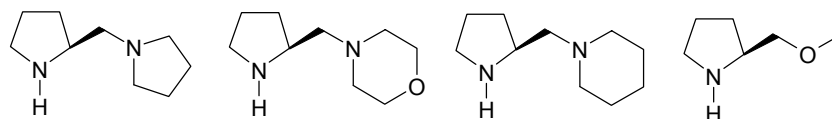


**Irreversible Fixierung von Heterocumulenen
an chiralen Aminen:
Synthese, Charakterisierung und Anwendungen**



Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades *rerum naturalium*
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von Diplom-Chemiker Uwe Köhn
geboren am 22.08.1971 in Bopfingen

Bild zeigt die verwendeten chiralen Amine

Gutachter:

1. Prof. Dr. E. Anders
2. Prof. Dr. R. Beckert
3. Prof. Dr. U. Siehl

Tag der öffentlichen Verteidigung: 15.06.2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielstellung	1
2	Darstellung der chiralen Prolinderivate	7
2.1	Überblick.....	7
2.2	Darstellung von (<i>S</i>)-(<i>N,N</i> -dialkyl-aminomethyl)pyrrolidinen.....	11
2.3	Darstellung von (<i>S</i>)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin (1d).....	13
3	Chirale Lithiumcarbamate	14
3.1	Überblick.....	14
3.2	Darstellung von chiralen Lithiumcarbamaten	16
3.3	Kryoskopische Untersuchungen.....	17
3.3.1	Aggregation von Organolithiumverbindungen	17
3.3.2	Grundlagen der Kryoskopie	19
3.3.3	Ergebnisse	21
3.4	NMR-spektroskopische Untersuchungen.....	26
3.4.1	Strukturaufklärung der Carbamate 5a-d	26
3.4.1.1	Lithium-(<i>S</i>)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (5a).....	27
3.4.1.2	Lithium-(<i>S</i>)-2-(morpholin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (5b).....	34
3.4.1.3	Lithium-(<i>S</i>)-2-(piperidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (5c)	37
3.4.1.3	Lithium-(<i>S</i>)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (5d)	38
3.4.2	¹ H- ⁶ Li-HOESY	39
3.4.3	DOSY	46
3.4.3.1	Grundlagen der DOSY-Methode	46
3.4.3.2	Ergebnisse	48
3.5	DFT-Rechnungen	52
3.5.1	Lithium-(<i>S</i>)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (5a).....	53
3.5.2	Chirale Lithiumcarbamate 5b-d	64
3.6	Kristallisationsversuche	66
3.7	CO ₂ -Übertragungsversuche.....	67
4	Chirale Thioharnstoffe und Harnstoffe	71
4.1	Überblick.....	71
4.2	Darstellung und Charakterisierung.....	74
4.3	Versuche zur Darstellung chiraler Guanidine	79

4.4	Verwendung in der asymmetrischen Synthese.....	82
5	Chirale Guanidine	85
5.1	Überblick.....	85
5.2	Darstellung und Charakterisierung.....	88
5.3	Asymmetrische Synthesen	97
5.3.1	Henry-Reaktion	97
5.3.2	Michael-Addition	108
6	Zusammenfassung und Ausblick	112
6.1	Chirale Carbamate.....	112
6.2	Chirale Harnstoffe, Thioharnstoffe und Guanidine.....	114
6.3	Ausblick	116
7	Experimenteller Teil.....	119
7.1	(<i>S</i>)-2-(<i>N,N</i> -Dialkyl-aminomethyl)pyrrolidine (1)	120
7.2	Darstellung der Lithiumverbindungen	125
7.3	CO ₂ -Übertragungsversuche.....	129
7.4	Thioester (15)	130
7.5	Alkylmalononitrile (16).....	132
7.6	Chirale Thioharnstoffe (21).....	133
7.7	Chirale Harnstoffe (22)	140
7.8	Synthesen zur Darstellung von Guanidinen aus (Thio)harnstoffen	142
7.9	Chirale Guanidine (32).....	144
7.10	Guanidin-Zinkkomplexe (32 -(ZnCl) ₂)	150
7.11	Nitroalkohole (34), Nitroalkene (35) und Asymmetrische Nitroaldolreaktionen ..	152
7.12	Benzophenonimin-Glycinethylesterderivate (38)	155
7.13	Kryoskopische Messungen.....	156
8	Literaturverzeichnis	162
	Anhang	178
	Publikationen und Tagungsbeiträge	206
	Danksagung.....	207
	Lebenslauf.....	208
	Selbständigkeitserklärung.....	209

Abkürzungsverzeichnis

B3LYP	Becke 3 Lee Yang Parr (3-Parameter-Hybridfunktional aus HF- und DFT-Korrelationsfunktionen)
<i>n</i> -BuLi	<i>normal</i> -Butyllithium
COSY	Correlation Spectroscopy
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
dd	Doppeldublett
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DEPT	<u>D</u> istortionless <u>E</u> nhancement by <u>P</u> olarization <u>T</u> ransfer
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOM	Directed Ortho Metallation
DOSY	<u>D</u> iffusion <u>O</u> rdere <u>S</u> pectroscopy
L-DOPA	L-Dopamin (2-(3,4-Dihydroxyphenyl)ethylamin)
ee	Enantiomerenüberschuss
EXSY	<u>E</u> xchange <u>S</u> pectroscopy
HOESY	<u>H</u> eteronuclear <u>O</u> verhauser- <u>E</u> ffect- <u>S</u> pectroscopy
HMBC	<u>H</u> eteronuclear <u>M</u> ultiple <u>B</u> ond <u>C</u> orrelation
HMQC	<u>H</u> eteronuclear <u>M</u> ultiple <u>Q</u> uantum <u>C</u> oherence
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
J	Kopplungskonstante
m	Multipllett
mcX	<u>m</u> onomere <u>C</u> arboxylatstruktur der Verbindung X
mkX	<u>m</u> onomere <u>k</u> onkave Struktur der Verbindung X
NBO	Natural Bond Orbital
NOESY	<u>N</u> uclear <u>O</u> verhauser <u>E</u> ffect <u>S</u> pectroscopy
PGF	Pulse-Field-Gradient
PMDTA	Pentamethyldiethylentriamin
PM3	Parametrization Method 3
PGSE	Pulsed-Gradient-Spin-Echo

<i>p</i> -TSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
RAMP	(<i>R</i>)- <i>N</i> -Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin
SAMP	(<i>S</i>)- <i>N</i> -Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin
s	Singulett
sept	Septett
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDMSCl	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TFAE	<i>R</i> -(-)-2,2,2-Trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
THF	Tetrahydrofuran
TMC	Trimethylsilylcyanid
TOCSY	<u>T</u> otal <u>C</u> orrelation <u>S</u> pectroscopy
TS	Transition State
t	Triplett
WBB	Wasserstoffbrückenbindung
WSC	1-(3-Dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
ZPE	Zero-point energy

1 Einleitung und Zielstellung

Viele in der Natur ablaufende Prozesse besitzen eine hohe Selektivität und gehen meist unter sehr milden Bedingungen mit hoher Effizienz vorstatten. Biologischen Systemen ist die Möglichkeit gegeben, Reaktionen so zu regulieren, dass unerwünschte Nebenreaktionen vollständig unterdrückt werden. Aus der Sicht der Synthesechemie sind viele im Labor praktizierte Methoden nicht effizient und geben deshalb Anlass, die in biologischen Systemen ablaufenden Vorgänge zu simulieren, um so geeignetere Syntheseverfahren zu realisieren. Im Rahmen dieser Arbeit dienen Biotin-gesteuerte, Rubisco-katalysierte und Carboanhydrase-vermittelte Reaktionsabläufe, in denen CO_2 als C_1 -Baustein unter C-C-Verknüpfung den entscheidenden Schritt von Carboxylierungsreaktionen darstellt, als natürliche Vorbilder (Abbildung 1.1). Metalle wie Magnesium und Mangan in den Biotin-abhängigen Reaktionen, Magnesium in der D-Ribulose-1,5-diphosphat-carboxylase (Rubisco) und das Zinkkation in der Carboanhydrase fungieren als Aktivatoren für CO_2 -Übertragungsreaktionen. Über den gesamten Ablauf der CO_2 -Transferreaktionen auf organische Substrate und die Rolle der unterschiedlichen Metalle im CO_2 -Fixierungsprozess liegen nur wenige Arbeiten vor.

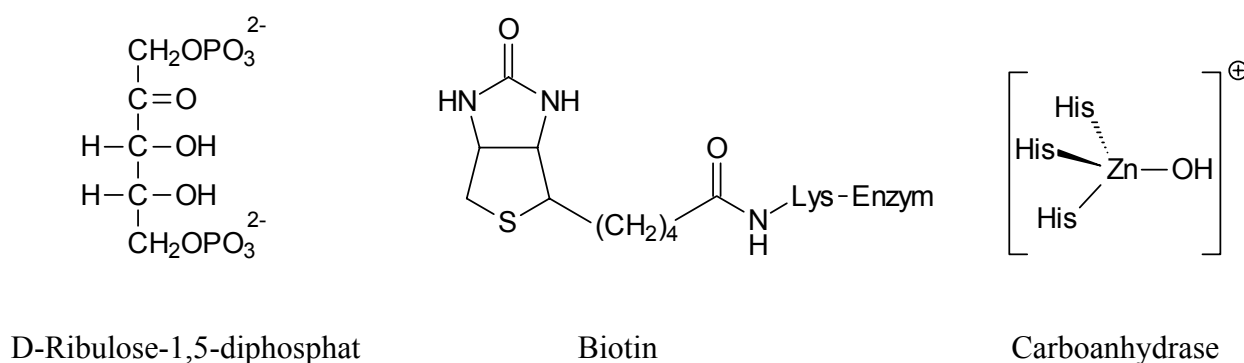


Abbildung 1.1: Vereinfachte Darstellung von CO_2 -übertragenden Enzymen

Beispielsweise gelang es Matsumura et al. aus in situ hergestellten Magnesium- bzw. Lithiumcarbamaten, abgeleitet von 4-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)morpholin **6a**, CO_2 auf CH-acide Substrate (1-Indanon, Acetophenon) zu übertragen.¹ Der CO_2 -Transfer auf Acetophenon konnte in den Arbeitskreisen Inoue² mit Lanthanverbindungen **6b** und Walther³ mit Diazadienmagnesium- bzw. -mangan-Komplexen **6c** ebenfalls nachgewiesen werden (Abbildung 1.2). In allen drei Fällen war der Aktivierungsschritt für das Kohlendioxid die Bildung einer N-Carboxylat-Struktur bzw. -Bindung; die anschließende CO_2 -Insertion er-

folgte als Carboxylierungsreaktion in CH-acide Bindungen. Im Gegensatz zu enzymatischen Systemen arbeiten diese Modelle im aprotischen Milieu und es bilden sich erst nach Hydrolyse die freien Säuren aus.

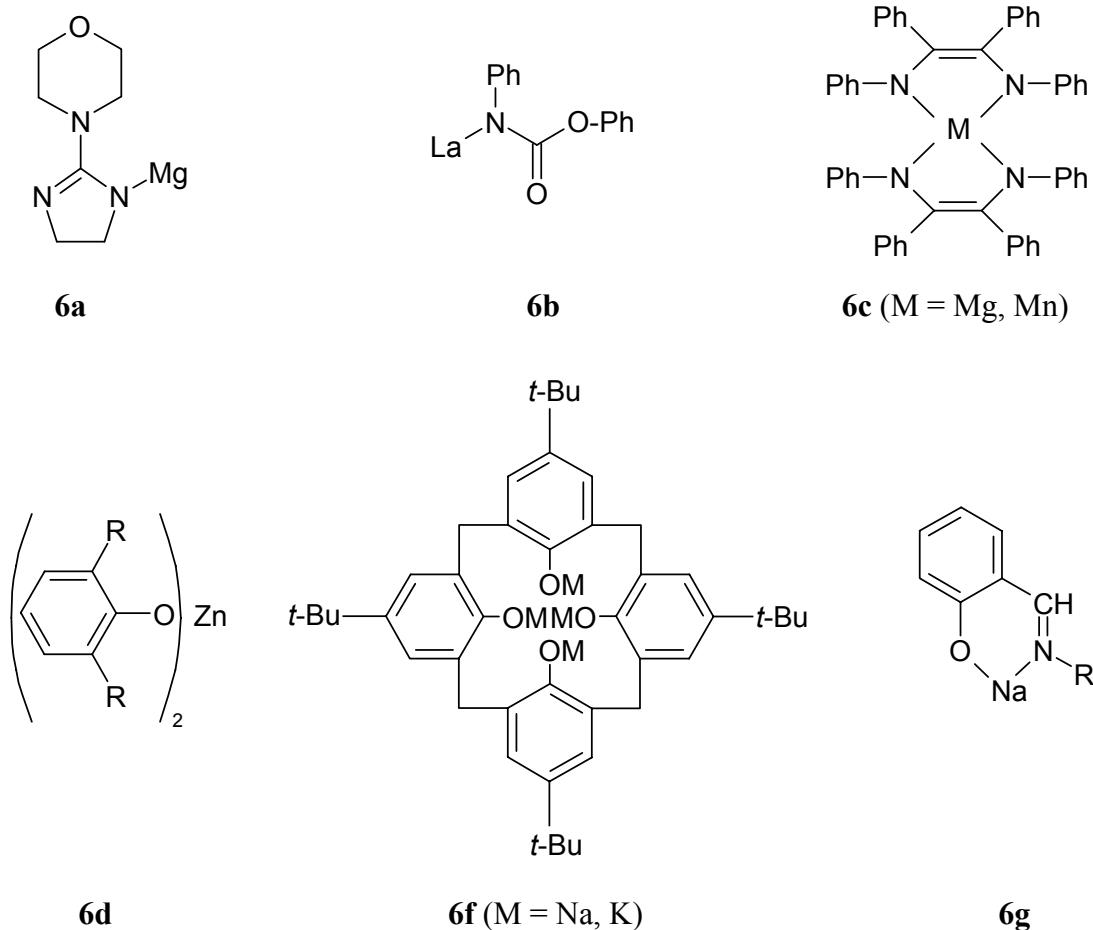


Abbildung 1.2: Beispiele für synthetisch entwickelte CO₂-Überträger

Ferner erreichten Dinjus und Anders eine Carboxylierung von Acetophenon mit einem Zink(II)alkoxid-System (**6d**), wobei die Aktivierung des Heterocumulens CO₂ in diesem Fall durch die Bildung einer Zinkcarboxylatstruktur erfolgte (Abbildung 1.2).⁴

Im Jahre 2004 publizierten Walther und Mitarbeiter zwei weitere Carboxylierungsreagenzien. Neben oligonuklearen Natrium- und Kaliumkomplexen mit vollständig deprotonierten Calix[4]anionen (**6f**) als Liganden konnte auch für Natriumsalicylideneiminkomplexe (**6g**) eine CO₂-Fixierung und -Übertragung auf 2-Fluorpropiophenon nachgewiesen werden.⁵

Diese Beispiele dienen als Motivation für die vorliegende Arbeit, die sich mit der irreversiblen und reversiblen Fixierung von Heterocumulenen an chiralen Aminen hinsichtlich

der synthetischen Nutzbarkeit der erzeugten chiralen Produkte befasst. Dabei stand zunächst eine vertiefende Untersuchung der reversiblen CO₂-Fixierung im Mittelpunkt.

In Anbetracht ihrer Bedeutung als chirale Auxiliare in der asymmetrischen Synthese, der bekannten enantiomerenreinen Synthesen und der möglichen Anwendungen der resultierenden Produkte wurden **1a-c** aus der (*S*)-2-(*N,N*-Dialkylamino-methyl)pyrrolidin-Reihe und (*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin (**1d**) als chirale Amine ausgewählt (Abbildung 1.3).

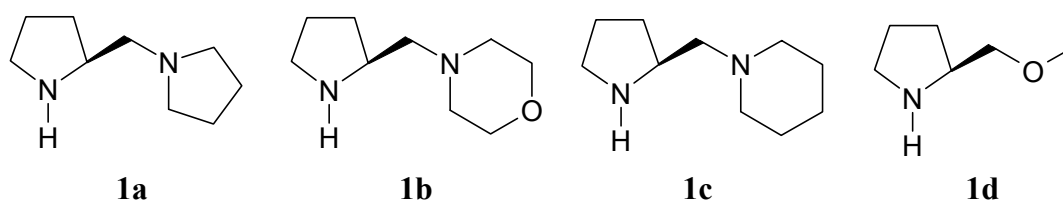


Abbildung 1.3: Chirale Amine **1a-d**

Über den Einsatz von **1a-d** als chirale Hilfsstoffe in der asymmetrischen Synthese wurde ausgiebig publiziert. Beispielsweise war der Arbeitsgruppe um Ahlberg mit Hilfe des lithiierten chiralen Amins **1a** die asymmetrische Deprotonierung von Epoxiden unter Erhalt von chiralen Allylalkoholen mit Enantioselektivitäten von über 80 % gelungen (Abbildung 1.4).⁶

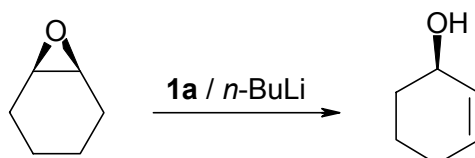


Abbildung 1.4: Asymmetrische Deprotonierung von Epoxiden

Das chirale Amin **1d** hingegen tritt als Zwischenprodukt in der SAMP/RAMP-Synthese auf und wird z.B. als chirales Auxiliar bei der Alkylierung und Silylierung von 1-Aminoallylalkalimetallverbindungen erfolgreich eingesetzt.⁷

Der Zugang zu **1a-c** erfolgte ausgehend von 5-Oxo-(*S*)-prolin über eine 3-Stufensynthese nach Amedjkouh et al., während **1d** nach einer Vorschrift von Enders et al. hergestellt wurde (s. Seite 13).⁸

Die Synthese von Lithiumcarbamaten (R₂N-CO₂Li) ist in der Literatur ausführlich beschrieben, da die Carbamoyl-Funktion als Schutzgruppe für sekundäre Amine dient.⁹

Hierbei werden Amine mit einer geeigneten Base deprotoniert und Kohlendioxid in die Lösung eingebracht; die Deblockierung der Aminfunktion findet durch saure Aufarbeitung (Protonen-katalysiert) statt. Anhand dieser einfachen Reaktionsfolge könnten somit die ersten chiralen Lithiumcarbamate, die sich aus den Aminen **1a-d** ableiten, zugänglich werden.

Katritzky und Mitarbeiter konnten in vielen Arbeiten über Lithiumcarbamate nachweisen, dass nach Deprotonierung mit *n*-BuLi die entstandene N-CO₂Li-Gruppe eine dirigierende Wirkung auf die Zweitlithiierung bei Aza-Heterozyklen ausübt und demnach eine regiospezifische Einführung von Elektrophilen in ihrer ortho-Nachbarschaft erleichtert wird (Abbildung 1.5).¹⁰ Darüber hinaus lieferten Anders und Mitarbeiter einen theoretischen Beitrag zur Problematik der Regioselektivität und des Mechanismus der Zweit-Lithiierung an aromatischen Carbamaten (s. Seite 14).¹¹

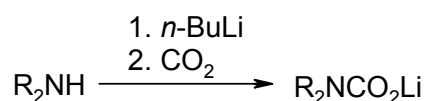


Abbildung 1.5: Allgemeine Darstellung von Lithiumcarbamaten

Das Ziel des ersten Teils der Arbeit (Kapitel 3) war die Darstellung von chiralen Lithiumcarbamaten und deren Charakterisierung mittels komplexer 1D- und 2D-NMR-spektroskopischer Methoden, um Einblicke in deren Struktur in Lösung zu erhalten. Besonders durch ⁶Li- und ¹H-⁶Li-HOESY-Experimente sollten Aussagen über den Ort der Li⁺-Koordination in Lösung getroffen werden. Darüber hinaus sollten kryoskopische Untersuchungen und Dichtefunktionaltheorie-Studien (DFT) neue Erkenntnisse über die Aggregation der chiralen Lithiumcarbamate in Lösung bzw. in der Gasphase liefern. Hierzu erfolgten unterstützend ¹H-DOSY-NMR-Experimente, die ebenfalls Einblicke über die Aggregation in Lösung liefern.

Im zweiten Teil der Arbeit (Kapitel 4 und 5) wurden vertiefende Untersuchungen zur Heterocumulenfixierung an den chiralen Aminen **1a-d** mit weiteren Cumulenen des Typs X=C=Z wie Ph-N=C=O, R-N=C=S und R-N=C=N-R sowie die Überprüfung der Eignung der resultierenden Produkte als chirale Auxiliare für die asymmetrische Synthese zusammengefasst. Aufbauend auf literaturbekannten Ergebnissen und eigenen Vorarbeiten (Carbamatsynthese) wurde systematisch nach neuartigen, an der Luft stabilen chiralen Verbindungen gesucht, deren Synthese die angestrebte irreversible Heterocumulenfixierung erkennen ließ und die zugleich einfach zu handhaben waren. Da die Umsetzungen von primären und

sekundären Aminen mit Isocyanaten zu Harnstoffen, Isothiocyanaten zu Thioharnstoffen und Carbodiimiden zu Guanidinen hinlänglich bekannt sind, wurden Versuche durchgeführt, um ein neues Synthesepotential auf der Basis der chiralen Amine **1a-d** als denkbare Partner für die Heterocumulendifixierung abzuleiten (Abbildung 1.6).

	X	Y
Harnstoff	O	N
Thioharnstoff	S	N
Guanidin	N	N

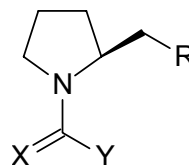


Abbildung 1.6: Mögliche chirale Fixierungsprodukte abgeleitet von **1a-d**

Die Entdeckung effizienter Methoden zur Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen stellt immer noch eine große Herausforderung dar. Neben der Racematspaltung und der Verwendung chiraler Synthesebausteine aus der Natur („chiral pool“) ist die asymmetrische Synthese wohl die eleganteste und für viele enantioselektive Reaktionen im Laboratorium als am effizientesten angesehene Methode. Im industriellen Maßstab kommt den beiden ersten Verfahren noch immer eine größere Bedeutung zu. Die Tatsache, dass die biologische Aktivität der beiden Enantiomere eines Wirkstoffs in aller Regel verschieden ist und in vielen Fällen ein Enantiomer unerwünschte Nebeneffekte zeigt, ist die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen für viele Industriezweige, die sich mit der Synthese von Arznei- und Pflanzenschutzmitteln oder Geschmacks- und Riechstoffen beschäftigen, von essentieller Bedeutung. Neben den stöchiometrischen Verfahren, die naturgemäß am weitesten entwickelt wurden, bieten die katalytischen Varianten der asymmetrischen Synthese den prinzipiellen Vorteil, dass der Einsatz einer geringen Menge an enantiomerenreiner Substanz zu einer großen Ausbeute an optisch aktiven Verbindungen führen kann.

Die erste industriell genutzte enantioselektive Synthese ist die L-DOPA-Produktion der Firma Monsanto. Hierbei handelt es sich um eine katalytische Hydrierung bei Raumtemperatur mit Enantioselektivitäten von über 95 % (Abbildung 1.7).¹² Der bisherige Höhepunkt der enantioselektiven Katalyse zur Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen wurde mit der Vergabe des Nobelpreises 2001 an *William S. Knowles*, *Ryoji Noyori* und *K. Barry Sharpless* für ihre Arbeiten auf den Gebieten der asymmetrischen, katalytischen Hydrierungen und Oxidation erreicht.¹³

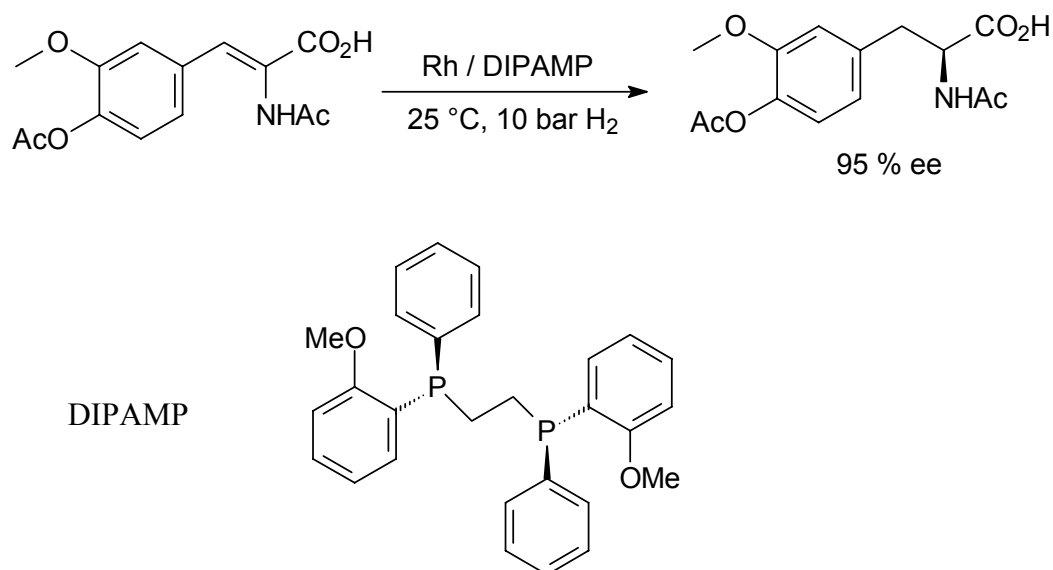


Abbildung 1.7: Monsanto-Prozeß zur Herstellung eines Intermediats der L-DOPA-Synthese¹²

Vor diesem Hintergrund galt es, die aus der Umsetzung von **1a-d** mit *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid erhaltenen chiralen Guanidine mittels literaturbekanntem asymmetrischen Synthesen wie Michael-Addition¹⁴ und Henry-Reaktion¹⁵ auf ihre Eignung zur chiralen Induktion zu testen. Neben dem Einsatz der reinen Guanidine sollten neue Zink-Guanidinat-Katalysatoren¹⁶ sowohl für stöchiometrische als auch für katalytische enantio-selektive C-C-Verknüpfungen entwickelt werden. Die Verwendung von Guanidinen als chirale Auxiliare ist in der Literatur beschrieben und wird im Kapitel 5.1 ausführlich erörtert. In Anlehnung an den Sonderforschungsbereich 436 „*Metallvermittelte Reaktionen nach dem Vorbild der Natur*“ wurde das Zink(II)kation als Übergangsmetall für den Aufbau chiraler Katalysatoren ausgewählt.¹⁷

Im Allgemeinen hat das Zn²⁺ eine große Bedeutung in biologischen Systemen, da es in ca. 300 Enzymen als Zentralmetallion vorkommt.¹⁸ Aufgrund der d¹⁰-Konfiguration des Zn²⁺-Kations liegt in den Zinkkomplexen keine Ligandenfeldstabilisierung vor. Dies spiegelt sich in einer variablen Koordinationschemie (vier- bis siebenfach) wider. In Enzymen herrscht bevorzugt eine tetraedrische Koordination vor.¹⁹ Die Koordinationszahl bzw. -geometrie ist ausschließlich von der Größe und Ladung der Liganden abhängig.²⁰ Weiterhin ist Zn²⁺ im Grenzbereich zwischen harten (Mg²⁺, Ca²⁺) und weichen (Ag⁺, Pd²⁺) Metallkationen anzusiedeln und als Ligandenakzeptor in der Lage N, O und S in ähnlicher Weise zu koordinieren.¹⁶ Die Flexibilität in der Koordinationsgeometrie macht einen leichten Ligandenwechsel möglich und ist für katalytische Prozesse von Bedeutung.

2 Darstellung der chiralen Prolinderivate

2.1 Überblick

Die Klasse der chiralen 1,2-Diamine lässt sich im Wesentlichen in drei Familien unterteilen:

- Liganden von Lewis-Säuren bzw. allgemeiner 1,2-Diaminen, die elektronenziehende Substituenten enthalten (**A**);
- Salen-artige Liganden, Kondensationsprodukte aus aromatischen Aldehyden und 1,2-Diaminen (**B**);
- andere einfachere 1,2-Diamine (**C**) (Abbildung 2.1).²¹

Diese chiralen Verbindungen werden zunehmend in unterschiedlichsten asymmetrischen Reaktionen eingesetzt.

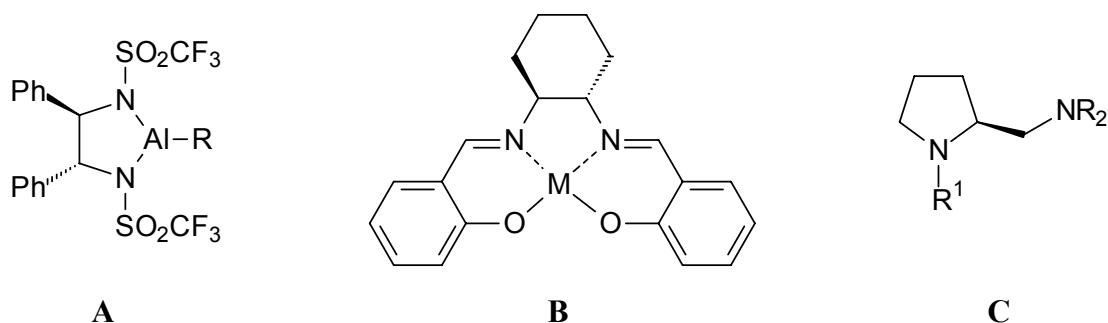


Abbildung 2.1: Chirale 1,2-Diamine

Enantiomerenreine chirale 1,2-Diamine aus der Reihe der (*S*)-(N,N-dialkylaminomethyl)pyrrolidine (**C**, **1a-c**) und verwandte Derivate werden bevorzugt in der asymmetrischen Synthese als chirale Auxiliare, Liganden und Basen verwendet. (*S*)-2-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin (**1a**) ist ein von (*S*)-Prolin abgeleitetes chirales 1,2-Diamin, das erfolgreich in einer Vielzahl von Reaktionen als chiraler Ligand in der enantioselektiven Synthese eingesetzt wurde.²²

In den letzten Jahren hat der Einsatz von chiralen Lithiumamidbasen, die von **1a-c** abgeleitet sind, zur enantioselektiven Deprotonierung von Ketonen und Epoxiden viel Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Mehrere Übersichtsartikel sind bereits zu diesem Thema veröffentlicht.^{21,23} Asami und Mitarbeiter konnten beispielsweise zeigen, dass die enantio-

selektive Öffnung von Cyclohexenoxid mit dem Lithiumamid **4a** zu (*S*)-2-Cyclohexen-1-ol mit 92 % Enantiomerenüberschuss (ee) führt.²⁴ Ähnliche Ergebnisse wurden von der Arbeitsgruppe um Ahlberg erzielt und mit Hilfe von detaillierten DFT-Rechnungen untermauert.^{6a,25} In neueren Arbeiten auf dem Gebiet der katalytischen enantioselektiven Deprotonierung von meso-Epoxiden und Ketonen berichteten Asami et al., Koga et al. sowie Alexakis et al. über den zusätzlichen stöchiometrischen Einsatz von nichtchiralen Basen zu der katalytischen Menge an chiraler Lithiumamidbase.²⁶

Weitere Anwendungen chiraler 1,2-Diaminderivate, die sich aus der (*S*)-(N,N-dialkylaminomethyl)pyrrolidin-Reihe ableiten, findet man für die Bereiche der enantioselektiven Alkylierung von Aldehyden²⁷, der enantioselektiven Aldol²⁸- und Michael-Reaktion²⁹ sowie zur Darstellung von chiralen Phosphoramiden, die als Liganden für Metallkatalysatoren in der asymmetrischen Synthese fungieren.³⁰

Ende der siebziger Jahre berichteten Seebach et al. und Enders et al. über die Darstellung von (*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin (**1d**), das als Zwischenstufe in der Synthese der wesentlich bekannteren chiralen Auxiliare SAMP bzw. RAMP auftritt.^{8b,8c} In fortgeführten Arbeiten konnten Enders und Mitarbeiter zeigen, dass unter Verwendung des chiralen Auxiliars **1d** bei der Alkylierung und Silylierung von 1-Aminoallylalkalimetallverbindungen bei hoher 3-Regioselektivität gute bis sehr gute Enantiomereausbeuten erreicht werden (Abbildung 2.2).^{7a-c}

R: Alkyl
 R': Aryl, Alkyl
 R'': Alkyl
 M: Li, K

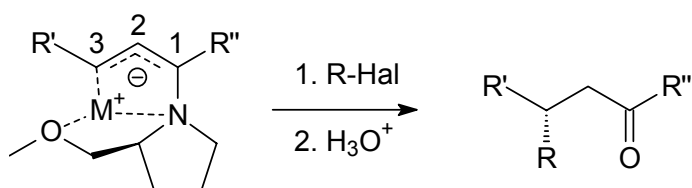


Abbildung 2.2: 1-Aminoallyl-Metallverbindungen

In einer weiteren Anwendung von **1d** untersuchten Risch und Esser die Aminoalkylierung von (*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-Enaminen mit Iminiumtetrachloroaluminaten und erhielten optisch aktive Mannich-Basen mit ansprechend hohen Enantioselectivitäten (Abbildung 2.3).³¹

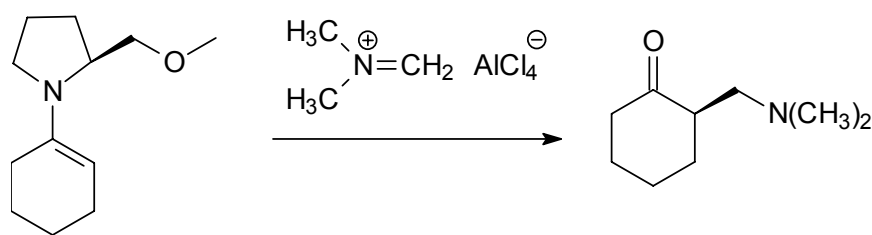


Abbildung 2.3: Chirale Mannich-Basen

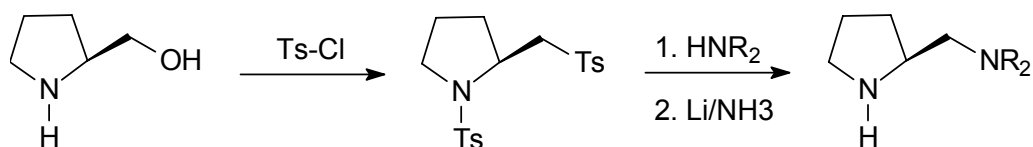
In den letzten Jahren hat sich der Einsatz von (*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin (**1d**) und seinem *R*-Enantiomer als chirales Auxiliar und Medium in der stöchiometrischen asymmetrischen Synthese über einen großen Anwendungsbereich bewährt.³² Ähnlich der chiralen Diamine **1a-c** ist die hohe Stereoselektivität von **1d** auf die Rigidität des Fünfrings und die Fähigkeit, Metalle zu koordinieren, zurückzuführen.

Die Darstellung von vicinalen chiralen Diaminen erfolgt zunehmend mittels diastereo- und enantioselektiver Methoden, wobei sich die Synthesekonzepte aber grundsätzlich unterscheiden. Neben den Methoden, in denen zwei Stickstoffatome gleichzeitig in das Kohlenstoffgerüst eingebaut wurden, findet man Synthesen, die bereits eine bzw. beide Stickstoffatome in der Ausgangsverbindung enthalten, und die Synthesen, bei denen eine C1-C2-Bindungsknüpfung von zwei stickstoffhaltigen Verbindungen erfolgt.²¹

Obwohl mehrere Methoden zur Darstellung der chiralen 1,2-Diamine **1a-c**, ausgehend von *L*-Prolin, bekannt sind, wurde die Variante nach der Vorschrift von Amedjkouh et al. verwendet (Kapitel 2.2), da die Autoren nach Überprüfung der Stereochemie an C2 ausschließlich das (*S*)-Enantiomer nachweisen konnten.⁸

Schon 1978 berichteten Asami und Mitarbeiter, dass nach Bildung des N1-geschützten *L*-Prolin-Säureamids und anschließender Reduktion vicinale Diamine entstehen. Als Nachteile dieser Synthesvariante sind das Auftreten einer teilweisen Racemisierung während der Säureamidbildung und die vielen Reaktionsschritte anzusehen.³³

Leonard und Hendrie entwickelten eine hiermit verwandte stereokontrollierte Synthese zur Bildung von **1a-c**, ausgehend von *L*-Prolinol, und erreichten hohe Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse. Der Startschritt dieser Variante ist eine Bistosylierung von *L*-Prolinol unter gleichzeitiger Einführung einer N1-Schutzgruppe und der Bildung einer guten O-Tosyl-Abgangsgruppe. Die Substitution der O-Tosyl-Gruppe mittels Aminen und anschließender Entfernung der *N*-Tosyl-Schutzgruppe führte zu den entsprechenden vicinalen chiralen Diaminen (Abbildung 2.4).³⁴



Ts = $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$, HNR_2 = Pyrrolidin, Morpholin, Piperidin

Abbildung 2.4: Darstellung von vicinalen Diaminen nach Leonard und Hendrie

In neueren Arbeiten beschrieben O'Brien et al. die Herstellung von 1,2-Diaminen mit einem Pyrrolidinring in einer Eintopfreaktion ausgehend von (*R*)-Styrenoxid bzw. von (*R*)- oder (*S*)-Phenylglycinol-Derivaten.³⁵ Hierbei bildete das (*R*)-Styrenoxid mit den entsprechenden Aminen unter Öffnung des Epoxidrings und nachfolgender intramolekularer Substitution einen Aziridiniumring, der unter anschließender Öffnung mittels Aminen in sehr guten Ausbeuten und hohen ee-Werten zu den vicinalen Diaminen führte (Abbildung 2.5). Die (*R*)- und (*S*)-Phenylglycinol-Derivate reagieren ebenfalls unter Bildung eines Aziridiniumrings mit darauf folgender Öffnung durch Amine zu chiralen 1,2-Diaminen. Weiterhin gelang die Darstellung von (*R*)-2-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin (**1a**) ausgehend von *N*-Boc-Pyrrolidinen und Spartein als chirales Auxiliar mit Enantioselektivitäten bis zu 85 %.³⁶

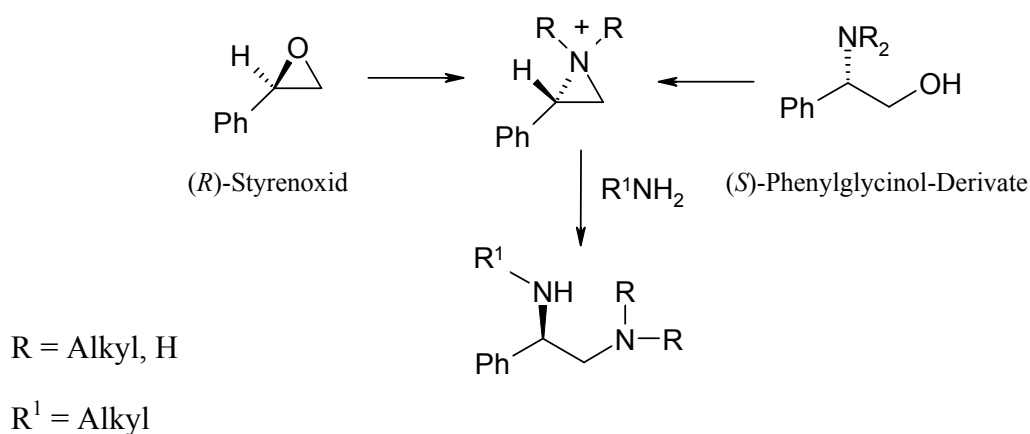


Abbildung 2.5: 1,2-Diaminsynthese nach O'Brien

2.2 Darstellung von (*S*)-(N,N-dialkyl-aminomethyl)pyrrolidinen⁸

Wie bereits erwähnt, wurde die Synthese nach Amedjkouh et al.⁸ zur Darstellung der chiralen 1,2-Diamine **1a-c** ausgewählt, da keine Racemisierung während der Durchführung auftritt. Weitere Vorteile der Dreistufensynthese sind die einfache synthetische Handhabung und die kommerziell in größeren Mengen erhältliche und sehr preiswerte chirale Ausgangssubstanz 5-Oxo-(*S*)-prolin. Das Konzept dieser Synthese beruht auf der Überführung von 5-Oxo-(*S*)-prolin in eine starre Zwischenstufe, die während der Säureamidbildung keine Racemisierung zulässt. Die Wahl, 5-Oxo-(*S*)-prolin anstatt (*S*)-Prolin als Startmaterial einzusetzen, liegt darin begründet, dass alle Zwischenstufen als Feststoffe anfallen und somit die Aufarbeitung keine Probleme bereitet. Nach Ansatzvergrößerung und Optimierung der einzelnen Syntheseschritte konnten Ausbeuten bis zu 90 % erreicht werden.

Im ersten Schritt wurde 5-Oxo-(*S*)-prolin in Toluol mit wasserfreiem Choral in Anwesenheit katalytischer Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure (*p*-TSA) in das chirale Oxazolidinonderivat **2** überführt (Abbildung 2.6). Das an der Luft stabile chirale Zwischenprodukt **2** lag nach einfacher Aufarbeitung in NMR-Reinheit (95 %) und mit Ausbeuten bis zu 80 % vor. Ein Vergleich mit NMR-Daten aus der Literatur bestätigte die Bildung von **2**.³⁷

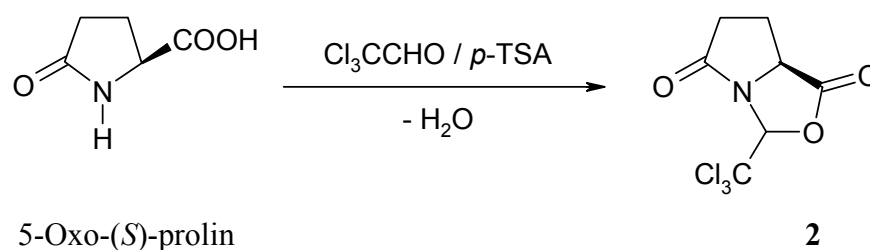


Abbildung 2.6: Erster Syntheseschritt zur Herstellung von **1a-c**

Das optisch aktive Oxazolidinonderivat **2** besitzt eine sehr hohe Reaktivität in Acetonitril und führt nach Zugabe einesamins unter nucleophiler Ringöffnung mit gleichzeitiger Entschützung der N1-Aminfunktion zu den enantiomerenreinen chiralen Diamiden **3**. Nach dem die Deblockierung von N1 ein Mol Amin in Anspruch nimmt, empfiehlt es sich mindestens 2 Mol Amin einzusetzen, um eine quantitative Umsetzung zu erhalten. Der zusätzliche Verbrauch von einem Mol Amin kann durch die Bildung von *N*-Formylaminen nachgewiesen werden.

Die Zugabe von 3 Mol Amin (Pyrrolidin, Morpholin, Piperidin) zu einer Suspension aus **2** in Acetonitril lieferte nach kurzem Rühren bei 40 °C die gewünschten chiralen (5*S*)-(N,N-Dialkyl-1-carbonyl)pyrrolidin-2-one (**3**). Nach Entfernung des Lösungsmittels und anschließendem Übersichten des öligen Rohprodukts mit Ethylacetat fielen die Diamide **3a** und **3b** (Abbildung 2.7) in sehr guten Ausbeuten (>95 %) und in hoher Reinheit an. Da die Kristallisation von **3c** sehr viel Zeit (mehrere Wochen) in Anspruch nahm, wurde das Rohprodukt ohne Reinigung in der dritten Stufe eingesetzt. Die Bildung der chiralen Diamide **3** konnte wiederum durch einen Vergleich mit Literaturdaten bestätigt werden.

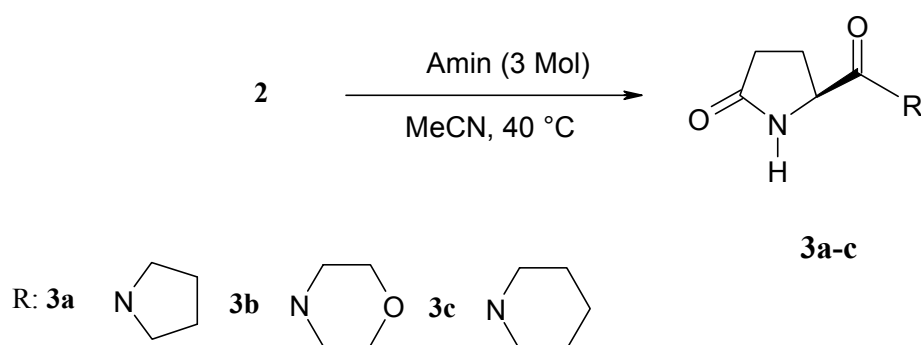
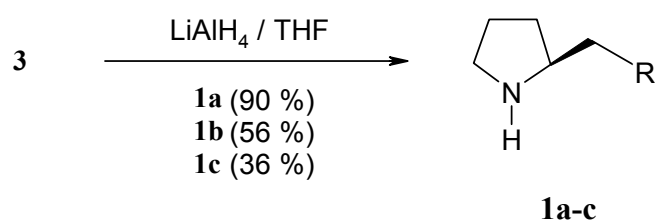


Abbildung 2.7: Umsetzung von **2** zu (5*S*)-(N,N-Dialkyl-1-carbonyl)pyrrolidin-2-onen **3a-c**

Die enantiomerenreinen Diamide **3a-c** konnten durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in die entsprechenden vicinalen Diamine **1a-c** überführt werden (Abbildung 2.8). Nach wässriger Aufarbeitung und Destillation fielen **1a-c** als farblose, aminartig riechende Flüssigkeiten in guten bis sehr guten Ausbeuten (**1a** ca. 90 %) an. **1a-c** erwiesen sich als sehr stabil und zeigten nach Aufbewahrung im Kühlschrank (4 °C) in geschlossenen Gefäßen über einen längeren Zeitraum keine Veränderungen in den ¹H-NMR-Spektren, wobei elementaranalytische Untersuchungen nicht durchgeführt werden konnten, da während der Einwaage von **1a-c** eine Zunahme der Masse zu erkennen war. Die vicinalen Diamine **1a-c** sind somit als hygroskopisch einzustufen. Die spektroskopischen Daten und die optischen Drehwerte entsprachen den Literaturdaten.^{8,36}



R: s. Abbildung 2.7

Abbildung 2.8: Herstellung der chiralen 1,2-Diamine **1a-c**

2.3 Darstellung von (*S*)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin (**1d**)

(*S*)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin (**1d**) wurde nach dem literaturbekannten Vierstufenverfahren aus (*S*)-Prolin gewonnen.⁷ Hierbei erfolgte zuerst die Reduktion der Carboxylgruppe mittels Lithiumaluminiumhydrid zum (*S*)-Prolinol (**1e**). Danach wurde die Aminfunktion von **1e** durch Formylierung mit Ameisensäuremethylester zu **1f** geschützt und mit Methyljodid eine O-Methylierung zu **1g** durchgeführt. Nach Abspaltung der Formylschutzgruppe resultierte **1d** (Abbildung 2.9) in mäßigen Ausbeuten (ca. 30 %). Eine Steigerung der Rohausbeute durch Verwendung eines Perforators zur Extraktion des stark wasserlöslichen Produktes **1d** konnte nicht realisiert werden. Nach Destillation fiel ein farbloses, aminartig riechendes Öl an, das im Kühlschrank (4 °C) über mehrere Wochen in geschlossenen Gefäßen unverändert aufbewahrt werden konnte. Die Bildung von **1d** konnte durch einen Vergleich der spektroskopischen Daten mit den Literaturdaten bestätigt werden.

