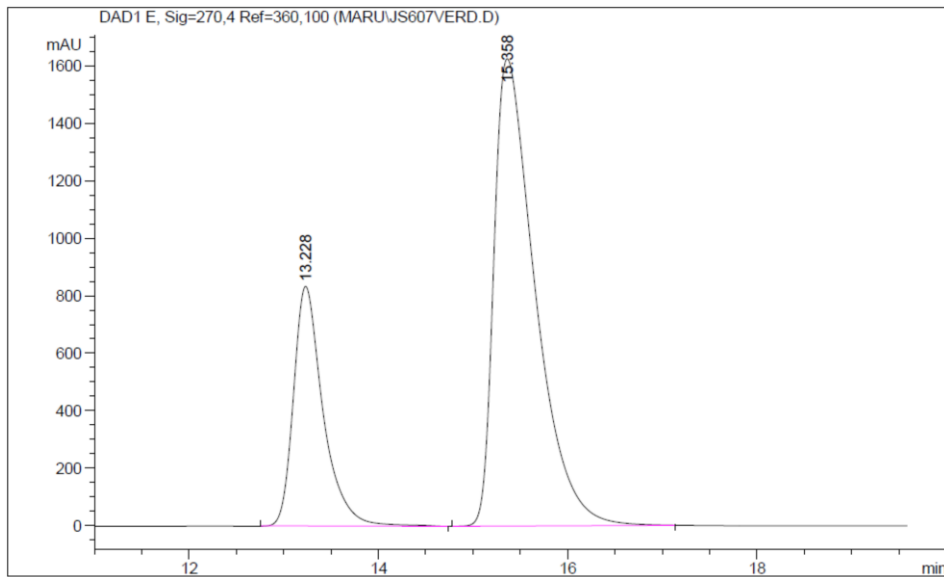
2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-7-hydroxyheptanal (149)

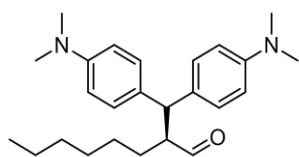
2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-4,8-dimethylnon-7-enal (150)

8.2 HPLC-Chromatogramme

(R)-2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)octanal (28)Daicel Chiralpak AD (*n*-Heptan-*i*-PrOH 90:10 – 70:30 in 20 min, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)

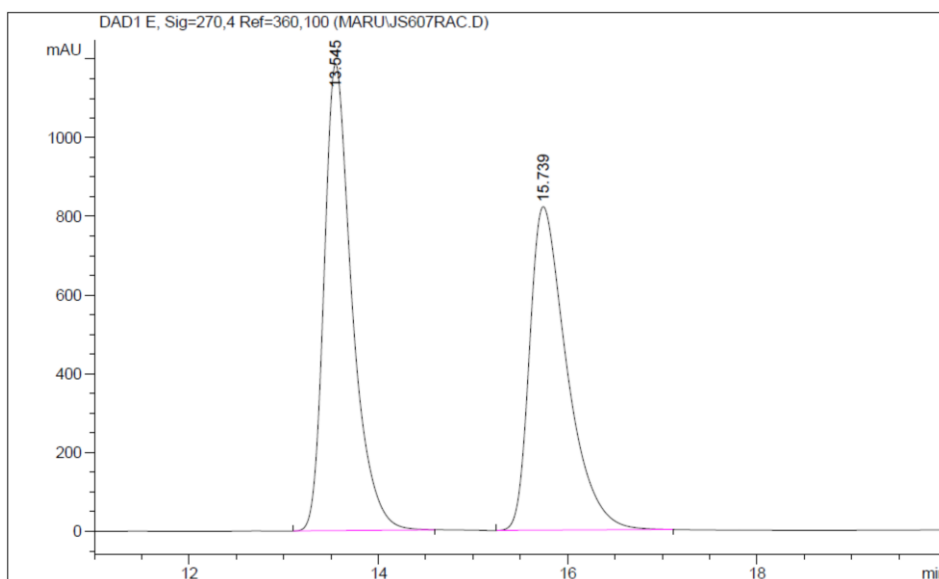
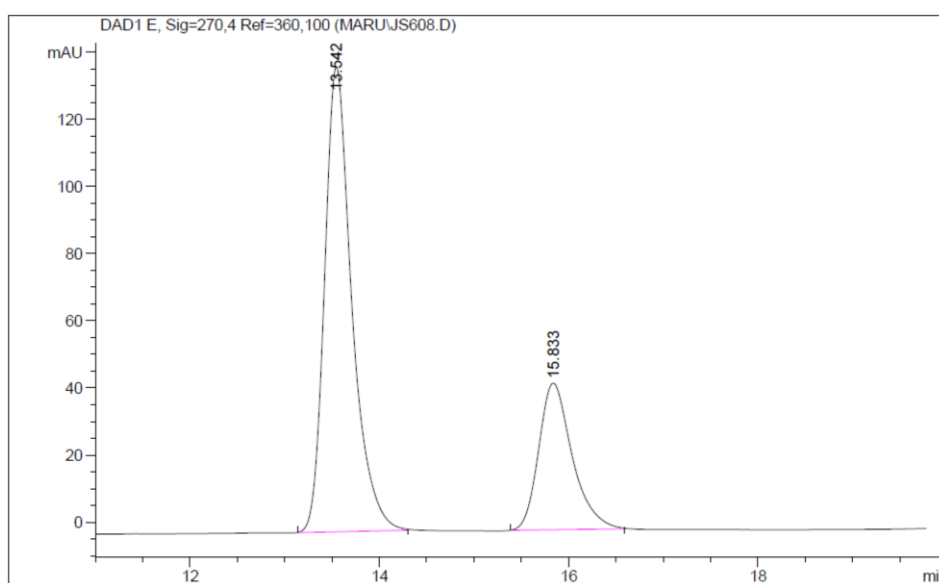
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	13.228	BB	0.3243	1.82074e4	835.19910	27.0345
2	15.358	BB	0.4564	4.91414e4	1626.88220	72.9655

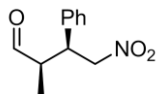


(S)-2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)octanal (28)Daicel Chiralpak AD (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10 – 70:30 in 20 min, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)

(S)-28
 $C_{25}H_{36}N_2O$ (380.57)

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	13.542	BB	0.2991	2767.14917	138.47289	71.9290
2	15.833	BB	0.3738	1079.90747	43.78363	28.0710

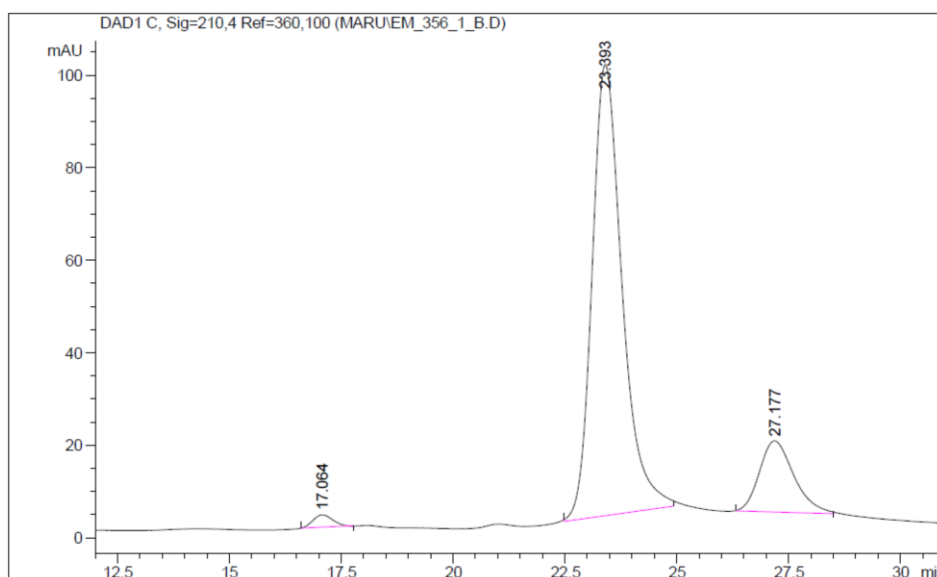


(2R,3S) 2-Methyl-4-nitro-3-phenylbutanal (31)Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*PrOH 80:20, Flussrate: 1.0 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)

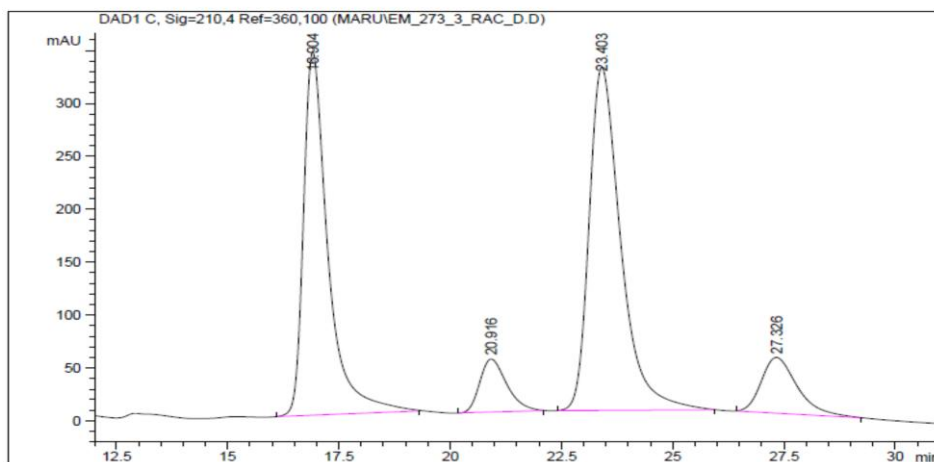
(2R,3S)-31
C₁₁H₁₃NO₃ (207.23)

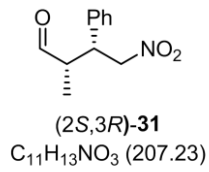
Signal 1: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	17.064	BB	0.4405	86.73572	2.74607	1.5838
2	23.393	BB	0.7110	4559.70312	97.60531	83.2614
3	27.177	BB	0.8174	829.93207	15.43213	15.1548

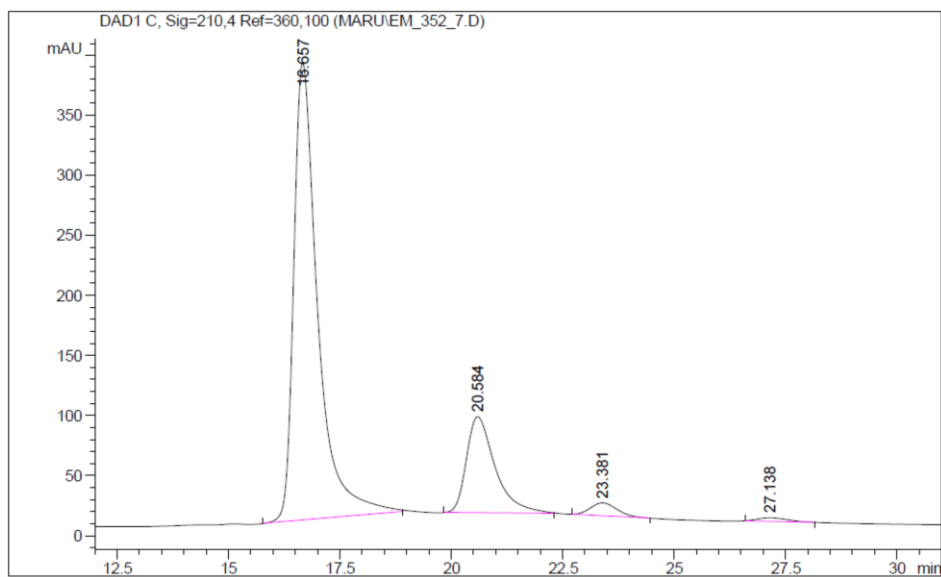


Sample Info : 80/20 *n*-Heptan/IPA
1 mL/min
OD-H 20 °C
(More concentrated)

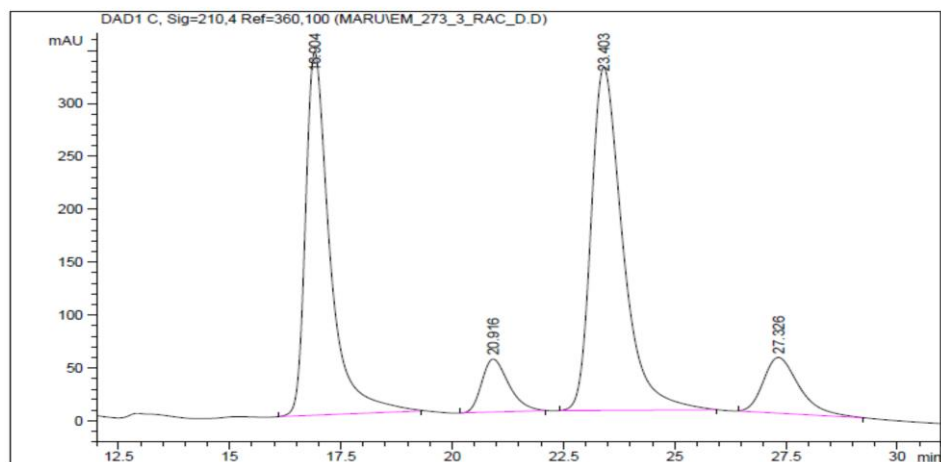


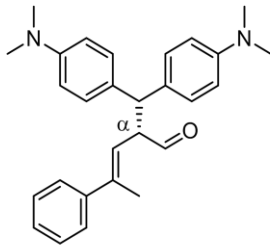
(2S,3R) 2-Methyl-4-nitro-3-phenylbutanal (31)Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*-PrOH 80:20, Flussrate: 1.0 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.657	BB	0.5574	1.42822e4	380.93646	77.2242
2	20.584	BB	0.6813	3608.15527	80.13550	19.5093
3	23.381	BB	0.6356	454.49240	10.78536	2.4574
4	27.138	BB	0.5941	149.62939	3.12815	0.8090