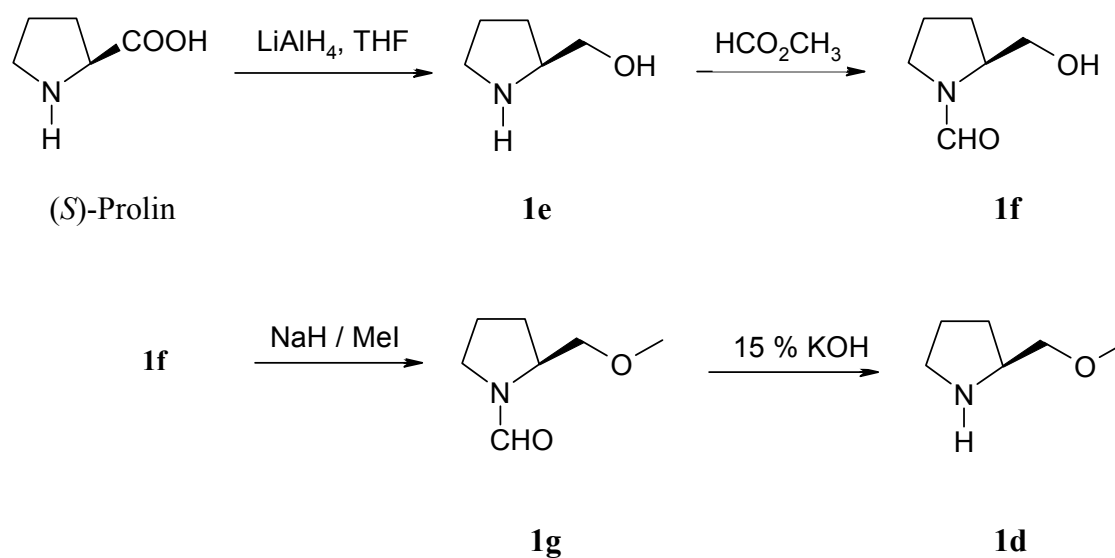


Abbildung 2.9: Darstellung des chiralen Amins **1d** aus (*S*)-Prolin

3 Chirale Lithiumcarbamate

3.1 Überblick

Carbamate finden eine breite Anwendung in der organischen Chemie. Ihr Einsatzgebiet erstreckt sich von der Verwendung als Schutzgruppe³⁸ bis zum synthetischen Intermediat in einer Vielzahl von Anwendungen³⁹. In zunehmendem Maße werden Carbamate in der Agrarchemie als Fungizide oder Herbizide (Carbaryl[®], Propoxur[®]) eingesetzt. Ebenfalls findet man Carbamate in der pharmazeutischen Industrie als Intermediate in Wirkstoffen oder im Polymerbereich in der Polyurethansynthese.⁴⁰ In einem anderen Forschungsschwerpunkt wird die Carboxylierungs- bzw. Decarboxylierungsreaktion im Biotinsystem an Modellverbindungen untersucht.⁴¹ Carbamate treten dort als Zwischenprodukte bei der CO₂-Transferreaktion auf CH-acide Substrate auf.⁴²

Die Carbamoyl-Gruppe als Schutzgruppe spielt v.a. eine bedeutende Rolle in der „Directed Ortho Metallation“ (DOM).⁴³ Das eingesetzte aromatische Amin **6a** wird dabei mit *n*-BuLi in das Lithiumamid **6b** überführt, das mit CO₂ zum Lithiumcarbamat **6c** umgesetzt wird. Eine weitere Lithiierung findet spezifisch an der α -Position des aromatischen Rings statt. Das entstandene α -Lithioderivat **6d** wird mit einem Elektrophil zur Reaktion gebracht.

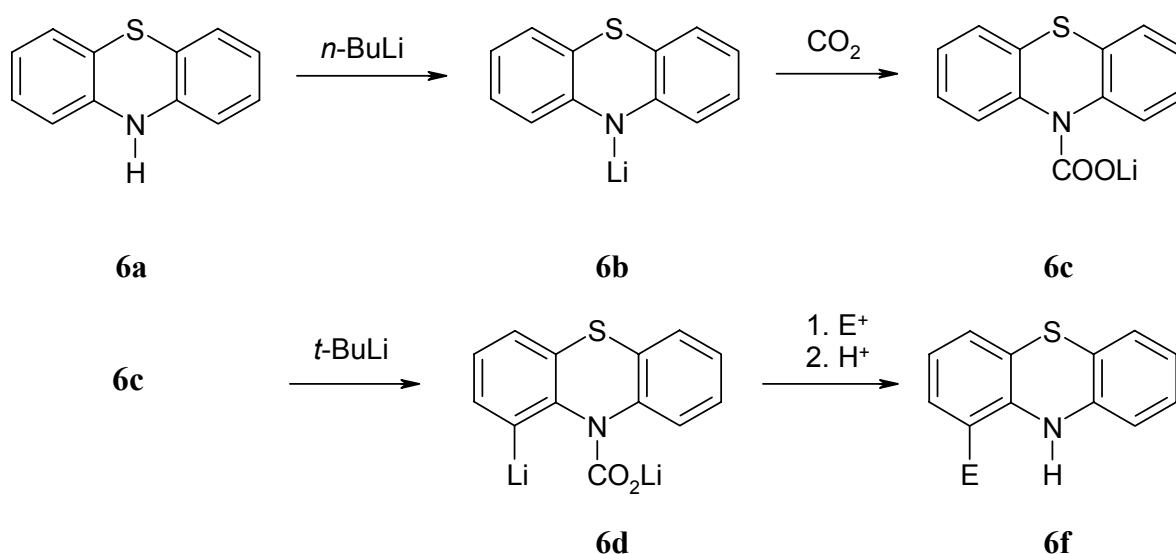


Abbildung 3.1: „Directed Ortho Metallation“ am Beispiel von Phenothiazin (**6f**) nach Katritzky¹⁰

Nach Ansäuern und Decarboxylierung resultiert das α -substituierte Produkt **6f**. Im Verlauf der Reaktion verhindert das CO_2 nicht nur die Substitution am N-Atom, sondern wirkt auch dirigierend, vermutlich durch Chelatbildung mit *t*-BuLi (Abbildung 3.1). Eine theoretische Studie zur Klärung der Regioselektivität und dem Mechanismus der Zweit-Lithiierung aromatischer Carbamate liegt ebenfalls vor.¹¹

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, besteht ein großes Interesse an der Simulation der enzymatischen CO_2 -Fixierung bzw. der Entwicklung neuer CO_2 -Überträger für die Carboxylierung von CH-aciden Verbindungen nach dem Vorbild der biochemischen CO_2 -Transformation am Biotinenzym. Vom Standpunkt der Synthesechemie gibt es wenige effiziente katalytische Methoden zur C-C-Verknüpfung von CO_2 . Über den Ablauf der CO_2 -Transferreaktion auf das organische Substrat und über die Rolle der Metalle im CO_2 -Übertragungsprozess liegen einige wenige Arbeiten vor.⁴⁴

Die Darstellung von *N*-Carbamaten bzw. Carbaminsäureestern ist in der Literatur bereits in einigen Übersichtsartikeln beschrieben.⁴⁵ Die klassischen Methoden zur Herstellung von *N*-Carbamaten beinhalten sehr drastische Reaktionsbedingungen, die Verwendung von toxischen Substanzen (Phosgen, Isocyanate) und benötigen mehrere Reaktionsschritte.^{39,46}

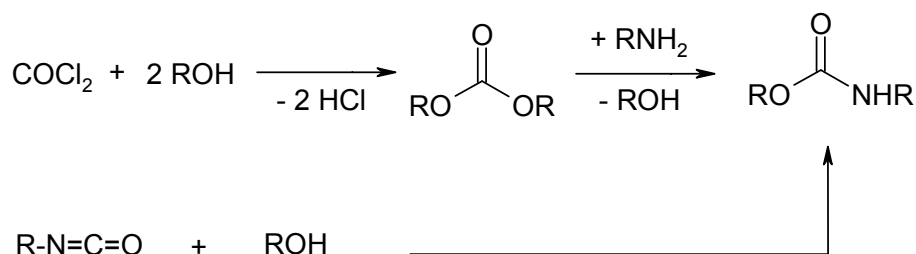
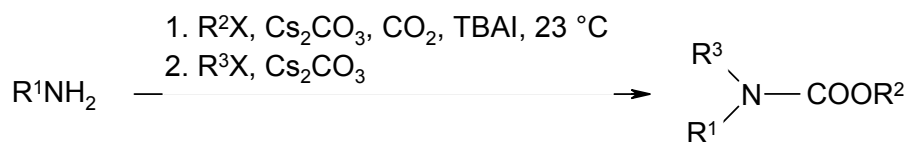


Abbildung 3.2: Klassische Darstellung von *N*-Carbaminsäureestern

Eine alternative Methode zur Darstellung von *N*-Alkylcarbamatn unter Vermeidung des Gebrauchs von Säurechloriden oder Isocyanaten wurde von Jung et al. entwickelt.⁴⁷ Durch Umsetzung von aliphatischen bzw. aromatischen Aminen mit Halogenalkanen und CO_2 in Anwesenheit von Cs_2CO_3 und TBAI (Tetrabutylammoniumiodid) erhält man einen Zugang zu einer Vielzahl von *N*-Alkylcarbamatn (Abbildung 3.3, s. Schritte 1, 2).



R^1 = Phenyl-derivate, R^2 , R^3 : Methyl, Benzyl

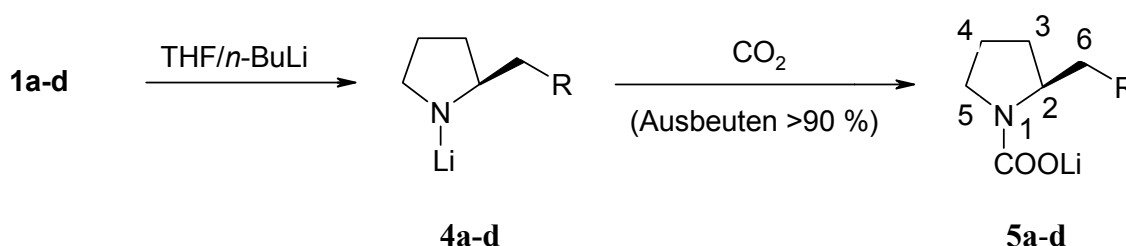
Abbildung 3.3: Darstellung von *N*-Alkylcarbamaten nach Jung et al.

In einem weiteren, neueren Verfahren wurden Carbamate auf elektrochemischem Wege unter sehr milden und sicheren Bedingungen, ausgehend von Aminen und CO_2 ohne weitere Zusätze von Basen oder Katalysatoren, erzeugt.⁴⁸

3.2 Darstellung von chiralen Lithiumcarbamaten

Mit dem Ziel, eine einfache Synthese zur Darstellung von chiralen Lithiumcarbamaten **5a-d** zu finden, ist die Methode zur Darstellung von Carbamaten nach Katritzky et al.¹⁰ angewendet und experimentell verfeinert worden (Abbildung 3.4).

Hierbei wurden die synthetisierten chiralen Amine **1a-d** in THF gelöst, stöchiometrisch bei $-40 \text{ }^\circ\text{C}$ mit *n*-BuLi deprotoniert und anschließend mit gasförmigen CO_2 (Einleiten in die Reaktionslösung) versetzt. Zur Einstellung thermodynamischer Gleichgewichte wurde die Lösung noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels fiel ein weißes Produkt an, welches in deuterierten Lösungsmitteln (THF, DMSO) schwer löslich war und sich so den NMR-spektroskopischen Untersuchungen entzog.



$\text{R} = \mathbf{5a}$: Pyrrolidinyl, $\mathbf{5b}$: Morpholinyl, $\mathbf{5c}$: Piperidinyl, $\mathbf{5d}$: Methoxy

Abbildung 3.4: Darstellung der chiralen Lithiumcarbamate **5a-d**

Deshalb erfolgten die Umsetzungen in deuteriertem Lösungsmittel im NMR-Maßstab (20 bis 70 mg/ml) und ohne weitere Aufarbeitung, um eine strukturanalytische Charakterisierung der Lithiumcarbamate **5a-d** mittels NMR-Spektroskopie durchführen zu können. Ein weiterer Vorteil dieser geringen Ansatzgrößen war der mögliche Einsatz von ^{13}C -angereichertem CO_2 und ^6Li angereichertem $n\text{-Bu}^6\text{Li}$, da diese angereicherten Nuklide für bestimmte NMR-Experimente eine tragende Rolle spielten. Näheres zur Darstellung ist dem experimentellen Teil zu entnehmen (Kapitel 7.2).

In weiteren Versuchen wurde LiH als Base eingesetzt. Die Darstellung der Lithiumcarbamate **5a-d** für die kryoskopische Untersuchung erfolgte mittels der in Kapitel 7.13 beschriebenen Methode: Die Amine **1a-d** wurden mit einem Äquivalent LiH bei 50 °C in THF einen Tag behandelt und danach CO_2 durch die Reaktionslösung geleitet. Nach Aufarbeitung resultierte ein weißes Produkt in sehr guten Ausbeuten (>90 %).

Durch den Einsatz von LiH vereinfachten sich die NMR-Spektren, da störende Hexan- und Butansignale vom $n\text{-BuLi}$ im aliphatischen Bereich nicht vorhanden waren. Bei allen NMR-Experimenten wurde aber $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ zur Deprotonierung der chiralen Diamine **1a-d** eingesetzt. Die Verwendung von ^6LiD als Base erwies sich für die ^1H - ^6Li -HOESY-Experimente als ungeeignet.

3.3 Kryoskopische Untersuchungen

3.3.1 Aggregation von Organolithiumverbindungen

Die Aggregation ist ein bedeutendes Merkmal für lithiumorganische Verbindungen. Häufig unterscheidet sich die Struktur bzw. das Assoziationsverhalten in Lösung und im Feststoff. Das Reaktionsverhalten in Lösung variiert mit der Struktur, so dass entsprechende Kenntnisse über die Struktureinheit für die Synthesepaltung wichtig sind. Durch den starken ionischen Charakter der Li-X-Bindung ($\text{X} = \text{C}, \text{N}, \text{O}$)⁴⁹ und der Dipol-Dipol-Wechselwirkung kommt es zur Bildung von höheren Aggregaten, die in Lösung häufig in einem sich schnell einstellenden Gleichgewicht stehen. Sterisch anspruchsvolle Substituenten an der X-Gruppe bzw. Chelatbildner wie TMEDA oder Lewis-basische Lösungsmittel (THF) können die Bildung von höheren Aggregaten einschränken. n -Butyllithium liegt in THF als Dimer-Tetramer-Gleichgewicht vor. Bei Zusatz von Cyclohexan oder Benzol erhält man ein Hexamer^{50,51}, jedoch in Diethylether wiederum ein Tetramer.⁵² Lithiumorganische Verbin-

dungen liegen allgemein in heteroatomhaltigen Solvenzien (THF, Dioxan, Diethylether, Pyridin) weniger stark aggregiert vor als in Kohlenwasserstoffen (Benzol, Cyclohexan, *n*-Heptan).

Neben den elektronischen Effekten und sterisch anspruchsvollen Resten beeinflussen Temperatur und Konzentration die Ausbildung von Aggregaten erheblich. Im Allgemeinen nimmt bei sinkender Temperatur und steigender Konzentration die Bildung von höheren Aggregaten zu.^{52,53}

Die klassische Methode zur Bestimmung des Aggregationsgrades in Lösung ist die Molmassenbestimmung. Diese wird in unterschiedlichen Varianten (Kryoskopie⁵⁴, Ebullioskopie⁵⁵, Dampfdruckosmometrie^{52a,56}, Differentialdampfdruckbarometrie^{55,57}) durchgeführt. Die NMR-Spektroskopie stellt eine weitere Methode zur Bestimmung der Aggregate in Lösung dar.

Informationen über die Aggregation in der Gasphase werden über quantenmechanische Berechnungen erhalten. Hinweise über die Aggregation in der Festphase lassen sich mittels Röntgenkristallstrukturanalyse ermitteln. Im folgenden Abschnitt sind einige grundlegende Arbeiten über die Strukturen und Aggregationen von lithiumorganischen Verbindungen aufgelistet:

- a) Kryoskopische Messungen⁵⁴
- b) NMR-Studien, Arbeiten von Günther, Seebach, Bauer usw.⁵⁸
- c) Röntgenkristallographische Studien, Arbeiten von Seebach, von Schleyer und Mulvay⁵⁹
- d) theoretische Arbeiten aus den Arbeitsgruppen um von Schleyer und Anders.^{11,60}

Der Schlüsselbaustein in der Bildung von Aggregaten ist ein planarer Vierring, der sich durch Kombination in höhere Aggregate überführen lässt. Neben einem kubischen Tetramer lassen sich aus dem planaren Vierring eine Leiter, ein zyklisches Trimer und eine Vielzahl von anderen Aggregaten konstruieren (Abbildung 3.5).

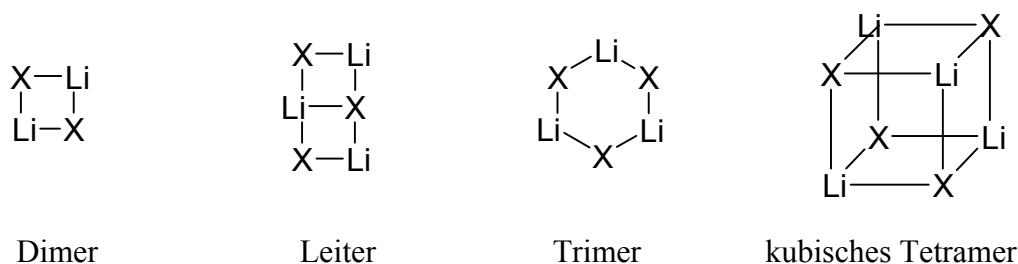


Abbildung 3.5: Darstellung ausgewählter Aggregate (X = C, N, O)

Das Lithium liegt allgemein tetrakoordiniert vor. Die freien Koordinationsstellen werden durch Solvensmoleküle, über eine Wechselwirkung der freien Elektronenpaare mit dem Lithium, besetzt. Monomere sind in der lithiumorganischen Chemie sehr selten und können durch Zusatz von Kronenether oder starken Lewisbasen (TMEDA, PMDTA) erzeugt werden.⁶¹

Das Aggregationsverhalten von Lithiumamiden wurde ebenfalls ausgiebig untersucht. Die Herstellung erfolgt auf sehr einfachem Wege durch Deprotonierung eines Amins mit einer Lithiumbase (*n*-BuLi, LDA). Im Vergleich zu Alkyllithiumverbindungen sind Lithiumamide basischer und besitzen zuweilen eine geringere Nucleophilie.⁶² Somit werden Amide bevorzugt für Deprotonierungs- oder Halogen/Metallaustauschreaktionen eingesetzt. Im Allgemeinen liegen Lithiumamide als Dimere in Form einer Leiter oder eines Vierings vor.^{59d,63} Die Strukturvielfalt der Aggregate reicht von Monomer-^{63e,631,630,64} über Tetramer-⁶³⁰ bis zu Hexamerstrukturen.⁶⁵

3.3.2 Grundlagen der Kryoskopie

Die Kryoskopie wird zur Molmassenbestimmung einer gelösten Substanz durch Messung der Gefrierpunktserniedrigung eingesetzt. Der Gefrierpunkt T_0 eines reinen Lösungsmittels ist durch den Schnittpunkt der Dampfdruckkurven der flüssigen und der festen Phase des Lösungsmittels gegeben. Da die Dampfdruckkurve einer Lösung unterhalb der Dampfdruckkurve des reinen Lösungsmittels verläuft, liegt der Gefrierpunkt T der Lösung etwas tiefer. Die Differenz der beiden Gefrierpunkte $\Delta T = T_0 - T$ bezeichnet man als Gefrierpunktserniedrigung.

Der Vorteil der Kryoskopie ist die Verwendung von THF als Lösungsmittel und der Einsatz bei tiefen Temperaturen, da THF das wichtigste Lösungsmittel der lithiumorganischen Chemie ist und keine Gefahr der Zersetzung der Lithiumorganyle bzw. Reaktion mit dem Lösungsmittel während der Aggregationsmessungen besteht.

Die angewendete Methode zur Bestimmung des Gefrierpunktes geht auf Moulin⁶⁶ zurück. Durch Extrapolation der nach Aufheben der Unterkühlung erhaltenen Abkühlkurve III-IV des Fest-Flüssig-Gemisches auf die Abkühlkurve I-II erhält man den Gefrierpunkt (Abbildung 3.6). Eine zweite Variante zur Bestimmung des Gefrierpunktes ergibt sich aus der Analyse der Auftaukurve. Diese Methode ist bei Molalitäten $< 0,1$ mol/kg einsetzbar.^{54a}

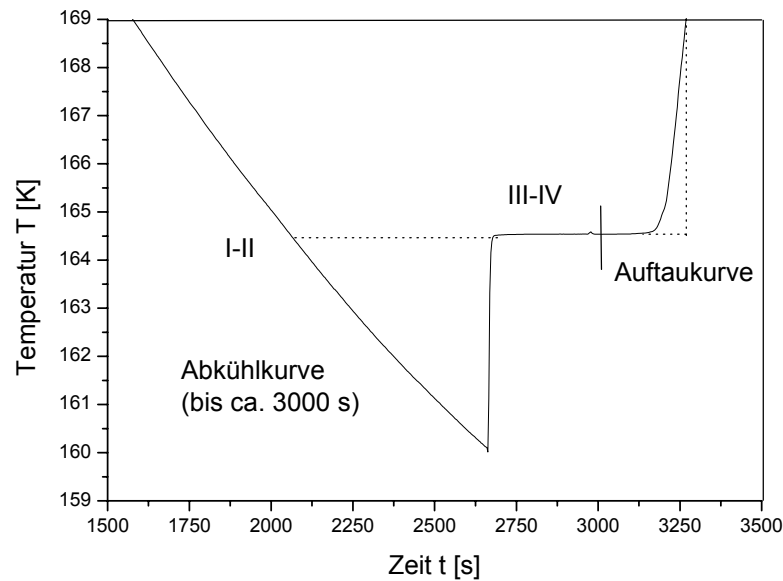


Abbildung 3.6: Darstellung eines Temperaturverlaufs einer kryoskopischen Messung (Abkühl- und Auftaukurve)

Die Ermittlung der Geradengleichung für die Abkühl- und Auftaukurven erfolgte mittels linearer Regression. Aus dem Schnittpunkt der Regressionsgeraden resultiert der Gefrierpunkt der Lösung. Die Messung des reinen Tetrahydrofurans und der Lösung erfolgten unter identischen Bedingungen, um systematische Fehler zu eliminieren. Als Maß für die Streuung der ermittelten Aggregationswerte wurde die Standardabweichung bestimmt.

Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Gefrierpunktserniedrigung ΔT und der faktischen Konzentration c_{exp} für Lösungen mit einer Konzentration von 50 bis 400 mmol/kg, wobei die Steigung der kryoskopische Konstante E_k des eingesetzten Lösungsmittels entspricht (Gleichung 1).

Gleichung 1:
$$\Delta T = E_k \cdot c_{\text{exp}}$$

c_{exp} – in der Lösung faktisch vorliegende Konzentration der gelösten Substanz in mol/kg

E_k – kryoskopische Konstante des eingesetzten Lösungsmittels in K·kg/mol

Die E_k für THF wurde von Seebach et al.^{54a} ermittelt: $E_k(\text{THF}) = 1,874 \text{ K} \cdot \text{kg/mol}$

Somit ergibt sich für den Aggregationsgrad n folgende Formel:

$$n = \frac{c_{\text{nom}}}{c_{\text{exp}}} = \frac{c_{\text{nom}} \cdot E_k}{\Delta T}$$

c_{nom} = Konzentration der Lösung bezogen auf das Monomer in mol/kg (nominale Konzentration).

Vorab ist auf einige Probleme bei der Auswertung nach dieser Kryoskopievariante hinzuweisen. Die exakten Molmassen zur Berechnung der nominalen Konzentration waren nicht zugänglich, da die THF-Koordination am Lithiumkation nicht aus der Röntgenstrukturanalyse oder ^1H -NMR-Spektroskopie abgeleitet werden konnte. Die Bestimmung des THF-Gehalts durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und anschließendem Auflösen der Probe in anderen deuterierten Lösungsmitteln (DMSO, Acetonitril, DMF) gestaltete sich als sehr schwierig, da sich einerseits die getrocknete Probe nicht mehr löste und andererseits die Frage offen steht, wie viel THF im Vakuum entfernt wurde. Weiterhin kam es im ^1H -Spektrum zu Überlagerungen der THF-Signale mit den aliphatischen Signalen der Proben. Die Ermittlung des THF-Gehalts war mit dieser Variante nicht möglich. Weiterhin lieferten die Kristallisationsversuche keine röntgenfähigen Kristalle. Bei den gemessenen Assoziationsgraden n liegen die Molmassen der „nackten“ bzw. nicht mit THF-Molekülen assoziierten Lithiumcarbamate **5a-d** zugrunde. Die zusätzliche Berücksichtigung von einem bzw. zwei THF-Molekülen zur Molmasse von **5a-d** führte zu Aggregationsgraden von $n < 0,5$.

3.3.3 Ergebnisse

Zur Überprüfung der Funktionsfähigkeit der Apparatur und der Genauigkeit der resultierenden Messergebnisse wurde eine Messserie mit einer Substanz mit bekanntem Aggregationsgrad in THF durchgeführt. Die Wahl fiel auf Methyllithium, da ein einheitlicher Aggregationsgrad von $n = 4$ (Tetramer)^{59h,67} vorliegt und es sich in einer vorangegangenen Promotionsarbeit als Testsubstanz bewährt hatte.^{52b} Die Messung ergab einen Aggregationsgrad von $n = 4,02$.

Es folgt die Zusammenfassung der kryoskopischen Untersuchungen der folgenden hier schematisch dargestellten Lithiumcarbamate **5a–d** (Abbildung 3.7).⁶⁸

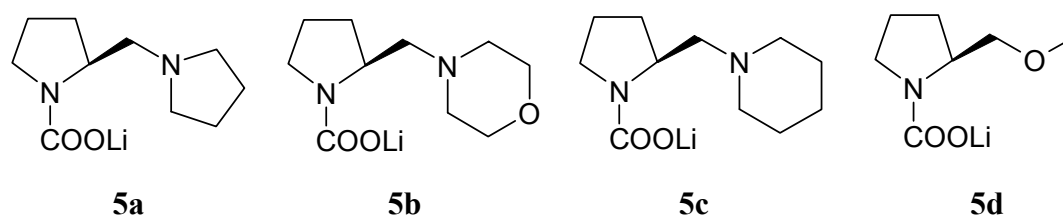


Abbildung 3.7: Chirale Lithiumcarbamate

Lithium-(*S*)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5a**)

Kryoskopische Messungen für chirale Carbamate sind bislang nicht bekannt. (*S*)-2-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin (**1a**) wurde mit einem Äquivalent LiH bei 50 °C zu **4a** umgesetzt und anschließend CO₂-Gas durch die Lösung geleitet. Nach Entfernung des Lösungsmittels fiel ein weißer Feststoff an, der in einer definierten Menge an THF gelöst wurde. Somit erfolgte die Massebestimmung auf indirektem Wege. Diese Einwaagemethode minimiert die Fehlermöglichkeiten bei der Präparation der zu untersuchenden Substanzen, da die Zersetzung der lithiierten Spezies zur Verfälschung der nominalen Masse und der darauf folgenden Messung führt. Die quantitative Bildung von **5a** konnte mittels NMR-Spektroskopie bestätigt werden. Der Aggregationsgrad für **5a** wurde mit drei unterschiedlichen Konzentrationen bestimmt. Die ermittelten Werte sind in der Tabelle 3.1 zusammengefasst.

Tabelle 3.1: Aggregationsgrade für Lithium-(*S*)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5a**)

C_{nom} [mmol/kg]	$n \pm \sigma$
62,434	$1,11 \pm 0,17$
86,215	$1,13 \pm 0,35$
107,283	$1,40 \pm 0,11$

Das Lithiumcarbamat **5a** lag in THF-Lösung bei –108 °C als Monomer vor, wobei eine Tendenz bei höheren Konzentrationen zum Dimer vorhanden war. Die Methylpyrrolidin-Gruppe als sterisch anspruchsvolle Seitenkette verhindert voraussichtlich die Bildung höherer Aggregate (Tetramere).

Zusätzlich sei erwähnt, dass der Arbeitskreis um Ahlberg mittels Tieftemperatur-NMR nachweisen konnte, dass die lithiierte Vorstufe **4a** in Gegenwart von **1a** oder TMEDA in Diethylether bzw. THF ein Dimer mit der Zusammensetzung $(4a)_2/1a$ (TMEDA) bildet (Abbildung 3.8). In THF-Lösung existiert ein Gleichgewicht zwischen einer THF-solvatisierten Dimerstruktur von **4a** und $(4a)_2/1a$, wobei das Gleichgewicht auf die Seite von $(4a)_2/1a$ verschoben ist. Mit Hilfe von DFT- und PM3-Berechnungen konnte das durch NMR-Spektroskopie beobachtete Gleichgewicht ebenfalls nachgewiesen und gleichzeitig die Bevorzugung einer Dimerenbildung gegenüber der Existenz eines Monomers aufgezeigt werden.⁶⁹

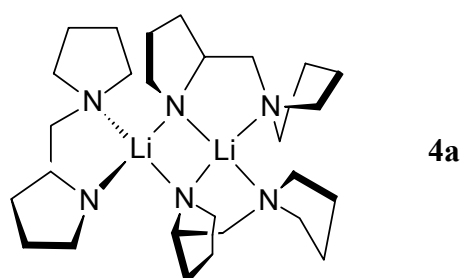


Abbildung 3.8: Struktur des Lithiumamiddimers **4a** mit **1a** solvatisiert⁶⁹

Lithium-(S)-2-(morpholin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5b**)

Analog zu **5a** lag das Lithiumcarbamat **5b** in THF als Monomer-Dimer-Gleichgewicht mit einem überwiegenden Monomeranteil vor (Tabelle 3.2), wie den Zahlen aus Tabelle 3.2 zu entnehmen ist. Bei $n = 1,46$ würden 54 % Monomer und 46 % Dimer vorliegen. Somit könnte das Dimer unter Einbeziehung der Fehlergrenze bis zu 62 % in THF-Lösung existieren.

Tabelle 3.2: Aggregationsgrade für Lithium-(S)-2-(morpholin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5b**)

C_{nom} [mmol/kg]	$n \pm \sigma$
165,846	$1,12 \pm 0,19$
149,062	$1,22 \pm 0,05$
132,349	$1,46 \pm 0,16$

Es sei darauf verwiesen, dass kryoskopische Untersuchungen von Lithiumcarbamaten, auch vom Typ **5b**, mit Morpholin als Zweitring, bisher nicht bekannt sind.

Lithium-(*S*)-2-(piperidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (5c**)**

Das Lithiumcarbamat **5c** lag in THF bei $-108\text{ }^{\circ}\text{C}$ als reines Monomer vor. Die Existenz eines Monomer-Dimer-Gleichgewicht konnte mit der Kryoskopie nicht nachgewiesen werden (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Aggregationsgrade für Lithium-(*S*)-2-(piperidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5c**)

C_{nom} [mmol/kg]	$n \pm \sigma$
63,140	$1,14 \pm 0,19$
118,646	$0,94 \pm 0,30$
139,440	$1,11 \pm 0,13$

Durch eine weitere Methylengruppe im Zweitring (Piperidinylrest) wird voraussichtlich die Bildung eines Monomers, welches eine konformativ ungeeignete Struktur zur Dimerenbildung besitzt, bewirkt. In Abbildung 3.9 ist eine berechnete, stabile monomere Struktur (**mk5c**) für **5c** dargestellt, die eine ungünstige Konformation zur Bildung von dimeren Strukturen einnimmt. Das Lithiumkation wird hierbei durch den Carbamatsauerstoff O(2), den Piperidinstickstoff N(2) und die beiden THF-Sauerstoffe verzerrt tetraedrisch koordiniert. Weiterhin kommt es zur Ausbildung eines stabilen Siebenrings über die Atome O(2), C(7), N(1), C(2), C(6), N(2) und des Lithiumkations. Diese Anordnung erschwert die Wechselwirkung des Li^+ mit den Donoratomen eines weiteren Moleküls und somit die Bildung von dimeren Strukturen. Eine Tendenz zur Ausbildung von höheren Aggregaten bei höheren Konzentrationen war nicht zu erkennen.

Bindungsabstände und -winkel	
N(1)-C(7)	1,413
C(7)-O(1)	1,241
C(7)-O(2)	1,286
O(2)-Li	1,845
N(2)-Li	2,252
O(3)-Li	2,014
O(4)-Li	2,006
O(1)-C(7)-O(2)	127,2
O(2)-Li-N(2)	102,7

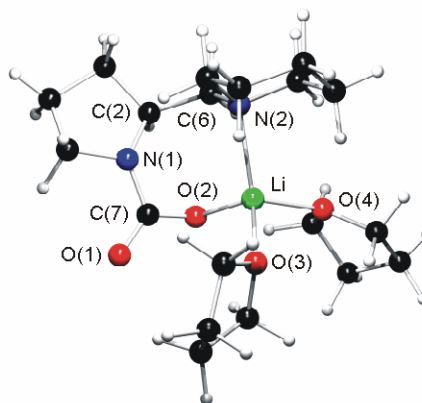


Abbildung 3.9: Darstellung einer berechneten Monomerstruktur (**mk5c**) mit zwei THF-Molekülen für **5c** (B3LYP/6-311++G(d,p)) mit ausgewählten Bindungslängen [Å] und –winkeln [°]

Lithium-(*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5d**)

Schließlich wurde noch das Aggregationsverhalten eines Lithiumcarbamats **5d** untersucht, das als Seitenkette eine Methoxymethyl-Gruppe aufweist. Das chirale Carbamat **5d** existiert in THF als monomere Spezies, wobei in Lösung ein Gleichgewicht zwischen Monomer und Dimer deutlich zu erkennen ist (Tabelle 3.4). Auch hier ist festzustellen, dass bisher für den „SAMP/RAMP“-Precursor **1d**, die lithiierte Vorstufe **4d** und das daraus abgeleitete Carbamat **5d** keine Arbeiten über kryoskopischen Untersuchungen in der Literatur vorliegen.

Tabelle 3.4: Aggregationsgrade für Lithium-(*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5d**)

C_{nom} [mmol/kg]	$n \pm \sigma$
106,561	$1,41 \pm 0,08$
107,827	$1,33 \pm 0,24$
259,621	$1,22 \pm 0,18$

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich die Kryoskopie zur Untersuchung des Aggregationsverhaltens von Lithiumcarbamaten in THF-Lösungen eignet. Die aus jeweils einem Äquivalent Lithiumamid **4a-d** und CO₂ erzeugten chiralen Lithiumcarbamate **5a-d** existieren in THF bei -108 °C überwiegend als monomere Spezies. Weiterhin lässt sich ein Monomer-Dimer-Gleichgewicht für **5a**, **5b** und **5d** aus den ermittelten Aggregationsgraden ableiten. Für **5c**, mit Piperidin als Zweitring, konnte ausschließlich das Monomer in THF nachgewiesen werden. Die verbleibenden Koordinationsstellen am Lithium in **5a-d** sind vermutlich mit der Maximalzahl an THF-Molekülen besetzt.

3.4 NMR-spektroskopische Untersuchungen

Organolithiumverbindungen nehmen in der organischen Synthese einen bedeutenden Platz ein.⁷⁰ Die Entwicklung einer Vielzahl neuer NMR-Experimente, von denen einige inzwischen zum Standardrepertoire strukturechemischer NMR-Untersuchungen gehören, ermöglicht die Strukturaufklärung gelöster Lithiumorganyle.⁷¹ Im Allgemeinen nimmt die NMR-Spektroskopie eine dominierende Stellung auf dem Gebiet der Strukturaufklärung in Lösung ein.⁷² Für Organolithiumverbindungen stehen neben ¹H und ¹³C Nukliden zwei weitere magnetische Kerne, ⁶Li und ⁷Li, zur Verfügung. Die Pionierarbeit auf dem Lithium-NMR-Sektor leistete Fraenkel mit seinen Untersuchungen von Alkyllithiumverbindungen.⁷³ Beide Kerne haben ein Kernspin von $I > 1/2$ und besitzen ein Quadrupolmoment, sind aber für NMR-Messungen gut geeignet.⁷⁴ Für den Nachweis der in Lösung häufig vorliegenden Gleichgewichte zwischen den Aggregaten wird die dynamische NMR-Spektroskopie eingesetzt. Somit können aus der Temperaturabhängigkeit der NMR-Spektren Austauschmechanismen untersucht sowie thermodynamische und kinetische Parameter abgeleitet werden. Durch die Einbeziehung der Lithiumisotope in die zweidimensionale NMR-Spektroskopie konnten neue Messmethoden entwickelt werden, mit denen die Möglichkeit gegeben ist, Nachbarschaften bzw. Li-H-Abstände in Lösung von ⁶Li und benachbarten Protonen über Kern-Overhauser-Experimente nachzuweisen.

3.4.1 Strukturaufklärung der Carbamate **5a-d**

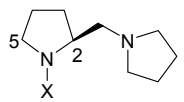
Um die Struktur der synthetisierten Lithiumcarbamate **5a-d** in Lösung bestimmen zu können, wurden neben eindimensionalen ¹H-, ¹³C-, ⁶Li- und DEPT 135-Messungen mehrere 2D-NMR-Experimente durchgeführt. Mit Hilfe von HMQC-, HMBC-, ¹H-¹H-COSY- und

^1H - ^1H -NOESY-Techniken konnte eine sichere Zuordnung der Signale erfolgen. Weitere eingesetzte 2D-Techniken waren ^1H - ^6Li -HOESY (siehe Kapitel 3.4.2), ^{13}C - ^{13}C -EXSY und ^1H -DOSY (siehe Kapitel 3.4.3). Während das ^1H - ^6Li -HOESY-Experiment zur Identifizierung der räumlichen Umgebung des Lithiumkerns eingesetzt wurde, konnte über ^{13}C - ^{13}C -EXSY-Experimente die Carbamatgruppe vertiefend untersucht und mit Hilfe der DOSY-Technik weitere Aussagen über das vorhandene Monomer-Dimer-Gleichgewicht abgeleitet werden. Die Darstellung von **5a-d** erfolgte direkt im NMR-Röhrchen durch Umsetzung von **1a-d** mit einem Äquivalent $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ (Vorratslösung von ^6Li -markierten n -Butyllithium in n -Hexan) und anschließender Zugabe von $^{13}\text{CO}_2$. Die Spektren wurden alle ohne weitere Reinigungsschritte in THF- d_8 und bei 25 °C aufgenommen. Für die Modellverbindung **5a** wurden NMR-Experimente in einem Temperaturbereich von -100 °C bis 60 °C durchgeführt. Die Konzentrationen der angefertigten Proben lagen zwischen 156 bis 234 mmol/l.

3.4.1.1 Lithium-(*S*)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5a**)

Im ^1H -Spektrum sind alle Protonen als Multipletts aufgespalten, da ein asymmetrisches Zentrum am C2-Kohlenstoff vorliegt und somit die Methylenprotonen nicht mehr magnetisch äquivalent sind. Die H-Atome an den Methylengruppen sind diastereotop. Die Substitution der sekundären Aminfunktion des chiralen Amins **1a** beeinflusst die Protonen an C2 und C5, wodurch eine Tieffeldverschiebung der Protonensignale eintritt. In der nachfolgenden Tabelle 3.5 sind die Änderungen der ^1H -Verschiebungen beim Übergang von **1a** über **4a** zu **5a** gegenübergestellt. Die eingeführte Carboxylatgruppe führt zur Senkung der Elektronendichte an C2 und C5 und entschirmt die H-Kerne im Vergleich zu **1a** und **4a**. Die zu erwartende Hochfeldverschiebung der Protonen an C2 und C5 durch Zunahme der σ -Elektronendichte am deprotonierten N-Atom und des möglichen Einflusses auf die anliegenden H-Atome ist nicht zu erkennen. Die höhere Elektronegativität des Stickstoffs gegenüber dem Kohlenstoff und der daraus resultierende -I-Effekt überwiegt. Für den C5-Kohlenstoff liegt nach einem H-Li-Austausch (**1a** \rightarrow **4a**) die zu erwartende Entschirmung des C-Atoms (Tieffeldverschiebung) vor. $\Delta\delta$ (**1a**, **4a**) für C5 beträgt 4,2 ppm. Nach Insertion von CO_2 erhält man für $\Delta\delta$ (**4a**, **5a**) einen Wert von -4,4 ppm.

Tabelle 3.5: ^1H -Verschiebungen von **1a**, **4a** und **5a**

	δ [ppm]		$\Delta\delta$ [ppm]	
	C2	C5	C2	C5
5a (X = COOLi)	3,91	3,38/3,27	0	0
4a (X = Li)	3,33	3,05/2,98	0,58	0,33/0,29
1a (X = H)	3,17	2,91/2,76	0,74	0,47/0,51

Alle anderen spektroskopischen und analytischen Daten sind dem Experimentellen Teil (Kapitel 7) zu entnehmen.

Die ^{13}C -NMR-Experimente bei 25 °C lieferten im Bereich von 160 bis 170 ppm die Carbamatsignale. Neben einem schmalen Signal bei $\delta = 160$ ppm liegen weitere, sehr breite Signale bei 165 und 170 ppm vor. Die Hauptkomponente wurde **5a** zugeordnet (Abbildung 3.10, A). Das Produktverhältnis zwischen **5a** und den breiten Signalen ist ca. 90 : 5 : 5. Anhand der Linienform konnten für das breite Signale bei $\delta = 165$ ppm zwei und für $\delta = 170$ ppm drei weitere Spezies abgeleitet werden. Im Weiteren werden diese als **5a-1** (165 ppm) und als **5a-2** (170 ppm) bezeichnet.

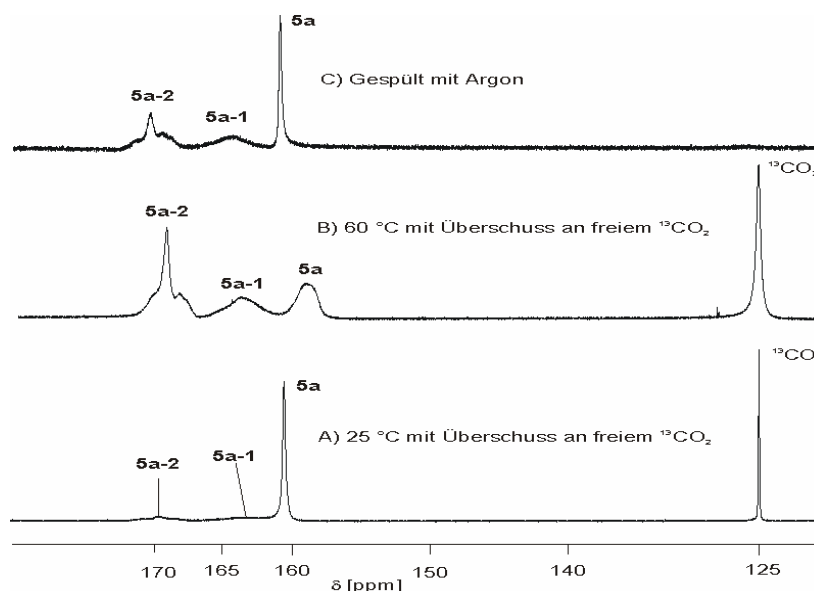


Abbildung 3.10: ^{13}C -Spektren von **5a**. Einfluss der Temperatur und freiem $^{13}\text{CO}_2$ in THF-Lösung auf die Produktverteilung

Das Auftreten von unterschiedlichen Carbamatsignalen im ^{13}C -NMR-Spektrum gab den Anlass, die stabilsten Strukturen mit Hilfe von DFT-Rechnungen zu untersuchen (ausführlich Details, s. Seite 52). Die Resultate zeigten, dass in den Strukturen **5a** und **5a-1**

das Lithiumkation über einen Carbamatsauerstoff und den Stickstoff des zweiten Pyrrolidinrings koordiniert ist (Abbildung 3.11, A), während für die Spezies **5a-2** eine Koordination des Li^+ durch beide Carbamatsauerstoffe zu erwarten ist (Abbildung 3.11, B).



Abbildung 3.11: Mögliche Carbamatstrukturen

Ein HMBC-Experiment lieferte ein Kreuzsignal zwischen dem Carbamatkohlenstoff (C7) bei $\delta = 160$ ppm und den Protonen H2 und H5. Somit konnte die Bildung von **5a** bzw. die Insertion von CO_2 in die N-Li-Bindung nachgewiesen, das resultierende Hauptprodukt aus dem ^1H -Spektrum extrahiert und die Protonen mittels oben bereits erwähnten NMR-Experimenten zugeordnet werden. Weitere HMBC-Untersuchungen zur Klärung der Strukturen **5a-1** und **5a-2** zeigten keine Kreuzsignale, obwohl Messungen über mehrere Tage in einem Temperaturbereich von -60 °C bis $+60$ °C durchgeführt wurden. Das Nichtgelingen dieser 2D-NMR-Experimente ist auf die sehr große Linienbreite der NCO-Signale im ^{13}C -Spektrum von bis zu 60 Hz zurückzuführen.

Eine Erhöhung der Konzentration auf 234 mmol/l und die Absenkung der Messtemperatur von 25 °C auf -100 °C erbrachten keine wesentlichen Unterschiede in der Produktzusammensetzung. Eine Temperaturerhöhung auf $+60$ °C führte aber zu einem irreversiblen, rapiden Abbau von **5a** und der Umkehrung des Produktverhältnisses zugunsten von **5a-1** und **5a-2** (Abbildung 3.10, B). Weiterhin war im ^{13}C -Spektrum eine sehr starke Linienverbreiterung und eine Hochfeldverschiebung des Signals von **5a** bei $\delta = 160$ ppm zu beobachten. Dieser Effekt resultierte aus der Temperaturerhöhung und der daraus entstandenen Bewegungszunahme der Moleküle.

Eine deutliche Veränderung war ebenfalls im ^1H -Spektrum aufgrund der Temperaturerhöhung zu beobachten. Die Signalintensitäten der Protonen H2 und H5 nahmen bis zu einem gerade noch nachweisbaren Minimum ab, drei Multipletts bei $\delta = 3,17$, 2,99 und 2,80 ppm traten hervor (Abbildung 3.12). Anhand eines ^{13}C -Experiments mit 150000 scans, HMQC- und DEPT 135-Messungen gelang es, die Multipletts bei $\delta = 2,99$ und 2,80 ppm der gleichen Methylengruppe und das Multiplett bei $\delta = 3,17$ ppm einer Methingruppe zuzuord-

nen. Da keine Unterscheidung der Spezies **5a-1** und **5a-2** im ^1H -Spektrum bei 60 °C möglich war, wurden die neu formierten Protonengruppen allen fünf Spezies zugeteilt. In der folgenden Tabelle 3.6 sind ausgewählte ^1H - und ^{13}C -Verschiebungen für **5a** und **5a-1/5a-2** zusammengestellt.

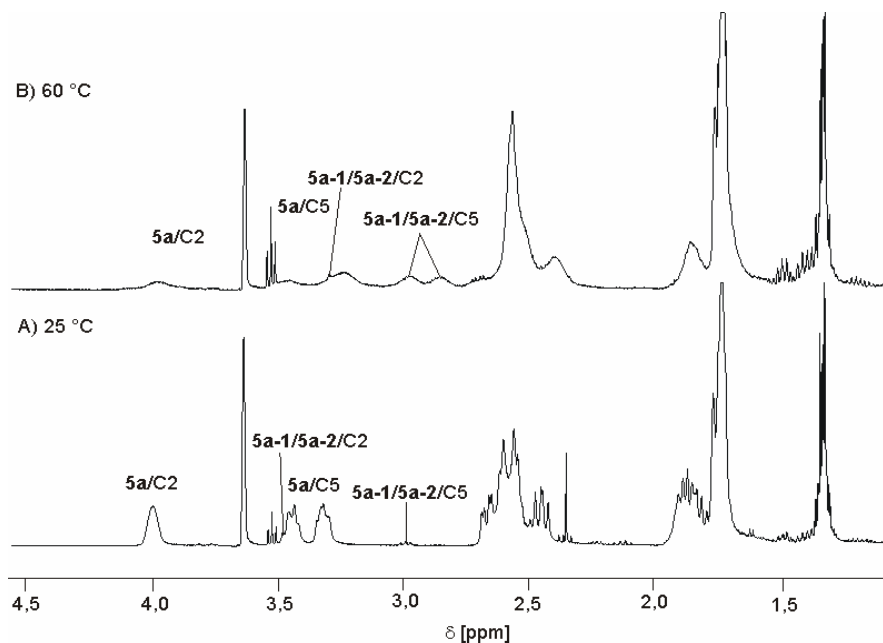


Abbildung 3.12: ^1H -Spektrum von **5a** bei unterschiedlichen Temperaturen

Tabelle 3.6: Ausgewählte ^1H - und ^{13}C -Verschiebungen für **5a** und **5a-1/5a-2** bei 25 °C

C-Atome	5a		5a-1/5a-2	
	^1H δ [ppm]	^{13}C δ [ppm]	^1H δ [ppm]	^{13}C δ [ppm]
2	3,91	56,5	3,39 3,17 ^a	57,1
5	3,38/3,27	46,7	3,07/2,98 2,99/2,80 ^a	44,8
6	2,61/2,40	60,0	-	59,2 ^a
2'/5'	2,61/2,54	54,7	-	56,3 ^a

^a bei 60 °C bestimmt

Darüber hinaus wurde **5a** einem ^1H - ^1H -NOESY-Experiment bei 25 °C unterzogen, um den Abstand zwischen den Protonen H2 und H6 bzw. H2 und H2'/H5' zu bestimmen und im

Vergleich mit quantenmechanischen Berechnungen (Kapitel 3.5) eine Aussage über die mögliche Struktur von **5a** zu treffen. Das ^1H - ^1H -NOESY-Experiment lieferte keine NOE-Signale, sondern Austauschpeaks zwischen den Protonen H5 und der nach Erwärmung deutlich erkennbaren Methylenprotonen bei $\delta = 2,99/2,80$ ppm. Ein weiteres Kreuzsignal trat zwischen H2 und der Methingruppe bei $\delta = 3,17$ ppm auf. Dieser Befund steht im Einklang mit dem ^{13}C -Experiment, aus dem neben **5a** weitere Spezies abgeleitet werden konnten. Das ^1H - ^1H -NOESY-Experiment lieferte somit den NMR-spektroskopischen Beweis, dass zwischen **5a** und den Spezies **5a-1/5a-2** ein dynamisches Gleichgewicht besteht. Anhand eines Vergleichs der Linienform der H5/H2-Protonen von **5a** mit den neu gebildeten Methylen-/Methinprotonen und der auftretenden Signalverdopplung für C2 und C5 nach ^{13}C -Langzeitmessungen lassen sich die Multipletts bei $\delta = 2,99/2,80$ ppm dem C5-Kohlenstoff und das Multiplett bei $\delta = 3,17$ ppm dem C2-Kohlenstoff des primären Pyrrolidinrings der Spezies **5a-1** und **5a-2** zuordnen (Tabelle 3.6).

Es sei an dieser Stelle nochmals erwähnt, dass in allen untersuchten Proben ein Überschuss an freiem $^{13}\text{CO}_2$ in der THF- d_8 -Lösung vorhanden war, da sich nach Entfernung des Lösungsmittels (THF) das Auflösen der Carbamate **5a-d** in den zur Verfügung stehenden deuterierten Lösungsmitteln (THF, DMSO, DMF) als sehr schwierig gestaltete. Der Grund hierfür ist voraussichtlich die Bildung von unlöslichen Koordinationspolyedern.

Um den Einfluss von $^{13}\text{CO}_2$ auf die vorhandenen Gleichgewichte zu untersuchen, wurde die Lösung mit Argon 30 Minuten lang gespült. Mit dieser Methode gelang die fast vollständige Beseitigung des ^{13}C -markierten Kohlendioxids (Abbildung 3.10, C, Signale bei ca. 125 ppm). Die nachfolgenden ^{13}C -NMR-Untersuchungen zeigten überraschende Ergebnisse. Die Produktverteilung im Carbamatbereich verschob sich irreversibel entsprechend den Verhältnissen nach Erwärmung auf 60 °C. Somit bewirkte die Entfernung des freien $^{13}\text{CO}_2$ aus dem vorliegenden System einen deutlich erkennbaren Abbau von **5a**. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass **5a** und $^{13}\text{CO}_2$ im Gleichgewicht stehen.

Mit Hilfe eines bei 25 °C aufgenommenen ^{13}C - ^{13}C -EXSY-NMR-Experiments konnte ein Austausch zwischen dem freien Kohlendioxid und **5a** nachgewiesen und das vermutete Gleichgewicht bestätigt werden (Abbildung 3.13, A).⁷⁵ Weiterhin liegt für das gefundene Gleichgewicht zwischen einem Lithiumcarbamate- CO_2 und freiem CO_2 eine Arbeit von Caudle et al.⁷⁶ vor, in der *N*-Carboxyimidazolidon als Analogon für *N*¹-Carboxybiotin eingesetzt und ein Austausch mit freiem Kohlendioxid mittels ^{13}C -NMR-Spektroskopie nachge-

wiesen wurde. Bereits in den 60er Jahren ist von Chisholm et al. ein schneller CO_2 -Austausch zwischen Übergangsmetall-Carbamaten und freiem CO_2 in Lösung entdeckt worden.⁷⁷

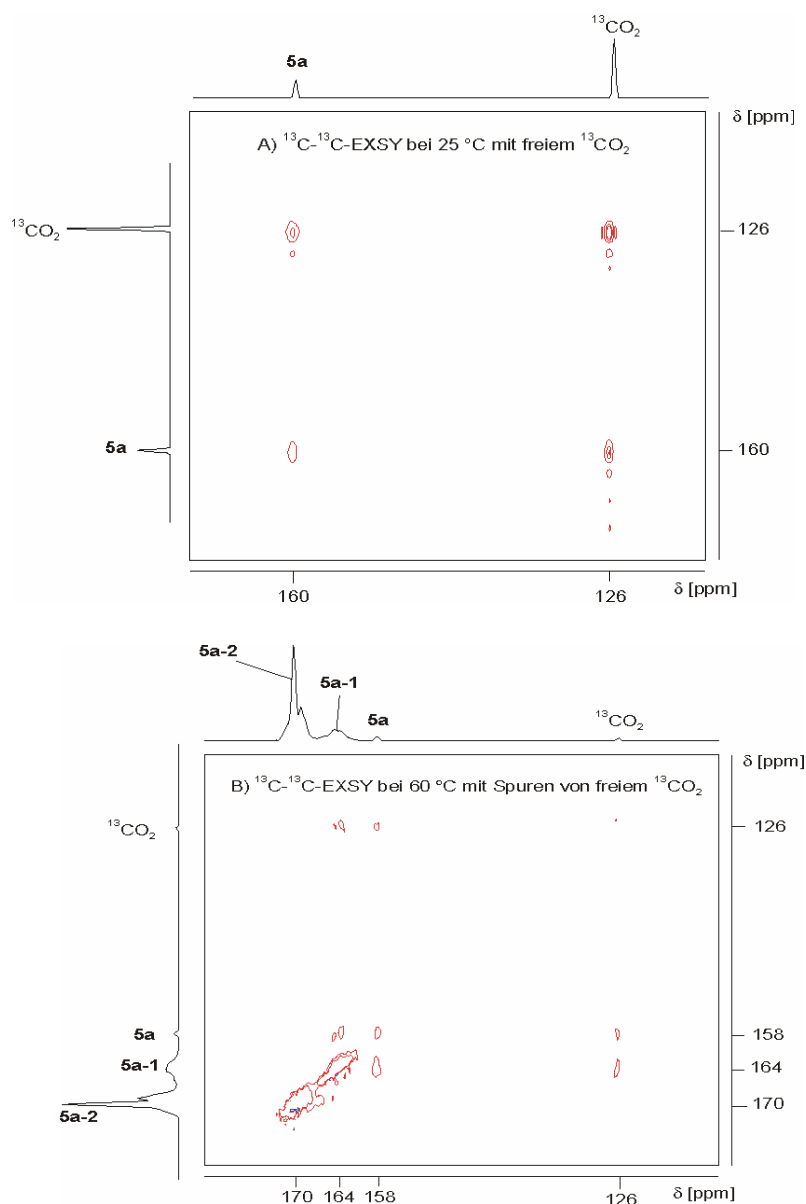


Abbildung 3.13: Ausschnitte aus zweidimensionalen ^{13}C - ^{13}C -EXSY-NMR-Spektren von **5a**; A) 25 °C; B) 60 °C

Um Hinweise auf mögliche Austauschprozesse zwischen den Carbamatspezies **5a-1/5a-2** untereinander bzw. mit $^{13}\text{CO}_2$ zu bekommen, wurden ^{13}C - ^{13}C -EXSY-NMR-Experimente bei 60 °C durchgeführt. Diese Temperatur wurde gewählt, da im ^{13}C -Spektrum ein fast vollständiger Abbau von **5a** und eine verstärkte Bildung der Spezies **5a-1** und **5a-2** zu beobachten war.

Das ^{13}C - ^{13}C -EXSY-NMR-Experiment lieferte Kreuzsignale zwischen dem freiem $^{13}\text{CO}_2$ und den Carbamatsignalen bei $\delta = 160$ (**5a**) und 164 ppm (**5a-1**) sowie „cross peaks“

zwischen den Spezies bei $\delta = 164$ (**5a-1**) und 170 ppm (**5a-2**) (Abbildung 3.13, B). Bei allen ^{13}C -NMR-Experimenten konnte keine deutliche Veränderung der Signalintensität für das freie $^{13}\text{CO}_2$ nachgewiesen werden. Folgende Zusammenhänge lassen sich aus den ^{13}C - ^{13}C -EXSY-NMR-Untersuchungen ableiten: **5a**, **5a-1** und das freie CO_2 stehen im direkten Gleichgewicht zueinander.⁷⁶ Durch Entfernung des freien CO_2 aus dem Gleichgewicht oder durch Temperaturerhöhung kommt es zum irreversiblen Abbau von **5a** über **5a-1** oder auf direktem Wege zu **5a-2** (Abbildung 3.14). Die Isomere **5a-2** stellen somit die thermodynamisch stabilsten Spezies in Lösung dar, während **5a** das kinetisch stabilste Produkt ist (Abbildung 3.13, s. Seite 28). Die veränderte Produktzusammensetzung im ^{13}C -Spektrum bei 60 °C ist vermutlich auf einen Aggregationswechsel und auf den damit verbundenen Wechsel der Lithiumkoordination zurückzuführen.

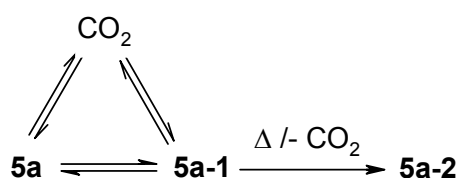


Abbildung 3.14: Zusammenfassung der NMR-Untersuchungen

Zusammenfassend bleibt festzuhalten: In THF-Lösung bei 25 °C liegt **5a** in einem sehr komplexen Monomer-Dimer-Gleichgewicht vor. Die ^{13}C -NMR-Untersuchungen lieferten mindestens fünf unterschiedliche Carbamatspezies, die die Vermutung eines komplizierten Gleichgewichts unterstützen. In Anwesenheit von freiem $^{13}\text{CO}_2$ in THF-Lösung liegt **5a** in einem metastabilen bzw. labilen Zustand vor, der durch Temperaturerhöhung und/oder Entfernung des freien Kohlendioxids in einen stabileren Zustand irreversibel überführt werden kann. Mittels ^1H -DOSY-Technik (Kapitel 3.4.3.2) konnten die vorliegenden Befunde verifiziert und das bei 25 °C in THF entstandene Carbamat **5a** einem Dimer zugeordnet werden. Die DFT-Rechnungen (Kapitel 3.5.1) lieferten für **5a** als thermodynamisch stabilste Spezies ebenfalls ein Dimer.

Deutliche Anteile höherer Aggregate wie z.B. Tetramere oder Hexamere, konnten aufgrund der Kryoskopieergebnisse ausgeschlossen werden. Weiterhin lieferten die Gefrierpunktmessungen für **5a** ein Monomer bzw. bei steigender Konzentration ein Monomer-Dimer-Gleichgewicht (Kapitel 3.3.3). Die Unstimmigkeit mit den NMR-Resultaten ist wahrscheinlich auf den Einsatz von niedrigeren Konzentrationen bei den Kryoskopie-messungen zurückzuführen. Das Vorliegen unterschiedlicher Assoziate hängt neben der

Temperatur auch von der Konzentration ab, wobei bei niedrigen Konzentrationen kleinere Aggregate bevorzugt sind.

Der Abbau von **5a** zu **5a-1/5a-2** verläuft vermutlich über eine Umorientierung der Aggregate, da keine merkliche Zunahme der freien CO₂-Konzentration zu beobachten war.

3.4.1.2 Lithium-(*S*)-2-(morpholin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5b**)

Die Struktur von **5b** konnte analog **5a** NMR-spektroskopisch vollständig charakterisiert werden. Im Unterschied zu **5a** war schon bei 25 °C eine Signalverdopplung der C-Atome und ein zweites, schmales Carbamatsignal bei $\delta = 164$ ppm eindeutig im ¹³C-Spektrum zu erkennen. Durch Temperaturerhöhung auf 60 °C konnte das Produktverhältnis geringfügig zugunsten der in geringerer Konzentration vorliegenden Spezies **5b-1** verschoben werden. Das Verhältnis lag nach 4 Tagen bei 60 °C bei 99 : 1. Eine Senkung der Temperatur auf -20 °C führte zur Linienverbreiterung und daher zu einer wesentlich schlechteren Auflösung der Peaks. Weitere Untersuchungen bei tiefen Temperaturen wurden nicht durchgeführt. Neben dem bereits erwähnten Carbamatsignal bei $\delta = 164$ ppm (**5b-1**) bildete sich bei höheren Temperaturen im Bereich von ca. 169 ppm ein weiteres, sehr breites Carbamatsignal heraus. Nach genauerer Inspektion der Linienform konnten diesem Signal mindestens drei weitere Spezies zugeordnet werden. Diese drei Isomere werden im weiteren Verlauf als **5b-2** bezeichnet, da keine Unterscheidung möglich ist. In Abbildung 3.15 sind die ¹³C- und ¹H-Spektren für **5b** bei 25 °C und 60 °C zusammengestellt.

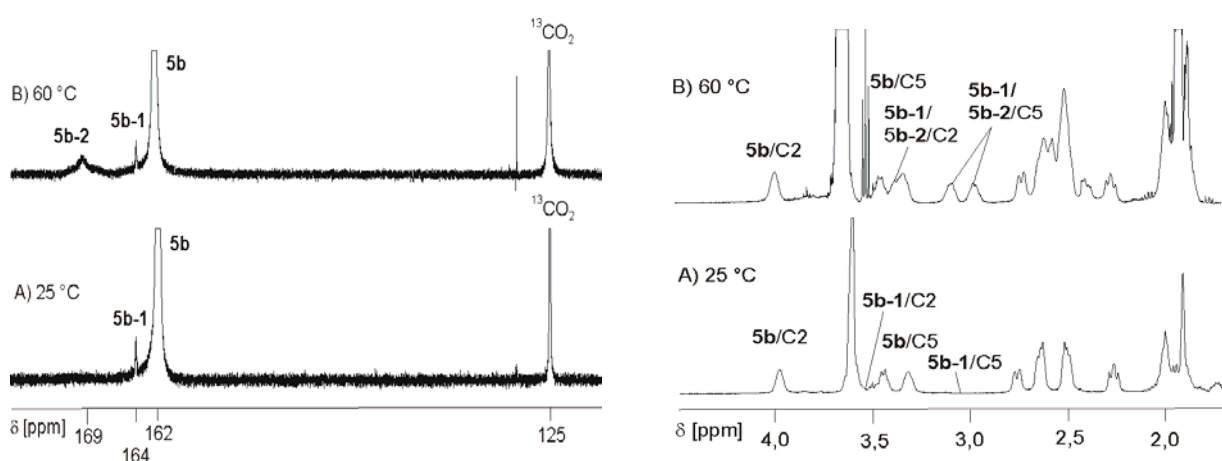


Abbildung 3.15: Temperaturabhängige ¹³C- und ¹H-Spektren von **5b**

Wie bereits für **5a** durchgeführt und erläutert, konnten mittels DFT-Untersuchungen den Spezies **5b**, **5b-1** und **5b-2** Strukturen zugeordnet werden (s. Seite 63). In den Isomeren **5b** und **5b-1** liegt eine Koordination des Li^+ mit dem Morpholinstickstoff und einem Carbamatsauerstoff vor (vgl. Abbildung 3.11, A), während in **5b-2** eine Lithiumcarboxylatstruktur existiert (vgl. Abbildung 3.11, B).

Das in Abbildung 3.15 dargestellte ^1H -Spektrum (A) lieferte ebenfalls eine Hauptkomponente, die **5b** zugeordnet wurde. Weiterhin konnte das Isomer **5b-1** mit sehr geringer Intensität aus dem ^1H -Spektrum entnommen werden. Ein HMBC-Experiment lieferte eine Korrelation zwischen dem Carbamatsignal bei $\delta = 164$ ppm im ^{13}C -Spektrum und einem Methinproton bei ca. 3,5 ppm. Somit konnte das zweite, bei 25 °C in THF vorliegende Carbamat **5b-1** NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. In der folgenden Tabelle 3.7 sind die wichtigsten ^1H - und ^{13}C -Verschiebungen von **5b** und **5b-1** zusammengefasst.

Tabelle 3.7: ^1H - und ^{13}C -chemische Verschiebungen für **5b** und **5b-1** bei einer Messtemperatur von 25 °C

C-Atome	5b		5b-1	
	^1H δ [ppm]	^{13}C δ [ppm]	^1H δ [ppm]	^{13}C δ [ppm]
2	3,96	55,5	3,50	55,7
5	3,37/3,28	46,3	3,18/3,04	45,1
6	2,57/2,13	62,2	2,59/2,43	61,8
2'/5'	2,51/2,35	54,6	2,53/2,42	53,6

Eine Temperaturerhöhung führte im ^1H -Spektrum (Abb. 3.15, B) zur Erhöhung der Signalintensitäten im Bereich zwischen 3,4 und 2,8 ppm. Die bei höherer Temperatur an Intensität zunehmenden Multipletts bei $\delta = 3,01$ und 2,88 ppm wurden als geminale Protonen identifiziert und dem C5-Kohlenstoff zugeordnet, das Multiplett bei $\delta = 3,34$ ppm dem Methinproton an C2. Da die Zunahme der Signalintensitäten im ^{13}C -Spektrum bei $\delta = 169$ ppm und der beschriebenen Signalgruppen im ^1H -Spektrum gleichzeitig verlief, wurden die Signale bei $\delta = 3,34$, 3,01 und 2,88 ppm den Isomeren **5b-1** und **5b-2** zugeordnet. Um diese Zuordnung zu bestätigen, erfolgten HMBC-Experimente bei 60 °C. Die Messungen lieferten keine Korrelationen zwischen den untersuchten Signalsätzen. Dies kann auf die sehr

große Linienbreite der ^{13}C -Signale, auf vorhandene dynamische Gleichgewichte und das Auftreten mehrerer Spezies zurückgeführt werden. Durch ein ^1H - ^1H -NOESY-Experiment konnte ein chemischer Austausch von **5b** mit **5b-1** bei 25 °C und bei 60 °C mit **5b-1** und den neu gebildeten Carbamatspezies **5b-2** nachgewiesen werden (Abbildung 3.16). Die Konsequenz aus dieser Messung ist, dass alle vorliegenden Spezies miteinander im Gleichgewicht stehen müssen. Die kryoskopischen Untersuchungen lieferten für **5b** in THF bei -108 °C Monomere, wobei der Dimerenanteil bis zu 40 % beträgt (s. Seite 21). Die ^1H -DOSY-Technik (Kapitel 3.4.3) bzw. quantenmechanische Berechnungen (Kapitel 3.5) erbrachten für **5b** dimere Struktureinheiten.

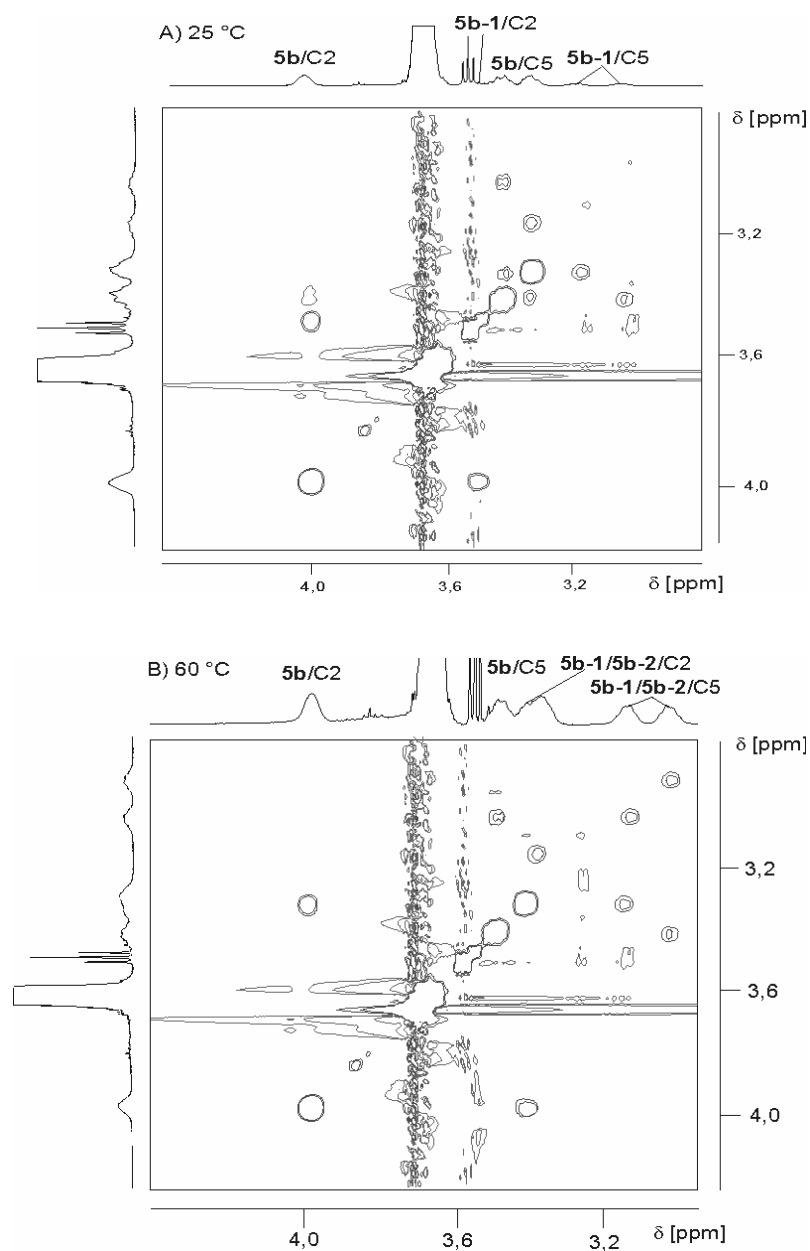


Abbildung 3.16: Ausschnitte aus ^1H - ^1H -NOESY-Spektren von **5b** bei 25 °C und 60 °C

Der chemische Austausch bzw. das gefundene Gleichgewicht kann auf die Umorientierung der Aggregate zurückgeführt werden, wobei zu beachten ist, dass die vorliegenden Aggregate **5b**, **5b-1** und **5b-2** beim langsamen Austausch unterschiedliche chemische Umgebungen aufweisen müssen.

3.4.1.3 Lithium-(*S*)-2-(piperidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5c**)

Analog zu **5a** und **5b** ist für **5c** eine vollständige strukturanalytische Charakterisierung mittels NMR-Spektroskopie gelungen. Tieftemperaturmessungen und Messungen bei 60 °C wurden für **5c** nicht durchgeführt.

Im ^{13}C -Spektrum lagen im Carbamatbereich drei Signale im Verhältnis 99 : 1 : 0,1 vor. Das Signal bei $\delta = 169$ ppm wurde aufgrund der sehr geringen Intensität nicht in die Betrachtungen mit einbezogen. Das sehr breite Signal bei $\delta = 161$ ppm wurde als Hauptkomponente deklariert und **5c** zugeordnet. Weiterhin waren Signalverdopplungen zu erkennen, in denen sich das bereits erwähnte Signalverhältnis widerspiegelte. Um das dritte Carbamatsignal ($\delta = 163$ ppm) den entsprechenden Protonen im ^1H -Spektrum zuordnen zu können, wurden wieder HMBC-Experimente mit unterschiedlicher Mischzeit herangezogen. Alle Messungen lieferten aber keine Kreuzsignale. Aufgrund eines HMQC-Experiments (C,H-Korrelation) und aus Analogie zu **5b** konnte eine zweite Struktur **5c-1** teilweise abgeleitet werden. Die chemischen Verschiebungen sind in Tabelle 3.8 zusammengefasst.

Tabelle 3.8: Ausgewählte ^1H - und ^{13}C -Verschiebungen für **5c** und **5c-1** bei 25 °C

C-Atome	5c		5c-1	
	^1H δ [ppm]	^{13}C δ [ppm]	^1H δ [ppm]	^{13}C δ [ppm]
2	3,94	54,9	3,40	55,7
5	3,36/3,27	46,3	3,07/2,94	45,2
6	2,58/2,10	62,3	2,45/2,26	62,9
2'/5'	2,55/2,35	55,3	2,49/2,36	54,6

^1H - ^1H -EXSY-Experimente, die bei unterschiedlichen Mischzeiten durchgeführt wurden, lieferten abermals einen nachweisbaren chemischen Austausch zwischen den

Protonen an C2 der Carbamate **5c** und **5c-1** bzw. den Protonen an C5 in **5c** und **5c-1**. Das bereits vermutete Gleichgewicht konnte erneut bestätigt werden.

Mittels DFT-Rechnungen gelang es, den in Abbildung 3.11 (s. Seite 24) dargestellten Strukturtyp A den Spezies **5c** und **5c-1** zuzuordnen (s. Seite 63).

3.4.1.3 Lithium-(S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5d**)

Im Unterschied zu den Carbamaten **5a-c** besitzt **5d** eine Methoxymethyl-Gruppe an der C2-Position. Der vorliegende Sauerstoff kann als Donor zur möglichen Komplexbildung des Lithiumkations beitragen. **5d** konnte mittels NMR-Spektroskopie nachgewiesen und vollständig aufgeklärt werden. Zur Charakterisierung zusätzlich auftretender Carbamatsignale wurden weitere NMR-Untersuchungen bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.

In Analogie zu **5a-c** konnten im Carbamatbereich drei Signale zugeordnet werden, wobei das Signal mit der größten Intensität bei $\delta = 162\text{ ppm}$ **5d** zugeordnet wurde. Aufgrund zu geringer Intensität fand das Carbamatsignal bei $\delta = 169\text{ ppm}$ keine Berücksichtigung. Darüber hinaus war es mittels HMBC-, HMQC- sowie DEPT135-Experimenten gelungen, eine zweite Carbamatspezies **5d-1** bei einer chemischen Verschiebung von 163 ppm zu identifizieren und die Struktur teilweise aus den Spektren abzuleiten. Ausgewählte ^1H - und ^{13}C -chemische Verschiebungen für **5d** und **5d-1** sind in Tabelle 3.9 zusammengefasst.

Tabelle 3.9: Ausgewählte ^1H - und ^{13}C -Verschiebungen für **5d** und **5d-1** bei $25\text{ }^{\circ}\text{C}$

C-Atome	5d		5d-1	
	$^1\text{H}\ \delta$ [ppm]	$^{13}\text{C}\ \delta$ [ppm]	$^1\text{H}\ \delta$ [ppm]	$^{13}\text{C}\ \delta$ [ppm]
2	3,94	56,1	3,27	56,1
5	3,38/3,27	46,4	2,95	45,6
6	3,50/3,20	74,2	3,35	75,0
7	3,27	58,0	3,35	57,6

In zweidimensionalen ^1H - ^1H -NOESY-Experimenten waren Kreuzsignale mit gleicher Phase entsprechend der Diagonalelemente zu beobachten. Anhand dieser Ergebnisse konnte wiederum ein chemischer Austausch bzw. ein Gleichgewicht zwischen den Carbamatspezies

5d und **5d-1** nachgewiesen werden. Die DFT-Untersuchungen lieferten für die Isomere **5d** (162 ppm) und **5d-1** (163 ppm) eine Koordination des Lithiumkations mit einem Carbamatsauerstoffatom und dem Sauerstoffatom der Methoxymethyl-Gruppe (vgl. Abbildung 3.11, A, s. Seite 63). Somit ist das Li^+ entlang der Molekülperipherie angeordnet und nicht wie vermutet zwischen den Carboxylatsauerstoffen (vgl. **5a-c**).

3.4.2 ^1H - ^6Li -HOESY

Im Jahr 1983 berichteten Rinaldi⁷⁸ bzw. Yu⁷⁹ und Levy getrennt voneinander über eine zweidimensionale NMR Pulssequenz, die für die Detektion von räumlich benachbarten Kernen sehr gut geeignet ist. Die maßgebliche Pulssequenz ist in Abbildung 3.17 gezeigt. Hierbei startet nach der Präparationsphase das Experiment mit einem 90° -Puls im Protonen-Frequenzbereich, wobei sich eine transversale Magnetisierung des ^1H -Kerns, die eine Funktion der ^1H -chemischen Verschiebung darstellt, entwickelt. Der zweite 90° -Puls erzeugt eine longitudinale Magnetisierung (z-Richtung), die durch den Protonenshift moduliert wird. Die Einstrahlung eines 180° -Lithium-Pulses nach einer Zeitspanne von $t_1/2$ führt zu einer Refokussierung der skalaren Li-H-Kopplungen. Während der Mischzeit τ_M führen Kreuzrelaxationen zwischen den ^1H - und ^6Li -Kernen zum Austausch von Magnetisierung durch dipolare Wechselwirkung. Durch einen abschließende 90° -Puls wird das Signal als Funktion von t_2 detektiert. Durch das lineare Anwachsen von t_1 bei konstantem t_2 im Verlauf eines 2D-Experiments wird die ^6Li -Magnetisierung durch die chemische Verschiebung der Protonen und die Kreuzrelaxation moduliert. Die Kreuzrelaxation ist eine Funktion des ^1H - ^6Li -Abstandes und führt nach Anwendung einer zweidimensionalen Fouriertransformation zu Kreuzsignalen zwischen ^1H - und ^6Li -Kernen, die sich in Nachbarschaft befinden, aber nicht direkt durch eine chemische Bindung verknüpft sind. Diese Methode bekam das Akronym „HOESY“ (*Heteronuclear Overhauser Effect Spectroscopy*). Somit ist die HOESY-Methode für die NMR-spektroskopische Untersuchung von gelösten Organolithiumverbindungen anwendbar, da zur Relaxation von ^6Li -Kernen die dipolare Wechselwirkung mit benachbarten Protonen einen wesentlichen Beitrag liefert. Die Nachbarschaften zwischen ^6Li und ^1H lassen sich über einen heteronuklearen $^6\text{Li}\{^1\text{H}\}$ -NOE nachweisen. Kreuzsignale werden für kurze ^6Li - ^1H -Abstände ($< 3,5 \text{ \AA}$) erhalten.⁸⁰ Im Normalfall wird ^7Li im Gegensatz zu ^6Li , aufgrund des größeren Quadrupolmoments und dem kleineren Beitrag zur dipolaren Relaxation, für dieses Experiment nicht eingesetzt.⁸¹ Die eindimensionale ^6Li -NMR-Spektroskopie liefert wenige Information über die Struktur der Lithiumverbindungen. Der Grund hierfür ist der

sehr schmale chemische Verschiebungsbereich von ca. 2 bis 3 ppm und die starke Temperaturabhängigkeit der Lithiumresonanzen, die zu einer Verbreiterung und folglich zur Überlagerung der Signale führt. In dieser Arbeit wurden ^6Li -NMR-Experimente in einem Temperaturbereich von $-90\text{ }^\circ\text{C}$ bis $25\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt, um unterschiedliche, nichtäquivalente ^6Li -Kerne nachweisen zu können.

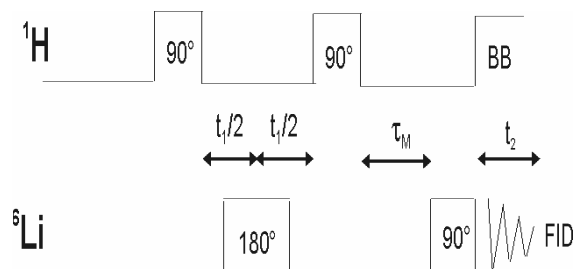


Abbildung 3.17: Grundlegende Pulssequenz des $2\text{D-}^1\text{H-}^6\text{Li}$ -HOESY-Experiments

Die Probenherstellung für die ^6Li - und $2\text{D-}^1\text{H-}^6\text{Li}$ -HOESY-Messungen erfolgten in situ im NMR-Röhrchen und unter Feuchtigkeitsausschluss. Für die Modellverbindung **5a** wurden eine Reihe von temperaturabhängigen ^6Li -NMR-Messungen durchgeführt. Das ^6Li -Spektrum bei $25\text{ }^\circ\text{C}$ zeigte die Anwesenheit eines Hauptsignals bei $\delta = -3,1\text{ ppm}$ und eines sehr breiten Signals bei $\delta = -2,8\text{ ppm}$ (Abbildung 3.18). Dies deutete auf mehrere nichtäquivalente Lithiumkerne hin.

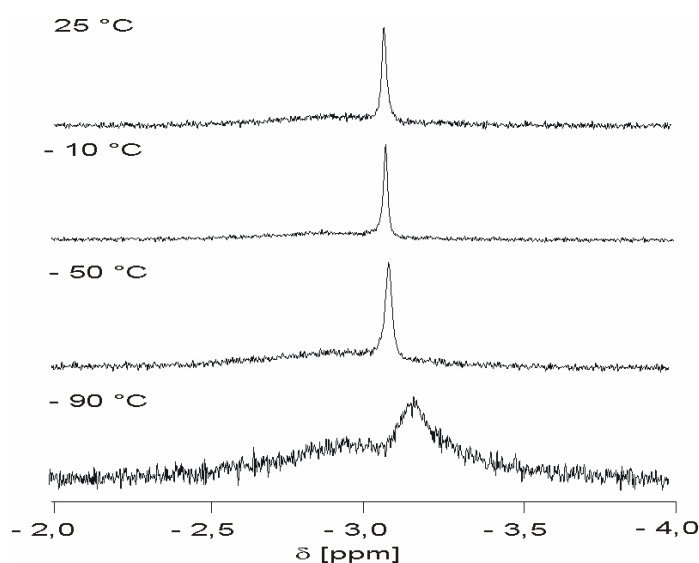


Abbildung 3.18: ^6Li -Spektren von **5a** bei unterschiedlichen Temperaturen

In sehr guter Übereinstimmung mit den ^{13}C -NMR-Untersuchungen lassen sich eine Hauptkomponente **5a** und mehrere Assoziat **5a-1** und **5a-2**, mit geringeren Konzentrationen, ableiten. Aufgrund der schlechten Auflösung erfolgte eine schrittweise Absenkung der Temperatur auf $-90\text{ }^\circ\text{C}$, um eine mögliche Verringerung der Linienbreite zu erreichen. Die ^6Li -NMR-Messungen führten aber zu keinem weiteren Informationsgewinn, da die Linienbreite kontinuierlich zunahm. Daher wurden die nachfolgenden 2D- ^1H - ^6Li -HOESY-Messungen bei $25\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt.

Das ^1H - ^6Li -HOESY-Spektrum von **5a** zeigte Kreuzsignale zwischen Li(1) und den Protonen H2, H5, H2'/5' und H3'/4' (Abbildung 3.19). Unter Berücksichtigung der Li-H-Abstandsbeschränkung von $< 3,5\text{ \AA}$ deutete dieser Befund auf eine konkave Anordnung des Gesamtmoleküls hin, d.h. das Li^+ ist entlang der Molekülperipherie angeordnet (s. Abbildung 3.11, A) und die Koordination des Lithiumkations erfolgt über den Stickstoff des zweiten Pyrrolidinrings und einen Carbamatsauerstoff (Abbildung 3.20). Die erwartete Komplexierung des Li^+ zwischen den beiden Sauerstoffatomen aufgrund sehr starker Li-O-Wechselwirkungen⁸² konnte aus diesem ^1H - ^6Li -HOESY-Experiment nicht abgeleitet werden, da die Abstände des Lithiumkations zu den entsprechenden Protonen zu groß sind und sich daher keine NOE's aufbauen können (Intensität $\sim 1/r^6$). Die geringere Intensität des „cross peaks“ zwischen Li(1) und H5 bekräftigte die Annahme einer konkaven Struktur. Wie aus der Literatur bekannt ist, liegen Lithiumkationen von Organolithiumverbindungen und Li-Carboxylaten sowohl in Lösung als auch im Kristall bevorzugt tetrakoordiniert vor.^{23b,27} In Abhängigkeit des Aggregationsgrades in Lösung können die restlichen Koordinationsstellen mit Solvensmolekülen besetzt sein.^{63,83}

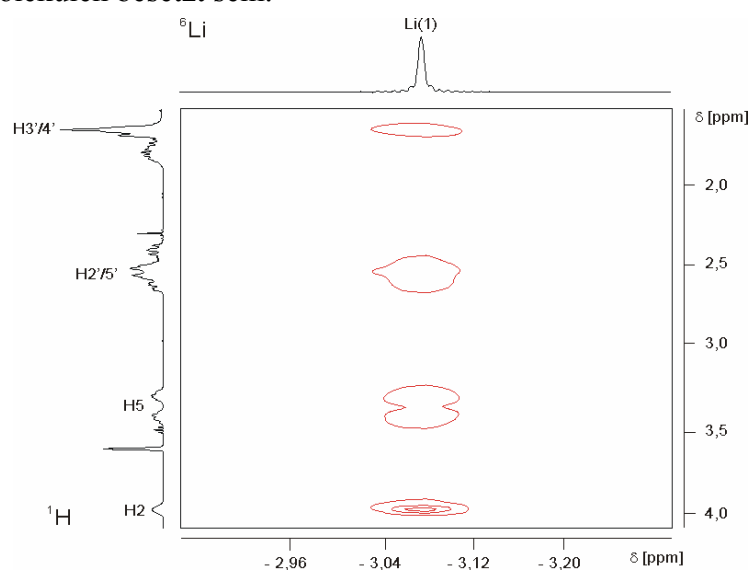


Abbildung 3.19: ^1H - ^6Li -HOESY-Spektrum von **5a** in THF bei $25\text{ }^\circ\text{C}$

Nach vorliegender Kryoskopieuntersuchung existiert **5a** bei tiefen Temperaturen in Tetrahydrofuran als Monomer bzw. bei zunehmender Konzentration in einem Monomer-Dimer-Gleichgewicht (Kapitel. 3.3.3). Aus den ^1H - ^6Li -HOESY-Daten lässt sich ein Monomer mit einer konkaven Struktur ableiten. Eine mögliche Dimerstruktur muss eine konkave und symmetrische Anordnung haben, da im ^{13}C -Spektrum bei 25 °C nur ein Carbamatsignal zu erkennen ist (s. Seite 28).

Bindungsabstände und -winkel	
N(1)-C(7)	1,414
C(7)-O(1)	1,241
C(7)-O(2)	1,286
O(2)-Li	1,848
N(2)-Li	2,204
O(3)-Li	2,006
O(4)-Li	2,000
O(1)-C(7)-O(2)	127,2
O(2)-Li-N(2)	103,3

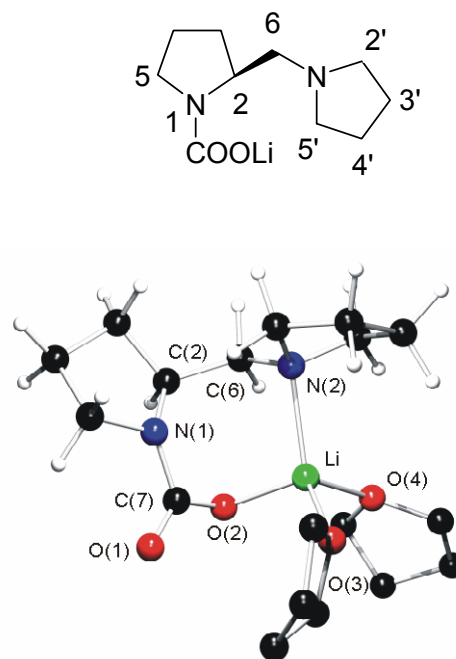


Abbildung 3.20: B3LYP/6-311++G(d,p)-optimierte monomere Struktur **mk5a** von **5a** mit 2 THF-Molekülen (mit ausgewählten Bindungslängen [Å] und -winkeln [°])

Zum Vergleich wurden ausgewählte Li-H-Abstände einer DFT-optimierten konkaven Struktur (**mk5a**) und einer klassischen Lithium-Carboxylatstruktur (**mc5a**) für **5a** bestimmt und in der Tabelle 3.10 zusammengestellt. Das ^1H - ^6Li -HOESY-Resultat und die berechneten Li-H-Abstände, vor allem für die Protonen des Zweitrings der konkaven Gasphasenstruktur (**mk5a**), ergaben eine gute Übereinstimmung. Wie bereits vorher erwähnt, ist der Stickstoff im zweiten Pyrrolidinring an der Komplexierung des Lithiumkations beteiligt (Abbildung 3.20).

Tabelle 3.10: Ausgewählte Li-H-Abstände für zwei mögliche Strukturen von **5a**

Protonen	Li-H-Abstände [Å]	
	(mk5a) ^{a,b}	(mc5a) ^{a,b}
H2	3,796	4,403
H5	4,796	4,604
H2'/5'	3,081	8,519
H3'/4'	3,438	6,366

^a Berechnung erfolgte mit B3LYP/6-311++G(d,p)

^b H5 und H6: Berechnung der Abstände über den Mittelwert; für H2'/5' und H3'/4' wurden die Protonen mit dem kürzesten Abstand ausgewählt und der Mittelwert gebildet

Die chiralen Carbamate **5b** und **5c** wurden ebenfalls ¹H-⁶Li-HOESY-Experimenten bei 25 °C in THF unterzogen. In den ⁶Li-NMR-Spektren von **5b** bzw. **5c** war, in guter Übereinstimmung mit den ¹³C-Messungen, jeweils ein Signal zu beobachten. Aufgrund des sehr schmalen Lithium-NMR-Bereichs konnten keine weiteren Spezies identifiziert werden. Die ¹H-⁶Li-HOESY-Messungen erbrachten allesamt das identische Resultat, dass der Morpholin- bzw. Piperidinstickstoff in **5b** bzw. **5c** an der Komplexierung des Lithiumkations beteiligt sein muss. Die Erweiterung der Ringgröße von **5a** nach **5c** um ein weiteres C-Atom und von **5a** nach **5b** um ein O-Atom ergaben keine Veränderungen in der Koordination des Li⁺. Die ¹H-⁶Li-HOESY-Daten, v.a. die vorhandenen Kreuzsignale zwischen den Protonen H2'/H6 bzw. H3'/H5 und dem Lithiumkation, deuteten auf eine nahe räumliche Nachbarschaft hin. Die koordinative Absättigung des Lithiumkations erfolgt ausschließlich über die Heteroatome. Die restlichen Koordinationsstellen werden durch das Lösungsmittel (THF) besetzt. In Lösung liegt offensichtlich eine Bevorzugung einer O-Li-N-Wechselwirkung gegenüber der erwarteten O-Li-O-Wechselwirkung vor. In Abbildung 3.21 sind mögliche Strukturen für **5c** dargestellt. Wie bereits für **5a** dargelegt, zeigte die konkave monomere Struktur **mk5c** von **5c** eine sehr gute Übereinstimmungen mit den ¹H-⁶Li-HOESY-Daten und steht im Einklang mit den Kryoskopiemessungen, die für **5b** und **5c** Aggregationsgrade von n = 1-1,5 erbrachten. Die nachfolgenden ¹H-DOSY-NMR-Experimente (Kapitel 3.4.3) lieferten im Gegensatz zu den Kryoskopiemessungen dimere Assoziate in Lösung; die DFT-Untersuchungen (Kapitel 3.5) favorisierten dimere Carboxylatstrukturen für die chiralen Lithiumcarbamate **5a-d** in der Gasphase. Aufgrund der ¹H-⁶Li-HOESY-Experimente müssen diese dimeren Aggregate eine hochsymmetrische konkave Geometrie besitzen.

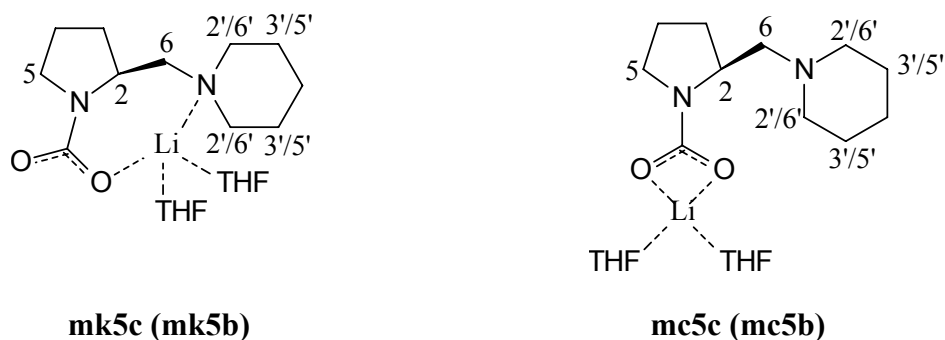


Abbildung 3.21: Schematische Darstellung der Position des Lithiumkations in einer konkaven monomeren Struktur **mk5c** für **5c** bzw. **mk5b** für **5b** entsprechend der ^1H - ^6Li -HOESY-NMR-Messungen und einer monomeren klassischen Lithium-Carboxylatstruktur **mc5c** für **5c** bzw. **mc5b** für **5b**.

Weiterhin war es mittels DFT-Rechnung gelungen, die Beteiligung des Stickstoffs des Zweittrings an der Komplexierung des Lithiumkations nachzuweisen. Hierfür wurden die monomeren Strukturen **mk5b** und **mc5b** für **5b** bzw. **mk5c** und **mc5c** für **5c** berechnet und die Li-H-Abstände ermittelt. Für die Protonen, die ein Kreuzsignal im ^1H - ^6Li -HOESY-Experiment lieferten, sind die berechneten Li-H-Abstände in Tabelle 3.11 aufgelistet.

Tabelle 3.11: Li-H-Abstände für die stabilsten, mit B3LYP/6-311++G(d,p) berechneten, konkaven und Carboxylatstrukturen der chiralen Lithiumcarbamate **5b** und **5c**

Protonen	Li-H-Abstände [Å]			
	5b ^b		5c ^b	
	(mk5b)	(mc5b)	(mk5c)	(mc5c)
H2	3,803	4,304	3,790	4,439
H5	4,830	4,613	4,833	4,608
H6 ^a	3,316	5,038	3,304	4,872
H2'/H6'	3,151	6,515	3,153	6,469
H3'/H5'	3,164	8,507	3,144	8,290

^a kein Kreuzsignal für **5c**; ^b H5 und H6: Berechnung der Abstände über den Mittelwert; für H2'/6' und H3'/5' wurden die Protonen mit dem kürzesten Abstand ausgewählt und der Mittelwert gebildet

Die monomeren konkaven Strukturen **mk5b** für **5b** und **mk5c** für **5c** zeigen eine gute Übereinstimmung mit den ^1H - ^6Li -HOESY-Experimenten, da die meisten ermittelten Li-H-Abstände kleiner als 3,5 Å sind (s. Seite 39).

Analog zu **5a-c** findet man für **5d** im ^1H - ^6Li -HOESY-Spektrum Kreuzsignale zwischen dem Lithiumkation und den Protonen H2, H5, H6, sowie zu H7 (Abbildung 3.22). Das Kreuzsignal zur Methoxy-Gruppe (H7) deutete auf eine sehr starke Li-O-Wechselwirkung und somit auf eine Einschränkung der Beweglichkeit der Seitenkette hin. Dies spricht wiederum für eine konkave Struktur (**mk5d**). Wie bereits die kryoskopischen Messungen zeigten, liegt **5d** bei $-108\text{ }^\circ\text{C}$ in THF vorzugsweise als Monomer vor, wobei der Dimeranteil allerdings bis zu 50 % betragen kann. In Einbeziehung der ^{13}C -Untersuchungen existiert **5d** in dem vorliegenden System als konkaves Monomer oder in einem Gleichgewicht zwischen dem vorgeschlagenen Monomer und einem symmetrischen konkaven Dimer. Im Gegensatz zu **5a-c** machte sich eine geringfügige Konzentrationserhöhung stark bemerkbar. Im ^6Li -NMR-Spektrum war neben dem Hauptsignal bei $\delta = -3,17\text{ ppm}$ ein weiteres sehr breites Signal bei $\delta = -2,90\text{ ppm}$ zu beobachten. Es wurden temperaturabhängige ^6Li -NMR-Messreihen zwischen $-50\text{ }^\circ\text{C}$ und $60\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt, um die Linienbreite des neu formierten Signals zu verringern. Es konnte aber nur eine geringe Verschmälerung der Linienbreite bewirkt werden. Das nachfolgende ^1H - ^6Li -HOESY-Experiment bei tiefen Temperaturen lieferte aber keine Kreuzsignale. Nach Erhöhung der Temperatur auf $60\text{ }^\circ\text{C}$ waren zwei sehr breite Signale im ^6Li -NMR-Spektrum zu beobachten. Eine Konzentration- bzw. Temperaturerhöhung führt offensichtlich zur Bildung höherer oder gemischter Aggregate bzw. zur Umorientierung der vorliegenden Spezies.