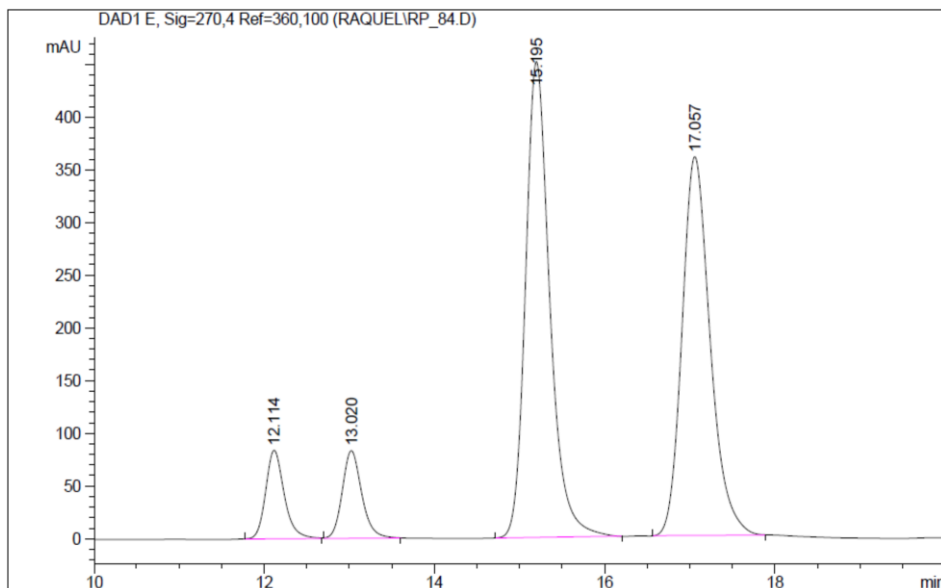
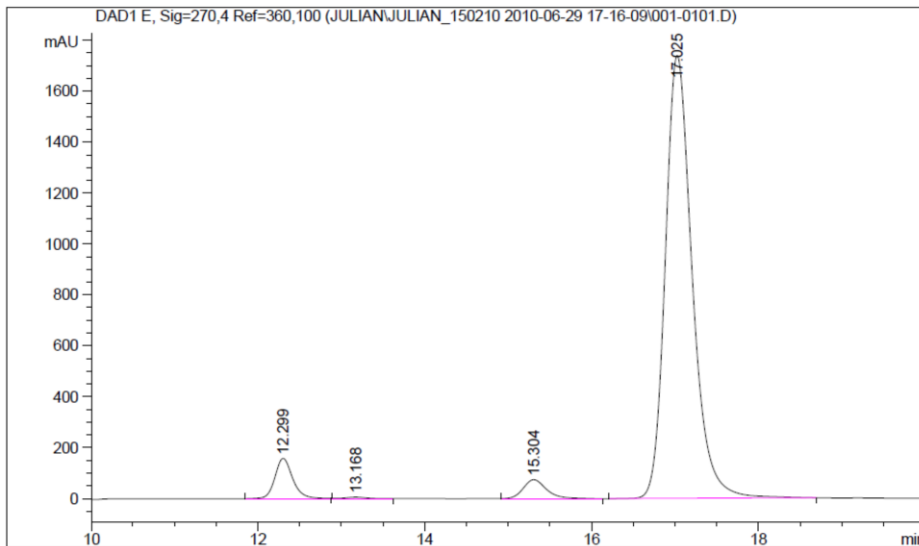


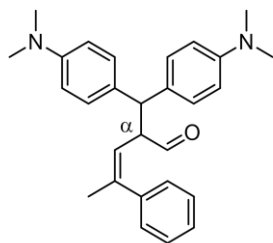
Sample Info : 80/20 *n*-Heptan/IPA
1 mL/min
OD-H 20 °C
(More concentrated)



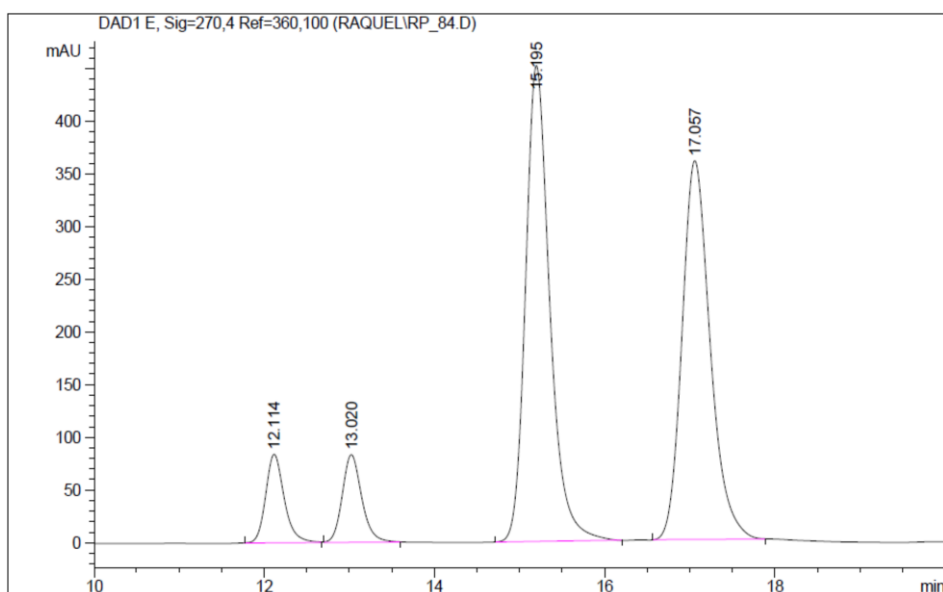
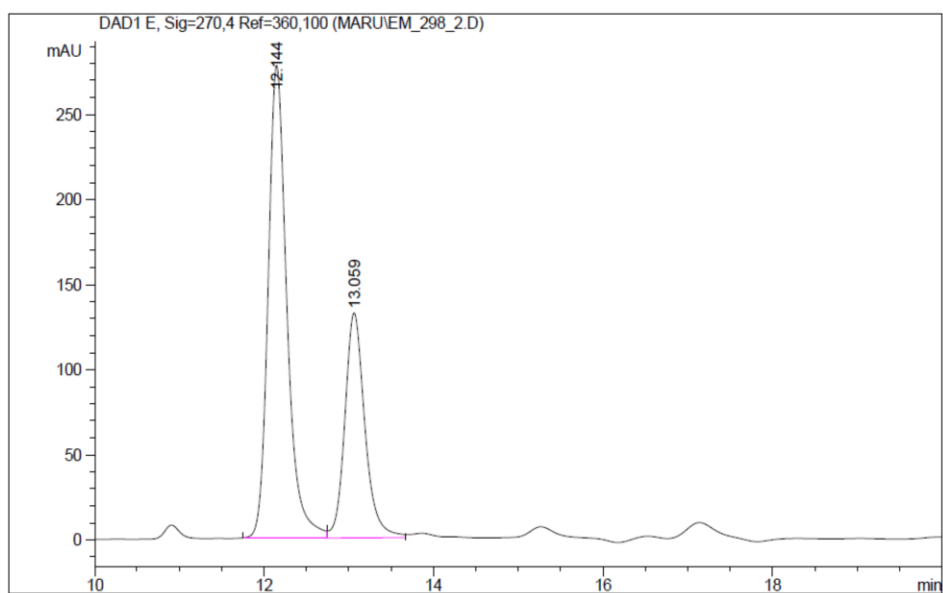
(R)-(E)-2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-4-phenylpent-3-enal (52)Daicel Chiralpak IA (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)**(E)-52**
C₂₈H₃₂N₂O (412.57)

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	12.299	BB	0.2257	2362.18726	158.62228	5.4999
2	13.168	BB	0.2507	98.25537	5.82833	0.2288
3	15.304	BB	0.2968	1467.73755	74.83662	3.4174
4	17.025	BB	0.3417	3.90212e4	1739.56091	90.8539
Totals :				4.29494e4	1978.84814	



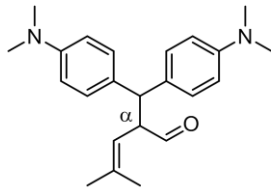
(Z)-2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-4-phenylpent-3-enal (52)Daicel Chiralpak IA (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)**(Z)-52**C₂₈H₃₂N₂O (412.57)

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	12.144	BV	0.2316	4278.81494	277.91827	66.1968
2	13.059	VB	0.2505	2184.96191	132.39606	33.8032
Totals :				6463.77686	410.31433	



2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-4-methylpent-3-enal (124)

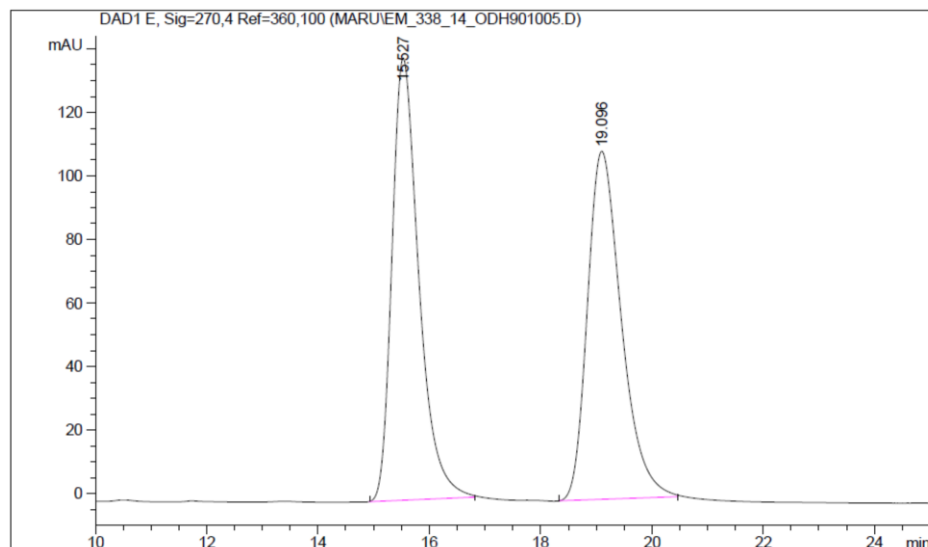
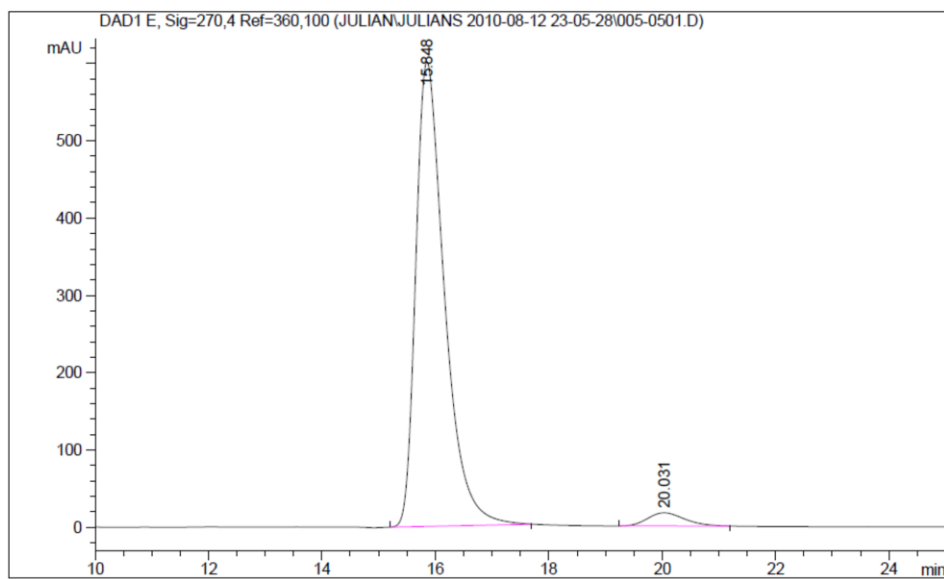
Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)



124

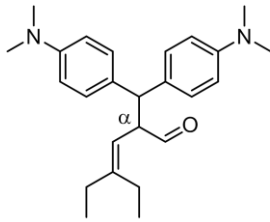
C₂₃H₃₀N₂O (350.50)

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	15.848	BB	0.5348	2.11803e4	601.55524	96.4147
2	20.031	BB	0.6967	787.60553	17.18579	3.5853
Totals :				2.19679e4	618.74102	



2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-4-ethylhex-3-enal (125)

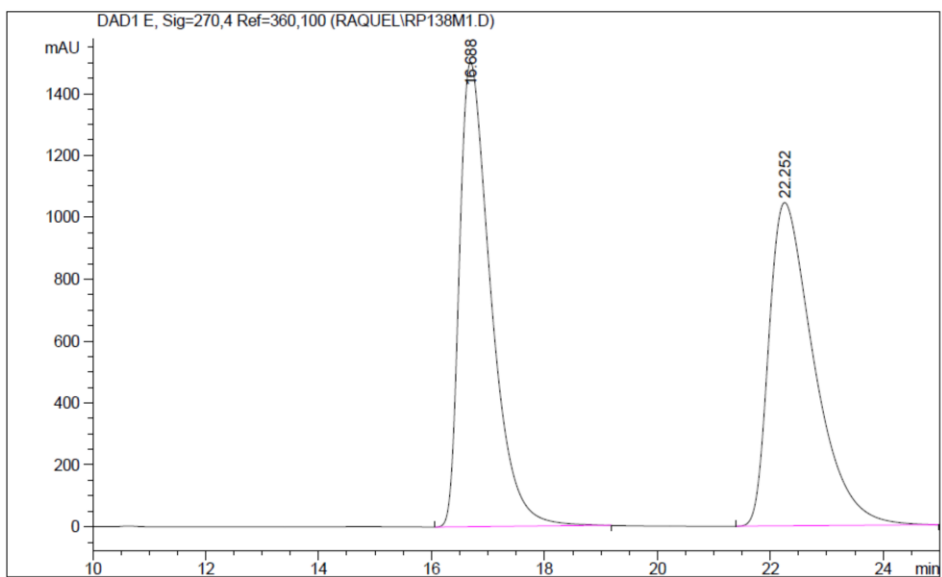
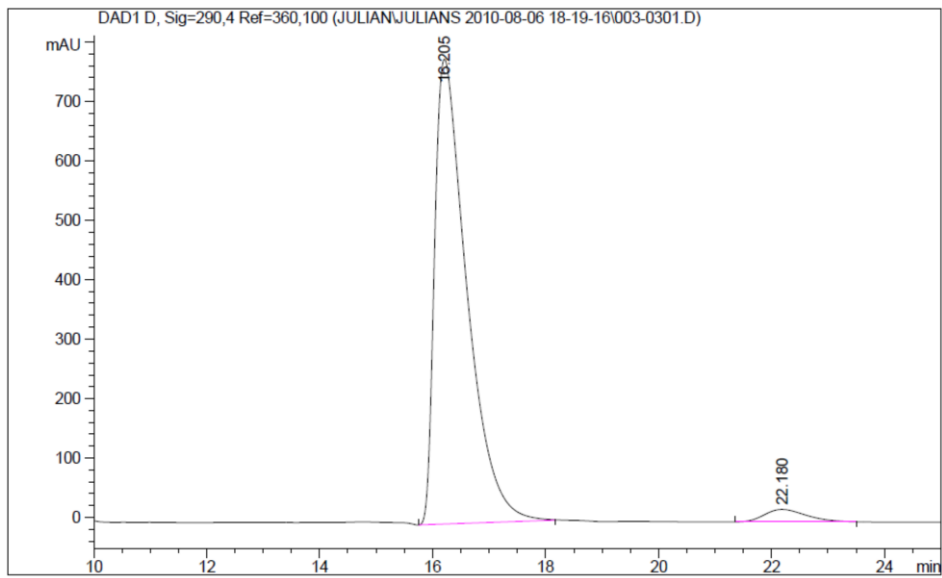
Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*-PrOH 95:5, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)



125

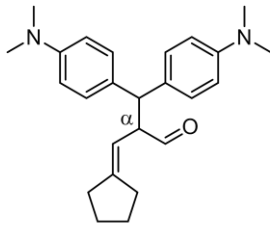
C₂₅H₃₄N₂O (378.55)

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.205	BB	0.5959	3.09770e4	782.46472	96.5993
2	22.180	BB	0.7797	1090.52698	21.07396	3.4007
Totals :				3.20675e4	803.53868	



2-(Cyclopentylidenemethyl)-3,3-bis(4-(dimethylamino)phenyl)propanal (126)

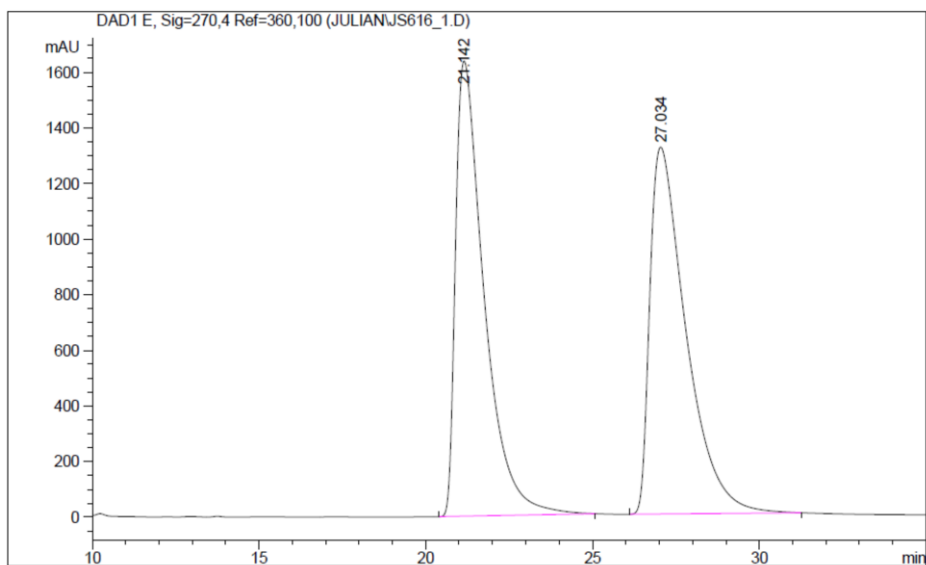
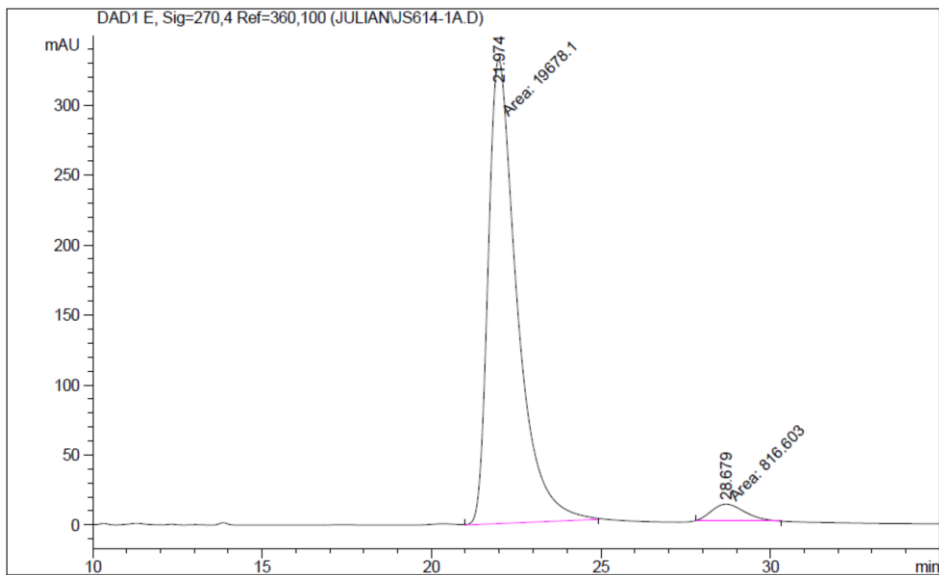
Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*-PrOH 95:5, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)



126

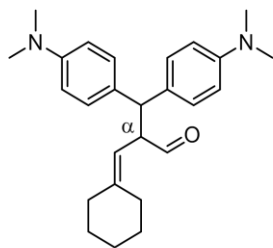
C₂₅H₃₂N₂O (376.53)

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	21.974	MM	0.9875	1.96781e4	332.11780	96.0155
2	28.679	MM	1.1353	816.60303	11.98802	3.9845
Totals :				2.04947e4	344.10582	



2-(Cyclohexylidenemethyl)-3,3-bis(4-(dimethylamino)phenyl)propanal (128)

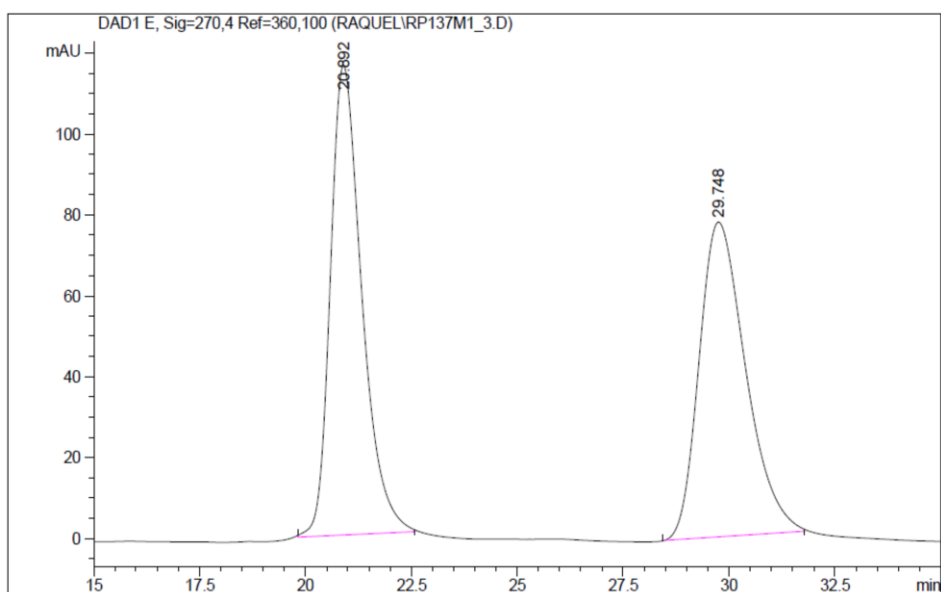
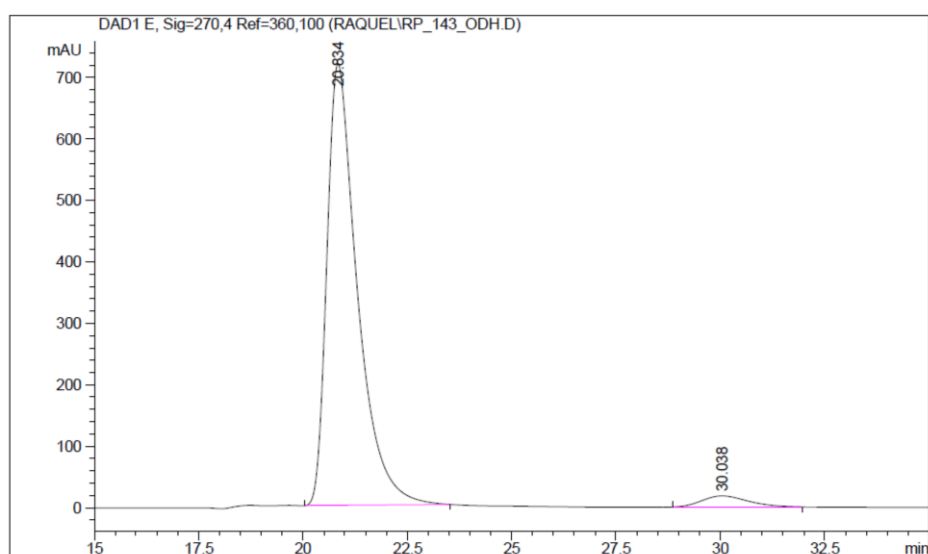
Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*-PrOH 95:5, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)

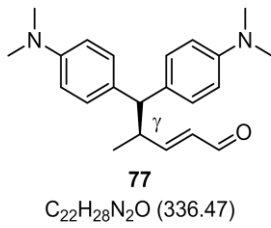


128

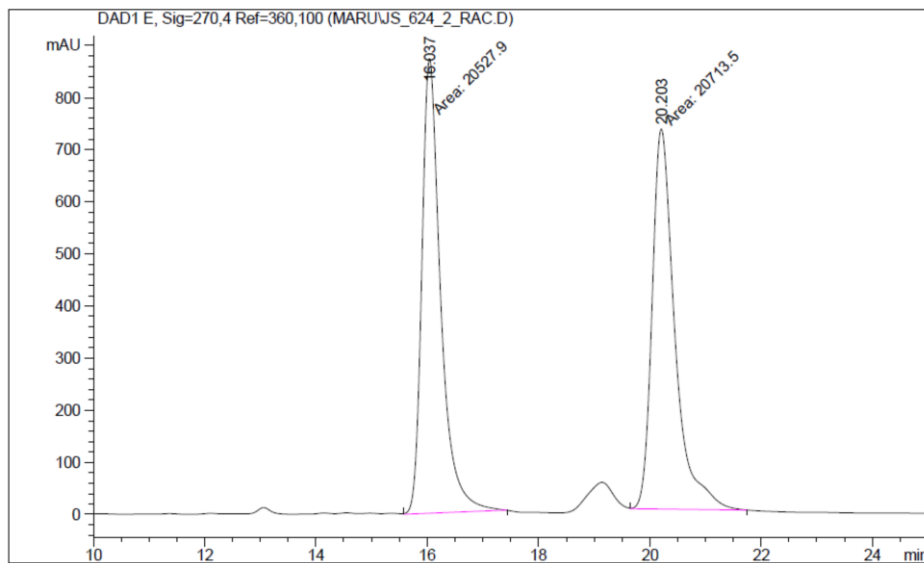
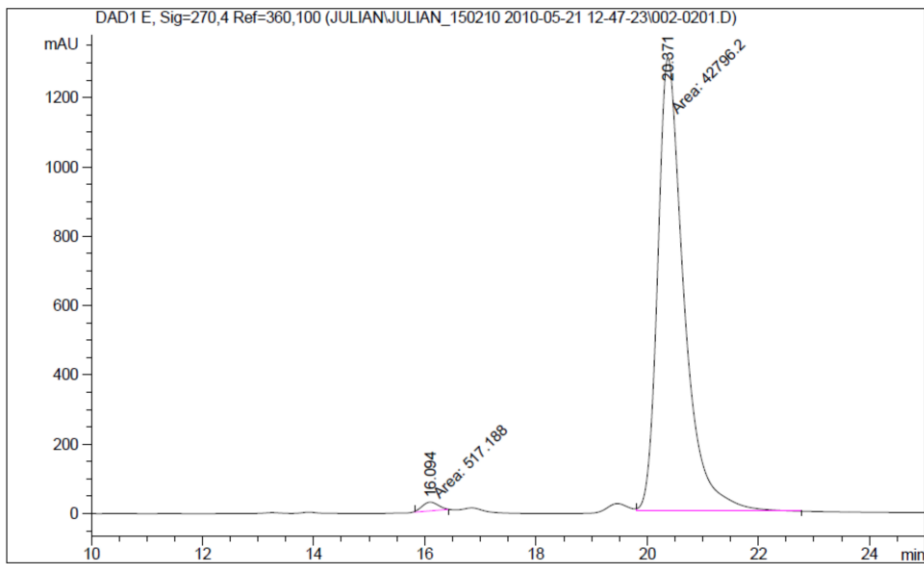
C₂₆H₃₄N₂O (390.56)

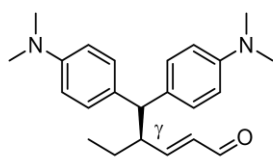
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	20.834	BB	0.7520	3.64957e4	719.28864	96.2993
2	30.038	BB	1.1002	1402.51086	18.13546	3.7007
Totals :				3.78983e4	737.42410	