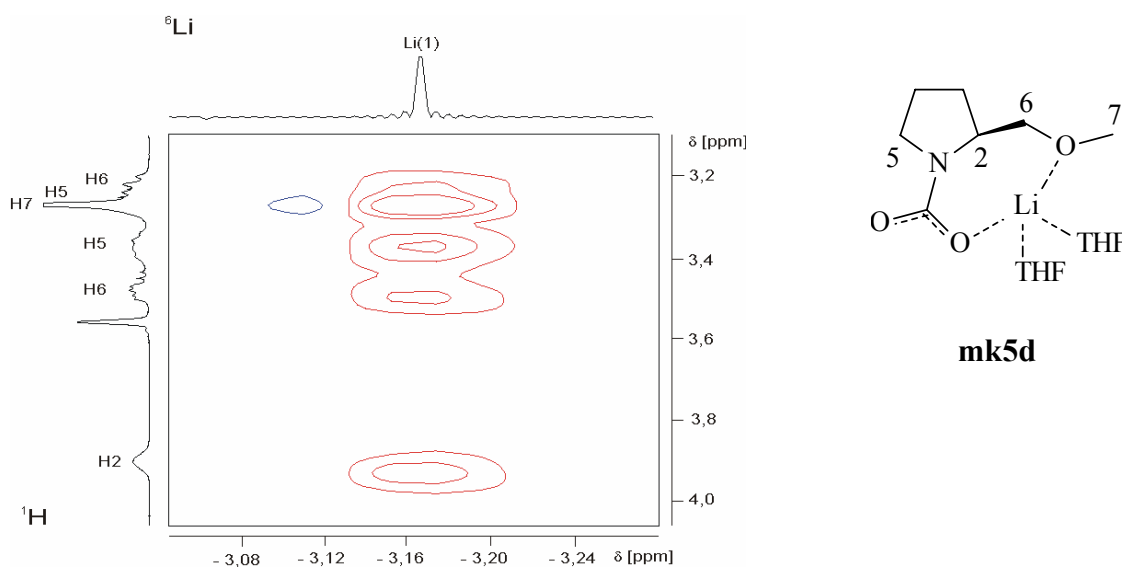


Abbildung 3.22: ^1H - ^6Li -HOESY-Spektrum von **5d** in THF bei $25\text{ }^\circ\text{C}$

3.4.3 DOSY

3.4.3.1 Grundlagen der DOSY-Methode

Um weitere Informationen über den Aggregationsgrad der chiralen Carbamate **5a-d** zu erhalten, wurde die DOSY-NMR-Spektroskopie (DOSY = *Diffusion Ordered Spectroscopy*) eingesetzt. Eine Vielzahl von Anwendungen der DOSY-Technik ist bereits in der Literatur beschrieben.⁸⁴ Nachdem die DOSY-NMR-Methodik in unserem Arbeitskreis standardmäßig nicht angewendet wird, erfolgt im Weiteren eine Erläuterung dieser NMR-Technik.

Die Grundlage der gepulsten Feldgradienten(PFG)-Spin-Echo-NMR-Experimente geht auf das Hahn-Spin-Echo-Experiment⁸⁵ zurück, mit dem ursprünglich die Bestimmung der T_2 -Relaxationszeit durch Beobachtung der Abnahme der Echointensität, erfolgte. Die Abnahme ist neben der T_2 -Relaxation auf die Spin-Spin-Kopplung und der *Diffusion* der Moleküle in Lösung zurückzuführen. Nach der Entdeckung des Zusammenhangs zwischen Echointensitätsabnahme und der Diffusion wurden gradientenabhängige Experimente zur Untersuchung von Diffusionskoeffizienten entwickelt. Diese PFG (Pulse-Field-Gradient)-NMR-Spektroskopie ermöglicht die Charakterisierung von Komponenten mit unterschiedlicher Molekülgröße. Im Folgenden wird zur Erklärung der DOSY-Methode das erste entwickelte und angewendete Experiment, die PGSE-Methode (Pulsed-Gradient-Spin-Echo), erläutert⁸⁶ (Abbildung 3.23). In der Zwischenzeit sind die PFG-Methoden weiterentwickelt und werden aufgrund ihrer Komplexität in dieser Arbeit nicht weiter ausgeführt.

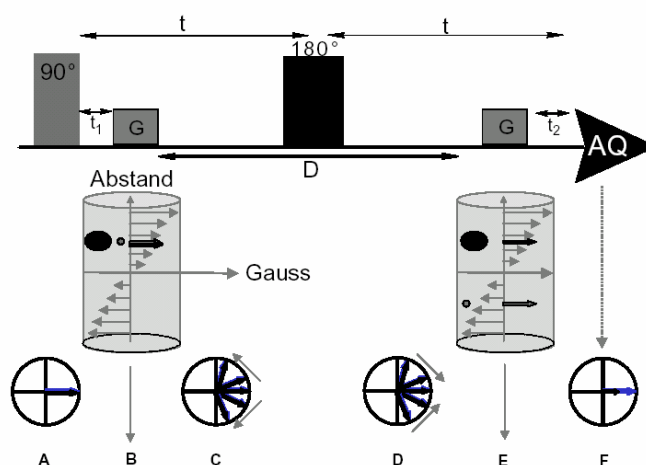


Abbildung 3.23: Pulsschema des PGSE-Experiments nach Stejskal und Tanner⁸⁷

Nach einem 90° -Puls (A) senkrecht zur z-Richtung dreht sich die Gesamtmagnetisierung in die x, y-Ebene. In einem homogenen Magnetfeld präzidieren alle Spins mit der gleichen Larmorfrequenz ω_0 . Nach einer bestimmten Zeit τ_1 wird nun ein Magnetfeldgradient G eingeschaltet (B). Dieser führt zur Inhomogenität des Gesamtmagnetfeldes und zur Präzession der Kernspins mit einer ortsabhängigen Larmorfrequenz (C). Während der nachfolgenden Diffusionszeit bleibt die Phasenverschiebung erhalten und die Kerne ändern bzgl. der x-Richtung ihre Position. Ein 180° -Puls kehrt das Vorzeichen der Phasenverschiebung der Spins um (D). Aufgrund der Diffusion wirkt sich nun der zweite Feldgradient G unterschiedlich auf die Kerne aus (E). Moleküle, die ihre Position nur geringfügig verändert haben, erfahren den gleichen Feldgradienten G wie zuvor, d. h. die Phasenverschiebung des ersten Pulses wird durch den Zweiten wieder vollständig eliminiert. Moleküle, die in x-Richtung gewandert sind, erfahren einen stärkeren Feldgradienten G als zuvor, d. h. die Phasenverschiebung des zweiten Pulses wird nicht mehr vollständig kompensiert. Nach einer Wartezeit τ_2 erfolgt die Aufnahme (F) des FIDs. Die Diffusion bewirkt eine Abschwächung der Signalintensität des Echos der gewanderten Kerne (E), d. h. größere Moleküle diffundieren langsamer und deren Signalintensität ist im Vergleich zur Ausgangssituation unwesentlich geringer.

Bei einem NMR-Diffusions-Experiment werden gepulste Feldgradienten mit steigender Amplitude eingesetzt und die resultierenden eindimensionalen NMR-Spektren aufsummiert. Durch den Zusammenhang I (Intensität) $\sim \exp(-G^2)$ wird bei steigender Amplitude des Gradienten (G) die Diffusion offenkundig. Durch die Entwicklung der zweidimensionalen Computertechnik konnten nun die chemischen Verschiebungen eines NMR-Spektrums gegen die korrespondierenden Diffusionskoeffizienten projiziert werden. Der Zusammenhang zwischen Diffusionskoeffizienten und Struktureigenschaften von Molekülen ist durch die Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten von Reibungsfaktoren, die die Molekülgröße und die Viskosität des Lösungsmittels beinhalten, gegeben. Im Allgemeinen ist die Diffusion von der Molekülgröße, Viskosität und Temperatur abhängig. Diese Beziehung ist bei Betrachtung eines Moleküls als sphärischen Körper und durch die Stokes-Einstein-Gleichung wiedergegeben.

Stokes-Einstein-Gleichung :
$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r_H}$$

Darin steht T für die absolute Temperatur, k_B für die Boltzmann-Konstante, die dynamische Viskosität des Lösungsmittels ist durch η und der hydrodynamische Radius durch r_H gegeben.

3.4.3.2 Ergebnisse

Um einen Vergleich mit den Kryoskopieergebnissen zu ermöglichen, wurden mit den chiralen Carbamaten **5a-d** in THF ^1H -DOSY-Experimente durchgeführt. Mit Hilfe von zwei Referenzsubstanzen, deren Molekülmassen mit den vermuteten Aggregaten (Monomer, Dimer) fast identisch sind, wurden die Diffusionskoeffizienten bestimmt und aus diesen Befunden eine Aussage über die Aggregation der Carbamate in THF-Lösung abgeleitet. Im Anschluss erfolgten eine Berechnung der Diffusionskoeffizienten mittels Stokes-Einstein-Beziehung und ein Vergleich mit den experimentell ermittelten Werten. Da für die chiralen Carbamate keine Röntgenstrukturdaten vorhanden waren, wurden die hydrodynamischen Radien der Carbamate **5a-d** aus DFT-optimierten Gasphasenstrukturen über das molare Volumen ermittelt.⁸⁸ Die DFT-Berechnungen der Gasphasenstrukturen erfolgten ohne Berücksichtigung von THF-Molekülen (Tabelle 3.12). Für die Modellverbindung **5a** wurden Proben bei 25 °C in THF mit und ohne freiem ^{13}C -markiertem CO_2 und nach Zugabe von **3a** als Komplexbildner vermessen. Die ^1H -DOSY-Experimente für **5b-d** erfolgten ausschließlich in THF mit einem Überschuss an freiem $^{13}\text{CO}_2$. Die Konzentrationen der Carbamate **5a-d** lagen im Bereich von 150 bis 300 mmol/l. Als Referenzsubstanzen dienten trans-Stilben (**7**) mit einer molaren Masse von 180 g/mol für die vermuteten monomeren (165-220 g/mol) und 1,2,3,4-Tetraphenylnaphthalin (**8**) mit einer molaren Masse von 432 g/mol für die vermuteten dimeren Aggregate (330-440 g/mol). Die Verwendung von **7** und **8** erwies sich als vorteilhaft, da eine eindeutige Separation zwischen den Protonensignalen der Referenzen und **5a-d** vorlag und die aromatischen Systeme die Koordination des Lithiumkations nicht beeinflussen.

Das in Abbildung 3.24 (A) dargestellte ^1H -DOSY-NMR-Spektrum von **5a** wurde in THF bei 25 °C mit einem Überschuss an freiem Kohlendioxid aufgenommen. Es ist zu erkennen, dass über die Diffusion eine klare Zuordnung für **5a** erhalten wird. Die Protonen von **5a** korrelieren alle mit dem gleichen Diffusionskoeffizienten. Dieser Befund bestätigt deren grundlegende Zugehörigkeit zum gleichen Molekül. Die Korrelation der Diffusionskoeffizienten von **5a** und **8** deutete auf das Vorliegen einer dimeren Spezies in THF-Lösung unter diesen Bedingungen hin. Die Differenz der Diffusionskoeffizienten zwischen **5a** und der Referenzverbindung **8** beträgt $\Delta D = -0,8 \times 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ und ist auf die geringfügigen unterschiedlichen molaren Massen und den grundsätzlichen Unterschied der Strukturen zurückzuführen. Nach Entfernung des freien CO_2 aus der THF-Lösung wurde wiederum eine ^1H -DOSY-NMR-Messung bei 25 °C durchgeführt. Das Resultat belegt eindeutig, dass **5a** in Abwesenheit von freiem CO_2 als Monomer in THF existiert (Abbildung 3.24; B).

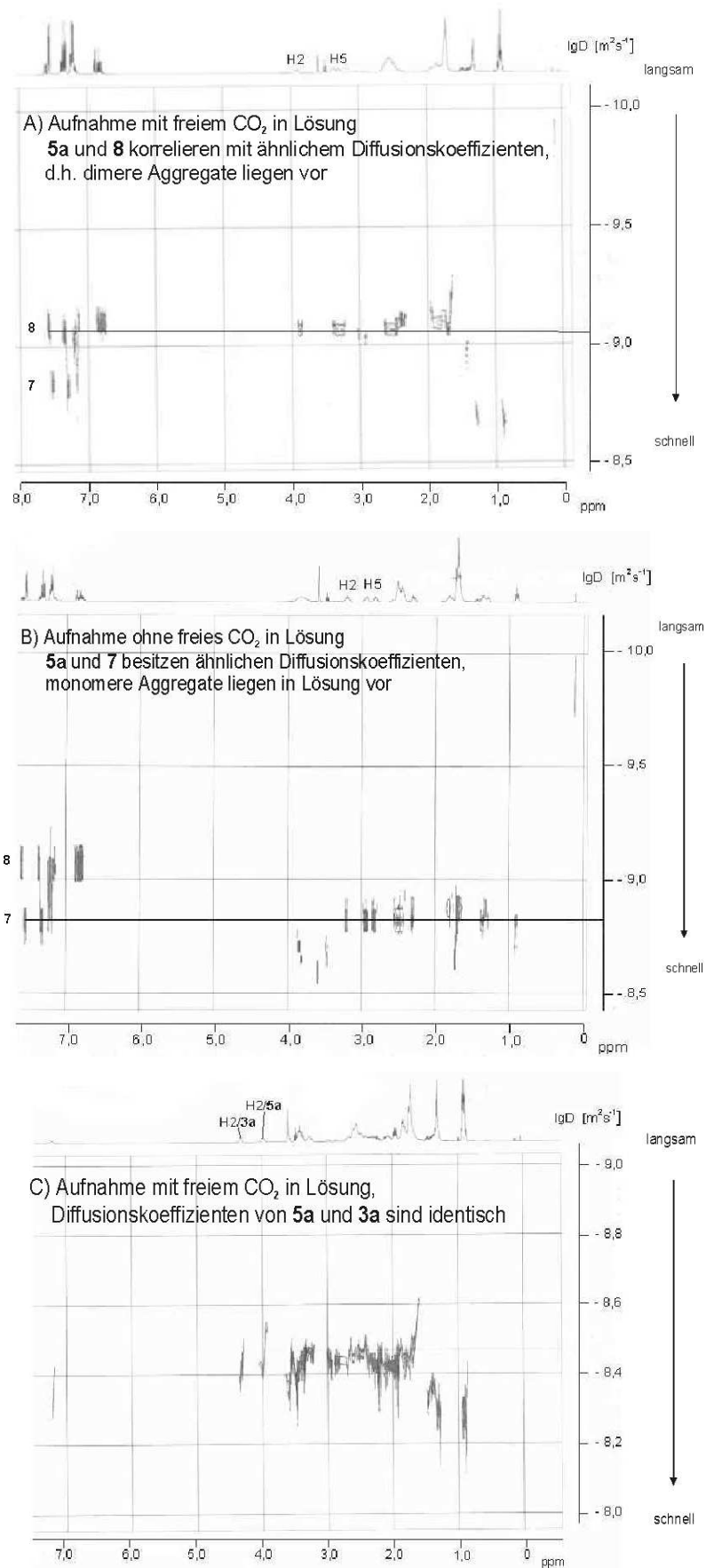


Abbildung 3.24: ¹H-DOSY-Spektren von 5a in THF-d₈ bei 25 °C

In einem nachfolgenden ^1H -DOSY-NMR-Experiment bei 25 °C und einem Überschuss an freiem CO_2 in THF-Lösung wurde das Lithiumcarbammat **5a** mit **3a** als Referenzsubstanz untersucht (Abbildung 3.25). Die Auswertung der Messung erbrachte ebenfalls die Existenz einer monomeren Spezies in Lösung für **5a**. Im Gegensatz zur ersten Messung (Abbildung 3.24; A) ist die resultierende Monomerenbildung auf die Verwendung von **3a** zurückzuführen, da in **3a** mehrere Donorfunktionen im Molekül vorliegen. Aufgrund dieser Tatsache ist für **3a** die Möglichkeit gegeben, in Konkurrenz mit der Dimerenbildung zu treten (Abbildung 3.24; C).

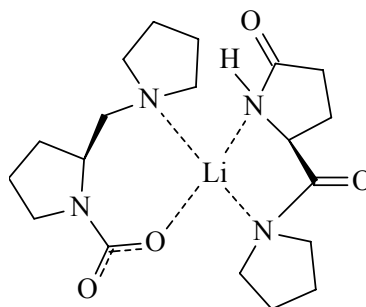


Abbildung 3.25: Darstellung der konkaven Monomerstruktur (**mk5a**) von **5a** mit Koordination von **3a** als Donorligand am Lithiumkation

Analog zu **5a** wurden für die chiralen Carbamate **5b-d** ^1H -DOSY-Experimente in THF mit Überschuss an freiem CO_2 durchgeführt. In Übereinstimmung mit **5a** ergaben die Messungen bei 25 °C Dimerstrukturen für **5b-d** in Lösung.

Mit Hilfe der Stokes-Einstein-Gleichung (Gleichung 1) erfolgten nun eine Abschätzung der Diffusionskoeffizienten und ein Vergleich mit den experimentell ermittelten Daten. Die Werte für die Viskosität des reinen THF bei 25 °C konnten aus Literaturdaten gewonnen werden.⁸⁷ Dieser verwendete Ansatz wurde bereits für Organolithiumverbindungen und Zirkoniumkomplexe in der Literatur beschrieben.^{85a, b}

In Anbetracht der benutzten, vereinfachten Modelle konnte dennoch eine gute Übereinstimmung der experimentell und rechnerisch bestimmten Diffusionskoeffizienten für die dimeren Strukturen **dim5a-dim5d** von **5a-d** und der monomeren Strukturen **mk5a** und **mc5a** des chiralen Carbamats **5a** erzielt werden. Der Zusammenhang zwischen Diffusion und Masse spiegelte sich in den ermittelten Diffusionskoeffizienten wider, d.h. schwerere Moleküle, wie **5b** und **5c**, diffundieren langsamer als **5d** und besitzen daher einen kleineren Diffusionskoeffizienten. Darüber hinaus war festzustellen, dass eine Entfernung des freien Kohlendioxids aus der THF-Lösung von **5a** zur Deaggregation des Dimers führte und sich eine monomere Spezies bildete (Abbildung 3.24; B). Durch Vergleich mit weiteren experi-

mentellen und theoretischen NMR-Untersuchungen (s. Seite 43, 63) konnte gezeigt werden, dass in der monomeren Spezies die Carbamateinheit als klassische Carboxylatstruktur (**mc5a**) vorliegt. Der experimentell ermittelte und der für die Struktur **mc5a** berechnete Diffusionskoeffizient für das monomere Aggregat von **5a** stehen ebenfalls in gutem Einklang (Tabelle 3.12). Wie bereits erwähnt, lieferte das ¹H-DOSY-Experiment von **5a** in THF-Lösung nach Zugabe von **3a** ebenfalls ein monomeres Aggregat. Im Gegensatz zu der bereits gefundenen monomeren Spezies von **5a**, welche die Carboxylatstruktur **mc5a** aufweist, deaggregiert das chirale Carbamat **5a** nach Zugabe von **3a** wahrscheinlich zu einer monomeren Spezies mit einer konkaven Struktur (**mk5a**), da keine Veränderungen in den chemischen Verschiebungen im ¹H-Spektrum von **5a** zu erkennen waren.

Tabelle 3.12: Experimentelle und berechnete Diffusionskoeffizienten für die untersuchten chiralen Carbamate **5a-d**

Verbindung/Struktur	Experimentell D [m ² s ⁻¹]	Berechnet ^a D [m ² s ⁻¹]
5a/dim5a	$8,71 \times 10^{-10}$	$9,82 \times 10^{-10}$
5b/dim5b	$5,25 \times 10^{-10}$	$8,92 \times 10^{-10}$
5c/dim5c	$5,37 \times 10^{-10}$	$9,16 \times 10^{-10}$
5d/dim5d	$2,57 \times 10^{-9}$	$1,09 \times 10^{-9}$
5a/mc5a	$1,55 \times 10^{-9}$	$1,23 \times 10^{-9}$ ^b
5a/mk5a	$3,39 \times 10^{-9}$	$1,28 \times 10^{-9}$ ^c

^a Berechnet mit B3LYP/6-31+G(d); ^b monomere konkave Struktur (s. Seite 63); ^c monomere Carboxylatstruktur (s. Seite 63)

Die ¹H-DOSY-Experimente lieferten folgende Erkenntnisse: **5a-d** existieren als Dimere in einer mit CO₂ gesättigten THF-Lösung, während eine Entfernung des freien Kohlendioxids zur Bildung von Monomeren führt. Diese Befunde bekräftigen einerseits die Kryoskopiergebnisse, die eine Existenz eines Monomer-Dimer-Gleichgewichts lieferten (s. Seite 21), und andererseits die ¹³C-¹³C-EXSY-NMR-Ergebnisse, die eine Umorientierung der Aggregate aufzeigten (s. Seite 32). Des Weiteren erbrachte die Zugabe von **3a** in eine Lösung aus **5a** in THF ebenfalls monomere Aggregate. Durch DFT-Rechnungen konnten den monomeren Spezies von **5a** eine stabile konkave Struktur (**mk5a**) und eine Carboxylat-

struktur (**mc5a**) zugeordnet werden. Die stabilsten Strukturen für die Dimere von **5a-d** werden im nachfolgenden Kapitel ausführlich diskutiert.

3.5 DFT-Rechnungen

Zum Verständnis der Bildung der chiralen Carbamate **5a-d** und zum Vergleich mit den experimentellen Ergebnissen wurden semiempirische und DFT-Gasphasenrechnungen durchgeführt. Als Grundlage für die Rechnungen dienten die Resultate der kryoskopischen und NMR-spektroskopischen Untersuchungen, d.h. es wurden ausschließlich monomere und dimere Spezies betrachtet. Durch Einbeziehung von THF-Molekülen (Mikrosolvatation) in die Berechnungen, die zur Absättigung der freien Koordinationsstellen in der ersten Koordinationssphäre des Lithiumkations dienten, konnte ein besserer Vergleich zwischen den berechneten Strukturen und den experimentellen Daten geschaffen werden.

Zur Voroptimierung wurde die semiempirische Methode PM3⁸⁹ unter Verwendung des Mopac-Programms⁹⁰ und das Dichtefunktional B3LYP⁹¹ im SVP-Niveau⁹² unter Nutzung des Gaussian98⁹³-Programmpakets eingesetzt. Mit den erhaltenen Resultaten erfolgte eine erneute Optimierung der Geometrien mit dem Funktional B3LYP⁹⁰ unter Verwendung der Pople-Basissätze 6-311++G(d,p)^{60c,94} für die Monomere und 6-31+G(d)⁹⁵ für die Monomere und Dimere. Alle stationären Punkte konnten durch Berechnung der analytischen zweiten Ableitung eindeutig als Minima auf der Energiehyperfläche durch das Fehlen von imaginären Frequenzen (NIMAG = 0) oder als Übergangszustand durch das Vorhandensein einer imaginären Frequenz (NIMAG = 1) charakterisiert werden.⁹⁶

Für die Modellverbindung **5a** wurde von *Dr. Sten Nilsson-Lill* eine ausführliche Untersuchung der Carbamatbildung unter Einbeziehung von monomeren und dimeren Aggregaten durchgeführt.⁹⁷ Hierbei gelang es im engen Wechselspiel zwischen Experiment und Theorie den komplexen Mechanismus der Carbamatbildung zu klären. Darüber hinaus erfolgten Berechnungen der ¹³C-chemischen Verschiebungen der chiralen Lithiumcarbamate **5a-d** für die stabilsten Monomere mit konkaver bzw. klassischer Carboxylatstruktur und der stabilsten Dimere.⁶⁸

3.5.1 Lithium-(*S*)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5a**)

Wie bereits erwähnt, konnten Ahlberg und Mitarbeiter anhand von NMR-Studien zeigen, dass **4a** in Tetrahydrofuran oder Diethylether in Anwesenheit von *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin oder **1** bevorzugt als Dimer **9** vorliegt.⁷⁰ Die Identifizierung erfolgte über ⁶Li-NMR, da zwei nichtäquivalente Lithiumkerne im Molekül vorliegen (Abbildung 3.26, 3.29). Struktur **10** als weitere mögliche dimere Spezies von **4a** konnte aufgrund magnetisch äquivalenter Lithiumkerne mittels ⁶Li-NMR nicht nachgewiesen werden. Weiterhin lieferten die NMR-Studien in THF eine Vielzahl an unterschiedlichen Aggregaten, die schnellen dynamischen Prozessen unterliegen.

Die dimeren Strukturen **9** und **10** wurden auf dem B3LYP/6-31+G(d)-Niveau berechnet, wobei in der Gasphase das Dimer **10** um 3,9 kcal/mol stabiler ist als das Isomer **9**.

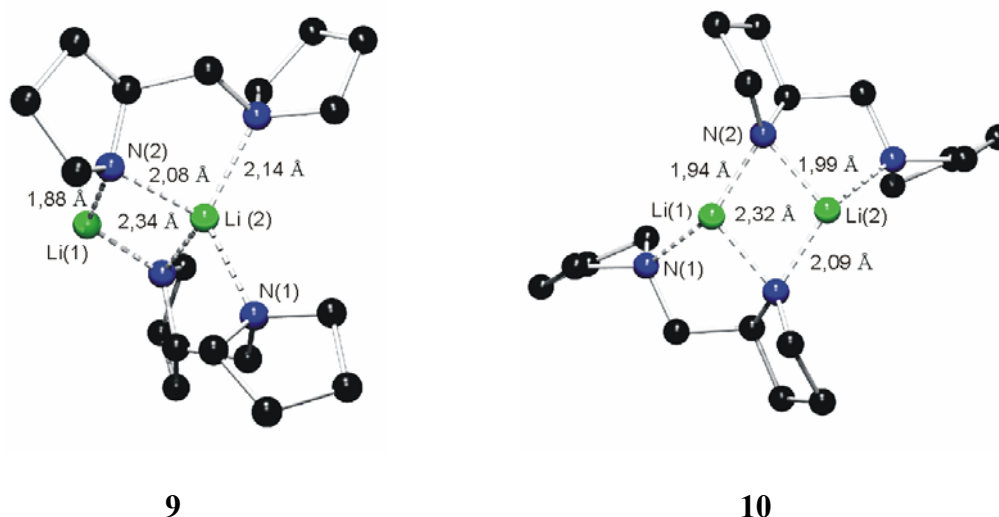


Abbildung 3.26: B3LYP/6-31+G(d) optimierte Geometrien der Dimeren **9** und **10** mit ausgewählten Bindungslängen

Unter Einbeziehung eines THF-Moleküls in die erste Koordinationssphäre wird eine Stabilisierung von **9** um $-1,4$ kcal/mol erreicht, der entsprechende Wert für **10** ist $+0,1$ kcal/mol (Tabelle 3.13). Es lässt sich daraus schlussfolgern, dass in einer THF-Lösung von **4a** die Isomer **10** und **10-(THF)** als stabilste Spezies existieren und in einem Gleichgewicht nahezu in der gleichen Konzentration vorliegen. Da die Solvatationsenergie für das Dimer **9** größer ist als für **10**, könnte das solvatisierte Isomer **9-(THF)** die dominierende Spezies in einem

geeigneten Lösungsmittel sein. Dieser Aspekt steht in gutem Einklang mit den Resultaten von Ahlberg et al. für das TMEDA-solvatisierte Dimer **9**.⁶⁹

Tabelle 3.13: Relative freie Gibbs-Energien (kcal/mol)

Strukturen	B3LYP/6-31+G(d)
10	0
9	+3,9
10-(THF)	+0,1
9-(THF)	+2,5

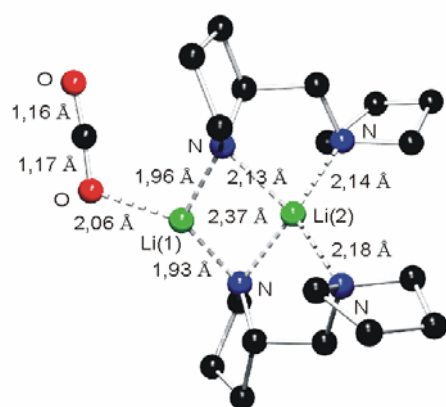
Die Bildung des chiralen Lithiumcarbamats **5a** aus **4a** erfolgt über einen 2-Schritte-Mechanismus, der im weiteren Verlauf ausgehend von den stabilsten berechneten dimeren Spezies **9** und **10** von **4a** erläutert wird.

Schritt 1: Anlagerung eines CO₂-Moleküls

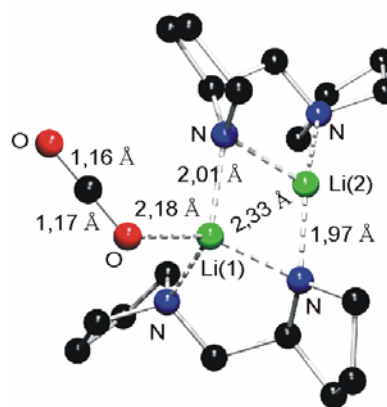
Durch Anlagerung eines Moleküls CO₂ an das chirale Lithiumamid **10** bildete sich in einem endergonischen Schritt (+9,7 kcal/mol) ein Begegnungskomplex **10-(CO₂)** aus, der durch sukzessive Reduzierung des Abstands zwischen dem elektrophilen Kohlenstoff des Kohlendioxids und dem nucleophilen amidischen Stickstoffs des ersten Pyrrolidinrings in den um 2,1 kcal/mol weniger stabilen Übergangszustand **TS1** überging. Die Addition eines CO₂-Moleküls an das Isomer **9** lieferte ebenfalls einen Begegnungskomplex **9-(CO₂)** und nachfolgend den Übergangszustand **TS2**, der um 1,9 kcal/mol stabiler als **TS1** ist. Der OCO-Bindungswinkel von 170° in **TS2** deutete auf einen elektrophilen Angriff des Kohlendioxids auf den amidischen Stickstoff hin (Abbildung 3.27, Energieprofil: Abbildung 3.29).

Die geringe Energiebarriere zwischen dem Übergangszustand **TS2** und dem Begegnungskomplex **9-(CO₂)** von nur 1,3 kcal/mol ließ auf eine geringe Aktivierungsenergie zur Produktbildung schließen. Die solvatisierten Dimere **10-(THF)** und **9-(THF)** führten zu den entsprechenden Übergangszuständen **TS3** (19,6 kcal/mol) und **TS4** (16,1 kcal/mol), deren Aktivierungsbarrieren aber deutlich höher lagen (Tabelle 3.14). Somit läuft die Produktbildung voraussichtlich über die unsolvatisierten Übergangszustände **TS1** und **TS2** ab, wobei der Reaktionsweg über **TS2** bevorzugt ist. Obwohl die Isomere **10** und **10-(THF)** im thermodynamischen Gleichgewicht stehen, sind die unsolvatisierten Begegnungskomplexe **9-(CO₂)** und **10-(CO₂)**, gemäß der DFT-Rechnung, kinetisch bevorzugt. Die geringen

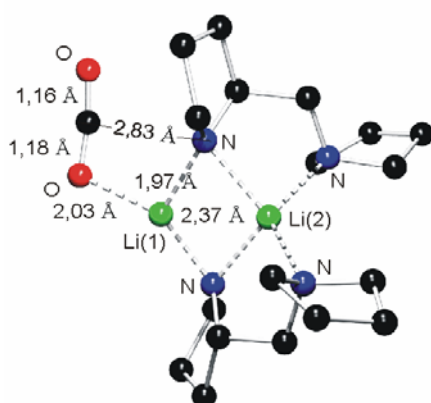
Aktivierungsenergien für den nicht solvatisierten Reaktionsweg stehen in Einklang mit dem Experiment, da die Carbamatbildung bei Raumtemperatur nach Zugabe des Kohlendioxids sehr schnell verläuft.



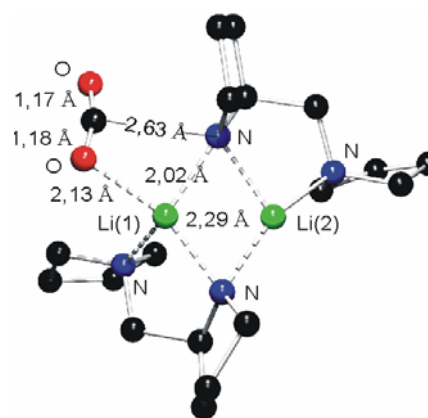
10-(CO₂) (aus **10** + CO₂)
(9,7 kcal/mol)



9-(CO₂) (aus **9** + CO₂)
(8,6 kcal/mol)



TS1 (aus **10-(CO₂)**)
(11,8 kcal/mol)



TS2 (aus **9-(CO₂)**)
(9,9 kcal/mol)

Abbildung 3.27: B3LYP/SVP optimierte Strukturen für die Begegnungskomplexe **10-(CO₂)** und **9-(CO₂)** sowie deren nachfolgenden Übergangszustände **TS1** und **TS2** mit ausgewählten Bindungslängen

Nach Durchlaufen des Übergangszustandes bildete sich auf exergonischem Wege ein gemischtes Dimer **11**, welches aus einer Lithiumamideinheit und einem Lithiumcarbamat-Monomer bestand. Die DFT-Optimierungen lieferten acht unterschiedliche Isomere für **11**, wobei der stabilste Übergangszustand (**TS2**) in **11b** überging, während aus dem Isomer **11a** der Übergangszustand **TS1** resultierte (Abbildung 3.28, 3.29). Die anderen fünf Strukturen

sind der Literaturstelle 98 zu entnehmen. Das stabilste Isomer der gemischten Dimere **11** stellte aber **11c** dar, welches um 33,2 kcal/mol stabiler als die getrennten Edukte ist (Tabelle 3.14).

Tabelle 3.14: Relative freie Gibbs-Energien (kcal/mol) bezogen auf **10**

Strukturen	B3LYP/6-31+G(d)// B3LYP/SVP	Strukturen	B3LYP/6-31+G(d)// B3LYP/SVP
10	0	TS5	-23,5
9	+3,6	TS6	-18,2
10-(THF)	+0,6	TS7	-20,5
9-(THF)	+2,0	TS8	-20,5
10-(CO₂)	+9,7	12a	-63,7
9-(CO₂)	+8,6	12b	-64,7
TS1	+11,8	12c	-64,5
TS2	+9,9	12a-(THF)	-65,0
TS3	+19,6	12a-(THF)₂	-64,2
TS4	+16,1	TS9	-40,7
11a	-21,9	13	-43,8
11b	-28,6	mc5a	-27,1
11c	-33,2	mc5a-(THF)₂	-41,5

Das Isomer **11c** bildet durch die Carbamatsauerstoffe, die amidischen Stickstoffe und die Lithiumkationen einen planaren 6-Ring aus. Die große Anzahl an Isomeren von **11** lässt sich auf die strukturellen Eigenschaften des gemischten Dimers zurückführen, d.h. die Vielzahl an verschiedenen Donoratomen, wie tertiäre und amidische Stickstoffe bzw. Carbamatsauerstoffe, ermöglichen unterschiedlichste Koordinationen der Lithiumkationen. Die Berechnungen der Dimerstrukturen für **11** deuteten auf das Vorliegen von dynamischen Gleichgewichten hin, in denen ein Austausch der an den Lithiumkationen koordinierten THF-Molekülen beteiligt ist. Die Solvataion des Isomers **11c** durch ein bzw. zwei THF-Moleküle führte aber zu einer Destabilisierung.

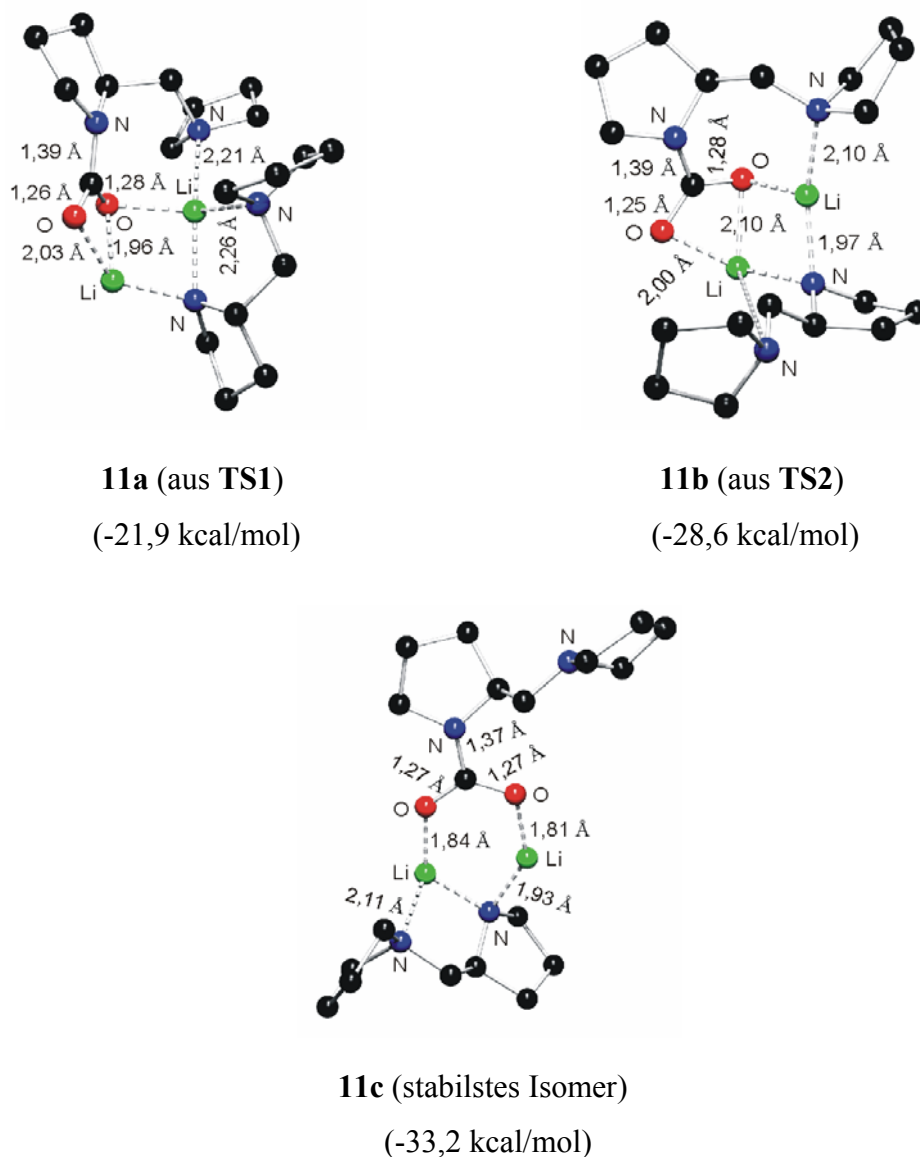


Abbildung 3.28: B3LYP/SVP optimierte Geometrien für die gemischten, dimeren Strukturen **11a**, **11b** und **11c** mit ausgewählten Bindungslängen

Schritt 2: Insertion eines zweiten CO₂-Moleküls

Nach Einführung eines weiteren CO₂-Moleküls zu den gemischten Dimeren **11** konnte eine Vielzahl leicht verschiedener Begegnungskomplexe **11-(CO₂)** auf der Energiehyperfläche lokalisiert werden, auf die aber im weiteren Verlauf nicht eingegangen wird. Ausgehend von diesen Begegnungskomplexen wurden vier verschiedene Übergangszustände **TS5-TS8** für die nachfolgende Bildung der chiralen Dimere **12** gefunden, wobei die Rechnung für den Übergangszustand **TS5** die niedrigste Energie lieferte (Tabelle 3.14). Ausgehend vom stabilsten gemischten Dimer **11c** wird zur Bildung des Übergangszustandes

TS5 eine Aktivierungsenergie von 9,7 kcal/mol benötigt. Die Einbeziehung eines THF-Moleküls zur Mikrosolvatation für den Übergangszustand **TS5** führte wiederum zu einer Destabilisierung und deutete darauf hin, dass auch für die zweite CO₂-Insertion der Reaktionsweg ohne THF-Solvatation kinetisch bevorzugt ist.

Eine Vielzahl von verschiedenen Isomeren **12** mit geringen Energieunterschieden wurde auf der Energiehyperfläche lokalisiert. Diese Befunde deuteten wiederum auf die Komplexität dieser Systeme hin. Die Bildung der Dimere **12** erfolgte durch eine Insertion von CO₂ in die verbliebene N-Li-Bindung der gemischten Dimere **11** (Abbildung 3.29).

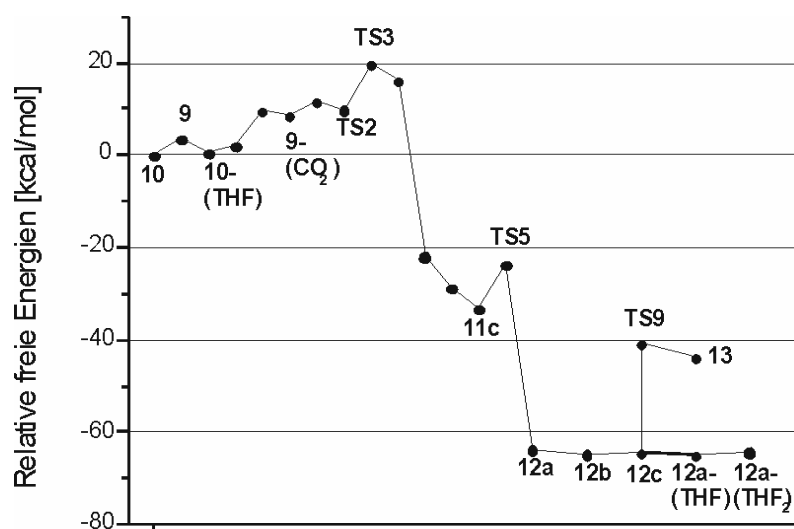


Abbildung 3.29: Energieprofil für den vorgeschlagenen Reaktionsablauf der Lithiumcarbamate-Bildung; die freien Gibbs-Energien sind auf dem B3LYP/6-31+G(d)//B3LYP/SVP-Niveau berechnet und sind relativ zu **10** (Nullpunkt)

Die Produkt-Dimere **12a** und **12b** weisen eine leiterartige Struktur auf, wobei jedes Lithiumkation durch ein Carbamat-Monomer bidentat und über den Sauerstoff des zweiten Monomers koordiniert wird. In **12c** hingegen liegt keine „reine“ Sauerstoffkoordination des Lithiumkations vor, da ein Lithiumkation von zwei Sauerstoffen monodentat und einem Pyrrolidinstickstoff eines Zweitings koordiniert wird (Abbildung 3.30). Die Hinzunahme von einem bzw. zwei Molekülen THF zu **12a** führte zu den geringfügig stabileren Isomeren **12a-(THF)** und **12a-(THF)₂** (Tabelle 3.14). Im Dimer **12a-(THF)₂** liegt durch die zusätzliche Koordination der beiden THF-Moleküle an den Lithiumkationen keine leiterartige Struktur vor, sondern ein Achtring in Bootform, der aus vier Sauerstoffen, zwei Lithiumkationen und zwei Kohlenstoffen, die einen C-Li-Li-C Diederwinkel von 156° aufweisen, gebildet wird

(Abbildung 3.30). Diese Struktureinheit konnte bereits für Lithiumcarbamate durch Röntgenkristallstrukturanalyse nachgewiesen werden.^{98,99}

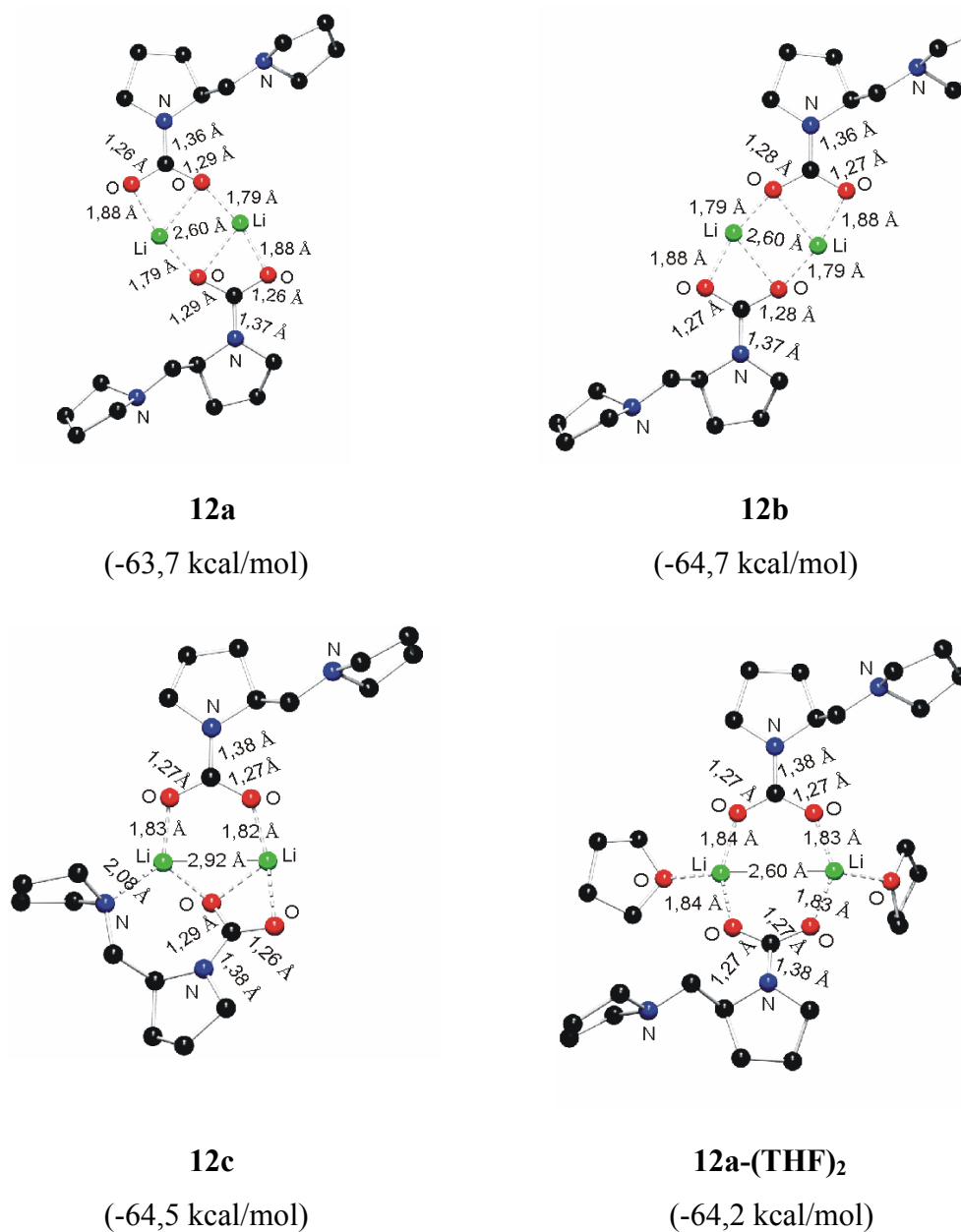


Abbildung 3.30: B3LYP/SVP optimierte Geometrien mit ausgewählten Bindungslängen der chiralen Produkt-Dimere **12a**, **12b**, und **12c**, sowie des solvatisierten Dimers **12a-(THF)₂**

Eine weitere Addition von CO₂ an das Produkt-Dimer **12b** führte über den Übergangszustand **TS9**⁹⁸ zur Bildung des chiralen Lithium-Carbonats **13** durch einen Einschub von CO₂ in eine Lithium-Sauerstoff-Bindung der neu formierten Carbamateinheiten (Tabelle 3.13, Abbildung 3.31).⁹⁸ Ausgehend von **12b** konnte eine Aktivierungsenergie für

die dritte CO₂-Insertion von 24 kcal/mol bestimmt werden, während das Produkt **13** relativ zum Übergangszustand **TS9** um 3,1 kcal/mol stabilisiert vorliegt (Abbildung 3.29). Die zugrunde liegenden experimentellen Untersuchungen (NMR) lieferten aber keinen Hinweis auf das Vorliegen einer Lithium-Carbonatstruktur in THF-Lösung. Ähnliche metallkatalysierte CO₂-Einschubreaktionen wurden bereits für die CO₂-Insertion in Zn-O-Bindungen in der Literatur beschrieben.¹⁰⁰

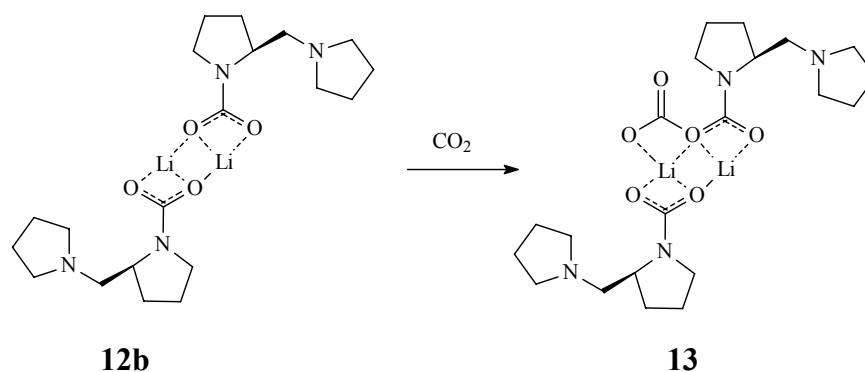


Abbildung 3.31: Bildung des Lithium-Carbonats **13** nach CO₂-Insertion in eine O-Li-Bindung des Dimers **12b**

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Bildung der Isomere **12** ausgehend von **4a** über einen 2-Stufenmechanismus abläuft, wobei im ersten Schritt über eine geringe Aktivierungsbarriere von ca. 10 kcal/mol eine CO₂-Insertion in eine N-Li-Bindung stattfindet und die Isomeren **11** gebildet werden. Eine weitere Addition von CO₂ lieferte die dimere Spezies **12**. Die Aktivierungsenergie für den zweiten Schritt beträgt 5 bis 10 kcal/mol.

Die Vielzahl der möglichen Dimere steht in sehr gutem Einklang mit den NMR-Experimenten, da eine Entfernung des freien Kohlendioxids aus der Lösung zu mindestens fünf verschiedenen Spezies führte, vgl. Seite 28.

Die Kryoskopieuntersuchungen lieferten für das Pyrrolidin-Derivat **5a** ein Monomer-Dimer-Gleichgewicht in THF bei -108 °C, in dem das Monomer als dominierende Spezies vorliegt. Demzufolge wurden DFT-Rechnungen durchgeführt, um einen Vergleich mit den experimentellen Daten zu bekommen und das thermodynamisch stabilste Aggregat im Gleichgewicht zu ermitteln. Höhere Aggregate, wie Trimere oder Tetramere, wurden in die Betrachtungen nicht mit einbezogen, da die Kryoskopie- und die ¹H-DOSY-NMR-Messungen als höchste Assoziationsstufe Dimere erbrachten (s. Seite 21, 47.).

Neben vielen verschiedenen monomeren Spezies sind **mc5a** und **mc5a-(THF)₂** die stabilsten berechneten Gasphasenstrukturen des Lithiumcarbamats **5a** (Abbildung 3.32). Das Lithiumkation ist in beiden monomeren Strukturen zwischen den Carbamatsauerstoffen koordiniert. Eine Solvataion von **mc5a** mit zwei Molekülen THF führte zu einer Stabilisierung von $-14,4$ kcal/mol (Tabelle 3.14). Ein Vergleich zwischen der stabilsten dimeren Struktur **12a-(THF)** und der stabilsten monomeren Struktur **mc5a-(THF)₂** zeigte, dass das Dimer thermodynamisch stabiler ist und demzufolge bevorzugt im Gleichgewicht vorliegt. Es ist somit gelungen, die experimentellen Ergebnisse (¹H-DOSY-Spektroskopie) mittels theoretischer Untersuchungen (DFT-Rechnungen) zu interpretieren.

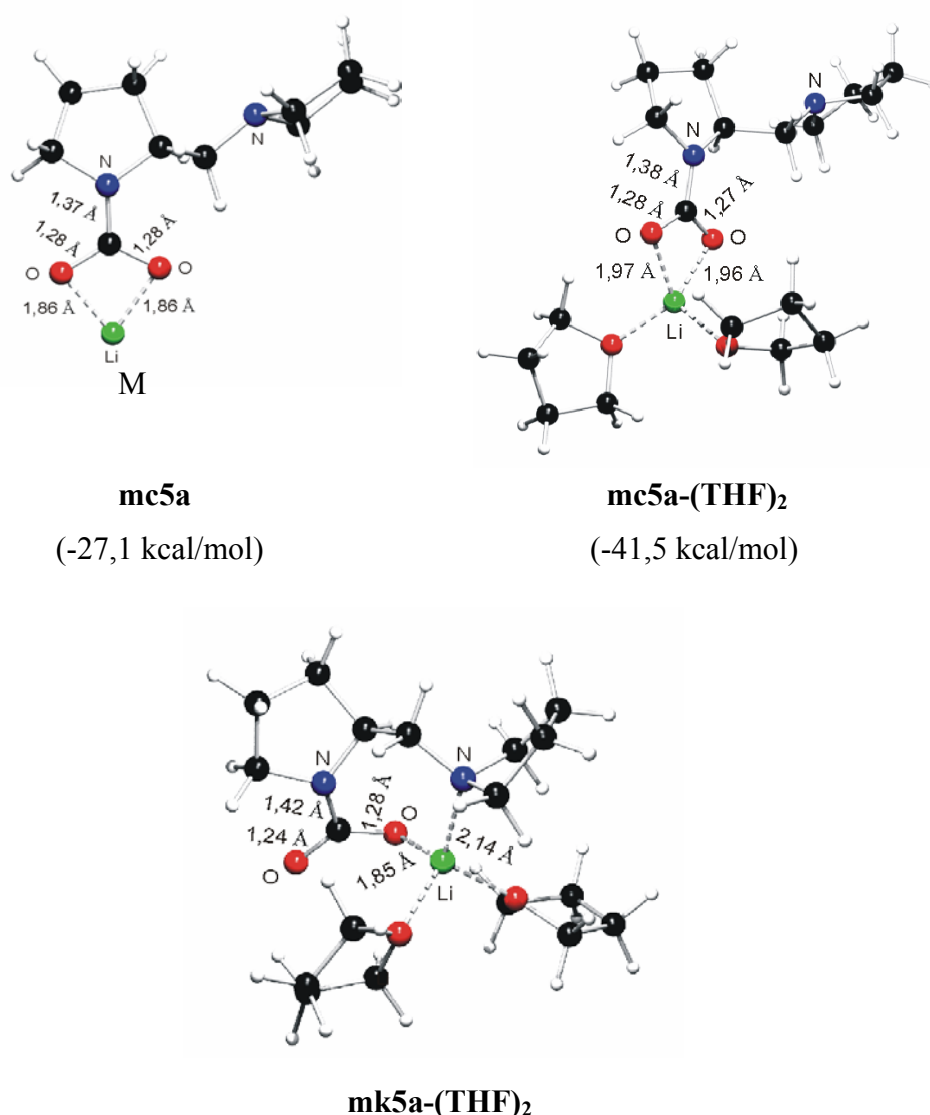


Abbildung 3.32: B3LYP/SVP optimierte Geometrien des chiralen Lithiumcarbamats **mc5a** sowie der THF-solvatisierten Isomere **mc5a-(THF)₂** und **mk5a-(THF)₂** ⁶⁸

^1H - ^6Li -HOESY-Experimente erbrachten Kreuzsignale zwischen dem Lithiumkation und den Protonen des zweiten Pyrrolidinrings. Die stabilsten berechneten dimeren Gasphasenstrukturen **12a-(THF)** und **12a-(THF)₂** stehen nicht im Einklang mit der ^1H - ^6Li -HOESY-Messung, da die Abstände (ca. 5 Å) zwischen dem Lithiumkation und den Protonen des zweiten Pyrrolidinrings zu groß sind, um die gefundenen „cross peaks“ realisieren zu können. Aus den ^1H - und ^{13}C -Untersuchungen ergab sich eine weitere Einschränkung für die Existenz von dimeren Strukturen in Lösung. Die ^1H - und ^{13}C -Spektren des chiralen Lithiumcarbamats **5a** zeigten das Vorliegen nur einer Hauptkomponente auf. Demzufolge muss die Dimerstruktur eine symmetrische Anordnung der Carbamateinheiten aufweisen. In der Dimerstruktur **12c** sind die Lithiumkationen unterschiedlich koordiniert, wobei eine konkave Anordnung eines Lithiumkations gegeben ist (Abbildung 3.30), um das Gelingen des ^1H - ^6Li -HOESY-Experiment zu gewährleisten. Weiterhin ist das Isomer **12c** nur um 0,5 kcal/mol instabiler als **12a-(THF)** und kann dadurch zu einem größeren Anteil in Lösung vorhanden sein (Tabelle 3.14). Aufgrund vorliegender dynamischer Prozesse in Lösung ist eine Rotation um die C2-C6-Bindung (Abbildung 3.30) denkbar, so dass eine Koordination des Lithiumkations durch den N-Donor des zweiten Pyrrolidins erfolgen kann und somit ein symmetrisches konkaves Dimer resultiert, das NMR-spektroskopisch nachweisbar ist. Da das Isomer **12c** über den stabilsten Übergangszustand **TS5** gebildet wird, ist eine kinetische Bevorzugung der Bildung von **12c** in Lösung zu erwarten.

Weiterführend wurden Berechnungen von ^{13}C -NMR chemische Verschiebungen auf dem B3LYP/6-311++G(d,p)-Niveau für die monomeren Strukturen **mc5a-(THF)₂** und **mk5a-(THF)₂** durchgeführt, um eine Aussage über die Carbamatstruktur von **5a** in Lösung zu bekommen.⁶⁸ Im Gegensatz zu **mc5a-(THF)₂** liegt in **mk5a-(THF)₂** eine Koordination des Lithiumkations durch einen Carbamatsauerstoff und den Stickstoff des zweiten Pyrrolidinrings vor, wobei das Gesamtmolekül in Bezug auf das Lithiumkation eine konkave Anordnung einnimmt (Abbildung 3.32). Zum Vergleich sind die berechneten ^{13}C -NMR-Shifts für **mc5a-(THF)₂**, **mk5a-(THF)₂** und den experimentellen Daten für **5a** in Tabelle 3.15 zusammengefasst. Die theoretischen Ergebnisse stehen in gutem Einklang mit den experimentellen Daten und lieferten für das chirale Lithiumcarbamate **5a** eine konkave Anordnung in THF-Lösung. Durch diese DFT-Untersuchungen konnten die ^1H - ^6Li -HOESY-Befunde bekräftigt werden.

Die Entfernung des freien Kohlendioxids aus der Lösung bzw. eine Temperaturerhöhung führten zur irreversiblen Bildung von Carbamatspezies, deren NCO-Signale im ^{13}C -Spektrum bei $\delta = 170$ ppm zu erkennen waren (s. Seite 38). Das entsprechende

^1H -DOSY-Experiment lieferte monomere Aggregate (s. Seite 49). Aufgrund der NMR-Berechnungen konnte für diese Spezies eine scherenartige Koordination des Lithiumkations zwischen den Carbamatsauerstoffen vorhergesagt werden (Abbildung 3.32). Die Vielfalt der berechneten dimeren und monomeren Strukturen für das chirale Lithiumcarbamate **5a** deutete erneut auf eine unerwartete Komplexität des Gesamtsystems hin. Die variable Koordination der Lithiumkationen ist v.a. auf den Stickstoff des zweiten Pyrrolidinrings zurückzuführen, der aufgrund seiner Nucleophilie die Fähigkeit zur Komplexierung besitzt.

Tabelle 3.15: ^{13}C -NMR chemische Verschiebungen von **mc5a-(THF) $_2$** , **mk5a-(THF) $_2$** und **5a**, vgl. Abbildung 3.32

Kohlenstoffatome	mc5a-(THF)$_2$ ^{a,b}	mk5a-(THF)$_2$ ^{a,b}	5a ^c
2	56,6	56,9	56,5
3	27,2	36,9	29,8
4	22,8	24,6	23,8
5	46,2	47,8	46,7
6	55,6	59,4	60,0
2'	56,1	56,4	54,7
3'	23,3	23,4	23,8
4'	22,1	21,0	23,8
5'	51,0	52,4	54,7
C=O	171,9	164,6	160,9

^a Berechnung erfolgte mit B3LYP/GIAO¹⁰¹; ^b die berechneten ^{13}C -Shifts sind korrigiert, d.h. die Differenz zwischen der experimentell und theoretisch bestimmten chemischen Verschiebung für CO_2 wurde von den berechneten ^{13}C -Shifts subtrahiert; ^c THF- d_8 , 25 °C, $\delta_{\text{TMS}} = 0$

Die Diskrepanz zwischen den NMR-Resultaten (auch DFT-Berechnungen) und den kryoskopischen Ergebnissen lässt sich auf die unterschiedlich eingesetzten Konzentrationen zurückführen. In der Kryoskopie wurde in einem Konzentrationsbereich von 55 bis 95 mmol/l gearbeitet, während die Konzentrationen bei den NMR-Experimenten bei 156 bis 234 mmol/l lagen. Die Bildung kleiner Aggregate ist bei geringen Konzentrationen bevorzugt.^{52a} Weiterführende vertiefende Untersuchungen zur Klärung der Aggregation von **5a** in Lösung sind v.a. auf dem Kryoskopiesektor notwendig. Die Kristallisation des chiralen Lithium-

carbamats **5a** ist dabei unabdingbar, um eine exakte molare Masse zur Bestimmung des Aggregationsgrades n berechnen zu können, wobei festzuhalten bleibt, dass nur zwei Veröffentlichungen zur Kristallisation von Lithiumcarbamaten in der Literatur vorliegen.^{98,99}

3.5.2 Chirale Lithiumcarbamate **5b-d**

Die NMR-Untersuchungen der chiralen Lithiumcarbamate **5b-d** lieferten im Vergleich zu **5a** identische Ergebnisse. In Anlehnung an die theoretischen Untersuchungen von **5a** wurden für **5b-d** die stabilsten Monomere (**mc5b-(THF)₂**, **mc5c-(THF)₂**, **mc5d-(THF)₂**; vgl. Abbildung 3.32, **mc5a-(THF)₂**) und die stabilsten Dimere (**dim5b**, **dim5c**, **dim5d**; vgl. Abbildung 3.30, 3.31, **12b**) auf dem B3LYP/6-311++G(d,p)-Niveau optimiert.

Tabelle 3.16: Berechnete relative freie Gibbs-Energien (kcal/mol) für das Monomer-Dimer-Gleichgewicht der chiralen Lithiumcarbamate **5b-d**

	Strukturen	B3LYP/6-311++G(d,p) ^a
	dim5b	0
5b	mc5b-(THF)₂	+7,4
	mk5b-(THF)₂	+15,2
	dim5c	0
5c	mc5c-(THF)₂	+9,4
	mk5c-(THF)₂	+24,9
	dim5d	0
5d	mc5d-(THF)₂	+9,3
	mk5d-(THF)₂	+22,5

^a die Energien der Monomere sind relativ zu den Energien der Dimere angegeben, d.h. die Energien der Dimere wurden mit dem Faktor 0,5 multipliziert, während die Energien der Monomere nach Subtraktion der beiden THF-Moleküle erhalten wurden

Die ¹H-⁶Li-HOESY-Messungen für **5b-d** erbrachten ebenfalls Kreuzsignale des Lithiumkations zu den Protonen der Seitenkette. Demzufolge wurden die stabilsten konkaven Anordnungen **mk5b-(THF)₂**, **mk5c-(THF)₂**, **mk5d-(THF)₂** der chiralen Lithiumcarbamate **5b-d** in die Betrachtungen mit einbezogen (vgl. Abbildung 3.32, **mk5a-(THF)₂**).

Aus den DFT-Untersuchungen für **5b** geht ebenfalls hervor, dass das Dimer **dim5b** im Vergleich zu den Monomeren **mc5b-(THF)₂** und **mk5b-(THF)₂** thermodynamisch bevorzugt im Gleichgewicht existiert (Tabelle 3.16). Anhand von ¹H-DOSY-Experimenten bei 25 °C für **5b** konnte ebenso das Vorliegen von dimeren Aggregaten in THF-Lösung bestätigt werden (vgl. Seite 47). Für die Verbindungen **5c** und **5d** wurden identische Resultate erhalten (Tabelle 3.16).

Tabelle 3.17: Vergleich der experimentellen und theoretischen ¹³C-chemischen Verschiebungen von **5b-d**

C-Atome	5b			5c			5d		
	mk5b ^{a,b}	mc5ba ^{a,b}	Exp. ^c	mk5c ^{a,b}	mc5c ^{a,b}	Exp. ^c	mk5d ^{a,b}	mc5d ^{a,b}	Exp. ^c
2	57,0	53,8	55,5	62,8	54,3	54,9	58,0	57,0	56,1
3	37,7	28,4	29,5	36,4	28,4	29,2	37,1	27,5	28,3
4	24,3	22,8	23,4	24,7	22,7	23,4	24,7	23,2	23,5
5	48,1	46,7	46,3	48,2	46,7	46,3	47,5	46,9	46,4
6	61,3	61,1	62,2	61,4	61,0	62,3	73,7	73,1	74,2
7	-	-	-	-	-	-	57,4	55,9	58,0
C=O	164,2	169,2	161,5	164,2	169,3	160,9	163,4	169,8	161,1
2'	54,4	55,5	54,6	54,2	56,8	55,3	-	-	-
3'	66,7	67,7	66,9	26,0	26,8	26,0	-	-	-
4'	66,3	67,1	66,9	24,0	24,8	23,9	-	-	-
5'	53,2	51,4	54,6	25,1	26,0	26,0	-	-	-
6'	-	-	-	55,3	51,6	55,3	-	-	-

^a Die Berechnung erfolgte mit B3LYP/GIAO-Methode¹⁰¹ unter Verwendung des Basissatzes 6-311++G(d,p); die Mikrosolvatation (2 THF) wurde berücksichtigt; ^b die berechneten ¹³C-Shifts sind korrigiert, d.h. die Differenz zwischen der experimentell und theoretisch bestimmten chemischen Verschiebung für CO₂ wurde von den berechneten ¹³C-Shifts subtrahiert; ^c THF-d₈, 25 °C, δ_{TMS} = 0 ppm

Wie bereits für die Modellverbindung **5a** aufgezeigt, gilt für die Strukturen der dimeren Aggregate von **5b-d** nach aufwendigen ¹³C-NMR-Untersuchungen ebenfalls die Einschränkung, dass die Dimere eine symmetrische Geometrie besitzen (s. Seite 28). Die ¹H-⁶Li-HOESY-Untersuchungen für **5b-d** favorisieren das Vorliegen einer monomeren bzw.

dimeren Spezies, in der das Lithiumkation von einem Carbamatsauerstoff und dem Stickstoff des Zweitrings bzw. für **5d** dem Sauerstoff der Methoxymethyl-Gruppe koordiniert ist. Die Berechnung der ^{13}C -NMR-Shifts und der Vergleich mit den experimentellen Daten bestätigte die Annahme der konkaven Struktur (Tabelle 3.17). Die kryoskopischen Untersuchungen für **5b-d** stehen ebenfalls in Kontrast zu den NMR- und DFT-Resultaten, da die verwendeten Konzentrationen in der Kryoskopie wiederum geringer waren und dadurch die Möglichkeit der Monomerbildung in THF-Lösung gegeben ist.

3.6 Kristallisationsversuche

Neben den Kryoskopie- und NMR-Untersuchungen, die viele Informationen über die Struktur in Lösung lieferten, konnten mittels DFT-Rechnungen Aussagen über die Gasphasenstrukturen der chiralen Lithiumcarbamate **5a-d** abgeleitet werden. Um Informationen über die Struktur von **5a-d** im Kristall zu erhalten, wurden Kristallisationsversuche durchgeführt. In den ersten Versuchen erfolgte eine Übersichtung der THF-Lösungen mit trockenem *n*-Hexan oder *n*-Pentan. Dabei fielen keine röntgenfähigen Kristalle an. Die Entfernung des Lösungsmittels und Kristallisation des Rückstandes aus trockenem Toluol erbrachte ebenfalls keinen Erfolg. Eine weitere Variation in den Kristallisationsversuchen war der Zusatz von Additiven, die als Komplexbildner für das Lithium dienen sollten. Zum Einsatz kamen hierbei TMEDA, Spartein¹⁰² und das chirale Amin **1a**. In weiterführenden Versuchen zur Erzeugung von geeigneten Einkristallen wurde das Lösungsmittel durch Einblasen von Inertgas über mehrere Stunden langsam entfernt. Für **5a** fielen bei Raumtemperatur hellgelbe Kristalle an. Die Kristallstrukturanalyse lieferte eine monomere Struktureinheit **14**, die als Kation eine protonierte Form von **5a** besitzt und allgemein als Dialkylammonium-dialkylcarbammat bezeichnet werden kann (Abbildung 3.33). Der Verlust des Lithiumkations ist auf geringe Spuren von Feuchtigkeit zurückzuführen. Weitere bekannte Vertreter dieser Verbindungsklasse sind Dimethylammonium-dimethylcarbammat (Dimcarb) und Dimethylacetamidinium-dimethylcarbammat, für die Röntgenkristalldaten in der Literatur vorliegen.¹⁰³ Die vermuteten dimeren Strukturen im festen Zustand für **5a-d** konnten nicht bestätigt werden, da keine für die Röntgenstrukturanalyse geeigneten Kristalle anfielen.

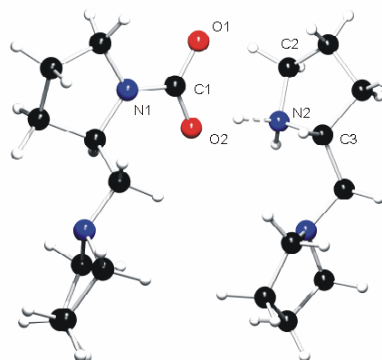


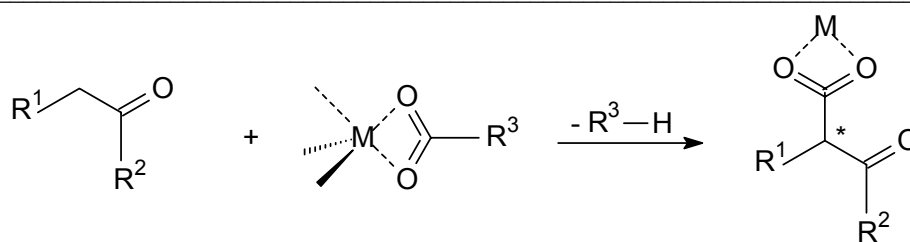
Abbildung 3.33: Kristallstruktur von **14** ((*S*)-2-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyrrolidinium-(*S*)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat) mit ausgewählten Bindungslängen [Å] und –winkeln [°]: N(1)-C(1) 1,507(5), C(1)-O(1) 1,266(5), C(1)-O(2) 1,275(5), N(2)-C(2) 1,507(5), N(2)-C(3) 1,506(4), O(1)-C(1)-O(2) 125,7(3)

Nach bester Kenntnis wurden nur zwei unterschiedliche Lithiumcarbamate isoliert und die Röntgenkristallanalysen angefertigt. Neben dem bereits erwähnten Lithium-2,3-dimethyl-1H-indol-1-carboxylat⁹⁸ (s. Seite 58) konnte das von Diphenylamin abgeleitete Lithiumcarbamate kristallisiert werden.⁹⁹ In beiden Strukturen liegt ein achtegliedriger (LiOCO)₂-Ring vor, in dem jedes Li⁺ tetraedrisch koordiniert ist. Die freien Koordinationsstellen am Lithiumkation werden durch das Lösungsmittel besetzt.

3.7 CO₂-Übertragungsversuche

Neben der Darstellung und Strukturaufklärung der chiralen Lithiumcarbamate **5a-d** war ein weiteres Ziel dieser Arbeit die Durchführung von CO₂-Übertragungsreaktionen auf CH-acide Substrate, wie z. B. Propiophenon, unter Bildung von chiralen Carbonsäuren (Abbildung 3.34). Diese Carboxylierungsreaktionen laufen in Biotin-gesteuerten Umsetzungen ab und werden in der Synthesechemie meistens zum Nachweis metallinduzierter CO₂-Aktivierung mit nachfolgender C-C-Bindungsknüpfung herangezogen.^{10,104}

Für die ersten CO₂-Transferversuche wurden die klassischen CH-aciden Substrate wie Acetophenon, Propiophenon, Aceton und 1-Indanon eingesetzt.^{10,105} Die Reaktionen erfolgten sowohl mit den isolierten Lithiumcarbamaten als auch in situ durch Einleiten von CO₂ in die Lösung und fanden bei Raumtemperatur oder erhöhten Temperaturen in THF bzw. DMF statt.



R^1, R^2 : Alkyl, Aryl; R^3 : **5a-d**; M: Li

Abbildung 3.34: Schematische Darstellung einer CO_2 -Übertragung

Die Zugabe der Substrate erfolgte in der Keto- bzw. Enolat-Form. Für die Enolisierung wurden die Ketone in THF gelöst und mit *n*-BuLi bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ versetzt. Dabei wurden für die Umsetzungen Verhältnisse von 1 : 1, 1 : 2 und 1 : 5 zwischen den Substraten und dem Übertragungsreagenz gewählt. Unter den beschriebenen Bedingungen konnte in allen Versuchen **keine** CO_2 -Übertragung nachgewiesen werden. Die als Endprodukte anfallenden β -Keto-carbonsäuren bzw. β -Ketocarboxylate sind bekanntermaßen thermisch sehr instabil und lassen sich somit qualitativ bzw. quantitativ schwer bestimmen. Aufgrund des vorliegenden Stabilitätsproblems wurden in weiteren Versuchen Veresterungen direkt in den Reaktionslösungen vor der Aufarbeitung durchgeführt, um die vermeintlich stabileren Ester der β -Keto-carbonsäuren zu erhalten. Es konnten wiederum keine Übertragungsprodukte ermittelt werden. Um die CO_2 -Übertragungsfähigkeit von **5a-d** besser untersuchen zu können, erfolgten NMR-Versuche mit ^{13}C markiertem Kohlendioxid parallel zu den Ansätzen im Gramm-Maßstab. Die Verwendung von $^{13}\text{CO}_2$ ermöglichte es eine neu formierte Carboxylatgruppe qualitativ eindeutiger zu identifizieren, da ^{13}C markierte Kohlenstoffe im Gegensatz zu ^{12}C -Kohlenstoffen in höherer Intensität im Spektrum erscheinen. Aus diesem Grund war aber keine Aussage über den Umsatz aus den Spektren zu entnehmen. Für diese Untersuchung wurden die Proben im NMR-Röhrchen präpariert, das überschüssige $^{13}\text{CO}_2$ mit Argon ausgetrieben und die entsprechende Menge an Substrat zugegeben (s. Experimenteller Teil 7.2.3.1). Anhand der NMR-Versuche war es ebenfalls nicht gelungen, eine CO_2 -Übertragung nachzuweisen.¹⁰⁶

Der Einsatz anderer, mit besseren CO_2 -Akzeptoreigenschaften ausgestatteter Substrate war neue Motivation für eine Vielzahl von weiteren CO_2 -Übertragungsversuchen. In einem Übersichtsartikel von Moss und Lane wird die Zunahme der α -H-Acidität eines Thioesters gegenüber eines O-Esters beschrieben.⁴² Die Aktivierung des α -Wasserstoffs ist auf den größeren Doppelbindungscharakter der Thioester zurückzuführen und beruht auf der Tat-

sache, dass der Schwefel aufgrund seiner stärkeren Polarisierbarkeit nur teilweise als Elektronenpaardonor fungieren kann, d.h. die in Abbildung 3.35 dargestellte Resonanzformel **B** ist weniger ausgeprägt. Dadurch sind die Thioester (z.B. Acetyl-CoA) zugänglicher für elektrophile Angriffe und das resultierende Endprodukt der CO₂-Übertragung ist wesentlich stabiler als z.B. für die verwendeten Ketone.

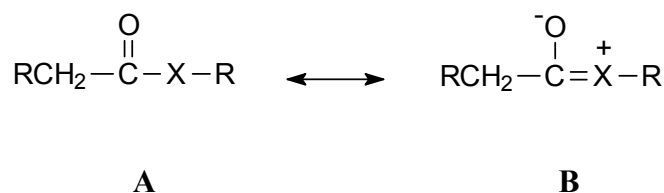


Abbildung 3.35: Resonanzstrukturen der Estergruppierung

Für die CO₂-Übertragungsversuche wurden vier Thioester **15** (Abbildung 3.36) mit unterschiedlicher Substitution am α-C-Atom hergestellt. Die Synthesen sind dem Experimentellen Teil zu entnehmen. Die Versuche erfolgten im NMR- bzw. im Gramm-Maßstab und die Substrate wurden wiederum in der Keto- und Enolatform getestet. Ein NMR-spektroskopischer Beweis für eine CO₂-Übertragung konnte aber nicht erbracht werden.

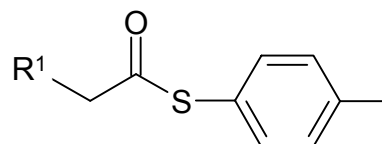
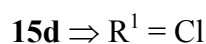
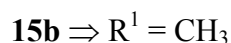
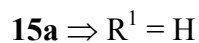


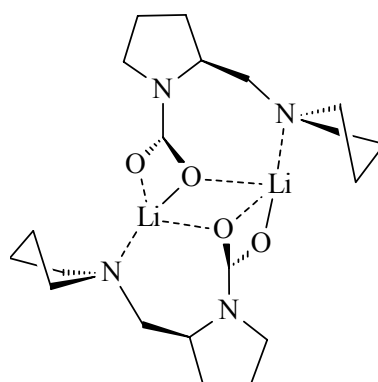
Abbildung 3.36: Thioester **15**

Angelehnt an die Arbeiten von Behr^{44a,107} und Herskovitz,¹⁰⁸ die das stark CH-acide Malononitril und das unreaktive Heterocumulen CO₂ in Gegenwart von elektronenreichen Iridium- und Rhodiumkomplexen unter C-C-Verknüpfung und Erhalt von Dicyanoacetaten umsetzten, wurden Malononitril (**16**), Methyl- (**16a**) und Ethylmalononitril (**16b**) als weitere Substrate für die CO₂-Übertragung ausgewählt. Der Einsatz der Alkylmalononitrile gegenüber Malononitril erfolgte aufgrund des günstigeren NMR-Zugangs durch die zusätzlichen Alkylgruppen, da diese ein Kreuzsignal zu dem neu formierten quartären C-Atom der Carboxylgruppe und den eigenen Protonen am β-C-Atom liefern sollten (HMBC-Experiment). Die Malononitrilderivate **15a** und **15b** konnten nach Literaturvorschrift synthetisiert werden.¹⁰⁹

Analog zu den bereits beschriebenen CO₂-Übertragungsversuchen fanden die Umsetzungen bei Raumtemperatur bzw. erhöhten Temperaturen in THF statt und der Einsatz der Substrate erfolgte sowohl in protonierter als auch in der anionischen Form, die durch Deprotonierung mit *n*-BuLi bei -78 °C erzeugt wurde. Einen Einschub von CO₂ in eine C-Li- bzw. C-H-Bindung der Substrate **15** konnte wiederum NMR-spektroskopisch nicht nachgewiesen werden.

Weitere CO₂-Übertragungsversuche erfolgten mit Organometallverbindungen, wie *n*-Butyllithium, Ethylmagnesiumbromid und Phenylmagnesiumbromid, in THF. Eine zweite Deprotonierung am aliphatischen Grundgerüst der chiralen 1,2-Diamine **1a-d** durch die eingesetzten Basen wurde nicht beobachtet. Die Umsetzungen lieferten aber keine Carbonsäuren, sondern nach Aufarbeitung lagen nur die eingesetzten chiralen Amine **1a-d** vor.

Es bleibt festzuhalten, dass die lithiierten chiralen Amine **4a-d** zur irreversiblen CO₂-Fixierung unter Bildung von *N*-Carboxylaten sehr gut geeignet sind. Da alle CO₂-Übertragungsversuche erfolglos blieben, konnte eine Aktivierung des Kohlendioxids durch **4a-d** nicht bestätigt werden. Die NMR- und DFT-Untersuchungen deuteten auf das Vorliegen eines symmetrischen Dimers mit konkaver Molekülgeometrie (Struktur **12c**) hin (s. Seite 58). Bei der CO₂-Transferreaktion gehen die Substrate voraussichtlich zuerst eine Koordination mit dem Metall ein, bevor eine CO₂-Übertragung stattfindet (s. Seite 54). Wie in Struktur **12c** und der vorgeschlagenen dimeren konkaven Struktur **17** in Abbildung 3.36 zu erkennen ist, ist der Zugang zum Metall für das Substrat, aufgrund der voluminösen Seitenkette, erschwert. Daher sind die chiralen Carbamate **5a-d** wahrscheinlich für derartige Reaktion nicht zugänglich.

**17****Abbildung 3.36:** Denkbare dimere Struktur (**17**) für das chirale Lithiumcarbammat **5a**

4 Chirale Thioharnstoffe und Harnstoffe

4.1 Überblick

Die Entdeckung der anti-HIV-Aktivität von *N*-Phenethyl-*N'*-1,3-thiazol-2-yl-thioharnstoff im Jahre 1995 führte zur verstärkten Synthese einer Vielzahl von substituierten Thioharnstoffen und deren Überprüfung zur Eignung als effektives anti-HIV-Mittel.¹¹⁰ Die Darstellung dieser Thioharnstoffe erfolgte durch Umsetzung von Aminen mit 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol oder mit Isocyanaten.¹¹¹ Weiterhin konnten Uckun und Mitarbeiter an *N*-(4-Halophenyl)-*N'*-(1-cyclohexylethyl)thioharnstoff-Derivaten zeigen, dass Enantiomere unterschiedliche anti-HIV-Aktivitäten aufweisen können. Die entsprechenden *R*-Stereoisomere erwiesen sich als geeignete HIV-Inhibitoren, während die *S*-Formen inaktiv sind.¹¹²

Der Einsatz von chiralen (Thio)harnstoffen in der organischen bzw. metallorganischen Chemie erfolgt als Katalysator bzw. als Ligand für Metallkatalysatoren in einer Vielzahl von asymmetrischen Synthesen.¹¹³ Weiterhin treten Thioharnstoffderivate verstärkt als Zwischenstufen zur Darstellung von Heterocyclen (Thiazolen, Tetrazolen) auf.¹¹⁴

Jacobsen et al. entwickelten eine Reihe von chiralen Harnstoff- bzw. Thioharnstoffkatalysatoren (**18**) für die asymmetrische Strecker- und Mannich-Reaktion (Abbildung 4.1).¹¹⁵ Die Addition von HCN an Ketoimine in Anwesenheit von **18** lieferte beispielsweise α -Aminosäurevorstufen in quantitativen Ausbeuten mit Enantioselektivitäten bis zu 95 % ee.^{115c}

R¹: Phenyl, Polystyrol

R²: H, Methyl

R³: t-Bu-COO

X: O, S

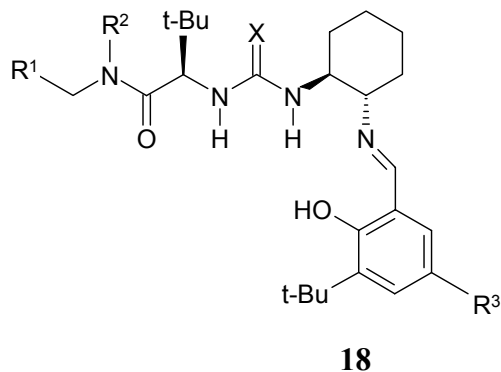


Abbildung 4.1: Chirale Harnstoff- und Thioharnstoffkatalysatoren **18** nach Jacobsen et al.

Der Arbeitskreis um Moreau befasst sich mit dem Design von chiralen Hybridmaterialien, die aus einer anorganischen und organischen Moleküleinheit bestehen (Hybrid-Polymere), wobei der organische Part eine Harnstoffeinheit im Molekülgerüst beinhaltet (Abbildung 4.2).¹¹⁶ Weiterhin werden die von (1*R*, 2*R*)- oder (1*S*, 2*S*)-1,2-Diaminocyclohexan abgeleiteten Harnstoffe **19** auch als Liganden in Ruthenium-katalysierten asymmetrischen Reduktionen von aromatischen Ketonen eingesetzt.¹¹⁷

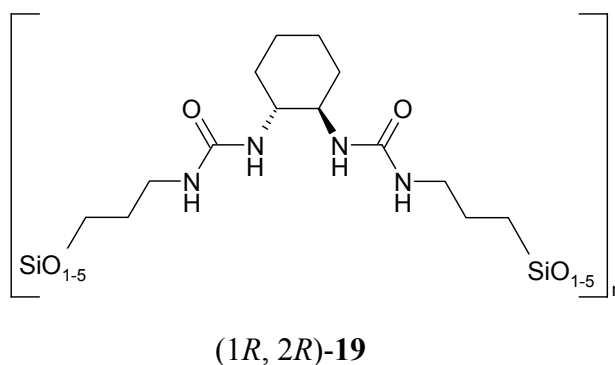


Abbildung 4.2: Hybrid Gel (1*R*, 2*R*)-**19** mit Harnstoffeinheit

Etter¹¹⁸ und Mitarbeiter untersuchten Diarylharnstoffe **20** in Hinblick auf ihre N-H-Donoreigenschaften und die Fähigkeit, Gastmoleküle über Wasserstoffbrücken zu binden (Abbildung 4.3). Die Ergebnisse zeigen, dass die Carbonyl-Gruppe der Diarylharnstoffe keine intermolekularen Wasserstoffbrücken ausbildet und somit die N-H-Protonen frei sind für die Wechselwirkung mit entsprechenden Akzeptormolekülen. Angelehnt an diese Arbeiten wurden modifizierte Diarylharnstoffe für radikalische Allylreaktionen und Claisen-Umlagerungen entwickelt, um eine Stabilisierung der Zwischenstufen über Wasserstoffbrücken zu gewährleisten.¹¹⁹

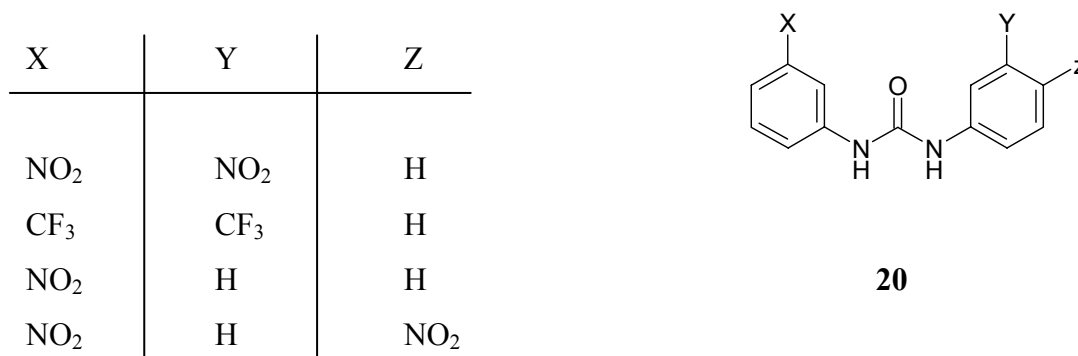


Abbildung 4.3: Harnstoffe nach Etter et al.¹¹⁸

Schreiner und Mitarbeiter verwendeten ebenfalls eine Vielzahl an substituierten Diphenylharnstoffen und -thioharnstoffen, die einfache neutrale Wasserstoffbrückendonoren darstellen, zur Katalyse von Diels-Alder-Reaktionen und 1,3-dipolaren Cycloadditionen. Die Umsetzungen führten zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit und der Stereoselektivität.¹²⁰

Die konventionellen Methoden zur Darstellung von (Thio)Harnstoffen basieren auf der Reaktion einesamins mit Iso(thio)cyanaten oder anderen (Thio)Carbonylierungsreagenzien (Phosgen). Die Reaktionsbedingungen richten sich nach der Reaktivität der Ausgangsprodukte. Anhand dieser Synthesen lassen sich sowohl symmetrische als auch unsymmetrische *N,N'*-disubstituierte (Thio)harnstoffe darstellen.¹²¹

In den letzten Jahren wurden alternative Varianten zur Herstellung von (Thio)Harnstoffen erforscht. Der Weg führte weg von den traditionell eingesetzten Edukten (s. o) zu umweltfreundlicheren und inhärent sichereren Ausgangskomponenten. Neben Kohlendioxid werden Phosgenderivate, wie z.B. Bis(4-nitrophenyl)carbonat, Di-*tert.*-butyl-dicarbonat, 1,1-Carbonylbisimidazol und S,S-Dimethyldithiocarbonat eingesetzt, da diese einfacher zu handhaben sind. Neuere Synthesen hingegen werden unter katalytischen Bedingungen durchgeführt bzw. unter Verwendung von einfachen und billigen Rohmaterialien (CO, CO₂, Carbonate).¹²²

Ballabini und Mitarbeiter entwickelten eine effiziente Synthese zur Herstellung von symmetrischen *N,N'*-disubstituierten Harnstoffen unter Verwendung eines heterogenen Katalysators, ZnO/Al₂O₃, an dem die entsprechenden Amine und CS₂ zur Reaktion gebracht werden.¹²³ Durch Zeolith-katalysierte Umsetzungen von aliphatischen und aromatischen Aminen mit Acetoacetanilid erhält man ebenfalls symmetrische Harnstoffe in guten bis sehr guten Ausbeuten.¹²⁴

Die Umsetzung von lithiierten sekundären Aminen mit Kohlenmonoxid und anschließender in situ Oxidation mit Sauerstoff stellt eine weitere Möglichkeit dar, Harnstoffe zu erzeugen.¹²⁵ Nomura und Mitarbeiter gelang die Herstellung von 1,3-Dialkylharnstoffen durch Verwendung von Aminen und Kohlendioxid in Anwesenheit von Triphenylantimonoxid (Ph₃SbO) und Tetraphosphordecasulfid (P₄S₁₀) als Katalysatoren.¹²⁶ Durch diese Variante wurde eine Vielzahl von symmetrischen und unsymmetrischen 1,3-Dialkylharnstoffen unter milden Reaktionsbedingungen leicht zugänglich.

4.2 Darstellung und Charakterisierung¹²⁷

Mit dem Ziel, reaktivere Heterocumulene mit dem bereits bekannten System zu fixieren, wurde eine allgemein einfach anwendbare Synthese entwickelt, wobei die resultierenden chiralen (Thio)harnstoffe **21/22** vollständig strukturanalytisch charakterisiert werden konnten. Die direkte Umsetzung der chiralen Diamine **1a-d** mit den Iso(thio)cyanaten **23** war mit langen Reaktionszeiten, komplizierter Aufarbeitung und unbefriedigenden Ausbeuten verbunden. Da das reaktionsträge Heterocumulen CO₂ durch Einführung eines Zwischenschritts (Deprotonierung von **1a-d** durch *n*-BuLi) an **1a-d** fixiert werden konnte (Kapitel 3.1), wurde demzufolge auf die bereits bekannte Variante zurückgegriffen. Als Vertreter der Heterocumulene aus der Isothiocyanat-Reihe wurden die kommerziell erhältlichen Phenylisothiocyanat **23a**, *p*-Methoxyphenylisothiocyanat **23b**, Isopropylisothiocyanat **23c** sowie Phenylisocyanat **23d** aus der Isocyanat-Reihe eingesetzt.

Die Reaktion von **1a-d** mit *n*-BuLi-Lösung in THF bei tiefen Temperaturen führte zu den lithiierten Verbindungen **4a-d**, die ohne weitere Reinigung mit den Iso(thio)cyanaten **23** zu den entsprechenden Thioharnstoffen **21** und Harnstoffen **22** umgesetzt wurden (Abbildung 4.4). Ein signifikanter Vorteil des zusätzlichen Lithiierungsschritts ist die Zunahme der negativen Ladung am N1-Stickstoff und die daraus resultierende Erhöhung der Reaktivität von **1a-d**, die sich deutlich in den Ausbeuten bemerkbar machte (Tabelle 4.1). Die hydrolytische Aufarbeitung der Reaktionsmischungen erwies sich ebenfalls als vorteilhaft, da die Produkte als Feststoffe sehr sauber anfielen und in den meisten Fällen keine Umkristallisation notwendig war. Eine Ausnahme stellten die rein aliphatischen Thioharnstoffe **21h-j** dar, da diese nach Hydrolyse teilweise als Feststoff oder Öle vorlagen und die Aufarbeitung der angefallenen Öle sich als sehr schwierig gestaltete. Die hergestellten (Thio)harnstoffe **21/22** liegen als gelbe und weiße Feststoffe vor und sind bei längerer Lagerung in unverschlossenen Gefäßen an der Luft stabil.

Die IR-Spektren der Harnstoffe **22** zeigen die erwartete charakteristische Valenzschwingung $\nu(\text{C}=\text{O})$ im Bereich von 1660 - 1670 cm⁻¹. Die $\nu(\text{C}=\text{S})$ -Valenzschwingungen der Thioharnstoffe **21**, die im Bereich von 1000 - 1300 cm⁻¹ einzuordnen sind, konnten nicht zugeordnet werden, da in diesem Abschnitt mehrere gleich intensive Banden vorlagen.

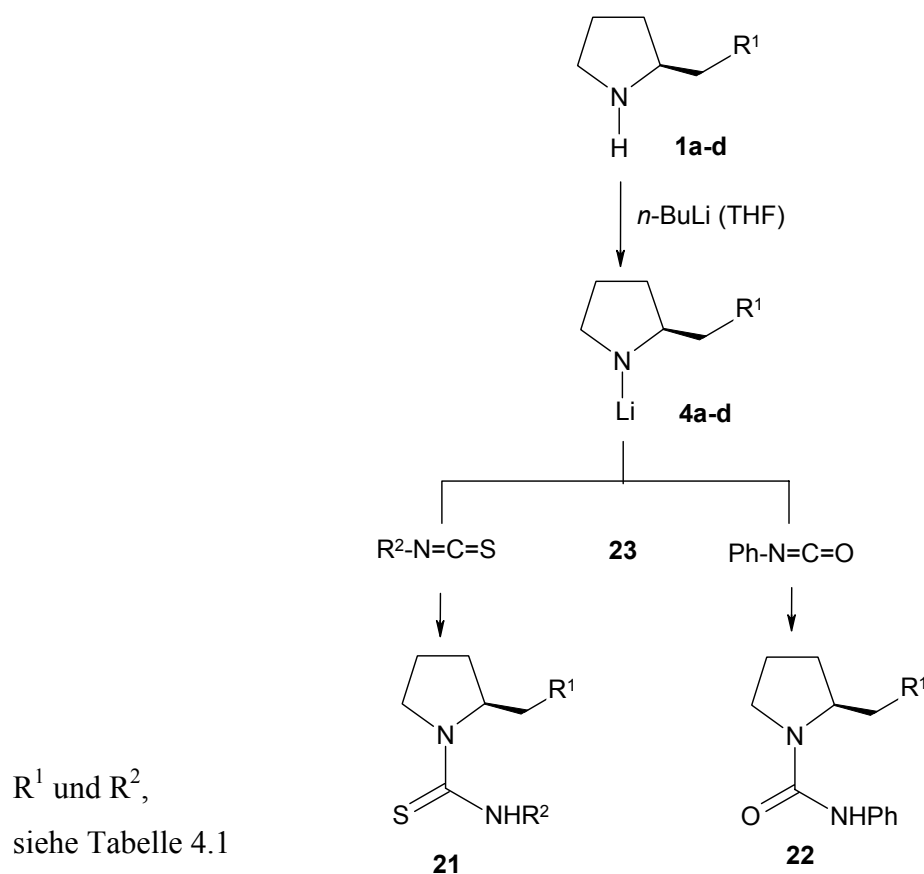


Abbildung 4.4: Reaktionsschema zur Herstellung von **21** und **22**

In den Massenspektren von **21** und **22** lag der Molpeak als $(\text{M}+\text{H})^+$ -Ion vor. Charakteristisch für die dargestellten (Thio)harnstoffe **21/22** waren die nach α -Spaltung der Seitenketten erhaltenen Fragmente $m/z = 84$ ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$), 98 ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$) und 100 ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$), die die höchsten Intensitäten aufwiesen.