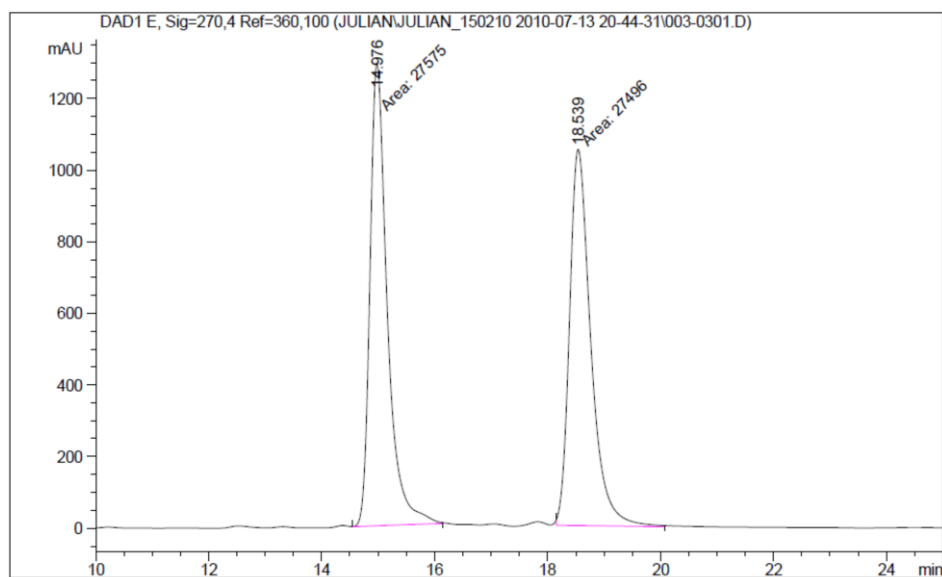
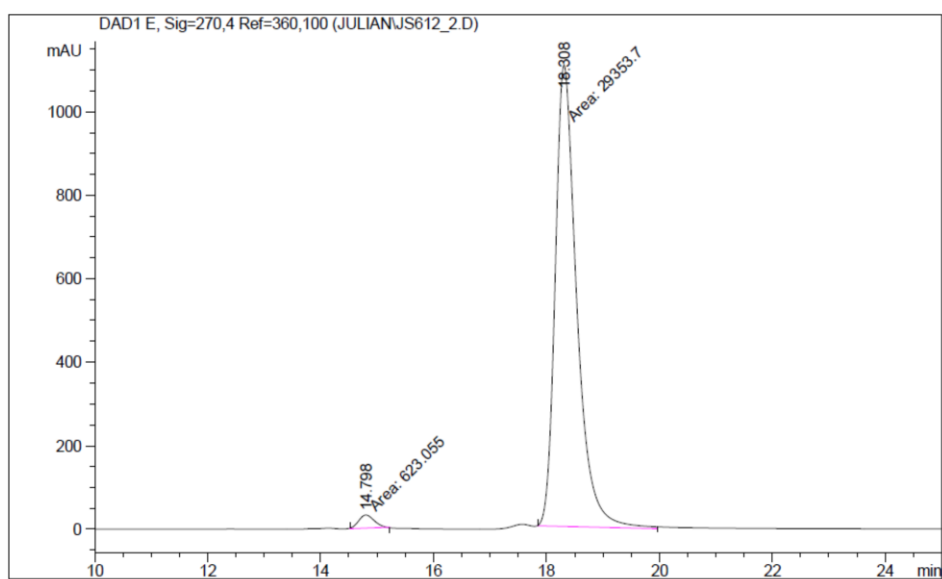
(R)-(E)-5,5-Bis(4-(dimethylamino)phenyl)-4-methylpent-2-enal (77)Daicel Chiralpak IA (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)

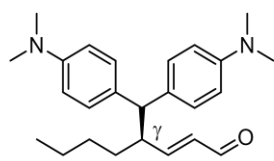
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.094	MM	0.3360	517.18823	25.65458	1.1941
2	20.371	MM	0.5454	4.27962e4	1307.87463	98.8059
Totals :				4.33134e4	1333.52922	



(R)-(E)-4-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)hex-2-enal (78)Daicel Chiralpak IA (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)**78**C₂₃H₃₀N₂O (350.50)

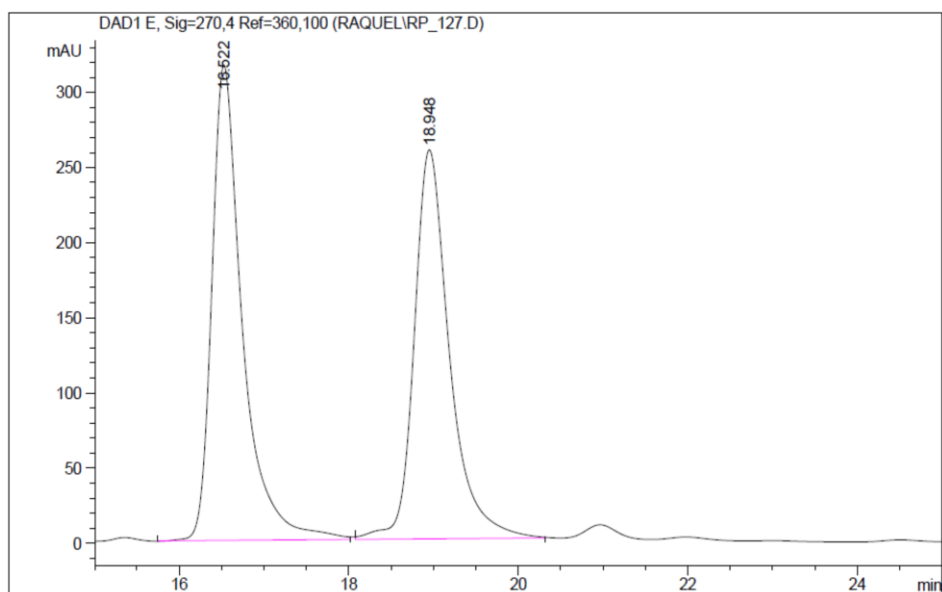
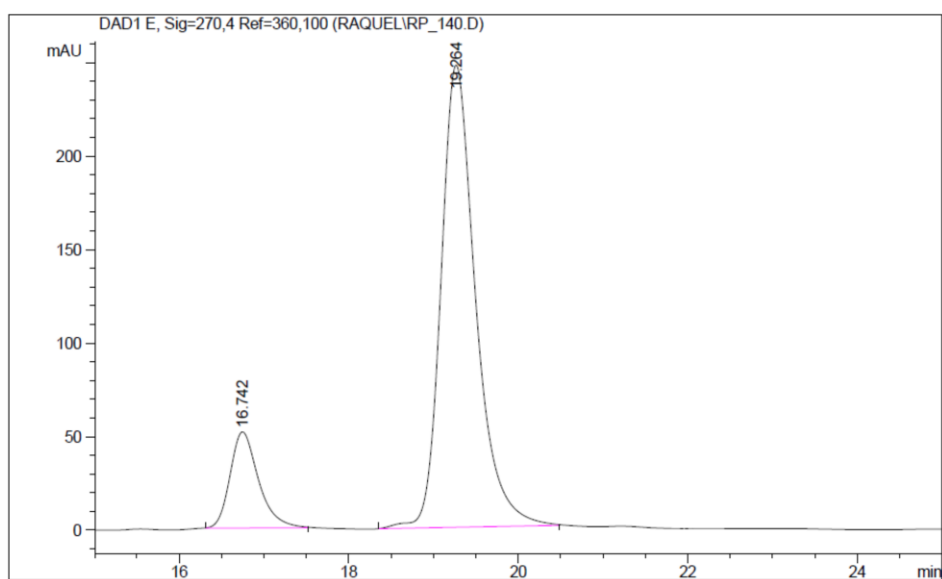
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	14.798	MM	0.3228	623.05511	32.17342	2.0785
2	18.308	MM	0.4422	2.93537e4	1106.34656	97.9215
Totals :				2.99768e4	1138.51998	

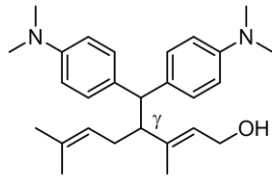


(R)-(E)-4-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)oct-2-enal (130)Daicel Chiralpak IA (*n*-Heptan:*i*-PrOH 95:5, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)

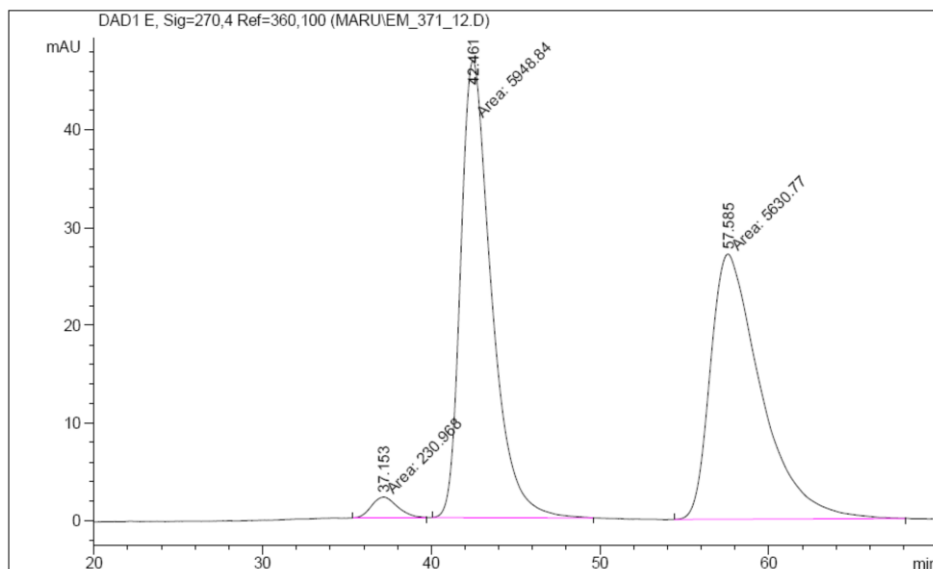
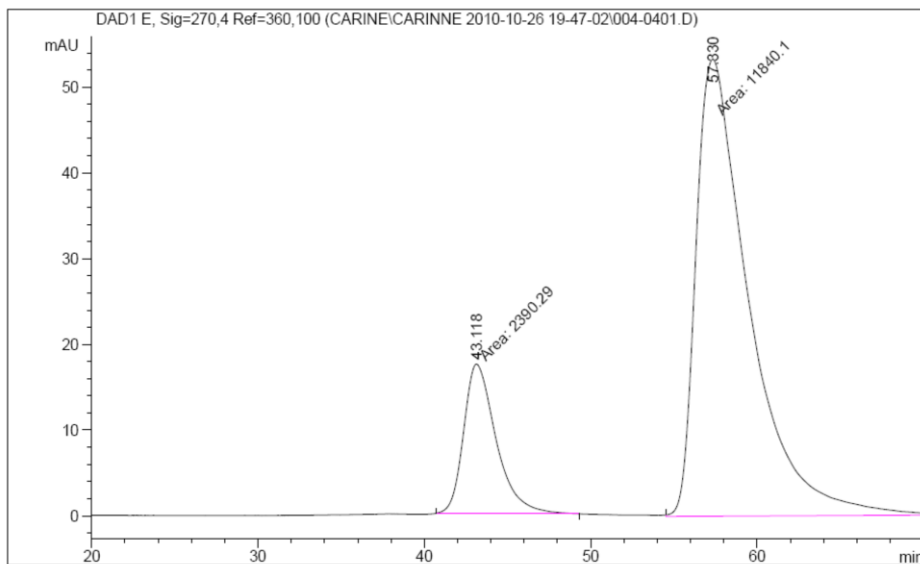
130
C₂₅H₃₄N₂O (378.55)

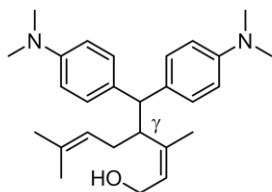
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.742	BB	0.3543	1213.64526	51.62784	14.7077
2	19.264	BB	0.4299	7038.13232	247.37759	85.2923
Totals :				8251.77759	299.00543	



(E)-4-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-ol (132)Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*-PrOH 98:2, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)**(E)-132**C₂₇H₃₈N₂O (406.60)

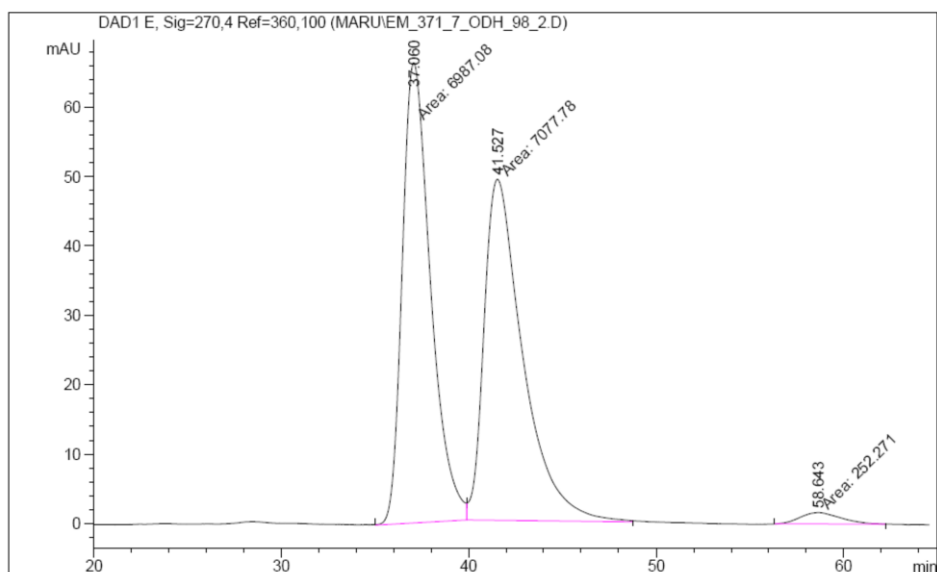
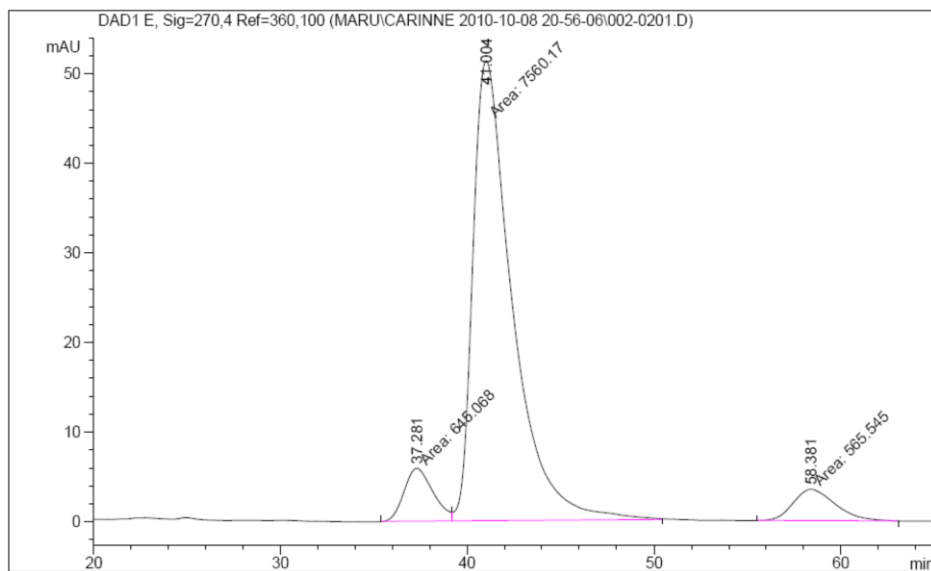
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]
1	43.118	MM	2.2775	2390.29053	17.49227
2	57.330	MM	3.6987	1.18401e4	53.35319

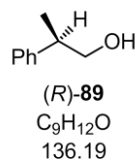


(Z)-4-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-ol (132)Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*PrOH 98:2, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV:270.4 nm)