Das charakteristische Signal des Thiocarbonylkohlenstoffatoms ($\text{C}=\text{S}$) für **21a-j** wurde im ^{13}C -Spektrum im Bereich von 179 bis 183 ppm gefunden. Die $\text{C}=\text{O}$ -Funktion der Harnstoffe **22a-d** konnte dem Signal bei $\delta = 156$ ppm zugeordnet werden. Die chemischen Verschiebungen der Carbonylkohlenstoffe stimmen mit denen anderer (Thio)harnstoffe in der Literatur sehr gut überein.^{115,128}

Im ^1H -Spektrum der (Thio)harnstoffe **21/22** findet man für das NH-Proton ein breites Signal zwischen 8 und 12 ppm. Die ^1H -Spektren zeigen vorzugsweise überlagerte Multipletts aufgrund des chiralen Zentrums. Interessanterweise erscheinen in den ^1H -Spektren von **21h-j** die Methylgruppen nicht wie vermutet als Dublett aufgespalten, sondern als Triplet. Diese Signalaufspaltung ist auf das vorhandene Chiralitätszentrum (diastereotope CH_3 -Gruppen) und eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung (WBB) zwischen den

Zentren N(1) und N(3) zurückzuführen, die im folgenden am Beispiel von **21h** näher erläutert wird.

Tabelle 4.1: Ausbeuten und Drehwerte von **21** und **22**

Thioharnstoffe	R ¹	R ²	Ausbeuten [%]	[α] _D ^{rt}
21a	1-Pyrrolidinyll	Ph	94,4	-138,7°
21b	4-Morpholinyl	Ph	96,0	-200,0°
21c	1-Piperidinyll	Ph	97,2	-141,3°
21d	Methoxy	Ph	91,6	-200,0°
21e	1-Pyrrolidinyll	p-MeO-Ph	94,3	-138,7°
21f	4-Morpholinyl	p-MeO-Ph	67,9	-158,8°
21g	1-Piperidinyll	p-MeO-Ph	84,1	-136,3°
21h	1-Pyrrolidinyll	Isopropyl	67,2	-131,1°
21i	4-Morpholinyl	Isopropyl	67,4	-91,0°
21j	1-Piperidinyll	Isopropyl	67,2	-110,0°
Harnstoffe				
22a	1-Pyrrolidinyll	Ph	86,9	-53,3°
22b	4-Morpholinyl	Ph	71,1	-62,1°
22c	1-Piperidinyll	Ph	96,1	-60,8°
22d	Methoxy	Ph	49,5	-114,4°

Die Isopropylgruppe von **21h** konnte einem Triplet bei $\delta = 1,23$ ppm für die Methylprotonen und einem Septett bei $\delta = 4,56$ ppm für das zugehörige CH-Proton zugeordnet werden. Die WBB bewirkt, dass eine gewisse Starrheit im Molekül hervorgerufen wird und demnach eine eingeschränkte Drehbarkeit der Isopropylgruppe vorliegt. Aus diesem Grund ergibt sich für die Methylgruppen der Isopropyleinheit eine unterschiedliche chemische Umgebung, die sich im ¹H-NMR-Spektrum normalerweise durch das Vorliegen eines Doppeldubletts äußert. In diesem speziellen Fall sind die beiden Dubletts aber zu einem Triplet überlagert ($\Delta\delta = J$). Das entsprechende ¹³C-Spektrum lieferte zwei unterschiedliche Kohlenstoffsignale für die CH₃-Gruppen und bekräftigt demnach das Vorliegen nicht äquivalenter Methylgruppen.

Zur weiteren Absicherung der vermuteten WBB in Lösung wurde repräsentativ für alle Thioharnstoffe **21** mit **21a** ein ¹H-¹H-NOESY-Experiment durchgeführt. Die Messung lieferte

NOE-Kreuzsignale zwischen NH und den Protonen H5, H6, H2'/5' und H3'H5' sowie den ortho-Protonen des Phenylrings. Aus dem Ergebnis der ^1H - ^1H -NOESY-Meßung lässt sich ebenfalls schlussfolgern, dass eine starke intramolekulare WBB in **21a** vorhanden ist.

Neben der WBB spielt das vorliegende Chiralitätszentrum am C2-Kohlenstoff für Aufspaltung der Methylsignale in **21h-j** eine wesentliche Rolle, da die Methylgruppen diastereotop sind, d.h. ihre chemische Umgebung ist nicht äquivalent, und spalten demzufolge getrennt auf.

Zur Überprüfung der Enantiomerenreinheit der dargestellten (Thio)harnstoffe **21/22** wurde repräsentativ für **21a** und **22a** der ee-Wert mittels NMR-Spektroskopie ermittelt. Die NMR-spektroskopische Analyse erfolgte mit Hilfe des chiralen Shift-Reagenz *R*-(-)-2,2,2-Trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol (TFAE), das über H-Brücken zu den Enantiomeren kurzlebige diastereomere Spezies ausbildet und dadurch eine Trennung der Enantiomerensignalsätze hervorgerufen wird (Kapitel 7.7.5).¹²⁹ Die Überprüfung der Verlässlichkeit des Shift-Reagenz wurde anhand der Racemate von **21a** und **22a** getestet, die im Weiteren als **21a-Rac** und **22a-Rac** bezeichnet werden. Nach Zugabe von TFAE in eine Lösung von **21a-Rac** (**22a-Rac**) in CDCl_3 konnte in den ^1H -Spektren eine Signalverdopplung der Protonen am C6-Kohlenstoff beobachtet werden (Abbildung 4.5). Demgemäß ist das ausgewählte Shiftreagenz zur Bestimmung der ee-Werte von **21a** und **22a** geeignet.

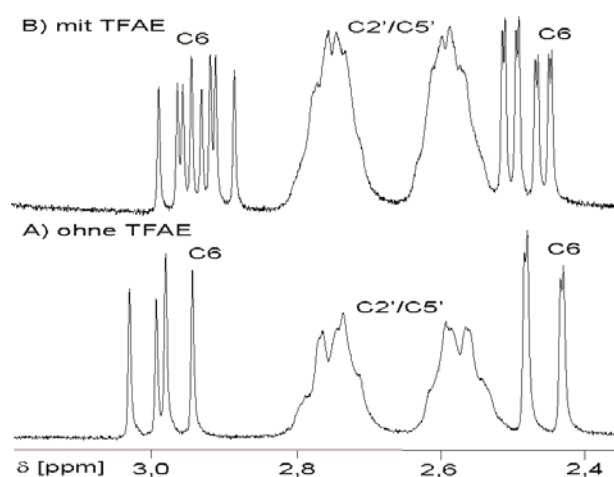


Abbildung 4.5: ^1H -Spektren von **21a-Rac** in CDCl_3 bei Raumtemperatur vor (A) und nach Zugabe von TFAE (B)

In beiden NMR-Shift-Experimenten wurde im Rahmen der NMR-Genauigkeit das *R*-Enantiomer nicht nachgewiesen, demzufolge liegt das *S*-Enantiomer mit einem Enantio-

merenüberschuss von deutlich über 95 % nach der Synthese vor. Die spezifischen Drehwerte der enantiomerenreinen (Thio)harnstoffe **21/22** sind in Tabelle 4.1 zusammengestellt.

Die vermutete *S*-Konfiguration der synthetisierten (Thio)harnstoffe **21/22** konnte an **21a**, **21d** und **21h** mittels Röntgenstrukturanalyse eindeutig bestätigt werden (Abbildung 4.6), wobei geeignete Einkristalle aus heiß gesättigten Isopropanol- bzw. Ethanol-Lösungen erhalten wurden. Aufgrund zu geringer Auflösung war die Bestimmung der absoluten Konfiguration für **21c** nicht gelungen.

Zusätzlich lieferten die Röntgenstrukturuntersuchungen der Verbindungen **21a**, **21d**, **21h** und **22c** den Nachweis für die bereits erwähnte intramolekulare WBB zwischen dem Wasserstoff an N(1) und N(3) (Abbildung 4.6).

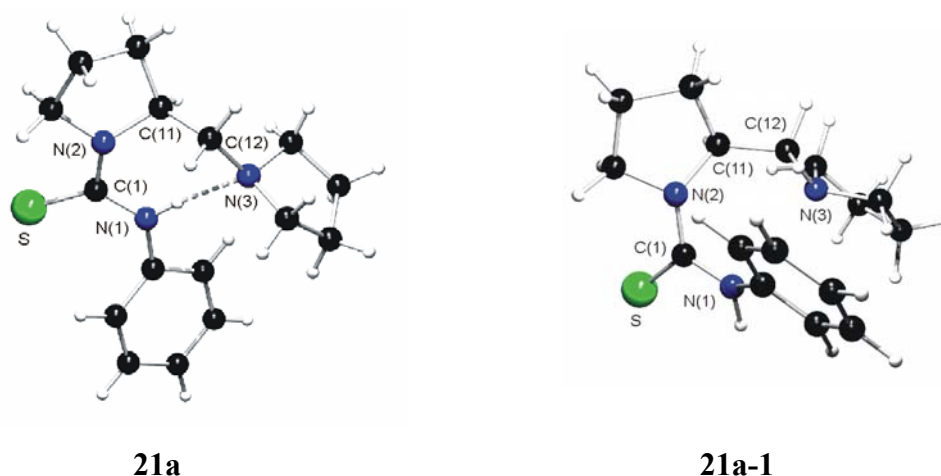


Abbildung 4.6: Kristallstruktur von **21a** und die entsprechende berechnete Struktur **21a-1** ohne WBB

Um die Stärke der intramolekularen WBB der Thioharnstoffe **21** zu quantifizieren und einen Vergleich mit Literaturwerten zu bekommen, wurde für **21a** eine DFT-Optimierung auf dem B3LYP/6-31+G(d)-Niveau durchgeführt. Die Berechnung der Stärke der WBB erfolgte mittels NBO-Analyse.¹³⁰ Ausgehend von **21a** wurde zusätzlich die stabilste Struktur ohne intramolekulare Wechselwirkung **21a-1** berechnet (Abbildung 4.6).

Die NBO-Berechnung für **21a** lieferte eine sehr starke WBB von 21,4 kcal/mol. Neben der theoretischen Arbeit von Scheiner und Mitarbeitern, die für das $(N_2H_7)^+$ -System eine WBB-Stärke von 26,9 kcal/mol¹³¹ ermitteln konnten, erreichten Kebarle und Mitarbeiter anhand experimenteller Versuche ähnliche Resultate.¹³² Demzufolge steht der ermittelte Wert für **21a** in sehr gutem Einklang mit den Literaturdaten.

Ein Vergleich der N(1)⋯N(3)-Bindungsabstände der berechneten Strukturen **21a** und **21a-1** zeigt, dass der Abstand in **21a** um 0,245 Å verkürzt ist. Dieser Befund deutet auf eine intramolekulare Wechselwirkung hin und bekräftigt das Resultat der NBO-Analyse (Tabelle 4.2). Die Struktur **21a-1**, die keine intramolekulare WBB aufweist, ist um 12,4 kcal/mol instabiler als **21a**. Dieser Aspekt untermauert den stabilisierenden Einfluss der WBB. Der verkürzte N(1)⋯N(3)-Abstand in der Kristallstruktur von **21a** deutete ebenfalls auf eine starke intramolekulare WBB hin (Tabelle 4.2).¹³³

Tabelle 4.2: Ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkeln [°] von **21a** und **21a-1**

	21a (Kristall)	21a (berechnet)	21a-1 (berechnet)
S(1)-C(1)	1,687(3)	1,690	1,679
N(1)-C(2)	1,419(4)	1,424	1,412
N(3)-C(12)	1,452(4)	1,464	1,456
N(1)-C(1)	1,353(4)	1,368	1,373
N(2)-C(1)	1,353(4)	1,375	1,389
<u>N(1)-N(3)</u>	2,797	2,923	3,168
N(2)-C(1)-S(1)	121,0(3)	121,4	124,3
N(3)-C(12)-C(11)	112,5(3)	112,8	115,3
N(2)-C(1)-N(1)	114,7(3)	114,3	116,5
N(2)-C(11)-C(12)	114,4(3)	113,5	119,6

4.3 Versuche zur Darstellung chiraler Guanidine

Nachdem **21** und **22** über die entwickelte 4-Stufen-Synthese leicht darstellbar waren, wurden Versuche unternommen, mit Hilfe von literaturbekannten Synthesen chirale Guanidine zu erzeugen. Das allgemeine Prinzip dieser Methoden ist mit geeigneten Zusatzstoffen wie HgCl₂¹³⁴, Carbodiimiden¹³⁵ oder POCl₃¹³⁶, den Schwefel bzw. Sauerstoff der (Thio)carbonylfunktion zu aktivieren und durch einen nucleophilen Angriff einesamins an das (Thio)carbonyl-C-Atom aus der Verbindung zu verdrängen.

Nach der Methode von Atwal¹³⁷ und Mitarbeitern erfolgte die Umsetzung von **21a** mit Diethylamin oder Benzylamin als Nucleophil in Anwesenheit von DCC und Triethylamin als Base. Da diese Versuche auch nach Variation der Reaktionsbedingungen (Solvens, Temperatur) keinen Erfolg brachten, wurde anstatt DCC das reaktivere und kommerziell

erhältliche 1-(3-Dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (WSC = water soluble carbodiimide) eingesetzt (Abbildung 4.7). Die Reaktionen mit WSC lieferten ebenfalls keine verwertbaren Ergebnisse, da nur geringe Umsätze zu verzeichnen waren bzw. Substanzgemische anfielen, die säulenchromatographisch nicht getrennt und das vermeintliche Guanidin nicht eindeutig NMR-spektroskopisch identifiziert werden konnte.

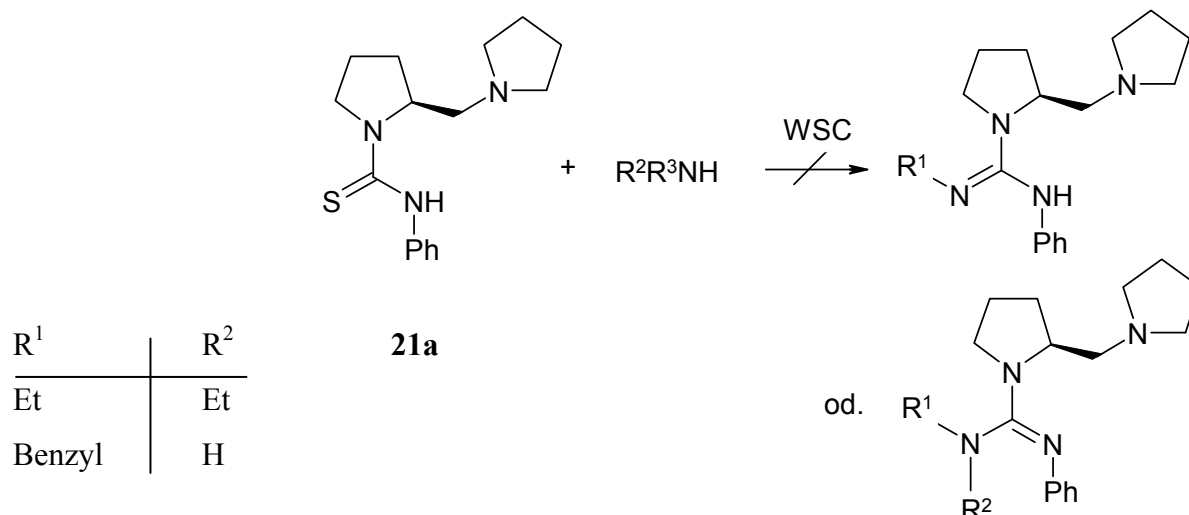


Abbildung 4.7: Atwal-Variante mit WSC

In weiteren Versuchen wurde HgCl_2 zur Aktivierung des Schwefels in Anlehnung an eine Literaturvorschrift von Kim¹³⁸ eingesetzt. Das anfallende toxische HgS kann als Vorteil dieser Methode angesehen werden, da der Beginn der Reaktion gut zu erkennen und das Nebenprodukt durch Filtration über Celite[®] leicht abzutrennen ist. Die Umsetzungen von **21a** mit Diethylamin oder Benzylamin in Anwesenheit von HgCl_2 und Triethylamin als Hilfsbase führten nach Aufarbeitung zu untrennbaren Gemischen, die überwiegend Edukt enthielten. Erschwerend kam hinzu, dass sich das vermeintliche Produkt nach längerer Zeit schwarz färbte bzw. sich ein schwarzer Rückstand in der Lösung absetzte. Offenbar bilden sich bei der Umsetzung lösliche HgCl_2 -Thioharnstoff-Komplexe aus, die nach längerer Zeit zu den entsprechenden Endprodukten abreagieren. Die Bildung der Guanidine konnte mittels ^{13}C -NMR-Spektroskopie (CN_3 ca. 155 bis 170 ppm) qualitativ nachgewiesen werden. Eine säulenchromatographische Auftrennung des Rohprodukts gelang nicht.

Da die Aktivierung von **21a** mit Carbodiimiden und HgCl_2 zum größten Teil erfolglos blieb, wurde eine Variante nach Bredereck¹³⁹ getestet. Hierbei werden N,N' -substituierte Harnstoffe und Amine in Gegenwart von Phosphoroxychlorid zu Guanidinen umgesetzt. Während dieser Reaktion erfolgt im ersten Schritt eine Aktivierung des Harnstoffs durch

POCl_3 unter Bildung eines Säureamid-Phosphoroxchlorid-Komplexes, der im zweiten Schritt durch Zugabe von Aminen in die entsprechenden Guanidine überführt wird (Abbildung 4.8).

Die ersten Umsetzungen von **22a** mit Benzylamin in Anwesenheit von POCl_3 lieferten nicht das gewünschte Endprodukt. Nach der beschriebenen wässrigen Aufarbeitung fielen untrennbare Substanzgemische an, die überwiegend aus Edukten bestanden. Durch Einführung eines weiteren Extraktionsschritts in die Aufarbeitung gelang eine fast vollständige Entfernung der Edukte.¹⁴⁰ Ein qualitativer Beweis für die Bildung des Guanidins konnte aber mittels ^{13}C -NMR-Spektroskopie nicht erbracht werden. In weiteren Versuchen wurde **21a** gegen **22a** ausgetauscht, da der Schwefel aufgrund seiner höheren Nucleophilie gegenüber Sauerstoff voraussichtlich den primären Angriff des POCl_3 erleichtert. Die Verwendung von **21a** erbrachte aber keine grundlegende Verbesserung.

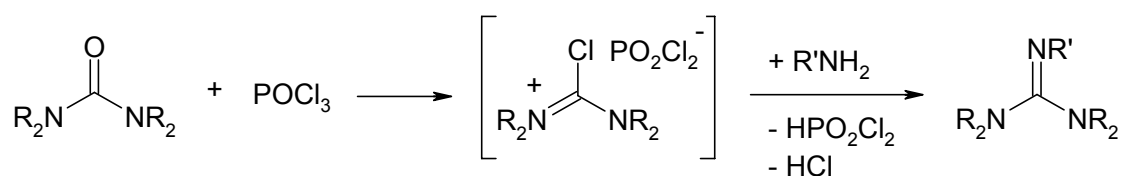


Abbildung 4.8: Bredereck-Variante¹³⁹ mit POCl_3

In nachfolgenden Versuchen wurde Pyrrolidin anstelle von Benzylamin mit **21a** in Gegenwart von POCl_3 umgesetzt (Abbildung 4.9). Das gewünschte Zielprodukt **24** konnte nach Aufarbeitung und Reinigung durch Destillation in mäßigen Ausbeuten (< 10 %) isoliert und mittels NMR-Spektroskopie vollständig charakterisiert werden.

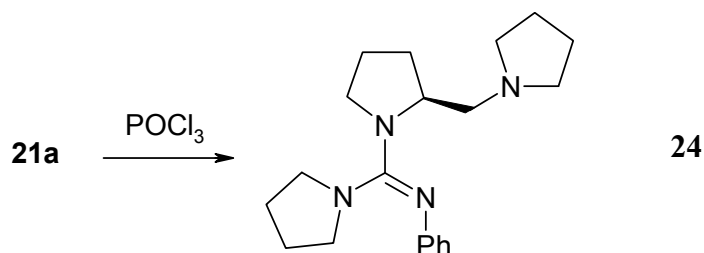


Abbildung 4.9: Darstellung von *N*-{Pyrrolidin-1-yl}[(*S*)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-yl]metylen}phenylamin (**24**) aus **21a**

Insgesamt ergaben aber die Experimente nach der Bredereck-Variante kein allgemeines Synthesekonzept für die Darstellung von chiralen Guanidinen aus **21** und **22**. Die bei dieser Methode auftretenden Probleme (geringe Reaktivität, untrennbare Substanz-

gemische) konnten unter den verwendeten Bedingungen nicht überwunden werden. Da alle drei Varianten erfolglos blieben, wurden diese Wege nicht weiter verfolgt.

4.4 Verwendung in der asymmetrischen Synthese

Wie in Kapitel 4.1 beschrieben, werden chirale Harnstoffe und Thioharnstoffe als Liganden für Metall-Katalysatoren oder als chirale Auxiliare in der asymmetrischen Synthese verwendet. Angelehnt an die Arbeiten von Trost¹⁴¹ und Jacobsen¹¹⁵ wurde **21a** als Ligand eines chiralen Zink-Thioharnstoff-Komplexes, der als Base zur Deprotonierung der Substrate dienen sollte, für die asymmetrische Nitroaldolreaktion (Henry-Reaktion¹⁴²) eingesetzt, um die Fähigkeit zur asymmetrischen Induktion von **21a** zu testen.

Die Darstellung des Zink-Thioharnstoff-Komplexes **21aZn** erfolgte durch Umsetzung von einem Äquivalent **21a** mit einem Äquivalent Diethylzink in THF. Das Zinkkation enthält somit noch einen Ethanidrest, der im weiteren Verlauf als Abgangsgruppe fungieren sollte. Zu dieser Lösung wurden drei Äquivalent Nitromethan und ein Äquivalent Pivalaldehyd zugegeben und 24 Stunden bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Detaillierte Ausführungen zur asymmetrischen Henry-Reaktion sind dem Kapitel 5.3.1 zu entnehmen.

Die orientierende 1 : 1-Umsetzung lieferte (*S*)-3,3-Dimethyl-1-nitro-butan-2-ol (**25b**) in mäßiger Ausbeute (20 %) und einem Enantiomerenüberschuss von 7 %. Die absolute Konfiguration und der ee-Wert für **25b** wurden über den spezifischen Drehwert im Vergleich mit literaturbekannten Daten von Trost³¹ bestimmt. Obwohl in der ersten Untersuchung nur eine moderate Enantioselektivität erreicht werden konnte, könnten die chiralen Thioharnstoffe **21** ein neues Potential an *chiralen Liganden* für die asymmetrische Synthese darstellen.

In nachfolgenden Untersuchungen wurden zur Klärung der Struktur der eingesetzten Zink-Base **21aZn** Kristallisationsversuche mit Diethylzink und wasserfreiem Zink(II)chlorid durchgeführt. Nachdem die Versuche erfolglos blieben, einen anionischen bzw. neutralen Komplex ausgehend von **21a** zu kristallisieren, gelang es, nach einer Umsetzung von **21h** mit ZnCl_2 in Acetonitril den neutralen Zinkkomplex **21h-(ZnCl₂)** in einer Ausbeute von 80 % zu erhalten (Abbildung 4.10). Dieser wurde nun herangezogen, um erste Aussagen über die Koordination des Zinkkations in den chiralen Thioharnstoffen **21** zu ermöglichen und gegebenenfalls auf den verwendeten anionischen Zink-Thioharnstoff-Komplex **21aZn** zu übertragen.

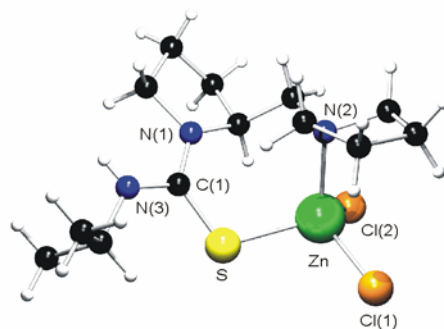


Abbildung 4.10: Kristallstruktur des neutralen Zinkkomplexes **21h-(ZnCl₂)**

Die Röntgenkristallstrukturanalyse von **21h-(ZnCl₂)** lieferte eine verzerrt tetraedrische Umgebung des Zinkkations, wobei die Koordination durch den Thiocarbonyl-Schwefel und den Pyrrolidinstickstoff (N(2)) des Zweitlings, sowie durch zwei gleich stark gebundenen Chloroliganden (Tabelle 4.3) erfolgte. Aufgrund dieser Koordination kann sich über die Kohlenstoffe C(1), C(2) und C(6), das Schwefelatom und das Zinkkation sowie die Stickstoffe N(1) und N(2) ein sehr stabiler 7-Ring ausbilden. Ein Vergleich der Kristallstrukturen von **21a** und **21h-(ZnCl₂)** zeigte, dass sich der C=S-Bindungsabstand durch die Wechselwirkung mit dem Zink(II) um 0,022 Å verlängert.

Tabelle 4.3: Ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°] von **21h-(ZnCl₂)**

Bindungsabstände		Bindungswinkel	
Zn-N(2)	2,086(2)	Cl(1)-Zn-Cl(2)	110,4(3)
Zn-Cl(2)	<u>2,249(8)</u>	C(1)-S-Zn	110,9(10)
S-C(1)	1,722(3)	N(3)-C(1)-S	119,1(2)
Zn-Cl(1)	<u>2,244(9)</u>	N(2)-Zn-Cl(2)	100,9(7)
Zn-S	2,354(9)	N(2)-Zn-S	102,8(8)
N(1)-C(1)	1,343(4)	Cl(2)-Zn-S	121,9(3)
N(3)-C(1)	1,334(4)	N(2)-Zn-Cl(1)	118,4(7)

Der Einfluss des Zn²⁺ auf die Thiocarbonylfunktion ist ebenfalls im ¹³C-NMR-Spektrum zu erkennen. Dieser Effekt äußerte sich durch eine starke Hochfeldverschiebung des C=S-Kohlenstoffs um 8,7 ppm im Vergleich zu **21h**. Weiterhin ist eine Separierung der Kohlenstoffsignale C2' und C5' zu beobachten, die eine N(2) Koordination des Zinkkations, aufgrund des Verlustes der freien Drehbarkeit des Seitenarms, untermauert.

Aus den Strukturbetrachtungen von **21h-(ZnCl)₂** lässt sich folgende denkbare Struktur für den eingesetzten anionischen Zink-Thioharnstoff-Komplex **21aZn** ableiten. Nach Deprotonierung der N-H-Funktion durch Diethylzink kann die überschüssige Ladung unter Bildung eines Carbimidothioat-Derivats auf den weichen Schwefel übertragen werden. Demzufolge ist das Ethylzink über den Schwefel und den Stickstoff des Zweitlings koordiniert, wobei die freie Koordinationsstelle vermutlich durch ein Lösungsmittelmolekül besetzt wird. Durch die Delokalisation der negativen Ladung über den Schwefel und den deprotonierten Stickstoff der Thioharnstoffeinheit ergibt sich eine weitere Koordinationsmöglichkeit. Das Zn²⁺ könnte demzufolge über den Stickstoff des Pyrrolidinzweitlings, den verbliebenen Ethylrest am Zink und den beiden genannten Heteroatomen tetrakoordiniert vorliegen (Abbildung 4.11).

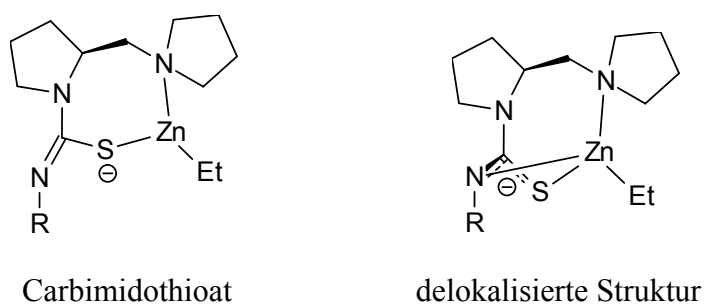


Abbildung 4.11: Koordinationsmöglichkeiten des Zinkkations in den chiralen Thioharnstoffen

Aufgrund der sehr geringen ee-Werte in den ersten Umsetzungen und der erfolgreichen Synthese der chiralen Guanidinen **32**, die eine starke Basizität aufweisen, wurden die Versuche, die Thioharnstoffe **21** als chirale Liganden in der asymmetrischen Synthese einzusetzen, eingestellt. Detaillierte Arbeiten auf dem Sektor der asymmetrischen Synthese, unter Verwendung chiraler Guanidine als chirale Hilfsstoffe, werden in Kapitel 5 dargestellt.

5 Chirale Guanidine

5.1 Überblick

Eine Vielzahl von Natur- und medizinischen Produkten, sowie synthetische Pharmazeutika enthalten Guanidinfunktionalitäten in der Molekülstruktur, die als Schlüsselbausteine für ihre biologische Aktivität fungieren.¹⁴³ Einen Vertreter für ein pharmazeutisches Produkt mit einer Guanidiningruppe stellt der synthetisch abgeleitete Influenza-Inhibitor „Zanamivir“ dar.¹⁴⁴

Das allgemeine Interesse an Guanidinen und Guanidinium-Salzen stieg in den letzten Jahren stetig an. Eine besondere Bedeutung kommt den von Schmidtchen nach natürlichem Vorbild entwickelten C_2 -symmetrischen Guanidinen **25** zu (Abbildung 5.1), die in der Lage sind Anionen (Carboxylate, Phosphate oder Sulfate) über WBB spezifisch zu binden.¹⁴⁵ Diese C_2 -Konfiguration spielt in der biologischen Substraterkennung und in der Enzym-Katalyse eine entscheidende Rolle.¹⁴⁶ In neueren Arbeiten werden C_2 -symmetrische *chirale* Guanidine vorgestellt, die in der asymmetrischen Synthese¹⁴⁷ und als Rezeptoren zur *enantioselektiven* Erkennung von anionischen Substraten zum Einsatz kommen.¹⁴⁸

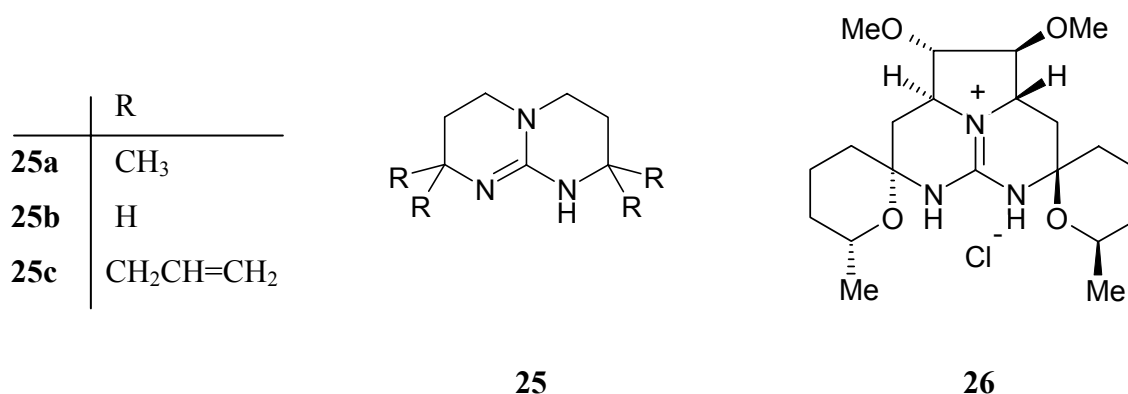


Abbildung 5.1: C_2 -symmetrische substituierte bicyclische Guanidine **25** nach Schmidtchen und **26** nach Nagasawa

Nagasawa¹⁴⁹ und Mitarbeiter synthetisierten chirale pentacyclische Guanidinium-Salze **26** (Abbildung 5.1), die als Phasen-Transfer-Katalysatoren für die asymmetrische Alkylierung von *tert.*-Butyl-*N*-(diphenylmethyl)glycinaten erfolgreich getestet wurden und erreichten

für die Alkylierungsprodukte hohe Enantiomerenüberschüsse (76 bis 90 %). Der Arbeitskreis um Corey entwickelte ebenfalls substituierte bicyclische Guanidine, die zur Synthese von chiralen Aminosäuren (Strecker-Synthese) zum Einsatz kamen. Die Umsetzungen lieferten ee-Werte bis zu 90 %.¹⁵⁰

Ishikawa¹⁵¹ und Mitarbeiter berichteten über die Darstellung von neuartigen, modifizierten Guanidinen (**27**) (Abbildung 5.2) und deren möglichen Einsatz als chirale Auxiliare in der katalytischen und stöchiometrischen asymmetrischen Synthese. Als Beispiele für die Verwendung von **27** in Guanidin-vermittelten Reaktionen werden enantioselektive Michael-Additionen mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten bis zu 95 %, Cyanierungsreaktionen von Aldehyden mit TMC (Trimethylsilylcyanid) (70 % ee), Silylierungsreaktionen mit TBDMSCl (*tert.*-Butyldimethylsilylchlorid) (39 % ee) und alkylierende Veresterungen mit 1-Phenylethylbromid unter Erhalt von sehr geringen Enantioselektivitäten (ee-Wert 15 %) beschrieben. Aufgrund ihrer hohen Basizität werden die chiralen Guanidine **27** von den Autoren als chirale Superbasen eingestuft.¹⁵²

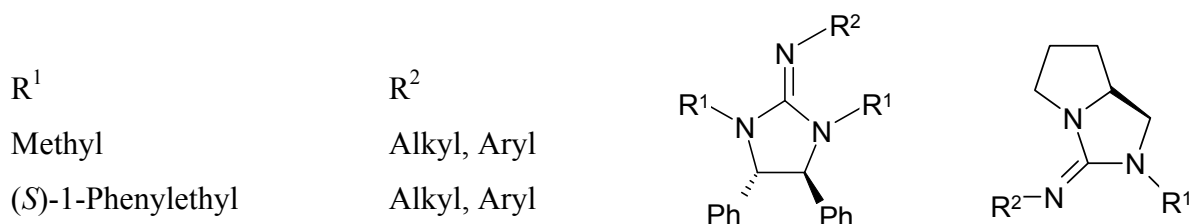


Abbildung 5.2: Chirale Guanidine **27** nach Ishikawa

Schwesinger ermittelte für einige ausgewählte Guanidine (**28**), die als Superbasen bezeichnet werden, die pK_{BH^+} -Werte in Acetonitril (Abbildung 5.3).¹⁵³ Für die bicyclischen Guanidinbasen **28a** und **28b** wurden pK_{BH^+} -Werte von 25,96 bzw. 25,43 erhalten, während das Pentamethylguanidin (**28c**) einen pK_{BH^+} -Wert von 25,00 lieferte. Ein Vergleich mit den bekannten Amidinen DBU (pK_{BH^+} 24,32) und DBN (pK_{BH^+} 23,79) zeigt, dass die Basizität durch die Erhöhung um ein weiteres Stickstoffatom nur geringfügig ansteigt (Abbildung 5.3).

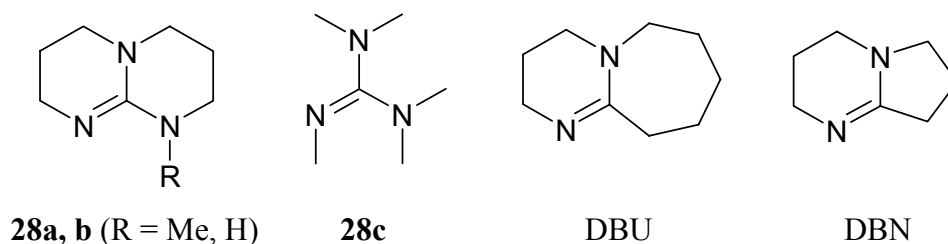
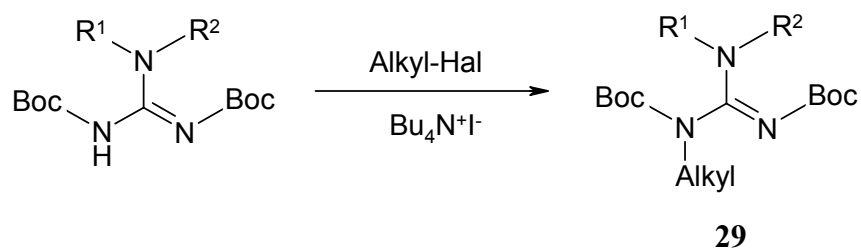


Abbildung 5.3: Stark basische Guanidine und Amidine^{152,154}

Von Schwesinger et al. wurden nachfolgend ungeladene sterisch sehr stark gehinderte Phosphazenenbasen (Iminophosphorane) entwickelt, die bis heute die höchsten ermittelten pK_{BH^+} -Werte in Acetonitril ($pK_{BH^+} \sim 46$) für ungeladene Basen aufweisen.¹⁵⁵

Die meisten in der Literatur beschriebenen Methoden zur Darstellung von Guanidinen beinhalten die Reaktion eines primären oder sekundärenamins mit aktivierten Thioharnstoffen^{151b,138}, S-Alkylisothioharnstoffen^{145,156} oder Carbodiimiden.¹⁵⁷ Eine weitere effiziente Variante stellt die Transformation von wenig substituierten zu höher substituierten Guanidinen dar. Batey und Mitarbeiter erreichten durch Alkylierung von geschützten Guanidinen in Anwesenheit von katalytischen Mengen eines Phasentransferkatalysators (Tetrabutylammoniumiodid) eine Vielzahl von hochfunktionalisierten Guanidinen **29** (Abbildung 5.4).¹⁵⁸



R^1 -N- R^2 : Pyrrolidin, Diethylamin

Abbildung 5.4: Phasentransferkatalysierte Alkylierung von Guanidinen **29** mit Alkylhalogeniden

Katritzky et al. erforschten ein neues Guanilierungsreagenz, 1,1-Di-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl-methanimin¹⁵⁹ (**30**), mit dem es möglich ist, tri- und tetrasubstituierte Guanidine mit vier verschiedenen Resten herzustellen (Abbildung 5.5).¹⁶⁰ Die sequentielle Kondensation der Amine mit **30** ist unabhängig von elektronischen und sterischen Effekten und erlaubt es somit, eine Vielzahl unterschiedlichster Amine einzusetzen. In einer neueren Arbeit berichteten Wu et al. über die Synthese von 1,1-Di-1H-imidazol-1-ylmethanimin (**31**) und der erfolgreichen Verwendung als Guanilierungsreagenz (Abbildung 5.5).¹⁶¹

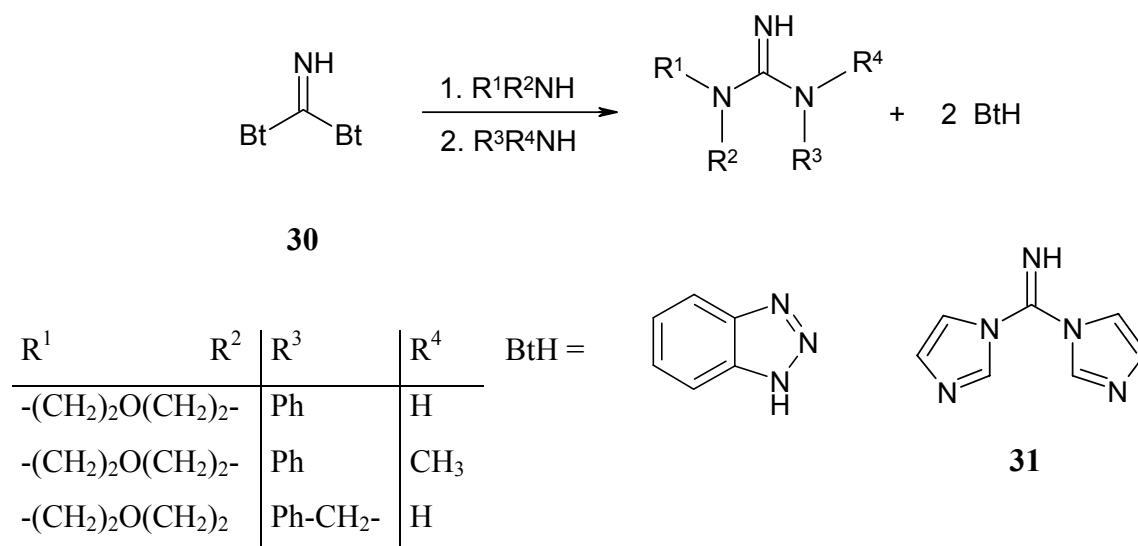


Abbildung 5.5: Darstellung polysubstituierter Guanidine nach Katritzky und des Guanidierungsreagens **31** nach Wu

5.2 Darstellung und Charakterisierung¹²⁷

Das entwickelte Synthesekonzept zur Fixierung von Heterocumulenen an lithiierten Aminen (Kapitel 3 u. 4) wurde zur Darstellung der Guanidine **32** geringfügig abgewandelt und angewendet. Als Carbodiimide (**33**) wurden die kommerziell erhältlichen *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid (**33a**) und *N*-(*tert.*-Butyl)-*N'*-ethylcarbodiimid (**33b**) ausgewählt.

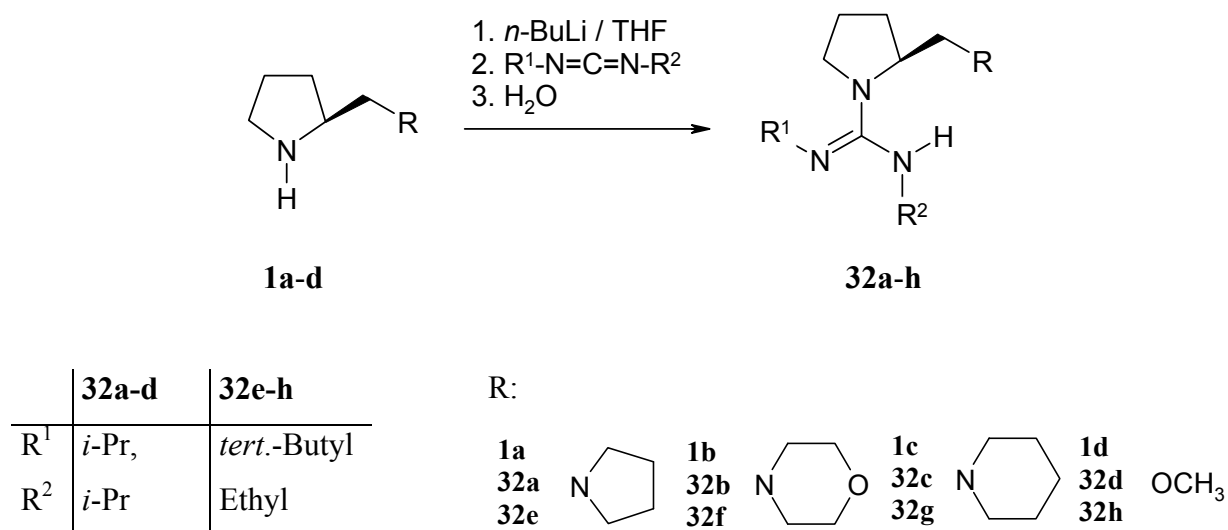


Abbildung 5.6: Reaktionsschema der Guanidinsynthese

Nach erfolgter Deprotonierung von **1a-d** mit *n*-BuLi-Lösung in THF führte die Umsetzung der lithiierten Zwischenstufen **4a-d** mit den Carbodiimiden **33** zu den gewünschten Zielprodukten **32a-h**, die vollständig strukturanalytisch charakterisiert werden konnten (Abbildung 5.6). Durch Erhöhung der Reaktionszeit auf zwei bis vier Stunden und der Reaktionstemperatur auf 50 °C gelang es, die Ausbeuten auf ca. 70 % zu steigern (Tabelle 5.1). Das gemischte Carbodiimid **33b** erwies sich in allen Umsetzungen als unreaktiver. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich die stärkere sterische Blockierung des elektrophilen Zentrums durch die *tert.*-Butylgruppe im Gegensatz zu den Isopropyleinheiten in **33a**.

Tabelle 5.1: Ausbeuten und spezifische Drehwerte für **32a-h**

Guanidine	R	R ¹	R ²	Ausbeute[%]	[α] _D ^{rt}
32a	Pyrrolidinyl	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	71,9	-3,0°
32b	Morpholinyl	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	76,9	-11,1°
32c	Piperidinyl	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	78,3	-16,6°
32d	Methoxy	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	51,6	12,7°
32e	Pyrrolidinyl	Et	<i>tert.</i> -Bu	47,7	25,3°
32f	Morpholinyl	Et	<i>tert.</i> -Bu	60,0	33,3°
32g	Piperidinyl	Et	<i>tert.</i> -Bu	69,1	23,8°
32h	Methoxy	Et	<i>tert.</i> -Bu	71,1	55,0°

Darüber hinaus zeigte sich in Vorversuchen, dass die direkte Umsetzung von **1a** mit dem Carbodiimid **33a** ebenfalls das gewünschte Produkt der Heterocumulendifixierung lieferte, aber in deutlich schlechteren Ausbeuten. Die Einführung des zusätzlichen Lithiierungsschritts und die daraus resultierende Erhöhung der Reaktivität sind somit als großer Vorteil dieser Variante anzusehen.

Die erhaltenen freien Basen der chiralen Guanidine **32** fielen mit Ausnahme von **32d**, das bei Raumtemperatur fest ist, als farblose bis gelbe Öle an und besitzen in wässrigen Lösungen den erwartungsgemäß hohen pH-Wert von 14 (Bestimmung mit Universalindikator). Sie können ebenfalls in die Kategorie der Superbasen eingeordnet werden. Bei längerer Lagerung in unverschlossenen Gefäßen an der Luft ist keine Farbvertiefung zu erkennen, die auf eine Oxidation mit Luftsauerstoff hindeuten würde. In den zugehörigen ¹H-NMR-Spektren konnten keine Zersetzungsprodukte nachgewiesen werden. Des Weiteren sind die Guanidine **32** weniger hygroskopisch als die Amine **1a-d** und können ohne weiteres

an der Luft für längere Zeit gehandhabt werden (Elementaranalyse). Alle Guanidinbasen **32** sind in gängigen organischen Lösungsmitteln wie Acetonitril, Aceton, THF und Methylenchlorid löslich, während in protischen Solvenzien (Methanol, Ethanol) als auch in Chloroform (H/D-Austausch im $^1\text{H-NMR}$) eine Deprotonierung stattfindet. Anhand dieses Befundes lässt sich der pK_s -Wert der chiralen Guanidine **32** abschätzen und eine Aussage über die Basenstärke ableiten. Kresge und Mitarbeiter ermittelten für CHCl_3 in Wasser einen pK_s -Wert von 24,1.¹⁶² Die Deprotonierung von Chloroform durch die Guanidine **32** lässt nun die Schlussfolgerung zu, dass der pK_s -Wert der chiralen Guanidine **32** über dem pK_s -Wert von Chloroform liegt, da **32** die schwächere Säure bzw. im Umkehrschluss die stärkere Base darstellt. Die Basenstärke der Guanidinbasen **32** ist im pK_B -Bereich der aliphatischen Guanidine (pK_B -Werte 1-5) anzusiedeln.

Im IR-Spektrum der chiralen Guanidinbasen **32** war die charakteristische $\nu(\text{C}=\text{N})$ -Bande im Bereich zwischen 1620 und 1630 cm^{-1} zu beobachten, die durch Literaturvergleich bestätigt werden konnte.¹⁶³

Der Molpeak konnte in allen Massenspektren nachgewiesen werden. Charakteristische Fragmente sind $m/z = 70$ ($\text{C}_4\text{H}_8\text{N}$), 85 ($\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}$, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$), 98 ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$) sowie die Fragmente der Isopropyl-, Ethyl- und *tert.*-Butyl-Gruppen.