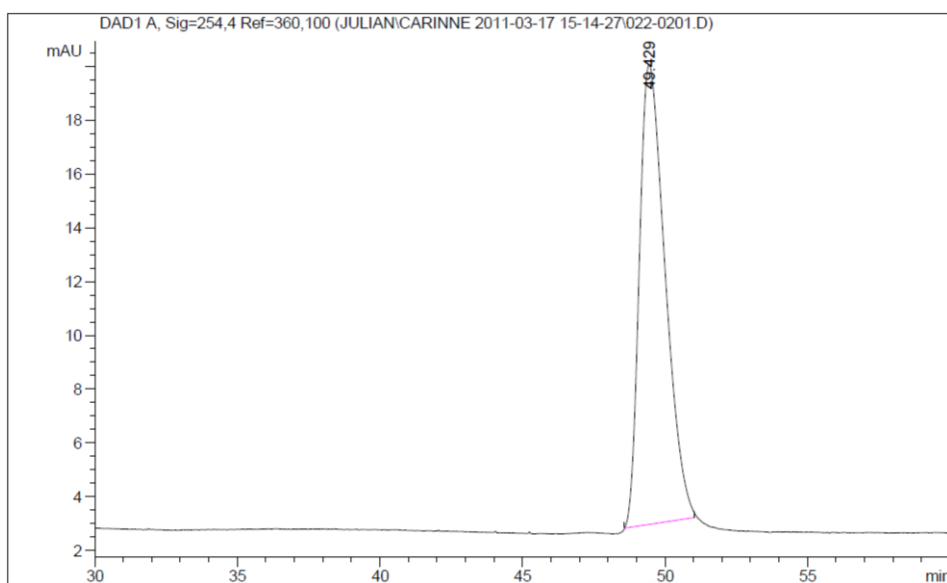
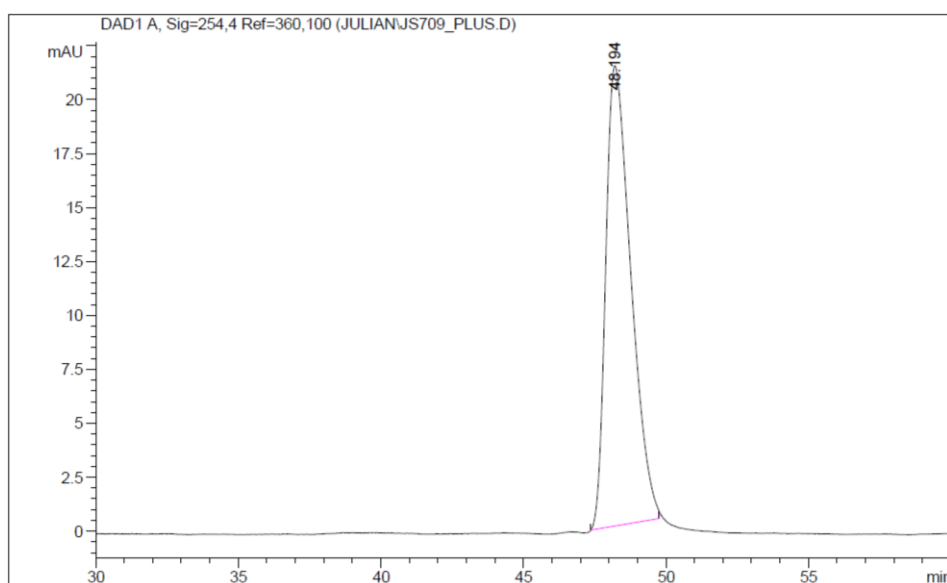
(Z)-132
C₂₇H₃₈N₂O (406.60)

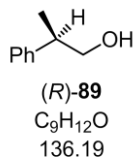
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	37.281	MM	1.8080	645.06750	5.94647	7.3547
2	41.004	MM	2.4532	7560.16650	51.36336	86.1972
3	58.381	MM	2.6558	565.54462	3.54911	6.4481



(R)-2-Phenylpropan-1-ol ((R)-89)Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*-PrOH 99:1, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 254.4 nm)Oben: Gemisch aus synthetisiertem (R)-89
und erworbenem (R)-89

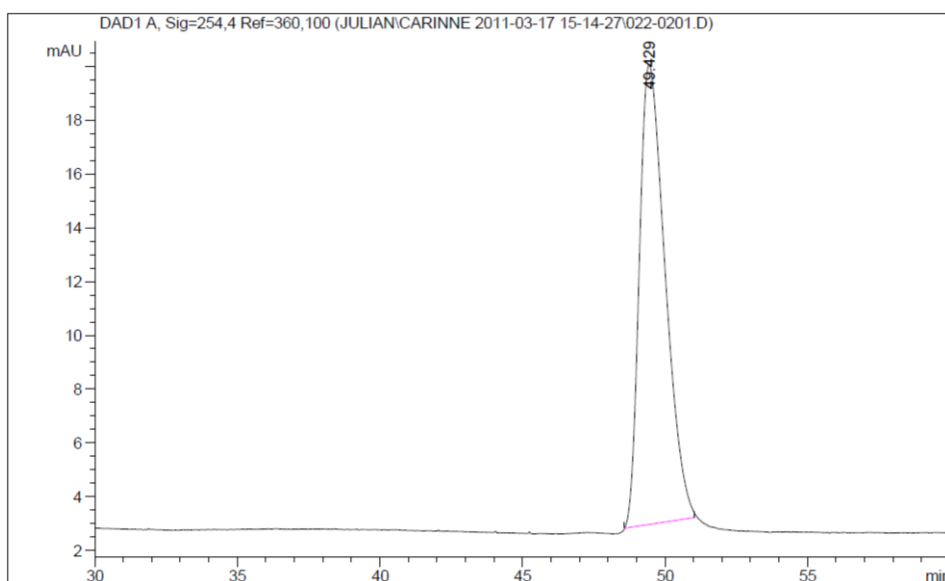
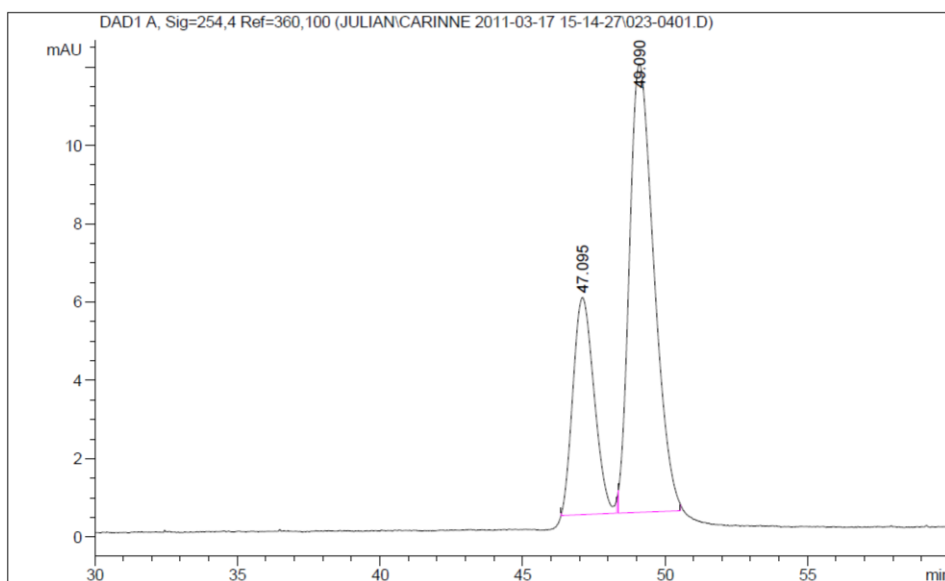
Unten: erworbenes (R)-89

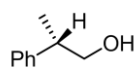


(R)-2-Phenylpropan-1-ol ((R)-89)Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*PrOH 99:1, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 254.4 nm)

Oben: Gemisch aus (R)-89 und (S)-89

Unten: erworbenes (R)-89

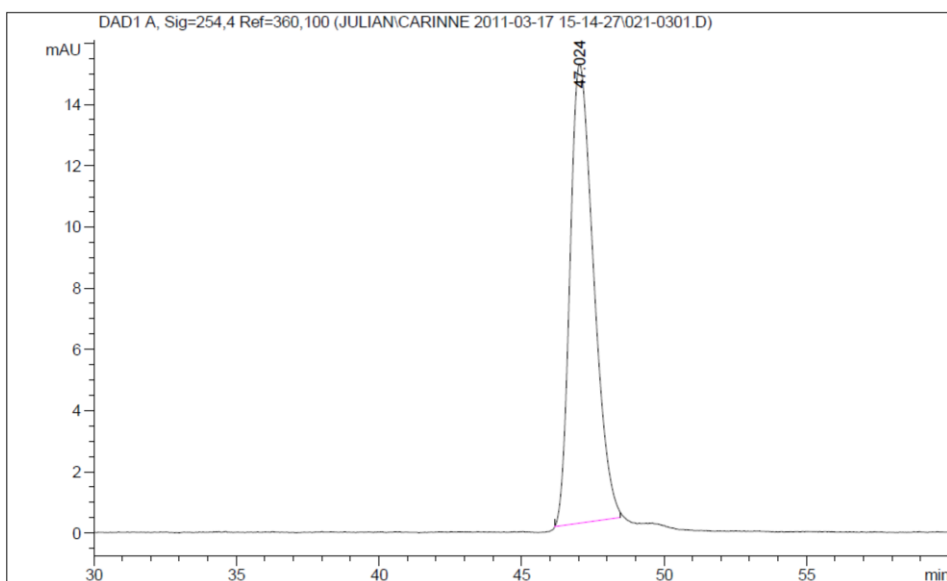
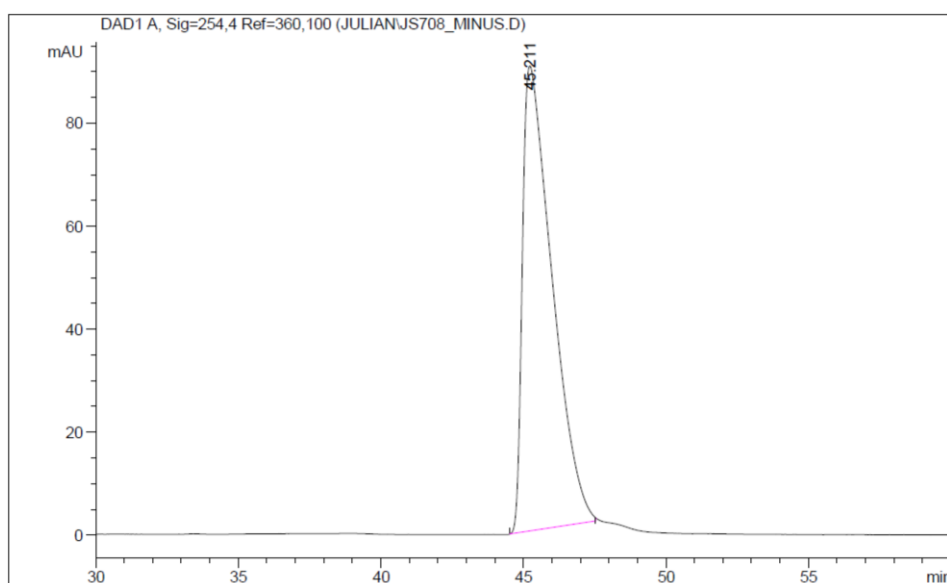


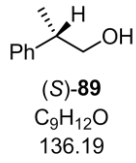
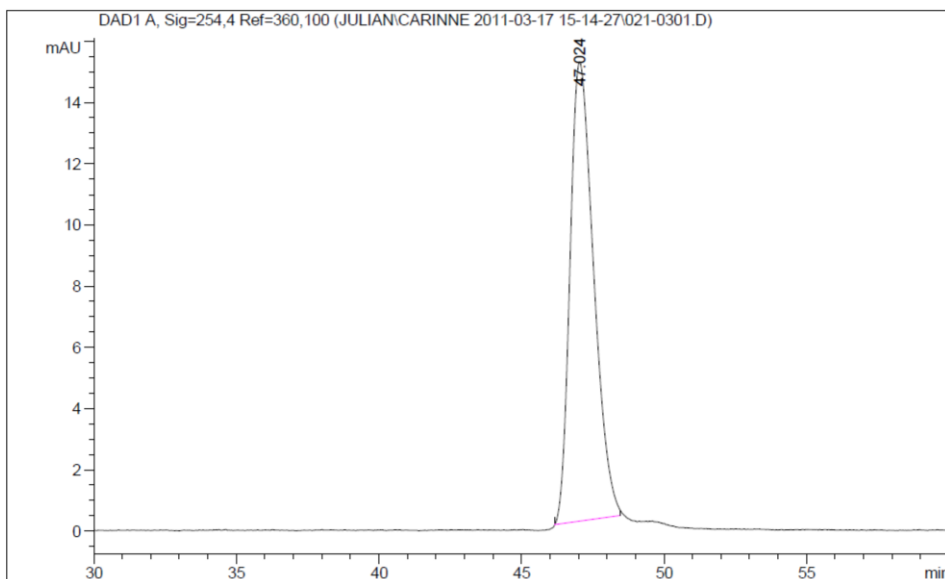
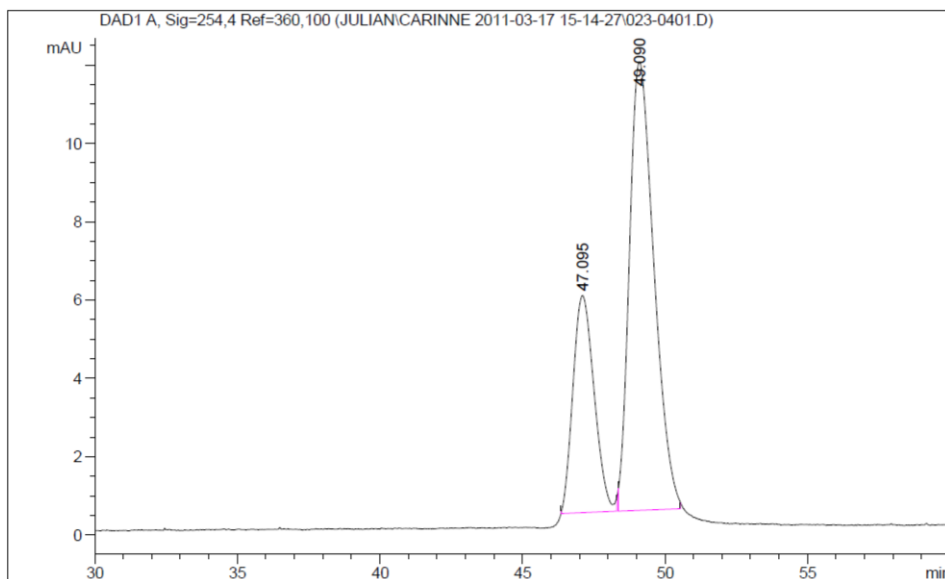
(S)-2-Phenylpropan-1-ol ((S)-89)Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*-PrOH 99:1, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 254.4 nm)

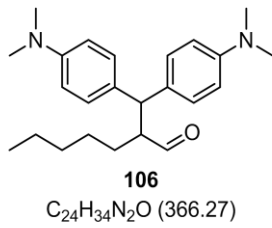
(S)-89
C₉H₁₂O
136.19

Oben: Gemisch aus synthetisiertem (S)-89
und erworbenem (S)-89

Unten: erworbenes (S)-89

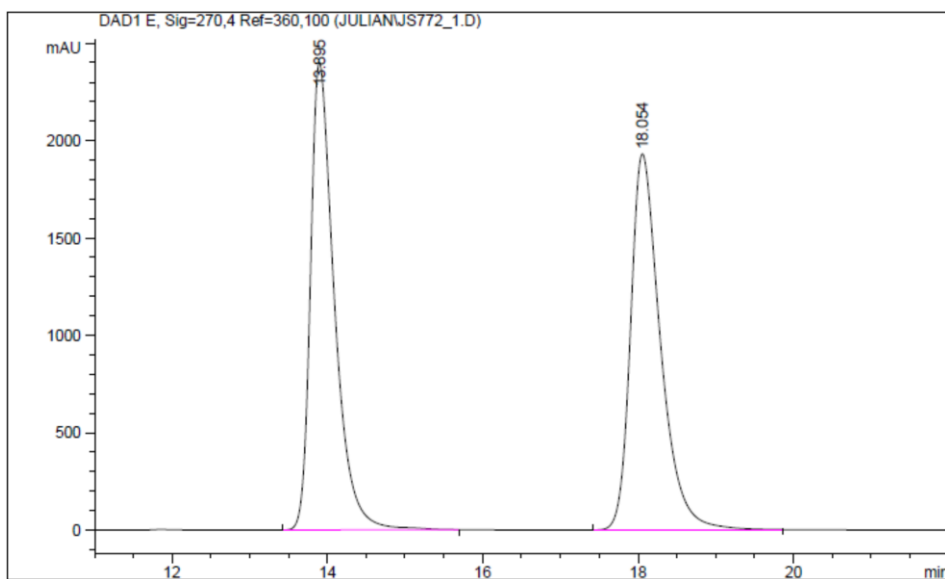
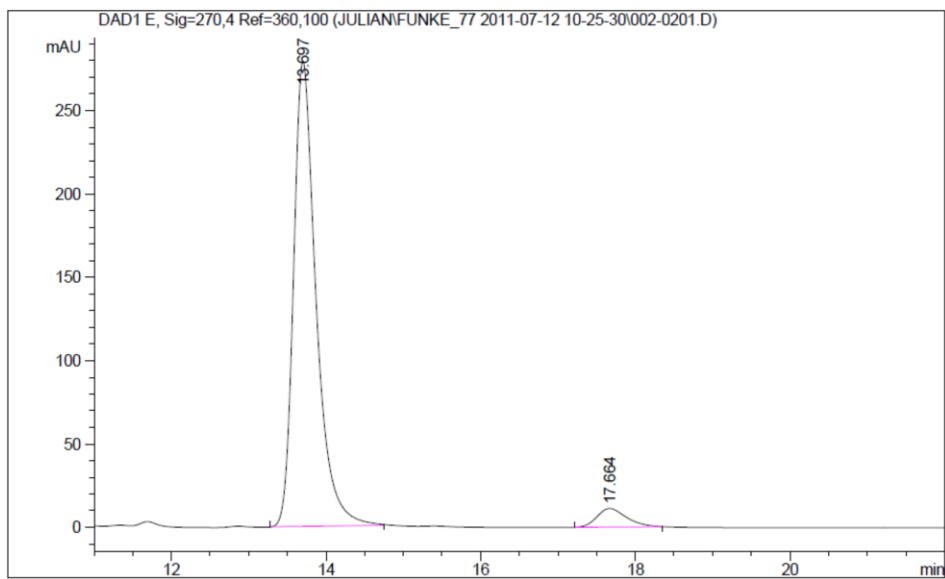


(S)-2-Phenylpropan-1-ol ((S)-89)Daicel Chiralpak OD-H (*n*-Heptan:*i*-PrOH 99:1, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 254.4 nm)Oben: Gemisch aus (*R*)-89 und (*S*)-89Unten: erworbenes (*S*)-89

2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)heptanal (106)Daicel Chiralpak IB (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)

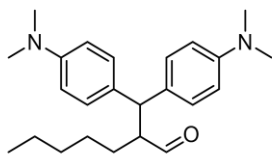
Signal 1: DAD1 E, Sig=270,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	13.697	BB	0.3042	5653.54688	279.26447	94.8529
2	17.664	BB	0.4053	306.78372	11.34980	5.1471



2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)heptanal (106)

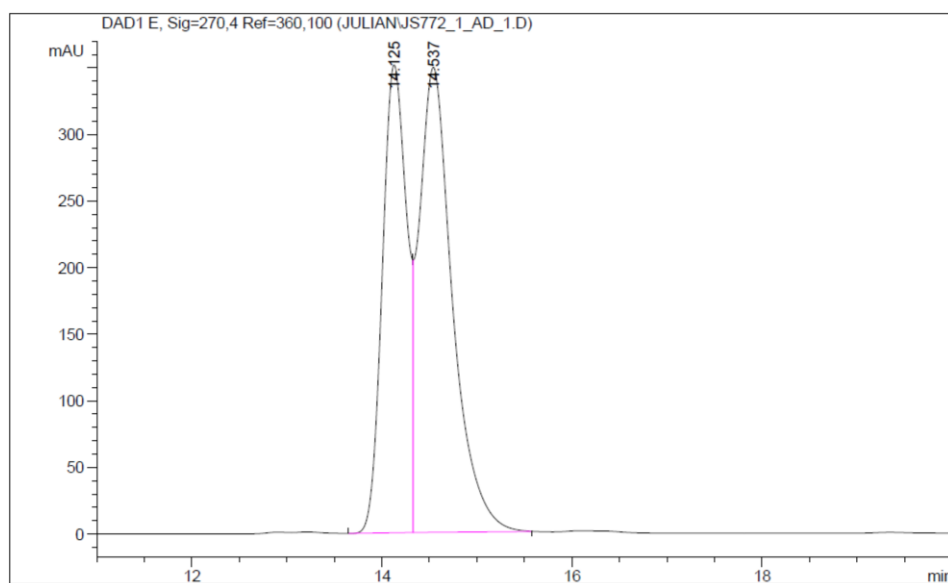
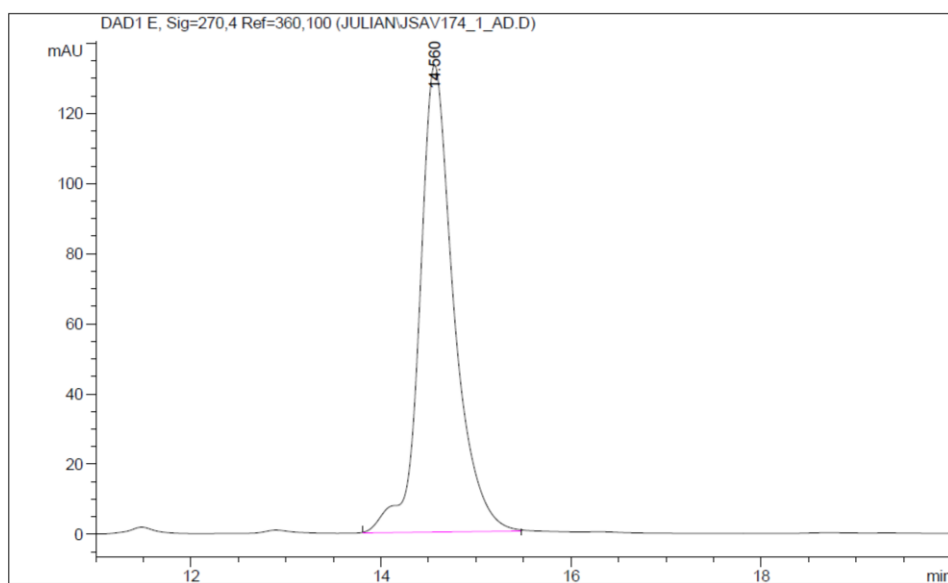
Daicel Chiralpak AD (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10 – 70:30 in 20 min, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)



106

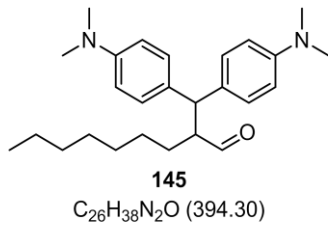
C₂₄H₃₄N₂O (366.27)

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	14.560	BB	0.3693	3327.33521	133.26448	100.0000



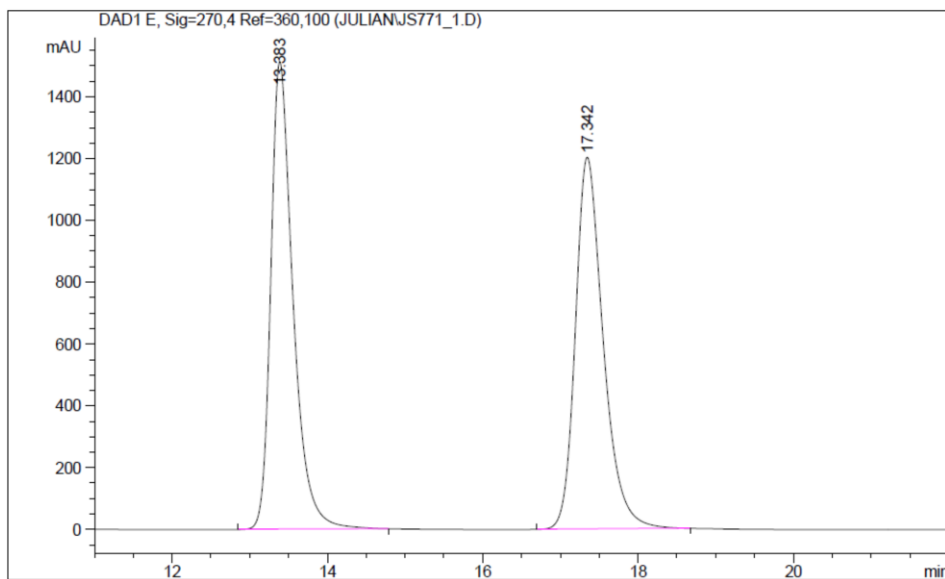
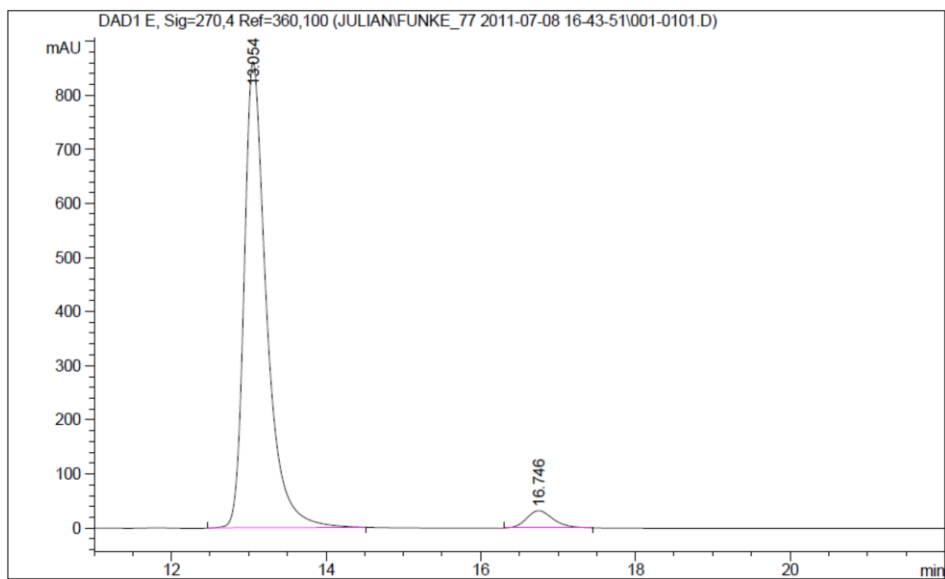
2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)nonanal (145)

Daicel Chiralpak IB (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)



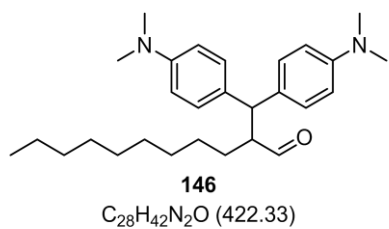
Signal 1: DAD1 E, Sig=270,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	13.054	BB	0.2989	1.73503e4	861.76569	95.6320
2	16.746	BB	0.3741	792.46747	32.31628	4.3680



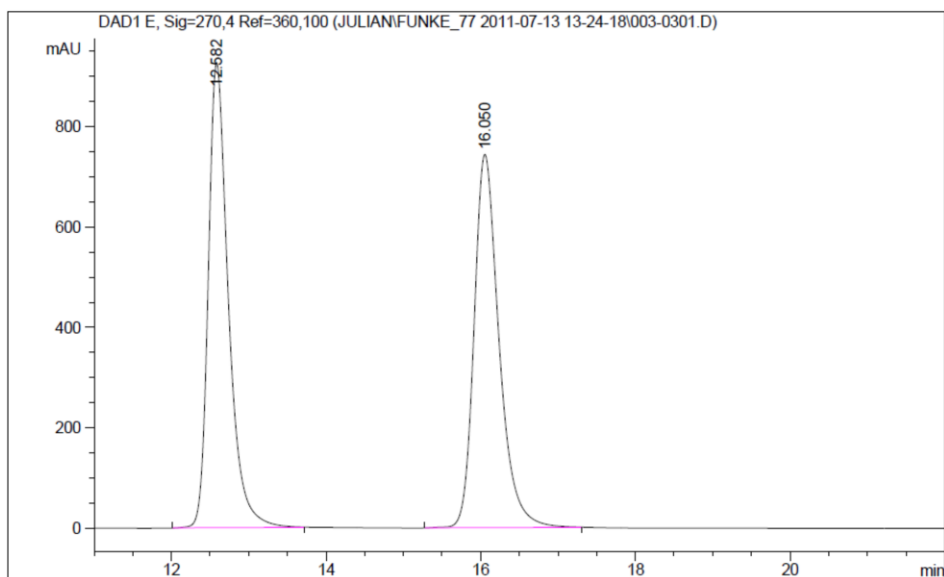
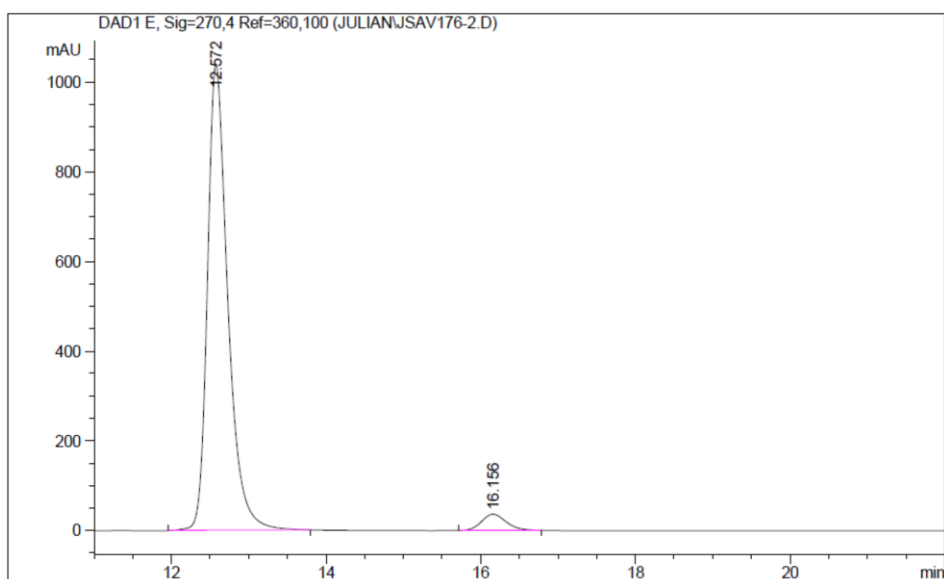
2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)undecanal (146)