Zur Strukturaufklärung der chiralen Guanidine **32** in Lösung fanden detaillierte NMR-Untersuchungen, einschließlich 2D-NMR-Experimente (HMQC, HMBC, ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^1H -NOESY, selektives ^1H -TOCSY), in deuteriertem THF statt. Der Wechsel von CDCl_3 auf THF erfolgte aufgrund der hohen Basizität von **32** und der daraus resultierenden Deprotonierung des Chloroforms, die sich durch Zunahme des Chloroformpeaks bei $\delta = 7,23\text{ ppm}$ im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum äußerte (H/D-Austausch). Die NMR-Messungen der Guanidine **32a-d** wurden bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt, da bei Raumtemperatur eine schlechte Auflösung (große Linienbreite) vorlag. Durch die Vielzahl der möglichen Konformere von **32e-h** bei Tief- und Raumtemperatur erfolgten die NMR-Aufnahmen bei $+60\text{ }^\circ\text{C}$, um eine mittlere Struktur zu erhalten und aufzuklären.

a) Guanidine mit Isopropyl-Resten (**32a-d**)

In den ^{13}C -Spektren konnte die erwartete Anzahl an Signalen beobachtet und das Signal des Guanidin-Kohlenstoffatoms (CN_3) im Bereich von 152 bis 154 ppm lokalisiert werden. Im ^1H -Spektrum lag das charakteristische NH-Signal der Guanidinfunktion als

Dublett zwischen 3,9 und 4,1 ppm vor. Interessanterweise traten die Isopropylmethin- und Methylkohlenstoffe im ^1H - und ^{13}C -NMR als getrennte Signale auf und deuteten auf eine Hinderung der Rotation um N(1)-C(7) durch eine intramolekulare WBB oder einer verlangsamten syn-anti-Isomerisierung der CN-Doppelbindung hin. Beide Phänomene sind für die Guanidinbasen **32a-d** NMR-spektroskopisch bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ nicht zu unterscheiden. Aufgrund des vorliegenden chiralen Zentrums an C2 sind die CH_3 -Gruppen der prochiralen Isopropylgruppen diastereotop und führen ebenfalls zur Signalaufspaltung.

Für das chirale Guanidin **32a** konnten die CH-Kohlenstoffe den Resonanzen bei $\delta = 46,6$ und $47,7$ ppm zugeordnet werden. Die dazugehörigen Methinprotonen erschienen im ^1H -Spektrum als zwei überlagerte Septetts im Bereich von 3,40 ppm. Weiterhin lagen die Methylprotonen als drei Dubletts bei $\delta = 1,12$ (3H), $1,03$ (6H) und $0,94$ (3H) ppm für die NH-Isopropyl- und die Imin-Isopropylgruppe vor. Die Zuordnung der Methylprotonen zu den entsprechenden CH-Gruppen erfolgte anhand eines selektiven ^1H - ^1H -TOCSY-Experiments. Das ^1H - ^1H -TOCSY-Spektrum lieferte Korrelationen zwischen dem Isopropyl-NH bei $\delta = 4,03$ ppm, dem Methinproton bei $\delta = 3,42$ ppm und den Dubletts bei $\delta = 1,12$ und $1,03$ ppm. Der Imin-Isopropylgruppe konnte somit das CH-Proton bei $\delta = 3,39$ ppm, die Dubletts bei $\delta = 0,94$ ppm und der Hälfte des Signals bei $\delta = 1,03$ ppm zugeordnet werden.

Um die Stärke der intramolekularen WBB von **32a-d** zu quantifizieren, wurden drei stabile Isomere pro Guanidine mittels DFT-Rechnung auf dem B3LYP/6-31+G(d)-Niveau ermittelt und zur Bestimmung der WBB-Stärke einer NBO-Analyse unterzogen (Abbildung 5.7).

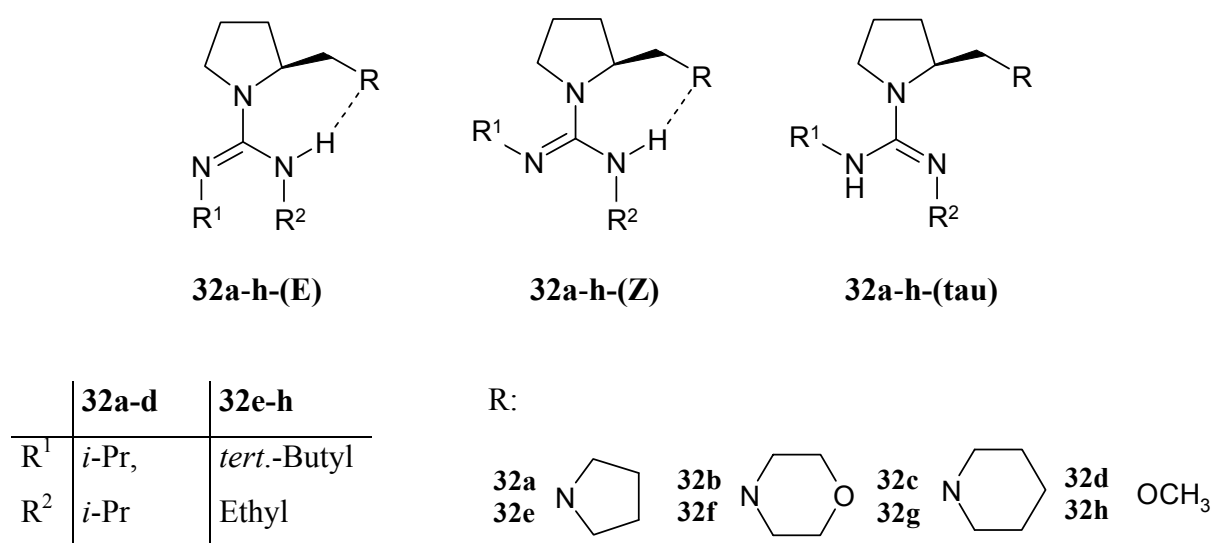


Abbildung 5.7: Strukturen der berechneten Guanidine **32a-h**

Die höchste Stabilität weisen die (E)-Isomere von **32a-c** auf, wobei sich die (Z)- und (tau)-Strukturen energetisch nur geringfügig unterscheiden und auf ein mögliches Gleichgewicht hindeuten. Für das Guanidin **32d** mit dem Sauerstoffatom als Elektronendonator dominiert die (Z)-Struktur in Lösung. Die berechneten Stärken der intramolekularen WBB der Basen **32a-d** bestätigen ebenfalls die bevorzugte Existenz der WBB-stabilisierten (E)- und (Z)-Strukturen im Gleichgewicht (Tabelle 5.2).

Das Vorliegen eines Gleichgewichts steht im Einklang mit den NMR-Experimenten, da die auftretenden großen Linienbreiten in den ^1H - und ^{13}C -Spektren bei Raumtemperatur ein Indiz für die Existenz eines raschen Gleichgewichts sind. Die Absenkung der Temperatur auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ führt zu einer verlangsamten Molekülbewegung relativ zur NMR-Zeitskala und somit auch zur Einschränkung der Rotation um die N(1)-C(Guanidin)-Bindung bzw. der syn-anti-Isomerisierung der C-N-Doppelbindung. ^1H - ^1H -NOESY-Messungen bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ lieferten NOE-Kreuzsignale für das Grundgerüst und Austauschkreuzsignale für die Methylgruppen und bestätigen somit das Vorhandensein unterschiedlicher Tautomere in THF-Lösung.

Tabelle 5.2: Berechnete relative Energien ΔE und WBB-Stärken der Isomere von **32a-d** auf dem B3LYP/6-31+G(d)-Niveau

Strukturen	ΔE^a [kcal/mol]	WBB-Stärke ^b [kcal/mol]
32a-(E)	0	13,77
32a-(Z)	1,107	16,64
32a-(tau)	6,741	-
32a-(TS)	14,565	-
32b-(E)	0	10,10
32b-(Z)	2,156	8,46
32b-(tau)	4,649	-
32c-(E)	0	10,56
32c-(Z)	2,173	9,23
32c-(tau)	5,621	-
32d-(Z)	0	11,76
32d-(E)	7,653	6,74
32d-(tau)	5,414	-

^a ZPE (Zero-point energy) korrigierte relative Energien; ^b Berechnung der WBB-Stärke (NBO-Analyse) erfolgte nach Entfernung der lone pair (N)- σ^* (NH)-Wechselwirkung

Kessler und Mitarbeiter konnten an pentasubstituierten Guanidinen zeigen, dass um die C-N-Einfachbindung eine Rotation und zusätzlich eine substitutionsabhängige syn-anti-Isomerisierung der C-N-Doppelbindung bei Raumtemperatur stattfinden.¹⁶⁴ Diese Isomerisierungen werden durch Arylsubstituenten erleichtert und erfolgen bei neutralen Guanidinen nicht durch Rotation um C-N-Doppelbindung, sondern verlaufen über einen Inversionsmechanismus (Abbildung 5.8).

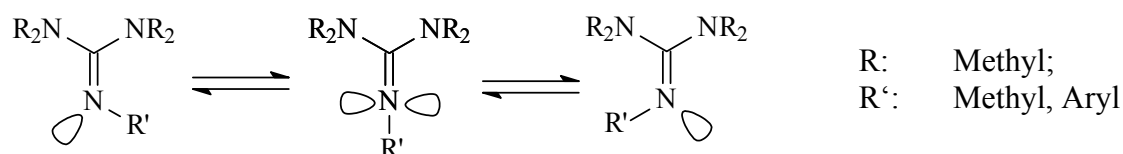
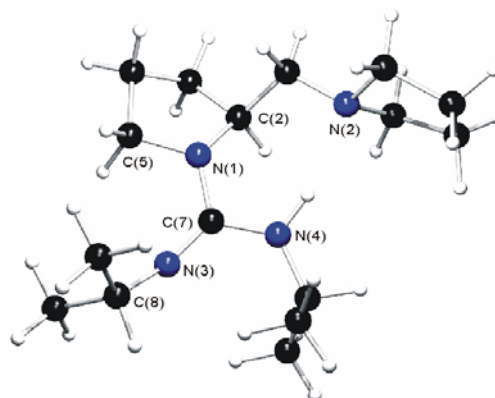


Abbildung 5.8: Mechanismus der syn-anti-Isomerisierung

Für Pentamethylguanidin wurde eine Isomerisierungsbarriere von $\Delta G = 18,7$ kcal/mol ($T_c = 346$ K) und für 2-Phenyl-1,1,3,3-tetramethylguanidin von $\Delta G = 12,1$ kcal/mol ($T_c = 238$ K) erhalten.¹⁶⁴



32a-(TS)

Bindungsabstände		Bindungswinkel	
N(1)-C(7)	1,418	N(1)-C(7)-N(3)	124,3
N(4)-C(7)	1,394	N(1)-C(7)-N(4)	111,4
N(3)-C(7)	1,267	N(4)-C(7)-N(3)	124,1
N(3)-C(8)	1,423	C(8)-N(3)-C(7)	150,9

Abbildung 5.9: Berechnete Struktur von **32a-(TS)** mit ausgewählten Bindungsabständen [\AA] und -winkeln [$^\circ$]

Zum Vergleich erfolgte eine DFT-Berechnung der Inversionsbarriere des Übergangs von **32a-(Z)** nach **32a-(E)**. Die Rechnung zeigte, dass ein gemischter Mechanismus vorliegt, wobei der dominierende Anteil die Inversion darstellt. Das Guanidinkohlenstoffatom C7 ist sp^2 hybridisiert (Abstand N(3)-C(7) 1,267 Å) und wird planar durch die Stickstoffatome koordiniert (Winkelsumme 360°). Die Winkel N(1)-C(7)-N(3) und N(4)-C(7)-N(3) sind identisch und deuten auf eine sehr geringe sterische Hinderung der Isopropylgruppen hin. Der Winkel der invertierenden Isopropylgruppe zum Guanidinkohlenstoff beträgt 150,9° und bekräftigt somit die Annahme eines gemischten Inversionsmechanismus (Abbildung 5.9), da für eine reine Inversion ein C(8)-N(3)-C(7)-Winkel von ca. 180° im Übergangszustand zu erwarten wäre. Der TS **32a-(TS)** ist um 14,5 kcal/mol instabiler als **32a-(E)** (Tabelle 5.2) und steht im Einklang mit den experimentellen Daten (DNMR) von Kessler für *o,o'*-Diisopropylsubstituierte Anilinderivate.

b) Guanidine mit gemischten Resten (32e-h)

Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen der gemischten Guanidine **32e-h** erwiesen sich als außerordentlich schwierig, da schon bei Raumtemperatur mehrere Isomere zu erkennen waren. Die ^{13}C -Spektren lieferten sehr breite Linien und demzufolge eine sehr schlechte Auflösung, die auf ein mögliches dynamisches Gleichgewicht der vorliegenden Isomere hindeutete. Für **32f** (R = Morpholin) konnte das CN_3 -Guanidinsignal als sehr breites Signal bei $\delta = 152$ ppm lokalisiert werden. Eine Absenkung der Temperatur auf -50 °C führte zur Separierung des CN_3 -Guanidinsignals in drei schmale Linien mit unterschiedlicher Intensität und bestätigt das Vorliegen mehrerer Spezies. Darüber hinaus erhöhte sich die Linienzahl in den NMR-Spektren durch die Temperaturniedrigung sehr stark. Dieser Effekt machte sich durch Verdopplung bzw. Verdreifachung der Signale in den ^1H - und ^{13}C -Spektren deutlich bemerkbar. Anhand der Linienbreite und -form der ^{13}C -Spektren war ebenfalls zu erkennen, dass die Moleküldynamik relativ zur NMR-Zeitskala bei -50 °C noch nicht vollständig unterdrückt wurde. Aus diesem Grund erfolgte eine Erhöhung der Temperatur auf 60 °C, um eine mittlere Struktur für die chiralen Guanidine **32e-h** zu erhalten. Die NMR-Messungen in THF bei 60 °C führten im ^{13}C -NMR zur Verschmelzung der Signale und lieferten sehr breite CN_3 -Guanidinsignale im Bereich von 152 bis 154 ppm. Mittels 2D-NMR-Experimenten und Vergleichen mit Eduktspektren der Amine **1a-d** konnten die chiralen Guanidinbasen **32e-h** in THF-Lösung vollständig strukturanalytisch charakterisiert werden.

Aufgrund der drei gefundenen Isomere für **32f** im Tieftemperatur-NMR wurden die stabilsten Strukturen der Guanidine **32e-h** auf dem B3LYP/6-31+G(d)-Niveau optimiert, wobei der sterisch anspruchsvolle *tert.*-Butylrest in allen Isomeren am vermeintlich sterisch ungehinderten Stickstoff fixiert wurde (Abbildung 5.7, Seite 91). Für die (E)- und (Z)-Strukturen erfolgte anschließend eine Bestimmung der intramolekularen WBB mittels NBO-Analyse.

Die berechneten Strukturen für die Guanidine **32e-g** zeigen, dass die (E)-Isomere in Lösung bei 298 K bevorzugt existieren, wobei die Energiedifferenzen zu den (Z)- und (tau)-Isomeren kleiner als 5 kcal/mol sind. Diese geringen Energieunterschiede deuteten auf ein Gleichgewicht zwischen den Isomeren von **32e-g** hin und bestätigten die Erkenntnisse aus den NMR-Experimenten. In Übereinstimmung mit Literaturwerten für die Stärke von intramolekularen NH \cdots H- und NH \cdots O-WBB liegen die berechneten WBB für **32e-g** im Bereich von 10 bis 16 kcal/mol.

Tabelle 5.3: Berechnete relative Energien ΔE (kcal/mol) und WBB-Stärken (kcal/mol) der Isomere von **32e-h** auf dem B3LYP/6-31+G(d)-Niveau

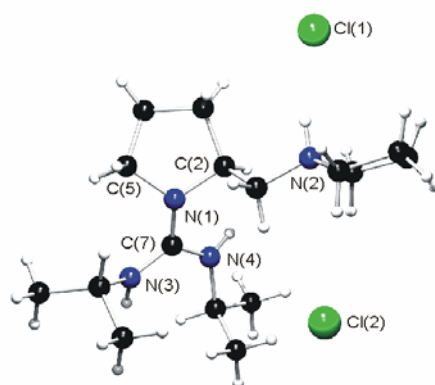
Strukturen	ΔE^a	WBB-Stärke ^b	Strukturen	ΔE^a	WBB-Stärke ^b
32e-(E)	0	12,96	32g-(E)	0	13,61
32e-(Z)	2,973	15,47	32g-(Z)	2,951	14,78
32e-(tau)	1,626	-	32g-(tau)	3,022	-
32f-(E)	0	13,31	32h-(E)	0	9,98
32f-(Z)	2,211	14,05	32h-(Z)	3,323	10,80
32f-(tau)	2,099	-	32h-(tau)	4,755	-

^a ZPE (Zero-point energy) korrigierte relative Energien; ^b Berechnung der WBB-Stärke (NBO-Analyse) erfolgte nach Entfernung der lone pair (N)- σ^* (NH)-Wechselwirkung

Repräsentativ für **32** wurden zur Bestätigung der *S*-Konfiguration am C2-Kohlenstoff die Guanidinbasen **32a** und **32d** röntgenkristallographisch untersucht. Geeignete Einkristalle konnten aus einer heißgesättigten Lösung von **32d** in Isopropanol erhalten werden. Anhand dieser Kristallstruktur war aber die Möglichkeit nicht gegeben, die Konfiguration zu bestimmen, da ein zu hoher Flack-Parameter (Maß für die Bestimmung der absoluten Struktur) vorlag. Aus diesem Grund erfolgte die Darstellung von **32a-(HCl)**₂. Hierbei wurde **32a** in trockenem Ether gelöst und HCl-Gas durch die Lösung geleitet, wobei ein weißes

Produkt anfiel. Nach Umkristallisation aus Acetonitril wurden farblose Kristalle des Hydrochlorids **32a-(HCl)₂** erhalten, die übereinstimmend mit den elementaranalytischen Daten zwei HCl- und ein Acetonitrilmoleküle pro Formeleinheit aufweisen (Abbildung 5.10). Das zentrale Kohlenstoffatom C7 in der Guanidinfunktion ist durch die Stickstoffe N1, N3 und N4 ideal planar koordiniert, da die drei NCN-Winkel 120° betragen. Weiterhin sind die drei zentralen C-N-Bindungen nahezu gleich lang und deuteten auf eine erwartete vollständige Delokalisierung der positiven Ladung über die gesamte planare CN₃-Einheit hin (Tabelle 5.4). Die vermutete *S-Konfiguration* liegt am C2-Kohlenstoff vor.

Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit erfolgte mittels der in Kapitel 4 beschriebenen NMR-Shift-Variante. Als Shift-Reagenz wurde wiederum *R*-(-)-2,2,2-Trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol (TFAE) ausgewählt. Im Rahmen der NMR-Genauigkeit konnte ein ee-Wert größer 95 % für die Guanidinbase **32a** ermittelt werden. Die chiralen Guanidinbasen **32** liegen somit in enantiomerenreiner Form vor.



32a-(HCl)₂

Tabelle 5.4: Ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°] von **32a-(HCl)₂**

Bindungsabstände		Bindungswinkel	
N(1)-C(1)	1,349(3)	N(4)-C(1)-N(1)	120,2(2)
N(3)-C(1)	1,336(3)	N(4)-C(1)-N(3)	120,3(2)
N(4)-C(1)	1,335(3)	N(3)-C(1)-N(1)	119,4(2)
N(1)-C(2)	1,484(3)	C(2)-N(1)-C(7)	124,2(2)
N(1)-C(5)	1,479(3)	C(5)-N(1)-C(7)	109,97(19)

Abbildung 5.10: Struktur von **32a-(HCl)₂** im Festkörper. Das Acetonitrilmolekül ist nicht abgebildet

5.3 Asymmetrische Synthesen

Zur Überprüfung der Anwendbarkeit der Guanidinbasen **32a-d** als chirale Liganden oder Auxiliare wurden katalytische und stöchiometrische Versuche unter Verwendung von literaturbekannten asymmetrischen Synthesen (Henry-Reaktion, Michael-Addition) durchgeführt.

5.3.1 Henry-Reaktion

Seit ihrer Entwicklung im Jahre 1895 ist die Nitroaldolreaktion (Henry-Reaktion)¹⁶⁵ eine der wichtigsten C-C-Knüpfungsreaktionen der organischen Chemie.¹⁶⁶ In der klassischen Methode wird Nitromethan in Anwesenheit einer Base mit Aldehyden und Ketonen zu den entsprechenden β -Nitroalkoholen umgesetzt. Die resultierenden β -Nitroalkohole sind bedeutende Intermediate in der Synthese von Nitroalkenen, 2-Aminoalkoholen und α -Nitroketonen, sowie in der Herstellung von Aminozuckern¹⁶⁷ und Alkaloiden.¹⁶⁸ Die 2-Aminoalkohole wiederum treten in der Synthese von biologischen Komponenten wie Epinephrin¹⁶⁹ oder Anthracycline¹⁷⁰ auf, während die α -Nitroketone als Vorstufen in der Synthese von Naturprodukten eingesetzt werden. Die Vielfalt der möglichen Folgereaktionen der Nitroaldoladdukte liefert ein großes Synthesepotential für diesen Prozess.

Trotz der vielen Anwendungen wurde die asymmetrische Variante der Nitroaldolreaktion erst in den letzten Jahren verstärkt untersucht und die verwendeten chiralen Basen weiterentwickelt. Shibasaki und Mitarbeiter berichteten als erste über die Untersuchungen der enantioselektiven und diastereoselektiven Henry-Reaktion unter Verwendung von Heterobimetall-Systemen ($\text{Li}_3[\text{La}(\text{BINOL})_3]$) als Katalysatoren und erzielten dabei sehr hohe Enantio- und Diastereoselektivitäten.¹⁷¹ Jørgensen und Mitarbeiter konnten zeigen, dass Kupfer(II)Salze in Kombination mit chiralen Bisoxazolinliganden (Abbildung 5.11) die Henry-Reaktion von α -Ketoestern mit Nitromethan katalysieren.¹⁷² Die Arbeitsgruppen um Ma¹⁷³ bzw. Nájera¹⁷⁴ entwickelten chirale Guanidine, die als metallfreie Katalysatoren fungieren (Abbildung 5.11). In einer neueren Publikation von Lin werden Bicyclo[3.3.0]octanderivate als organische Promoter für die Nitroaldolreaktion eingesetzt.¹⁷⁵ Trost und Mitarbeiter testeten erfolgreich einen neuen Typ von dinuklearen Zinkkatalysatoren und erreichten ee-Werte von über 85 % (Abbildung 5.11).^{141,176}

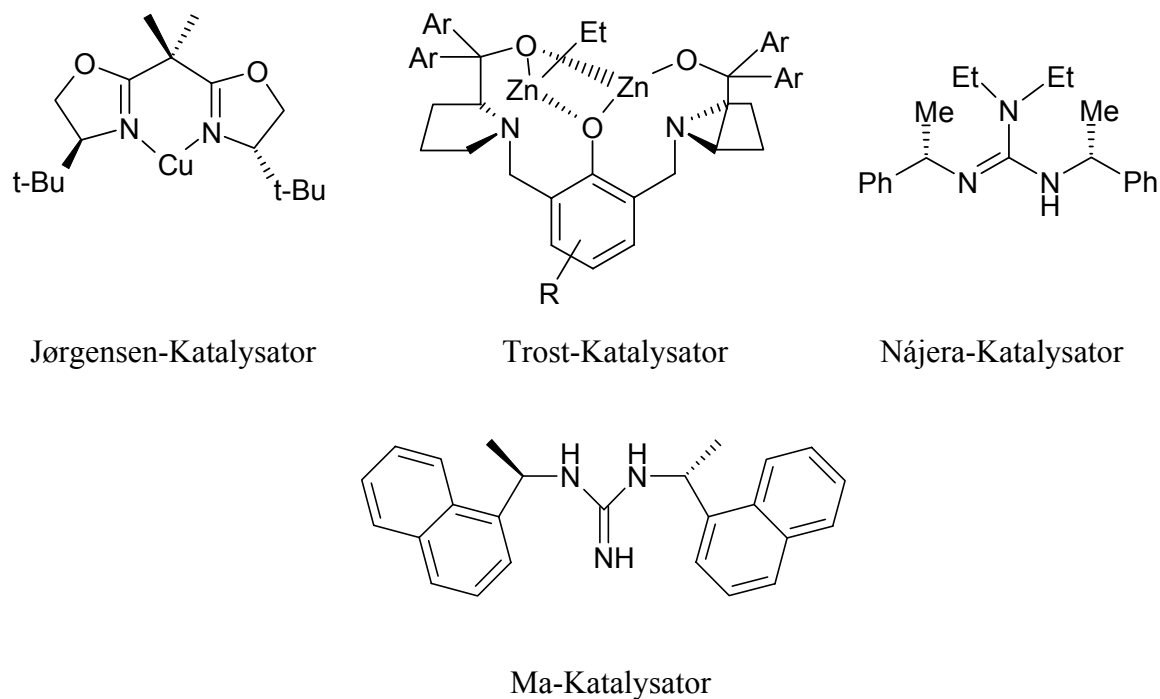


Abbildung 5.11: Publierte chirale Katalysatoren für die asymmetrische Henry-Reaktion

In Anlehnung an die beschriebenen Arbeiten wurden mit den chiralen Guanidinbasen **32a-d** und mit den daraus abgeleiteten Zink-Guanidin-Komplexen **32aZn-dZn** katalytische und stöchiometrische Versuche der Nitroaldolreaktion in verschiedenen Varianten (Reaktionstemperatur, Art des Katalysator) durchgeführt, um zu testen, ob die Guanidine **32a-d** zur chiralen Induktion geeignet sind. Die chiralen Zink-Katalysatoren konnten durch Behandlung von **32a-d** mit einem Äquivalent Diethylzink in THF dargestellt werden (Abbildung 5.12).

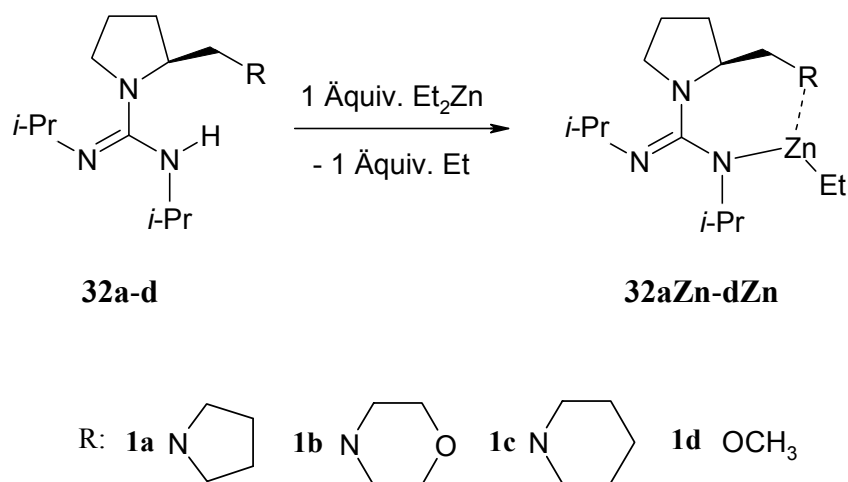


Abbildung 5.12: Darstellung der Zink-Guanidin-Katalysatoren **32aZn-dZn**

Da die Versuche mit den freien Basen **32a-d** zu sehr geringen Enantioselektivitäten von weniger als 5 % führten und die Ausbeuten in den meisten Fällen unter 50 % lagen, werden im Folgenden ausschließlich die Umsetzungen mit **32aZn-dZn** betrachtet.

Zur allgemeinen Durchführung der Nitroaldolreaktion wurden zu der hergestellten Katalysatorlösung aus **32aZn-dZn** in THF nacheinander Nitromethan und ein aliphatisches Aldehyd gegeben, wobei ein Temperaturfenster von 25 ° bis -30 °C (apparative Einschränkung), eine Reaktionszeit von 8 bis 24 Stunden und Molverhältnisse zwischen Katalysator und Aldehyden von 1 : 10, 1 : 5 und 1 : 1 getestet wurden (Abbildung 5.13). Die Verwendung von THF als Lösungsmittel ist auf die starke Basizität von **32a-d** zurückzuführen.

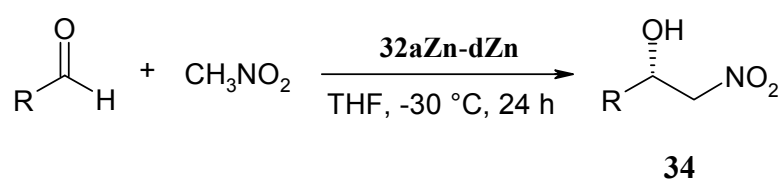


Abbildung 5.13: Asymmetrische Henry-Reaktion

Die Nitroaldolreaktion zwischen Nitromethan und Isobutyraldehyd (Abbildung 5.13, R = *i*-Pr) diente dazu, optimale Bedingungen einzustellen. Nachdem alle Umsetzungen bei Raumtemperatur zu racemischen Gemischen führten, wurde die Reaktionstemperatur auf -30 °C herabgesetzt. Diese Temperatursenkung hatte zur Folge, dass eine Verschiebung des Enantiomerengleichgewichts zugunsten der *S*-Enantiomere eintrat. Der qualitative Nachweis des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch Ermittlung des spezifischen Drehwerts der Nitroalkohol-Lösung, die quantitative Bestimmung mittels chiraler HPLC. Die Zuordnung der absoluten Konfigurationen der Nitroalkohole **34** basiert auf einem Vergleich mit literaturbekannten spezifischen Drehwerten von Trost.¹⁴¹

Die saure Aufarbeitung erwies sich bei der destillativen Endreinigung als problematisch, da geringe Säurespuren bei höheren Temperaturen zu einer Dehydratisierung der Nitroalkohole **34** zu den entsprechenden Nitroalkenen **35** führten. Der Anteil der Nitroalkene **35** in allen Proben lag unter 5 % und spielte daher für die Bestimmung des spezifischen Drehwerts nur eine untergeordnete Rolle. Im Gegensatz hierzu machte sich der geringe Nitroalkenanteil während den HPLC-Messungen negativ bemerkbar, da nur eine UV-Detektion zur Verfügung stand und die Extinktionskoeffizienten ($A \sim \epsilon c$) von **35** um den Faktor 1000 größer sind als die der Nitroalkohole **34**. Eine exakte destillative Trennung war aufgrund der geringen Unterschiede in den Siedepunkten nicht gelungen.

Tabelle 5.5: Zusammengefasste Ergebnisse der asymmetrischen Nitroaldolversuche

	Kat./Ald. ^a	Produkt	Ausbeute [%]	$[\alpha]_D^{rt}$ /Konz. ^b	ee [%] ^c
32a	1:10	34a	85,2	+2,06°/3,89	6,1
	1:5		71,4	+2,58°/3,88	7,7
	1:1		99,0	+3,38°/3,55	7,7
32a	1:10	34b	70,0	+4,34°/3,69	10,8
	1:5		66,6	+5,34°/3,74	<u>12,8</u>
	1:1		99,0	+4,47°/3,58	7,2
32b	1:10	34a	81,3	+2,62°/3,81	4,3
	1:5		95,5	0°/3,53	3,0
	1:1		80,0	+1,04°/3,85	0
32b	1:10	34b	72,5	+3,57°/3,56	7,1
	1:5		64,2	+2,82°/3,54	0,6
	1:1		61,6	+3,29°/3,04	0,2
32c	1:10	34a	95,9	+2,13°/3,76	3,6
	1:5		90,0	+1,60°/3,74	5,1
	1:1		95,0	+2,20°/3,63	4,9
32c	1:10	34b	70,7	+5,29°/3,78	10,7
	1:5		64,9	+4,34°/3,69	9,6
	1:1		85,0	+4,35°/3,68	10,8
32d	1:10	34a	82,3	+1,08°/3,72	4,2
	1:5		82,6	0°/3,73	3,6
	1:1		94,7	+1,59°/3,77	4,8
32d	1:10	34b	58,4	+2,06°/3,89	4,4
	1:5		51,0	+2,69°/3,72	4,1
	1:1		43,5	+1,68°/3,56	3,5

^a Kat./Ald. = Verhältnis zwischen Katalysator und Aldehyd; ^b Drehwerte sind mit großem Fehler behaftet (qualitative Aussagen aber möglich); Konzentration der Lösung in g/100 ml;

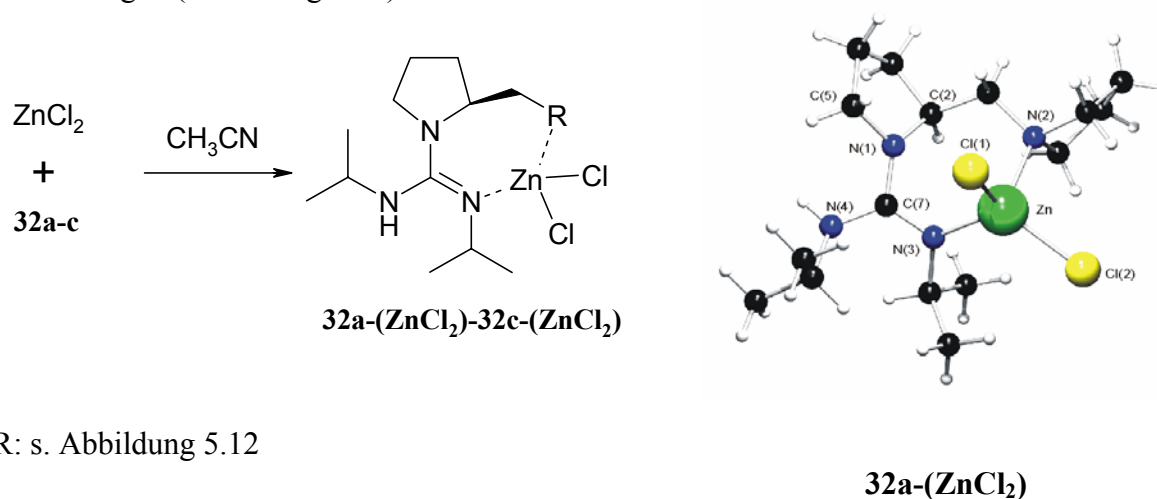
^c bestimmt mit chiraler HPLC (Daicel, Chiralcel OD-H)

Weitere Versuche, die Produkte **34** und **35** mittels präparativer Säulenchromatographie exakt zu trennen blieben ebenfalls erfolglos, da das Laufverhalten beider Substanzklassen

sehr ähnlich war. In Abbildung 5.12 und Tabelle 5.5 sind die Ergebnisse der Nitroaldolreaktionen zusammengefasst.

Es zeigte sich, dass die asymmetrischen Henry-Reaktionen mit den verwendeten chiralen Zink-Guanidin-Komplexen **32aZn-dZn** stöchiometrisch und katalytisch erfolgreich gestaltet werden konnten. Bemerkenswerterweise lagen auch nach Absenkung der Temperatur auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ die Ausbeuten zwischen 60 und 95 %. Dieser Befund lässt die Zink-Guanidinbasen **32aZn-dZn** als sehr starke Basen erscheinen. Im Vergleich zu den in Abbildung 5.10 beschriebenen Katalysatoren von Trost¹⁴¹ (ee-Werte ca. 90 %) ist die chirale Induktion von **32aZn-dZn** sehr gering. Der höchste ee-Wert (12,8 %) konnte für **32aZn** erzielt werden (Tabelle 5.12).

Zur Klärung der Struktur der verwendeten Zinkkatalysatoren **32aZn-dZn** wurden Kristallisationsversuche und 1D- und 2D-NMR-Experimente durchgeführt. Nachdem eine Kristallisation der anionischen Zinkkomplexe **32aZn-dZn** nicht realisiert werden konnte, wurden die neutralen Zinkkomplexe **32a-(ZnCl)₂-32c-(ZnCl)₂** aus **32a-c** mit wasserfreiem ZnCl_2 in trockenem Acetonitril synthetisiert, um die Koordinationsstellen des Zinkatoms zu ermitteln und die Erkenntnisse gegebenenfalls auf die anionischen Zinkkomplexe **32aZn-dZn** zu übertragen (Abbildung 5.14).



R: s. Abbildung 5.12

Abbildung 5.14: Synthese von **32a-(ZnCl)₂-32c-(ZnCl)₂** und Kristallstruktur von **32a-(ZnCl)₂**

Das Zinkatom in **32a-(ZnCl)₂** wird über zwei Chlorliganden Cl(1) und Cl(2), das Stickstoffatom des Pyrrolidinzweittrings N(2) und den Guanidinstickstoff N(3) tetraedrisch koordiniert. Die Guanidinfunktion ist planar angeordnet (Winkelsumme 360°), wobei die drei NCN-Winkel vom Idealwert 120° , aufgrund der Zinkkoordination über den Iminstickstoff,

abweichen. Des Weiteren tritt die zu erwartende Verlängerung der C(7)-N(3)-Bindung gegenüber einer klassischen C-N-Doppelbindung (**32d** → C=N 1,279 Å) auf (Tabelle 5.6).¹⁶³ Für **32b-(ZnCl)₂** und **32c-(ZnCl)₂** findet man die gleichen Koordinationsstellen und somit ähnliche Bindungsabstände und –winkel für die CN₃-Einheit (s. Anhang).

Tabelle 5.6: Ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°] von **32a-(ZnCl)₂**

Bindungsabstände		Bindungswinkel	
N(1)-C(7)	1,378(4)	N(1)-C(7)-N(3)	117,5(3)
N(3)-C(7)	1,320(4)	N(1)-C(7)-N(4)	117,7(3)
N(4)-C(7)	1,346(4)	N(3)-C(7)-N(4)	124,8(3)
N(3)-Zn	1,990(3)	N(2)-Zn-N(3)	106,6(12)
N(2)-Zn	2,080(3)	Cl(1)-Zn-Cl(2)	112,2(4)

Parallel zu den Röntgenkristallstrukturmessungen erfolgten NMR-Untersuchungen der neutralen Zink-Guanidin-Komplexe **32a-(ZnCl)₂**-**32c-(ZnCl)₂** bei Raumtemperatur. In den ¹³C-NMR-Spektren beobachtet man beim Übergang von **32a-c** zu **32a-(ZnCl)₂**-**32c-(ZnCl)₂** eine Tieffeldverschiebung der Guanidinkohlenstoffsignale (Tabelle 5.7).

Tabelle 5.7: ¹³C-chemische Verschiebungen [ppm] der CN₃-Kohlenstoffatome von **32a-c** und **32a-(ZnCl)₂**-**32c-(ZnCl)₂**

	CN ₃		CN ₃
32a	153,1	32a-(ZnCl)₂	160,7
32b	152,8	32b-(ZnCl)₂	156,4
32c	152,7	32c-(ZnCl)₂	157,3

Dieser Befund deutete auf eine Wechselwirkung zwischen dem Iminstickstoff und Zinkkation in Lösung hin und bestätigte die Resultate der Röntgenkristallstrukturanalyse. Die CN₃-Signale im ¹³C-NMR-Spektrum sind relativ schmal und lassen auf keinen raschen Austausch zwischen den koordinierten und nicht-koordinierten Donorzentren schließen. Darüber hinaus lieferte das ¹³C-NMR-Experiment von **32a-(ZnCl)₂** bei Raumtemperatur vier separierte Signale für die Kohlenstoffpaare C2'/5' und C3'/4. Das Resultat deutete auf eine eingeschränkte Rotation des Pyrrolidinzweittrings um die C6-N2-Bindung und einen lang-

samen Austausch hin. Dieses Phänomen wurde im Rahmen der NMR-Zeitskala für **32a**-(ZnCl)₂ und **32c**-(ZnCl)₂ nicht beobachtet.

Repräsentativ für alle anionischen Guanidin-Zinkkomplexe **32Zn** wurden temperaturabhängige NMR-Untersuchungen im Bereich von 25 °C bis –50 °C für **32aZn** durchgeführt, um Aussagen über die Struktur in Lösung zu erhalten. Sowohl das ¹H-NMR-Spektrum als auch das ¹³C-NMR-Spektrum von **32aZn** zeigten eine ausgeprägte Temperaturabhängigkeit einiger Signale. In Abbildung 5.15 sind die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von **32aZn** in deuteriertem THF bei 25 °C und –50 °C dargestellt.

Bei 25 °C beobachtete man sehr breite Signale, die auf schnelle konformative Austauschprozesse in der Struktur hindeuten, welche auf Wechsel zwischen unterschiedlichen potentiellen Koordinationsstellen beruhen. Im ¹H-NMR-Spektrum (A) war die Feinstruktur nur teilweise zu erkennen. Eine Temperatursenkung von 25 °C auf –50 °C führte zu einem langsameren Konformationsaustausch und daher zu einer deutlichen Verbesserung der Auflösung.

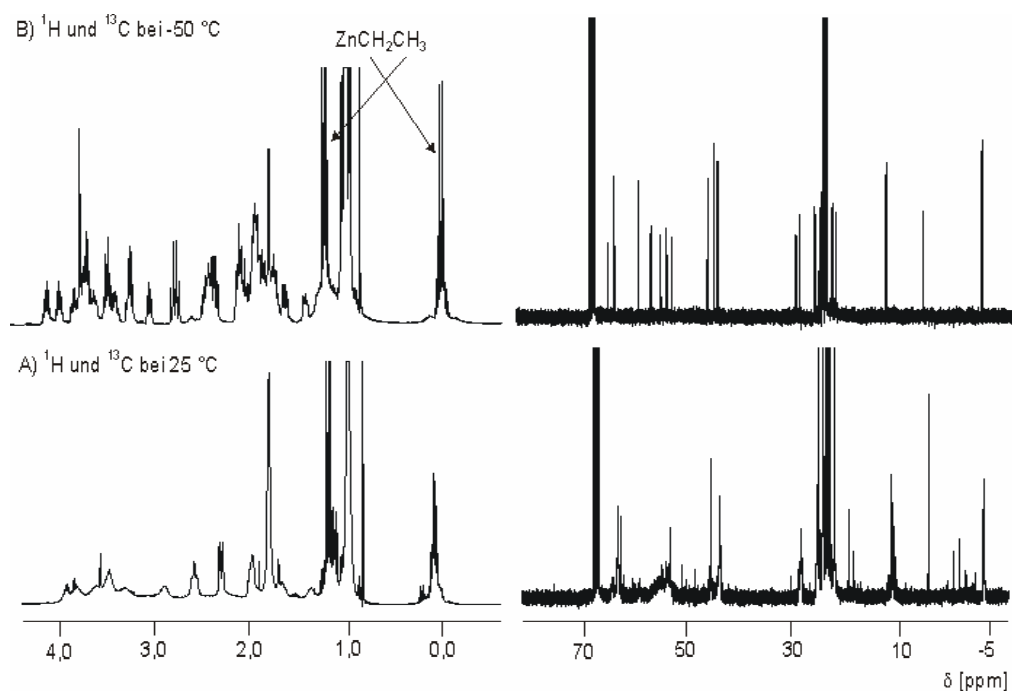


Abbildung 5.15: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von **32aZn** in THF bei 25 und –50 °C

Im ¹³C-NMR-Spektrum bei –50 °C traten im Guanidinbereich zwei getrennte Signale mit gleicher Intensität auf (Abbildung 5.16) und wiesen auf das Vorliegen von zwei Isomeren in Lösung bei tiefer Temperatur hin. Dieses Phänomen spiegelte sich im restlichen ¹³C-Spektrum durch das Auftreten einer Signalverdopplung wieder. Im Vergleich zu **32a**

unterliegen beide CN_3 -Kohlenstoffe einer Tieffeldverschiebung um mehr als 3,0 ppm (Tabelle 5.7). Durch die Röntgenkristallstrukturanalysen und NMR-Untersuchungen der neutralen Zinkkomplexe **32-(ZnCl)₂** kann in beiden Isomeren von einer Koordination des Zink(II)-kations über den Zweitring-Stickstoff und eine η^2 -(*N*-*i*Pr)₂C-R-Brücke des Guanidinsystems ausgegangen werden. In einer neueren Arbeit von Coles und Hitchcock wurden Zinkguanidinate, deren Guanidinsystem aus Dimethylamin und *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid aufgebaut ist, publiziert.¹⁷⁷ Diese Komplexe weisen die beschriebene η^2 -Guanidinatkomplexierung des Zinkkations auf und die identischen Kohlenstoff-Stickstoffbindungen im CN_2 -Fragment deuten auf eine Delokalisierung der π -Elektronen hin. Unter Annahme eines Monomers mit tetraedrischer Koordination des Zn^{2+} -Kations wird die freie Koordinationsstelle vermutlich durch ein Lösungsmittelmolekül (THF) besetzt. Eine weitere denkbare Erklärung für das Auftreten von zwei differenzierten CN_3 -Signalen im ^{13}C -Spektrum ist die Bildung von **unsymmetrischen** Dimeren oder höheren Aggregaten bis hin zu längeren Ketten.

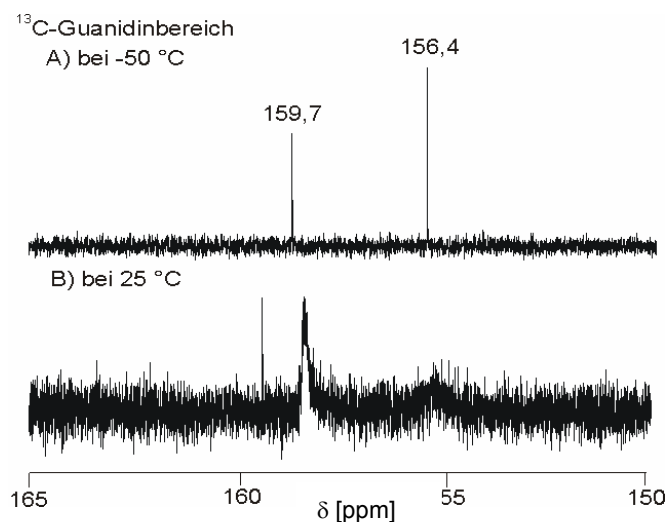
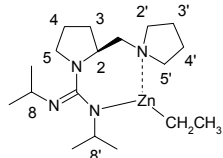


Abbildung 5.16: ^{13}C -NMR-Spektrenausschnitt von **32aZn** in THF bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$

Mittels komplexer 1D- und 2D-NMR-Experimenten bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$ gelang eine teilweise Charakterisierung der Isomerenstrukturen **32aZn(1)** und **32aZn(2)**. Bedingt durch die unterschiedlichen starken Wechselwirkungen des Zinkkations mit dem Stickstoffdonor (N2) trat in **32aZn(1)** im Gegensatz zu **32a** eine Tieffeldverschiebung der Protonen an C2'/5' auf, während für **32aZn(2)** eine sehr geringe Hochfeldverschiebung zu beobachten war (Tabelle 5.8). Dieser Aspekt deutete darauf hin, dass das Zn^{2+} in **32aZn(1)** stärker an das Stickstoffatom N2 gebunden ist als in **32aZn(2)**. Die verbliebenen Ethyl-Gruppen am Zink

wurden für beide Isomere von **32aZn** im ^1H -Spektrum den überlagerten Multipletts bei $\delta = 1,22$ ppm für die Methylgruppen und $\delta = 0,08$ ppm für die Methylengruppen zugeordnet. Die zugehörigen ^{13}C -Signale sind der Tabelle 5.8 zu entnehmen.

Tabelle 5.8: ^1H - und ^{13}C -chemische Verschiebungen der Isomere **32aZn(1)** und **32aZn(2)**

	32aZn(1)		32aZn(2)	
	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
CN₃	-	159,7	-	156,4
C2	3,47	63,4	3,67	59,0
C3	1,96/1,41	29,8	2,38/1,61	30,4
C5	3,55/2,92	53,9	3,28/3,24	54,9
C6	2,66/2,28	64,5	2,96/2,32	63,2
C8/8'	3,92/3,80	44,7/44,6	3,57/3,53	46,4/45,2
C2'/C5'	3,34/3,12	56,9/53,0	2,38/2,05	56,7/53,6
<i>Nachfolgende Signale sind den Strukturen nicht eindeutig zuzuordnen</i>				
2×C3'/C4', 2×C4	1,10-0,92		25,3, 24,6, 23,1, 23,0, 22,8, 22,7	
8×CH₃	1,10-0,92		2×26,3, 26,2, 26,0, 25,4, 25,3, 24,1, 22,4	
2×ZnCH₂CH₃	1,22		13,3, 13,1	
2×ZnCH₂CH₃	0,08		-4,0, -4,3	

Die anionischen Zinkkomplexe **32Zn** sind effektive Basen und Katalysatoren für die Addition von Nitromethan an Aldehyde. Wie bereits erwähnt, konnte sowohl in den stöchiometrischen als auch in den katalytischen Versuchen mit diesen Zinksystemen ein Enantiomerenüberschuss erzeugt werden. Die Funktionsweise beruht auf der hohen Basizität der Guanidin- bzw. Guanidinateinheit (Superbase) und darüber hinaus auf der Fixierung und Vororientierung des deprotonierten Substrats am Metallzentrum.