Daicel Chiralpak IB (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)



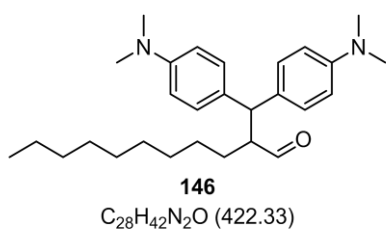
Signal 1: DAD1 E, Sig=270,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	12.572	BB	0.2756	1.90445e4	1040.15869	95.8436
2	16.156	BB	0.3425	825.90485	36.70647	4.1564

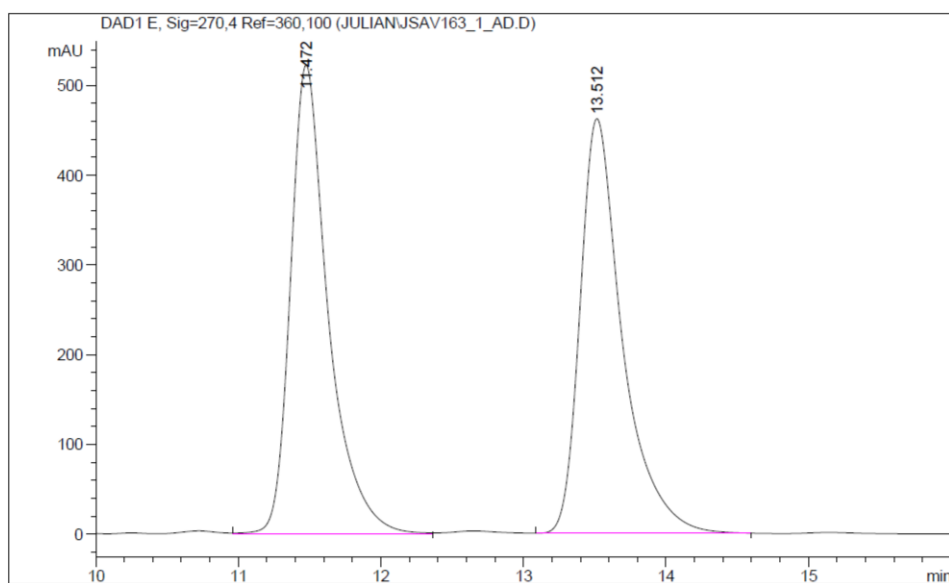
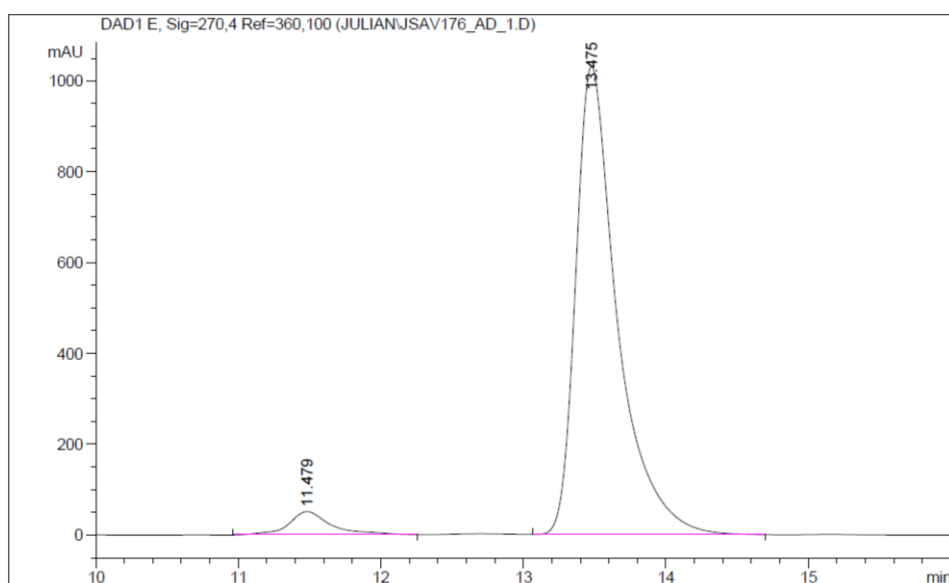


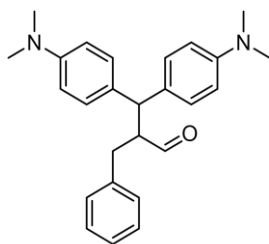
2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)undecanal (146)

Daicel Chiralpak AD (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10 – 70:30 in 20 min, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)



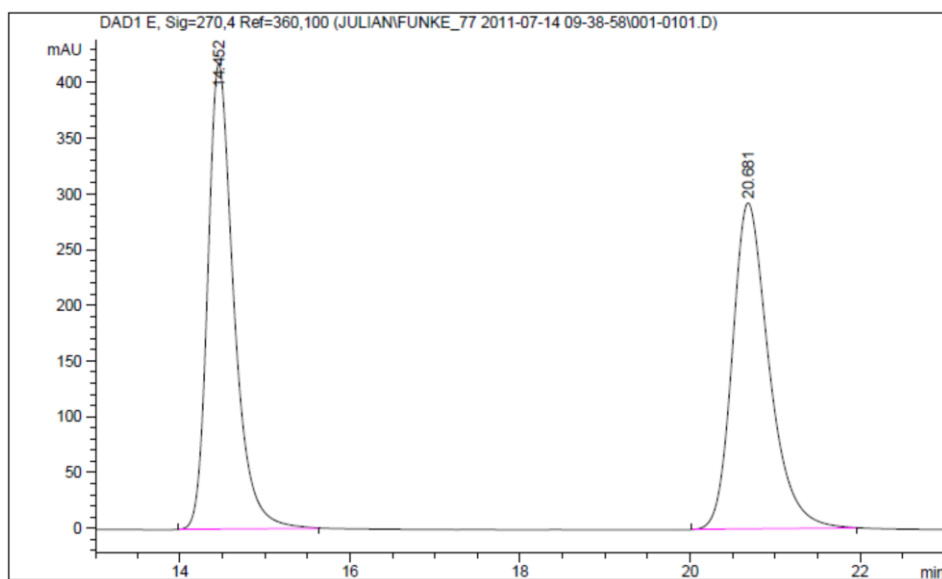
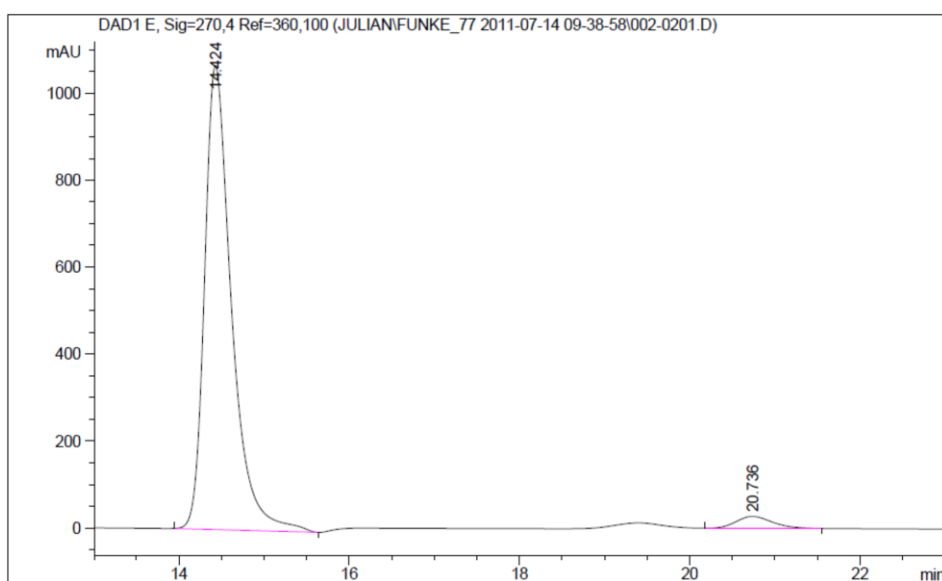
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	11.479	BB	0.3048	1091.97400	51.62265	4.9627
2	13.475	VB	0.3004	2.09115e4	1031.86157	95.0373

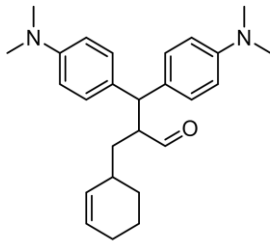


2-Benzyl-3,3-bis(4-(dimethylamino)phenyl)propanal (147)Daicel Chiralpak IB (*n*-Heptan:*i*-PrOH 80:20, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)**147**C₂₆H₃₀N₂O (386.24)

Signal 1: DAD1 E, Sig=270,4 Ref=360,100

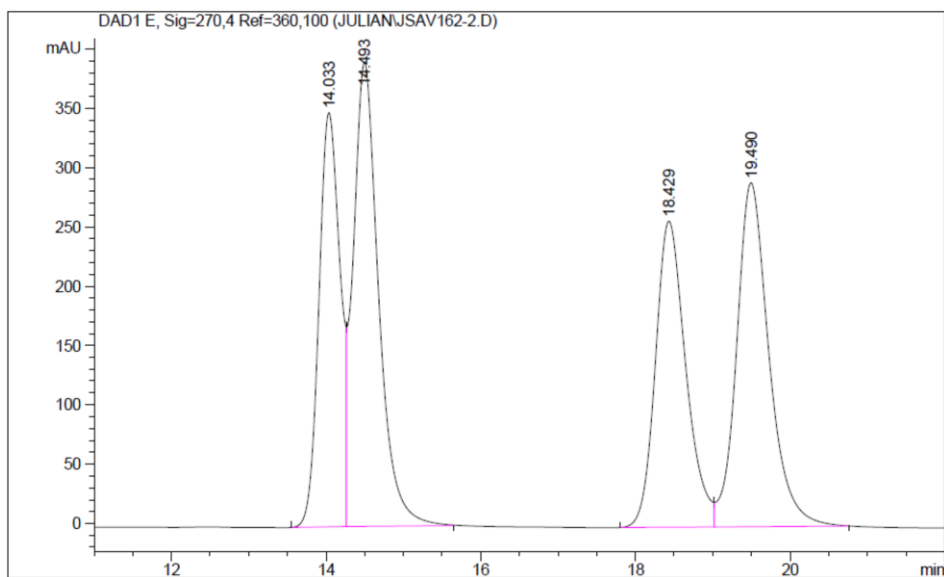
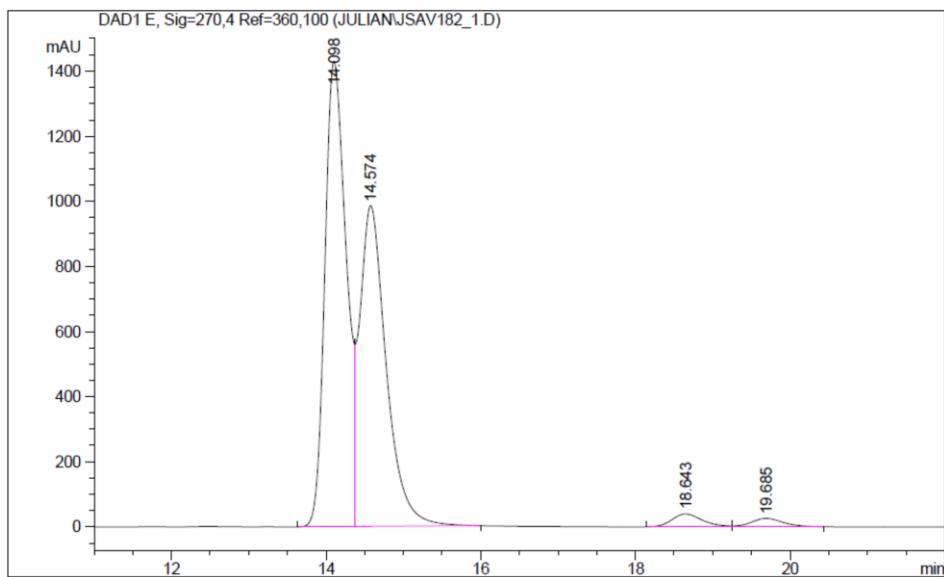
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	14.424	BV	0.3302	2.34550e4	1067.96533	96.4380
2	20.736	VB	0.4684	866.31427	28.20211	3.5620



2-(Cyclohex-2-en-1-ylmethyl)-3,3-bis(4-(dimethylamino)phenyl)propanal (148)Daicel Chiralpak IB (*n*-Heptan:*i*-PrOH 90:10, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)**148**C₂₆H₃₄N₂O (390.27)

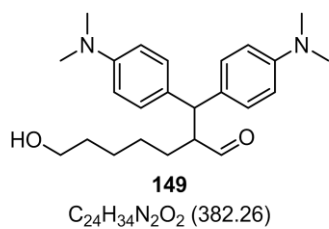
Signal 1: DAD1 E, Sig=270,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	14.098	BV	0.2912	2.73715e4	1430.63086	51.9322
2	14.574	VB	0.3477	2.34799e4	986.36847	44.5487
3	18.643	BV	0.4173	1094.36267	39.73248	2.0763
4	19.685	VB	0.4420	760.44482	25.94455	1.4428



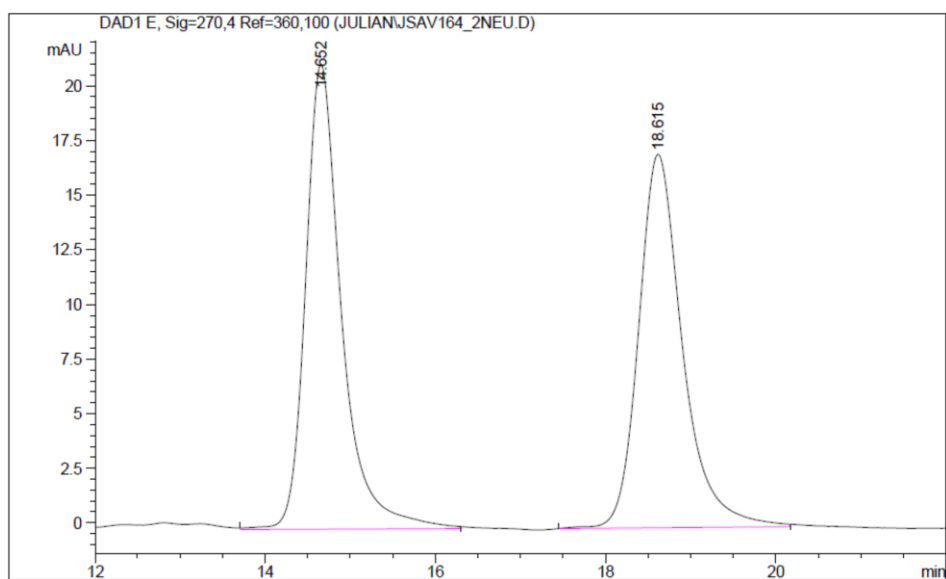
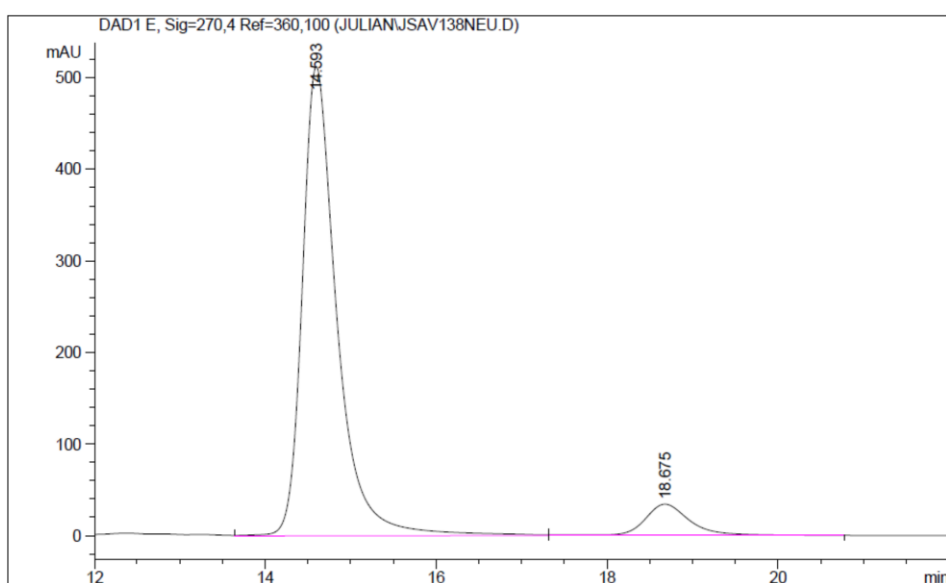
2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-7-hydroxyheptanal (149)

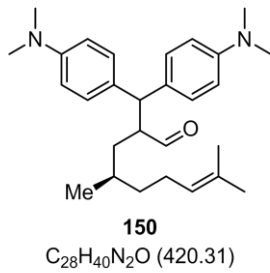
Daicel Chiralpak IB (*n*-Heptan:*i*-PrOH 80:20, Flussrate: 0.7 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)



Signal 1: DAD1 E, Sig=270,4 Ref=360,100

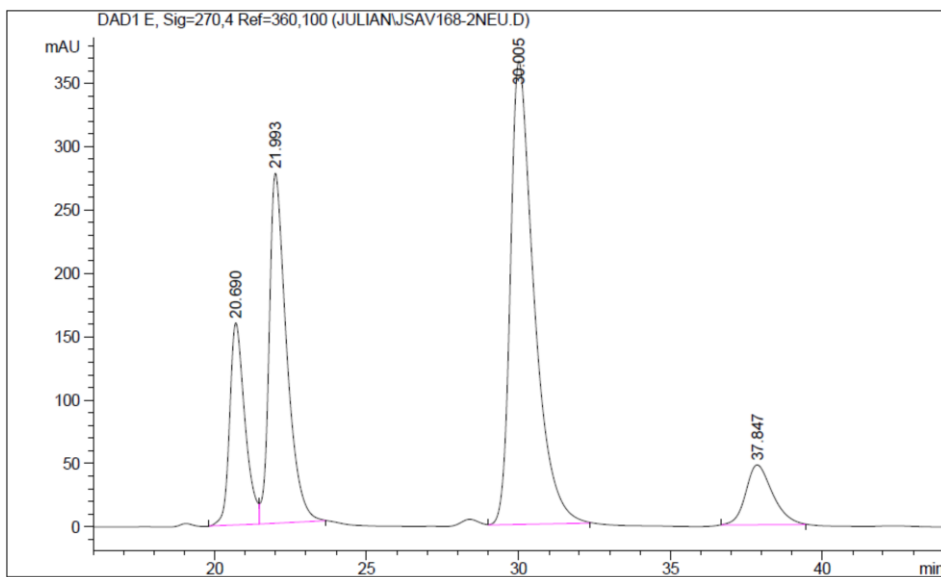
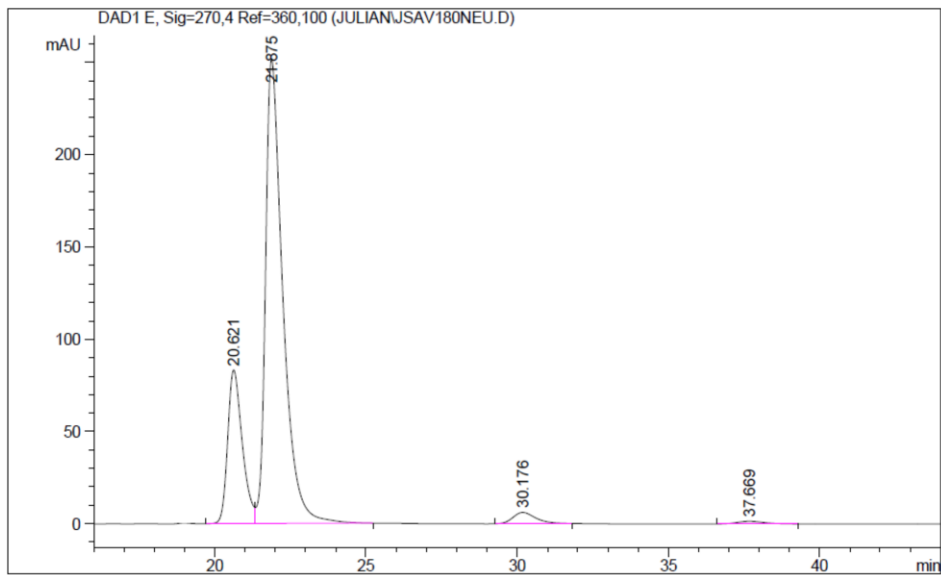
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	14.593	VV	0.4227	1.45221e4	512.39215	91.5731
2	18.675	VB	0.5756	1336.38293	34.52463	8.4269



2-(Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-4,8-dimethylnon-7-enal (150)Daicel Chiralpak IB (*n*-Heptan:*i*-PrOH 98:2, Flussrate: 0.5 mL/min, T: 20 °C, UV: 270.4 nm)

Signal 1: DAD1 E, Sig=270,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	20.621	VV	0.5085	2799.82910	83.22761	21.1273
2	21.875	VB	0.5932	1.00297e4	251.51611	75.6833
3	30.176	BB	0.8101	330.08032	6.15101	2.4908
4	37.669	BB	0.9267	92.58498	1.45442	0.6986



9 Abkürzungsverzeichnis

$[\alpha]_D^{25}$	spezifischer Drehwert
Å	Angström
a	Jahr
abs.	absolut
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
AcOH	Essigsäure
ATP	Attached Proton Test
Ar	Aromat
Ausb.	Ausbeute
BIPHEPHOS	6,6'-((3,3'-Di- <i>tert</i> -butyl-5,5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diyl)bis(oxy))bis(dibenzo[d,f][1,3,2]dioxaphosphin)
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
BuLi	Butyllithium
Bz	Benzoyl
ca.	circa
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CoKat.	Cokatalysator
COSY	Correlation Spectroscopy
DC	Dünnschichtchromatographie
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DPEPHOS	Bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether
DPPB	1,4-Bis(diphenylphosphino)butan
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
E	Elektrophil
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
eq.	Equivalent(e)
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt(e)
h	Stunde(n)
Hal	Halogen
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography

HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation Spectroscopy
Hz	Hertz
<i>i</i>	iso
IMDA	intramolekulare Diels-Alder Cycloaddition
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
L	Liter
Lsg.	Lösung
Lsm.	Lösungsmittel
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
m	Milli
M	mol/L
<i>m</i>	meta
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
mg	Milligramm
min	Minute(n)
mL	Milliliter
mol	Mol
MS	Massenspektrometrie
NBO	Natural Bond Orbital
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
nm	Nanometer
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Nuc	Nukleophil
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
Ph	Phenyl
Pr	Propyl
Prec.	Precursor
quant.	quantitativ
R	organischer Rest
<i>rac</i>	racemisch
RT	Raumtemperatur
<i>s</i>	sekundär
<i>s.</i>	siehe
SiO ₂	Silica
Smp.	Schmelzpunkt
SOMO	Single Occupied Molecular Orbital
T	Temperatur
t	Tonne(n)
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TCA	1,3-Acetondicarbonsäure
techn.	technisch
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

TMS	Trimethylsilyl
Ts	Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett
wässr.	wässrig(e)
XANTHPHOS	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen
z. B.	zum Beispiel

10 Danksagung

Zu guter Letzt möchte ich all denjenigen danken, die mich während meiner Promotion unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Christmann für die interessante und attraktive Themenstellung und die sehr engagierte Betreuung während meiner Promotion. In zahlreichen Gesprächen gelang es stets, neue Denkanstöße zu geben und interessante Ideen aufzuwerfen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Krause für die Übernahme des Zweitgutachtens und bei Frau Dr. Wyszogrodzka für den Beisitz in der Prüfungskommission bedanken.

Ohne den gesamten Arbeitskreis Christmann hätte diese Forschungsarbeit nicht in dieser Form entstehen können. Mi agradecimiento en especial a Dr. Maria Eugenia Marqués-López y Dr. Raquel P. Herrera! Aprendí muchísimo de vosotras durante mi doctorado. Muchas gracias guapas! Ein herzliches Dankeschön für die tolle Arbeitsatmosphäre und viele interessante wissenschaftliche und freundschaftliche Gespräche, sowie die Durchsicht dieses Manuskripts an Andrea Bokelmann, Dr. Carine Vaxelaire, Christoph Heinz, Daniel Könnig, Jörg Swatschek, Katja Weber, Lea Radtke, Dr. Matthieu Willot, Philipp Winter, Silvia Lessing, Stephanie Sauerland und Sven Hahn. Für die erfolgreiche Zusammenarbeit und die guten Ideen im „Tandem-Projekt“ möchte ich mich bei meinem Freund Andreas J. Vorholt ganz herzlich bedanken.

Die konstruktive und freundschaftliche Kooperation im „Silicium-Projekt“ hat mir viel Freude bereitet. Vielen lieben Dank dafür an Jonathan Bauer.

Großer Dank gilt auch all meinen Forschungspraktikantinnen Anne Darthen, Elisabeth Mischler, Karo A. Ostrowski, Maren Muntzeck und Vinusuya Abeyawarathan für die tolle Unterstützung im Labor.

Für erfolgreiche Kooperationen und eine große Hilfsbereitschaft möchte ich mich bei den Arbeitskreisen von Herrn Prof. Dr. Behr, Herrn Prof. Dr. Hiersemann, Herrn Prof. Dr. Kast, Herrn Prof. Dr. Krause, Herrn Prof. Dr. Strohmann, Herrn Prof. Dr. Weberskirch und dem Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund bedanken.

Vielen lieben Dank an Chantale Martin für die große Hilfsbereitschaft, das schnelle Messen der HRMS-Proben, viel gute Laune und die Korrektur dieser Arbeit.

Mein Dank gilt der gesamten NMR Abteilung, Herrn Dr. Hiller, Ben Kissel, Mathias Hehn und Frau Nettelbeck, für die schnelle Analytik meiner Proben.

Für all die interessanten und hilfreichen (Fach)-Gespräche sowie die kritische Durchsicht meiner Dissertation möchte ich mich bei meinem guten Freund Dr. Timo Gehring ganz herzlich bedanken!

Bei Herrn Prof. Dr. Berkessel (Universität zu Köln) möchte ich mich für die Trennung von racemischem Benzyl-2-tritylpyrrolidin-1-carboxylat bedanken, bei Herrn Prof. Dr. Rueping (RWTH Aachen) bedanke ich mich für die Trennung von racemischem 2-Phenylpropan-1-ol.

Der mit weitem Abstand wichtigste Dank gilt meiner Familie. Ihr habt mich während des gesamten Studiums, der Diplomarbeit und meiner Promotion immer bedingungslos und vorbildlich unterstützt. Ohne euch wäre all das nicht möglich gewesen! Vielen Dank dafür!

Für die finanzielle Unterstützung und ideelle Förderung möchte ich mich bei der Stiftung der Deutschen Wirtschaft bedanken.

11 Erklärung

Ich versichere, dass die vorliegende Arbeit von mir eigenständig und ohne Hilfe Dritter verfasst wurde. Die verwendete Literatur und Hilfsmittel sind als solche kenntlich gemacht und vollständig angegeben.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde in gleicher oder ähnlicher Form vorgelegt.

Bei Kooperationsprojekten mit anderen Arbeitskreisen wurde bei der Darstellung der Ergebnisse klar zwischen meinen und den Ergebnissen des Kooperationspartners differenziert.

Julian Stiller