Um weitere Informationen über die Struktur und Funktionsweise der aktiven Zinkspezies **32Zn** zu erhalten, erfolgten 1D- und 2D-NMR-Untersuchungen der Nitroaldolreaktion in einem Temperaturbereich von -50 °C bis -80 °C. Als Modellreaktion

wurde hierfür die Umsetzung von Nitromethan mit Isobutyraldehyd in Anwesenheit von **32aZn** ausgewählt.

Die Zugabe von zwei Äquivalenten Nitromethan zu einem Äquivalent **32aZn** in deuteriertem THF bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte zu einer deutlichen Verschlechterung der Auflösung im $^1\text{H-NMR}$, wobei die Abnahme des Methylensignals der am Zinkkation verbliebenen Ethylgruppe und die Bildung eines breiten und schmalen Singulett bei $\delta = 5,46\text{ ppm}$ bzw. $\delta = 0,83\text{ ppm}$ zu erkennen war. Des Weiteren lieferte ein DEPT135-Experiment ein neu formiertes breites CH_2 -Signal bei $\delta = 95,7\text{ ppm}$ und ein schmales CH_3 -Signal bei $\delta = 6,5\text{ ppm}$. Das Signalpaar bei $\delta = 5,46/95,7\text{ ppm}$ konnte der $(\text{CH}_2=\text{NO}_2^-)$ -Gruppe, das bei $\delta = 0,83/6,5\text{ ppm}$ freiem, in THF gelöstem Ethan zugeordnet werden. Eine Erniedrigung der Temperatur auf $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ erbrachte für das Singulett bei $\delta = 5,46\text{ ppm}$ eine Signalaufspaltung in zwei überlagerte Dubletts und bestätigte somit die Annahme der Nitronatbildung. Ein $^1\text{H-}^1\text{H-NOESY-NMR}$ zum Nachweis der Koordination des Nitronats am Zinkkation lieferte nicht das angestrebte Resultat. Insgesamt stehen die Beobachtungen aus den Tieftemperatur-NMR-Messungen in sehr guter Übereinstimmung mit der Deprotonierung von Nitromethan unter Bildung des Nitronat-Anions.

Bedingt durch die Zugabe von einem Äquivalent Isobutyraldehyd beobachtete man die Abnahme der Signalintensitäten bei $\delta = 5,46\text{ ppm}$ im $^1\text{H-NMR}$ und bei $\delta = 95,7\text{ ppm}$ im DEPT135. Das Auftreten einer Methylengruppe im DEPT135 bei $\delta = 79,9\text{ ppm}$ und der Vergleich mit den Referenzspektren bestätigen die Bildung des Nitroalkohols.

Anhand der beschriebenen Ergebnisse kann für den Ablauf der katalytischen Henry-Reaktion folgender Katalysezyklus vorgeschlagen werden (Abbildung 5.17). Zur Vereinfachung der Darstellung wurde ein monomeres Strukturmodell für die chirale Guanidinbase **32aZn** angenommen. Nach Zugabe von Nitromethan findet unter Abgabe von Ethan eine Deprotonierung zum Nitronat statt, wobei das Nitronat über einen Sauerstoff der Nitrogruppe am Zinkzentrum koordiniert ist (Abbildung 5.17; A). Der im nachfolgenden Schritt zugegebene Aldehyd koordiniert ebenfalls am aktiven Zentrum und ermöglicht somit den Ablauf der enantioselektiven Reaktion. Hierbei kommt es zu einer C-C-Bindungs-knüpfung unter Ausbildung eines Zinkalkoholat-Derivats mit neu formiertem chiralen Zentrum (Abbildung 5.17; B). Die Regeneration des aktiven Zinkzentrums bzw. des Alkoholats erfolgt durch ein weiteres Molekül Nitromethan, in dem der chirale Nitroalkohol freigesetzt und ein Nitronat am Zinkzentrum generiert wird (Abbildung 5.17; C, D).

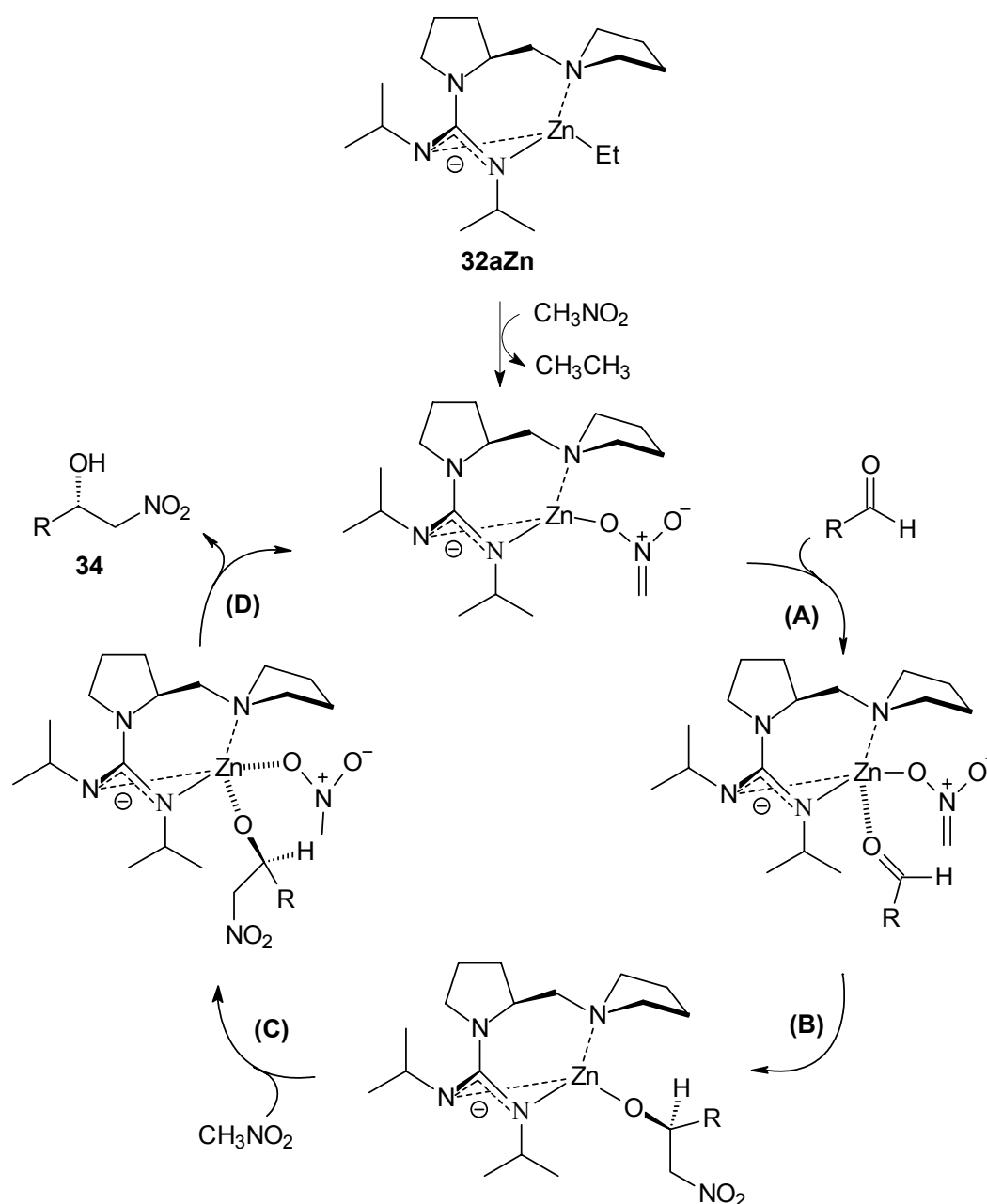


Abbildung 5.17: Denkbarer katalytischer Ablauf der enantioselektiven Henry-Reaktion ^{27a, 31}

Die geringen Enantioselektivitäten der gesamten Versuchsreihe sind auf die Natur der Zink-Katalysatoren **32aZn** zurückzuführen. Bei Raumtemperatur sorgt die Beweglichkeit des Katalysatorsystems, d.h. die konformativen Wechsel im Molekül, zur Aufhebung der Selektivität. Das äußert sich in der Bildung eines Racemates. Schon eine Absenkung der Temperatur unter 0 °C erbrachte eine geringfügige Verschiebung des Enantiomerengleichgewichts in Richtung des *S*-Enantiomers (kinetisch kontrollierte Reaktion). Die Einschränkung der Moleküldynamik bei tieferen Temperaturen führt zu unterschiedlichen Umgebungen bzw. Anordnungen der komplexierten Substrate am Zinkzentrum und dadurch

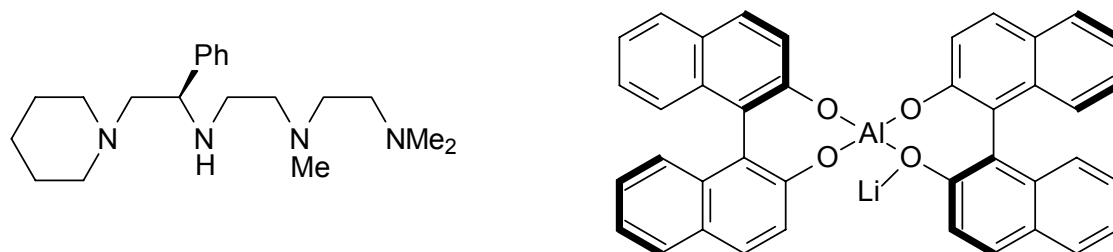
zur bevorzugten Bildung eines Enantiomers. Da sich die möglichen Anordnungen bzw. Konformere sehr ähnlich sind, resultieren nur mäßige Enantioselektivitäten. Weiterhin lässt sich aus den niedrigen ee-Werten schlussfolgern, dass die Differenz der Aktivierungsenergien für die Bildung der *R*- bzw. *S*-Enantiomeren relativ klein sein muss, wobei das *S*-Enantiomer bevorzugt gebildet wird.

Die geringen Enantioselektivitäten bei der Henry-Reaktion wurden zum Anlass genommen, die chiralen Guanidine **32a-d** in einer weiteren literaturbekannten asymmetrischen Synthese, der Michael-Addition, zu testen. Um eine beträchtliche Steigerung der chiralen Induktion zu erreichen, erfolgte der Einsatz eines sterisch anspruchsvollen Michael-Donors.

5.3.2 Michael-Addition

Neben der Henry-Reaktion ist die enantioselektive Michael-Addition¹⁷⁸ eine bedeutende C-C-Knüpfungsreaktion zur Erzeugung von chiralen Produkten in der organischen Chemie. Es überrascht daher nicht, dass der Trend in der Literatur weg vom äquimolaren Einsatz der chiralen Auxiliare hin zu katalytischen Mengen führt. Chirale Katalysatoren bzw. chirale Liganden für Metallkatalysatoren, die die Möglichkeit eröffnen, katalytisch zu arbeiten, sind in großer Vielzahl in der Literatur beschrieben, haben aber häufig eine enge Substratbreite oder können nur bedingt für die Synthese chiraler, nicht-racemischer Verbindungen eingesetzt werden. Ishikawa und Mitarbeiter untersuchten die asymmetrische Michael-Addition mit den von ihnen entwickelten chiralen Guanidinen (Abbildung 5.2).^{151b} Die Autoren konnten zeigen, dass sich bei der Verwendung der chiralen Guanidine **27** sehr hohe Enantioselektivitäten bei der Addition von Acrylaten an Glyciniminen erzielen lassen. Ma und Mitarbeiter gelang es ebenfalls mit chiralen Guanidinen (Abbildung 5.11) die enantioselektive Michael-Addition an Glycinimin-Derivaten zu realisieren.¹⁷⁹ Weiterhin liegen Arbeiten vor, in denen Amine als chirale Auxiliare für diese Reaktionssequenz eingesetzt wurden.¹⁸⁰ Bei der Umsetzung von Alkylidenmalonaten mit Ketonen unter Verwendung von (*S*)-2-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin (**1a**) als Katalysator erreichten Barbas et al. ee-Werte bis zu 90 %.¹⁸⁰ Weitere chirale Amine die erfolgreich zum Einsatz kamen sind *L*-Prolin und ein tetradentates aliphatisches Amin (Abbildung 5.18).^{26c} Shibasaki und Mitarbeiter entwickelten Heterobimetallkatalysatoren wie z.B. LaLi-BINOL oder AlLi-BINOL, die sowohl Brønstedt-basische als auch Lewis-saure Reaktionszentren aufweisen und somit sowohl das Nucleophil als auch das Elektrophil aktivieren können (Abbildung 5.18).¹⁸¹ In

einer neueren Arbeit wurden Zn-BINOL als chiraler Katalysator erfolgreich für die Michael-Reaktion getestet.¹⁸² Diese Verbindungen erwiesen sich als leistungsfähige chirale Katalysatoren und erzielten ee-Werte von über 90 % für die Michael-Addition von Dibenzylmalonaten an Cyclopentenon.^{181,182,183}



Chirales tetradentates Amin nach Koga^{26c}

Shibasaki-Katalysator¹⁸¹⁻¹⁸³

Abbildung 5.18: Chirale Auxiliare und Katalysatoren

Mit den synthetisierten chiralen Guanidinbasen **32a-d** wurde eine literaturbekannte enantioselektive Michael-Reaktion untersucht, um wiederum die Frage zu klären, inwieweit diese Guanidine zur asymmetrischen Induktion geeignet sind. Gemäß den berichteten Reaktionsbedingungen^{151b,179} erfolgten die Michael-Additionen mit prochiralem *N*-(Diphenylmethyl)glycineethylester (**36**) als Michael-Donor und Acrylsäureethylester (**37a**) bzw. Methylvinylketon (**37b**) als Michael-Akzeptoren in THF unter Anwesenheit der chiralen Guanidine **32a-d** bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ während einer Reaktionszeit von 24 Stunden (Abbildung 5.19).

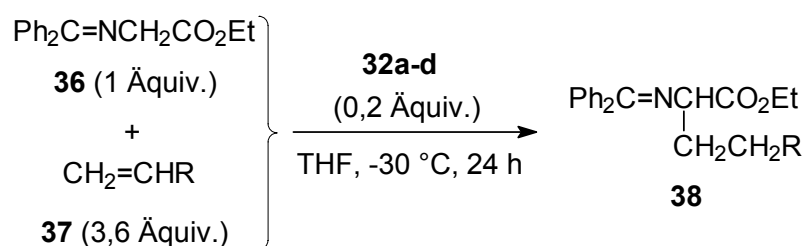


Abbildung 5.19: Guanidine-katalysierte Michael-Reaktion der prochiralen Verbindung **36** und des α,β -ungesättigten Ketonderivats **37** unter Verwendung von **32a-d**

In Vorversuchen konnte gezeigt werden, dass eine Absenkung der Temperatur auf unter $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ notwendig ist, da die Umsetzungen bei Raumtemperatur racemische Gemische oder nur sehr geringe Enantioselektivitäten lieferten. Die Temperaturniedrigung sorgte für

deutlich bessere Selektivitäten, allerdings mussten erheblich längere Reaktionszeiten (24 anstatt vier Stunden) und geringere Ausbeuten in Kauf genommen werden.

Die Ergebnisse zeigten, dass die chiralen Guanidinbasen **32a-d** unter den gewählten Reaktionsbedingungen die Michael-Additionen des *N*-(Diphenylmethyl)glycinethylester (**36**) mit den α,β -ungesättigten Ketonderivaten **37** katalysieren und einen geringen Enantiomerenüberschuss (ca. 10 %) zugunsten der *R*-Isomere der Additionsprodukte **38** erzeugen (Tabelle 5.9). Ferner gelang es, die Michael-Produkte **38a** und **38b** strukturanalytisch vollständig zu charakterisieren, um ihre Bildung während der durchgeführten asymmetrischen Synthesen zu bestätigen. Durch einen Vergleich der ermittelten spezifischen Drehwerte mit literaturbekannten Daten konnte *R* als absolute Konfiguration für die chiralen Additionsprodukte **38** bestimmt werden.^{151b,179,184} Darüber hinaus wurde das *S*-Enantiomer von **38a** durch Transaminierung von 1,1-Diphenylmethanimin¹⁸⁵ mit *L*-Glutaminsäurediethylester¹⁸⁶ synthetisiert. Dadurch konnte die *R*-Konfiguration des Michaelprodukts **38a** zusätzlich untermauert werden.

Tabelle 5.9: Resultate der Guanidin-katalysierten Michael-Reaktion

Guanidine	Produkt	$[\alpha]_D^{rt}/\text{Konz.}^a$	ee [%] ^b
32a	38a	+10,0°/4,00	10,8
	38b	+9,57°/3,97	10,2
32b	38a	+3,45°/4,06	11,3
	38b	+7,41°/4,05	11,2
32c	38a	+4,47°/4,03	12,4
	38b	+8,59°/3,96	13,9
32d	38a	+5,42°/4,06	1,9
	38b	+4,54°/3,96	0

^a Konzentration in g/ml, Drehwerte wurden nach Entfernung des Lösungsmittels direkt aus der Reaktionsmischung bestimmt; ^b Enantioselektivitäten wurden mit chiraler HPLC (Daicel, Chiralcel OD-H) ermittelt

Die Bevorzugung der *R*-Produkte kann durch folgenden Mechanismus erklärt werden (Abbildung 5.20). Nach Deprotonierung des prostereogenen Zentrums von **36** durch das chirale Guanidin **32a** bildet sich ein planarer sp^2 -Kohlenstoff aus. Eine mögliche Wasserstoffbrückenbindung liefert eine zusätzliche Fixierung des Imins **36** und führt zur weiteren

Stabilisierung des Übergangszustandes. Somit kann der Angriff von **37** ausschließlich über die *si*-Seite erfolgen, da die gegenüberliegende *re*-Seite durch das Guanidin **32a** blockiert wird. Essentiell für das Erzielen hoher Enantioselektivitäten scheint die N-H...O-WBB zu sein, die als Hilfsanker dient und somit eine Vororientierung herbeiführen kann. Die Absenkung der Temperatur sorgt für die nötige Einschränkung der Moleküldynamik und ermöglicht dadurch die Vororientierung der Reaktionspartner. Darüber hinaus tragen die voluminösen Phenylringe des Imins **36** aufgrund sterischer Hinderungen ebenfalls zur bevorzugten Bildung des *R*-Enantiomers bei.

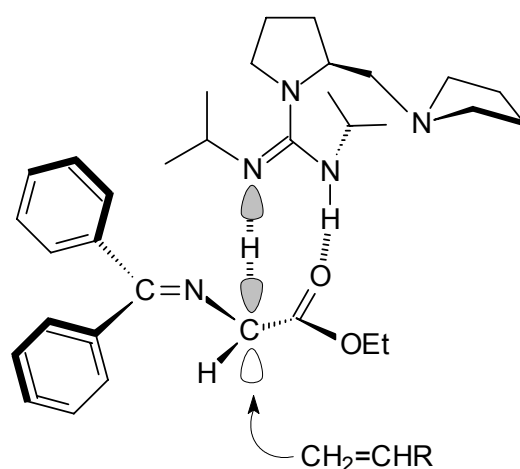


Abbildung 5.20: Denkbarer Ablauf der enantioselektiven Michael-Addition

Es bleibt festzuhalten, dass die entwickelten chiralen Guanidinbasen **32a-d** die Fähigkeit besitzen, sowohl die Henry-Reaktion als auch die Michael-Addition, zu katalysieren. Trotz der bisher mäßigen Enantioselektivitäten im Vergleich zu literaturbekannten chiralen Guanidinen stellen die Guanidine **32a-d** einen neuen Typ von metallfreien chiralen Katalysatoren und chiraler Liganden für Metallkatalysatoren dar. Aus ökonomischen Gesichtspunkten erweisen sich die Basen **32a-d** als vorteilhaft, da sie durch entsprechende Aufarbeitung aus dem Reaktionsgemisch recyclebar sind.

Zum Abschluss sollte noch erwähnt werden, dass eine Erhöhung der Rigidität der chiralen Guanidinbasen **32** durch Austausch der Isopropylgruppen bzw. der Seitenkette durch sterisch anspruchsvollere Reste oder eine Cyclisierung der Guanidinfunktion eine Steigerung der Enantioselektivität zur Folge haben könnte und dadurch ein sehr großes Entwicklungspotential aufweisen.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist es gelungen, ausgehend von den chiralen Aminen **1a-d**, eine Vielzahl von neuartigen enantiomerenreinen Verbindungen zu synthetisieren und mittels NMR-spektroskopischer Methoden strukturell zu charakterisieren. Mit dem Ziel der Fixierung von Heterocumulenen (Kohlendioxid, Phenylisocyanat, Isothiocyanaten und Carbodiimiden) an die chiralen Amine **1a-d** konnten chirale Carbamate (**5a-d**), Thioharnstoffe (**21a-j**), Harnstoffe (**22a-d**) und Guanidine (**32a-h**) dargestellt werden. Der Aggregationsgrad der synthetisierten chiralen Lithiumcarbamate **5a-d** in Lösung wurde mittels kryoskopischer Messungen ermittelt und die Ergebnisse mit ausführlichen DFT-Untersuchungen verglichen. Die synthetisierten chiralen Guanidinbasen **32a-d** wurden darüber hinaus als Liganden für Metallkatalysatoren und als chirale Auxiliare in der asymmetrischen Synthese erfolgreich getestet.

6.1 Chirale Carbamate

Die Bildung der chiralen Carbamate **5a-d** konnte auf einem einfachen Syntheseweg realisiert werden. Hierzu deprotoniert man die Amine **1a-d** mit Basen wie *n*-BuLi oder LiH und leitet anschließend trockenes, gasförmiges CO₂ in die Reaktionslösung ein (Abbildung 6.1).

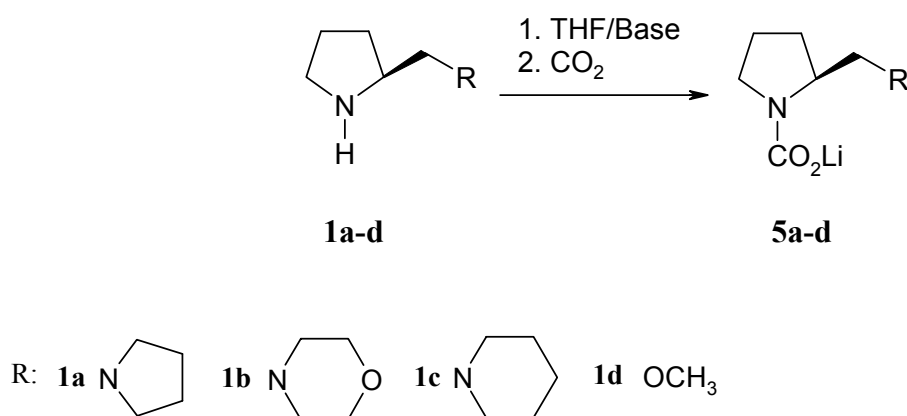


Abbildung 6.1: Darstellung der chiralen Carbamate **5a-d**

Die Deprotonierung führt zu einer höheren Ladungsdichte am sekundären Pyrrolidinstickstoff und bewirkt dadurch eine Erhöhung der Reaktivität für einen elektro-

philen Angriff. Das CO₂ wurde regiospezifisch an N1-Position eingeführt. Die leichte Deprotonierbarkeit der chiralen Amine **1a-d** erlaubte eine unkomplizierte Reproduzierbarkeit der in Abbildung 6.1 dargestellten Reaktionsfolge.

Folgende Aspekte lassen sich für die chiralen Carbamate **5a-d** aus den Strukturuntersuchungen ableiten:

Die kryoskopischen Messungen ergaben, dass **5a-d** bei -108 °C in THF vorzugsweise monomer existieren, wobei für **5a**, **5b** und **5d** ein Monomer-Dimer-Gleichgewicht nachgewiesen werden konnte (s. Kapitel 3.3.3).

Mittels NMR-Untersuchungen war für **5a-d** eine vollständige strukturanalytische Charakterisierung gelungen. Neben der Hauptkomponente, die zu 95 % vorlag, konnten bei 25 °C und einem Überschuss an freiem ¹³C₂O₂ weitere, in sehr geringer Konzentration vorhandene, Spezies beobachtet werden. Die Entfernung des freien ¹³C-markierten Kohlendioxids aus der Lösung bzw. eine Temperaturerhöhung sorgten für eine deutliche Verschiebung des Produktverhältnisses zugunsten der Spezies mit niedriger Konzentration. Pro Carbamat **5a-d** war es möglich, ein Nebenprodukt teilweise NMR-spektroskopisch zu charakterisieren (s. Kapitel 3.4.1).

Die in THF-Lösung vorliegenden Spezies stehen in einem komplexen Gleichgewicht. Dies konnte durch ausführliche ¹³C-¹³C-EXSY-Meßserien für das Lithiumcarbammat **5a** gezeigt werden. Interessanterweise lieferten ¹³C-¹³C-EXSY-Experimente auch Kreuzsignale zwischen dem freiem ¹³C₂O₂ und **5a** und deuten darauf hin, dass das primär gebildete Produkt kinetischer Natur sein muss (s. S. 32).

Die ¹H-⁶Li-HOESY-Untersuchungen in THF-Lösung zeigten, dass das Lithiumkation in **5a-d** über ein Carbamatsauerstoffatom und das Seitenkettenheteroatom koordiniert ist. Die weitere koordinative Absättigung des Lithiumkations erfolgt zuweilen durch zwei THF-Moleküle oder durch ein weiteres Carbamatmolekül (Dimerenbildung). Zusätzlich durchgeführte DFT-Rechnungen monomerer Strukturen von **5a-d** favorisieren aber eine Koordination des Li⁺-Kations über beide Carbamatsauerstoffatome ohne Einbindung des Seitenkettenheteroatoms und bestätigen somit die Bildung kinetisch-kontrollierter Produkte bei der Umsetzung der chiralen Amine **1a-d** zu den Lithiumcarbamaten **5a-d** (Kapitel 3.4.2).

¹H-DOSY-Untersuchungen der chiralen Carbamate **5a-d**, die mit einem Überschuss an gelöstem ¹³C₂O₂ in THF durchgeführt wurden, führten zu dem Ergebnis, dass **5a-d** als Dimere in Lösung existieren. Nach Zugabe von **3a** zu **5a** lassen sich monomere Strukturen (**mk5a**) nachweisen. Es findet offensichtlich eine Deaggregation statt, da **3a** in Konkurrenz mit der

Dimerbildung treten könnte. In Abwesenheit von freiem ^{13}C -markiertem Kohlendioxid kann für das Lithiumcarbamat **5a** ebenfalls eine monomere Struktur (**mc5a**) abgeleitet werden (Kapitel 3.4.3.2).

Eine detaillierte DFT-Studie auf dem B3LYP/6-31+G(d)-Niveau lieferte einen 2-Schritt-Mechanismus für Bildung des chiralen Lithiumcarbamats **5a**. Ausgehend von einer Dimerenstruktur für **1a** wird im ersten Schritt CO_2 in die Stickstoff-Lithiumamid-Bindung des Lithiumamids **4a** inseriert, wobei gemischte Lithiumcarbamate (**11a-c**) gebildet werden, die aus einer Carbamat- und Lithiumamideinheit bestehen. Die Hinzunahme eines weiteren Moleküls CO_2 im zweiten Schritt führt zur Bildung der dimeren Spezies **12a-c**, die aus jeweils zwei identischen Carbamateinheiten bestehen. Die erste CO_2 -Insertion wurde als geschwindigkeitsbestimmender Schritt des gesamten Ablaufs ermittelt. Darüber hinaus zeigte die DFT-Rechnung, dass **5a** in THF-Lösung bevorzugt als Dimer in einem thermodynamischen Gleichgewicht existiert (Kapitel 3.5.1).

Es bleibt festzuhalten, dass die lithiierten chiralen Amine **1a-d** für eine irreversible CO_2 -Fixierung sehr gut geeignet sind. Neben ihrer Fähigkeit Kohlendioxid zu fixieren, konnte aber keine CO_2 -Aktivierung nachgewiesen werden. Alle CO_2 -Übertragungsversuche, die zur Überprüfung der Aktivität durchgeführt wurden, erbrachten nicht den gewünschten Erfolg (Kapitel 3.7).

6.2 Chirale Harnstoffe, Thioharnstoffe und Guanidine

Das einfache Syntheseverfahren zur Fixierung von CO_2 an die chiralen Aminen **1a-d** ließ sich auf weitere Heterocumulene wie Phenylisocyanat, ausgewählte Isothiocyanate und Carbodiimide übertragen. Dabei führte die Umsetzung von **4a-d** mit Phenylisocyanat zu den chiralen Harnstoffen **22a-d**, mit den verwendeten Isothiocyanaten zu den chiralen Thioharnstoffen **21a-j** und mit den entsprechenden Carbodiimiden zu den chiralen Guanidinen **32a-h** (Abbildung 6.2). Der elektrophile Angriff der Heterocumulene erfolgte unter den gewählten Reaktionsbedingungen regioselektiv an der N1-Position (Kapitel 4.1, 5.1).

Darüber hinaus lagen alle synthetisierten Verbindungen enantiomerenrein (ee-Wert >95 %) vor und ihre absolute Konfiguration (*S*-Konfiguration) konnte mittels Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden. Zusätzlich lieferten die Kristallstrukturanalysen intramolekulare WBB für **21** und **22**, die am Beispiel von **21a** mittels NBO-Analyse quantifiziert wurden. Die Stärke der intramolekularen WBB für **21a** beträgt 21,4 kcal/mol (Kapitel 4.1).

Die chiralen Guanidinbasen **32** weisen ebenfalls intramolekulare WBB auf. Die ermittelten Stärken liegen im Bereich von 9,9 bis 16,6 kcal/mol (Kapitel 5.1).

R: s. Abb. 6.1

R¹: s. Kapitel 4.1

R², R³: Kapitel 5.1

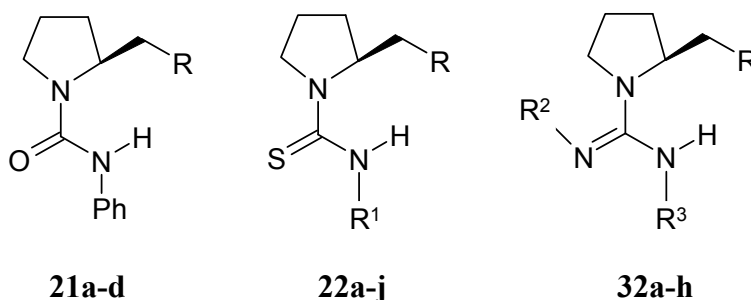


Abbildung 6.2: Chirale Harnstoffe **22a-d**, Thioharnstoffe **21a-j** und Guanidine **32a-h**

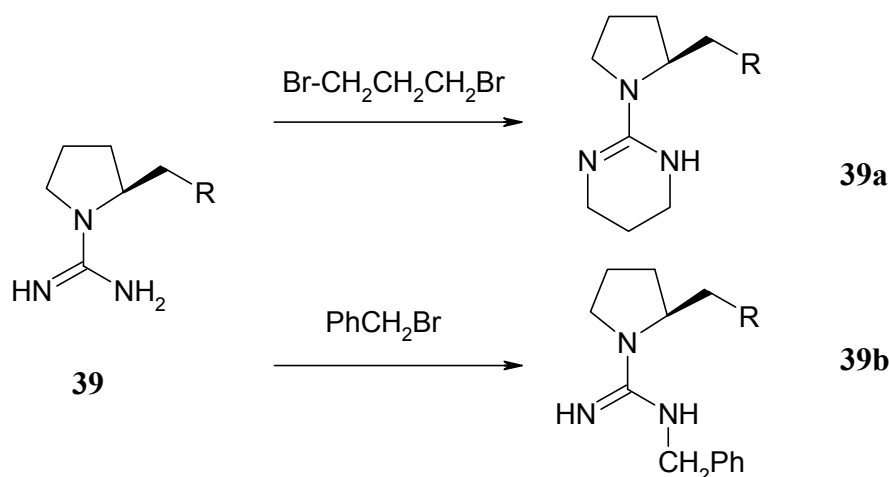
In einem weiteren Teil dieser Arbeit wurden die synthetisierten chiralen Guanidinbasen **32a-d** auf ihre Eignung als chirale Auxiliare bzw. als chirale Liganden für Metallkatalysatoren in der asymmetrischen Synthese geprüft.

Durch Umsetzung von **32a-d** mit einem Äquivalent Diethylzink konnten die chiralen Zinkkatalysatoren **32aZn-dZn** erhalten werden, die ebenfalls mittels Henry-Reaktion zwischen einfachen aliphatischen Aldehyden und Nitromethan auf ihre Fähigkeit zur chiralen Induktion, getestet wurden. Eine Senkung der Temperatur von Raumtemperatur auf -30 °C führte zu einer geringfügigen Erhöhung der Enantioselektivität. Dabei bewährten sich die chiralen Guanidinbasen **32aZn-dZn** sowohl in den stöchiometrischen als auch in den katalytischen Ansätzen, wobei die über HPLC ermittelten ee-Werte nicht über 15 % lagen. Alle Umsetzungen lieferten ausschließlich einen Überschuss des *S*-Enantiomers des gebildeten Nitroalkohols **34** (Kapitel 5.3.1).

Anhand der literaturbekannten Michael-Additionen von Acrylsäureester **37a** bzw. Methylvinylketon **37b** an Benzophenoniminyglycinester **36** wurden die metallfreien Guanidinbasen **32a-d** auf ihre Fähigkeit einen Enantiomerenüberschuss zu erzeugen, getestet. Die katalytischen Umsetzungen bei -30 °C erzielten Enantioselektivitäten von 15 %, wobei in allen Ansätzen das *R*-Enantiomer bevorzugt gebildet wurde. Es lässt sich daraus schlussfolgern, dass die Guanidine **32a-d** für die ausgewählten Michael-Additionen zur asymmetrischen Induktion befähigt sind (Kapitel 5.3.2).

6.3 Ausblick

Die ersten Resultate auf dem Gebiet der Heterocumulendifixierung an den chiralen Aminen **1a-d** zeigten, dass sich durch einfache Synthesemethoden enantiomerenreine Lithiumcarbamate (**5a-d**), Harnstoffe (**22a-d**), Thioharnstoffe (**21a-j**) und Guanidine (**32a-d**) darstellen lassen. Somit wäre es denkbar, andere Heterocumulene, wie CS₂ oder weitere Isothiocyanate zur irreversiblen Fixierung an **1a-d** einzusetzen. Neben der Verwendung von substituierten Carbodiimiden stellt Cyanamid (H₂N-CN), welches als stabiles Tautomer des einfachsten Carbodiimides (HN=C=NH)¹⁸⁷ angesehen werden kann, eine Alternative zur Synthese von chiralen Guanidinen dar. Die Umsetzung mit den chiralen Aminen **1a-d** liefert beispielsweise das Guanidin **39**, das die Möglichkeit eröffnet, eine Vielzahl neuartiger chiraler und zugleich gemischter chiraler Guanidine darzustellen. In Vorversuchen ist es gelungen, dass chirale Guanidin **39** mit einer Rohausbeute von 50 % zu isolieren. Bei der Wahl der Substituenten ist darauf zu achten, voluminöse bzw. sterisch anspruchsvolle Umgebungen zu erzeugen, um einen Einsatz in der asymmetrischen Synthese zu ermöglichen (Abbildung 6.3). Wie die ersten Versuche mit den Guanidinbasen **32a-d** gezeigt haben, könnten auch diese Guanidine (**39a-b**) als chirale Liganden für Metallkatalysatoren oder als Superbasen dienen, um eine hocheffektive asymmetrische Induktion zu erreichen.



R: s. Abb. 6.1

Abbildung 6.3: Beispiele für chirale Guanidine abgeleitet aus **39**

Darüber hinaus können durch die Umsetzung des vicinalen Diamins **1a** mit BrCN chirale alkylierte Cyanamide erzeugt werden, die in einer Folgereaktion unter Verwendung von sekundären Aminen wie Morpholin oder chiralen 1,2-Diaminen (**1a-c**), die entsprechenden Guanidine liefern (Abbildung 6.4). In ersten Versuchen gelang die Synthese

(Rohausbeute ca. 70 %) einer neuen C_2 -symmetrischen chiralen Guanidinbase (**40**), die sterisch sehr stark gehindert ist und vermutlich eine hohe Basizität aufweist.

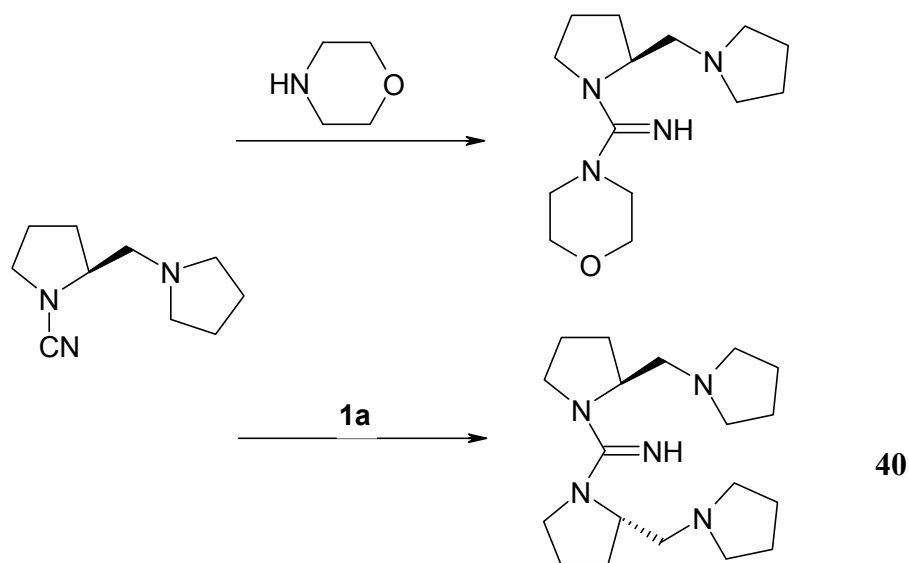


Abbildung 6.4: Darstellung von chiralen Guanidinen mit BrCN-Variante

Ein weiterer denkbarer Ansatzpunkt die vorliegende Arbeit fortzusetzen, ist die Herstellung von chiralen Zinkcarbamaten ausgehend von den chiralen Aminen **1a-d**. Diese Zinkcarbamate könnten wiederum auf ihre Fähigkeit, Kohlendioxid zu aktivieren, mittels CO_2 -Transferversuchen überprüft werden. Derartige reversible CO_2 -Fixierungen an einem Zinkzentrum laufen beispielsweise in Enzymen wie der Carboanhydrase ab. Die bereits erwähnten Arbeiten von Caudle et al.⁷⁶ (s. Seite 31) können zum Anlass genommen werden, die Vorstufen **3a-d** als Analogon für N^1 -Carboxybiotin einzusetzen und deren Fähigkeit als CO_2 -Akzeptoren zu testen. Neben Li^+ kann auch an den Einsatz von Mg^{2+} als CO_2 -aktivierende Lewisäure gedacht werden.⁷⁶

Weitere interessante Aspekte wären, eine Veränderung der Grundstruktur von **1a-c** vorzunehmen. Mit der verwendeten Methode zur Darstellung von **1a-c** ist es möglich, Piperazin (**41**), N,N' -Dimethylethan-1,2-diamin (**42**) oder **1a** (**43**) anstatt Pyrrolidin, Morpholin oder Piperidin in die Seitenkette einzubringen und somit eine Kettenverlängerung bzw. ein zweites chirales Zentrum einzuführen (Abbildung 6.5). Vor allem die Struktur **43**, in der ein deutlich rigideres Gerüst als in den vicinalen Diaminen **1a-c** vorliegt, lässt ein mögliches Potential für die asymmetrische Synthese als chiraler Ligand für Metallkatalysatoren erkennen.

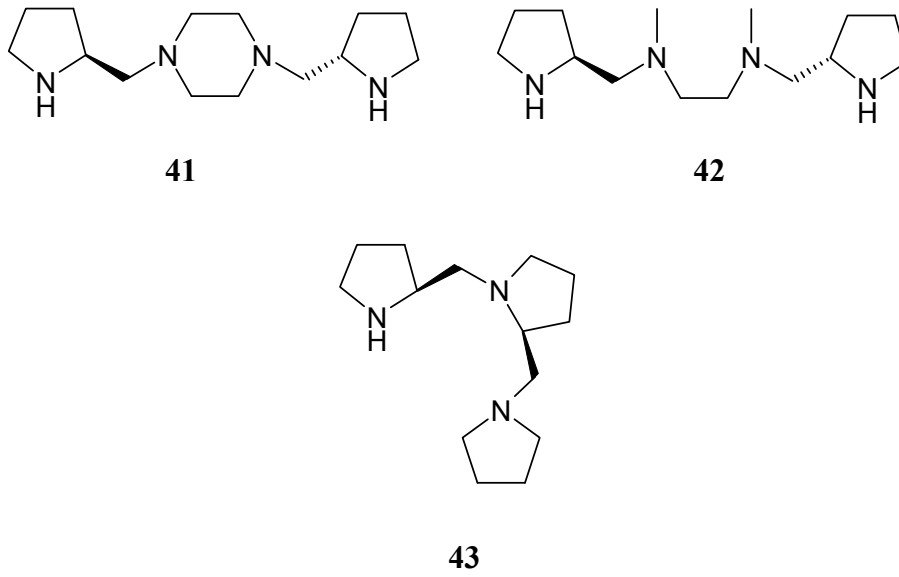


Abbildung 6.5: Denkbare neue chirale Tri- und Tetramine mit zwei Chiralitätszentren

7 Experimenteller Teil

Vorbemerkungen

Die Durchführung der experimentellen Arbeiten, mit Ausnahme der Herstellung der Ausgangsverbindungen, erfolgte unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit und Sauerstoff in einer Argonatmosphäre. Die Trocknung und Reinigung der verwendeten Lösungsmittel wurde wie folgt durchgeführt:

- Tetrahydrofuran, Diethylether, *n*-Hexan, *n*-Pentan und Toluol - Vortrocknen über Kaliumhydroxid und Ketylierung über Natrium/Benzophenon.
- Acetonitril – Destillation über Phosphorpentoxid und Aufbewahrung über Molsieb 3 Å.
- Ethanol – Destillation über Natrium und Phthalsäurediethylester und Aufbewahrung über Molsieb 3 Å.
- Methanol – Destillation über Magnesium.
- Triethylamin – Trocknung und Destillation über Kaliumhydroxid.

Deuterierte Lösungsmittel für die NMR-Spektroskopie wurden getrocknet und unter Argon aufbewahrt:

- THF- d_8 – Destillation über Natrium/Benzophenon.
- $CDCl_3-d_1$ – Destillation über Calciumhydrid.
- Pyridin- d_5 – Destillation über Calciumhydrid.
- DMSO- d_6 – Destillation über Calciumhydrid und Aufbewahrung über Molsieb 3 Å.

Eingesetzte Geräte für die Charakterisierung und Aufklärung:

NMR-Spektroskopie:

Bruker AC 250 und Bruker AC 400, δ in ppm gegen TMS, J in Hz.

IR-Spektroskopie:

ATR-BIORAD FTS-25 und ein NICOLET Impact 420 (KBr-Pressling), ν in cm^{-1} .

Massenspektroskopie:

Quadropol-Massenspektrometer SSQ 710 der Firma Finnigan MAT bzw. Finnigan MAT 900 XL TRAP.

Elementaranalyse:

Verbrennungsautomat LECO, CHNS-932.

Röntgenstrukturanalyse:

Nonius Kappa CCD – Diffraktometer (MoK α -Strahlung, Graphitmonochromator).

Schmelzpunkte:

Kupfer–Kapillar–Block. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Drehwerte:

Polartronic E von Schmidt und Haensch. Die Messungen erfolgten mit 50 mm Küvette.

Analytische HPLC:

HPLC-Apparatur der Firma Jasco (HPLC-Pumpe PU-980, Degasser DG-980-50) mit variablen Wellenlängendetektor der Firma Knauer.

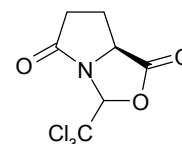
Käuflich erworbene und ohne weitere Reinigung verwendete Chemikalien:

1,6 M *n*-Butyllithium-Hexanlösung, Chloral, (*S*)-5-Oxoprolin, *L*-Prolin, Lithiumaluminiumhydrid, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, 6-Lithium, *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid, *N-tert.*-Butyl-*N'*-ethylcarbodiimid, Phenylisocyanat, Phenylisothiocyanat, Isopropylisothiocyanat, *p*-Methoxy-phenylisothiocyanat, Acetylchlorid, Propionylchlorid, Lithiumhydrid, Methyljodid, Malononitril, trans-Stilben, 1,2,3,4-Tetraphenyl-naphthalin, Diethylzink-Hexanlösung.

7.1 (*S*)-2-(*N,N*-Dialkyl-aminomethyl)pyrrolidine (**1**)

Die (*S*)-2-(*N,N*-Dialkyl-aminomethyl)pyrrolidine **1** wurden in einer dreistufigen Synthese nach folgender optimierter Literaturvorschrift dargestellt.⁸

1. Stufe: Darstellung von (*2R,5S*)-2-Trichloromethyl-1-aza-3-oxabicyclo-[3,3,0]-octan-4,8-dion (**2**)



58,4 g (0,4 mol) wasserfreies Chloral wird zu einer Lösung von 25,8 g (0,2 mol) (*S*)-5-Oxoprolin in 500 ml Toluol gegeben. Als Katalysator wird der Reaktionslösung 0,5 g *p*-Toluolsulfonsäure zugesetzt und 7 Tage unter Verwendung eines Wasserabscheiders am Rückfluss gehalten. Nach Beendigung haben sich ca. 8 ml Wasser abgeschieden. Die Reaktionslösung wird heiß filtriert, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. **2** liegt in Form von weißen Nadeln vor.

Ausbeute: 81,4 % Fp.: 221 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): 6,05 (s, CH), 4,74 (t, CH), 2,80/2,40 (m, 2H), 2,45/2,30 (m, 2H).

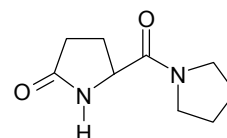
¹³C-NMR (CDCl₃): 179,7 (CO), 172,8 (CO), 98,4 (CCl₃), 92,2 (CH), 56,6 (CH), 31,8 (CH₂), 23,4 (CH₂).

IR (ATR):	1801 (ν_{CO}), 1737 (ν_{CO}), 1233 (ν_{COC}) cm^{-1} .
MS m/z (%):	258 (M^+ , 20), 140 (60), 112 (85), 84 (100).
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:	76,9° ($c = 0,073 \text{ g/ml}$, Benzol).
$\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_3\text{Cl}_3$:	ber.: C, 32,65, H, 1,96, N, 5,44, Cl, 41,31. gef.: C, 32,96, H, 2,55, N, 5,25, Cl, 40,85.

2. Stufe: Allgemeine Darstellung der (5*S*)-(N,N-Dialkyl-1-carbonyl)pyrrolidin-2-one (**3**)

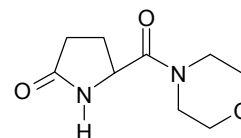
18,0 g (0,07 mol) **2** werden in 150 ml Acetonitril suspendiert und danach die Reaktionsmischung auf 40 °C erwärmt. Zu der Lösung werden 15,6 g (0,22 mol) Pyrrolidin (Morpholin oder Piperidin) zugetropft und die Mischung anschließend 2 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das erhaltene ölige Produkt zur Kristallisation in 100 ml Ethylacetat aufgenommen und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Das erhaltene weiße Produkt wird abfiltriert und mit kaltem Ethylacetat gewaschen.

(5*S*)-(Pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pyrrolidin-2-on (**3a**)



Ausbeute: 97,4 %	Fp.: 112 °C.
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	6,92 (s, NH), 4,35 (m, CH), 3,59-3,30 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 2,35/2.10 (m, 2H), 1,95/1,80 (m, 4H).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	178,8 (CO), 170,4 (CO), 55,6 (CH), 46,7 (CH_2), 46,3 (CH_2), 29,9 (CH_2), 26,6 (CH_2), 25,2 (CH_2), 24,3 (CH_2).
IR (ATR):	3304(ν_{NH}), 2979, 2880 (ν_{CH}), 1684, 1623 (ν_{CO}) cm^{-1} .
MS m/z (%):	182 (M^+ , 18), 84 (100).
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:	-11,72° ($c = 0,010 \text{ g/ml}$, EtOH).
$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$:	ber.: C, 59,32, H, 7,74, N, 15,37. gef.: C, 59,41, H, 7,87, N, 15,34.

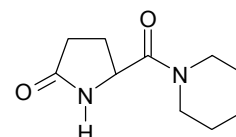
(5*S*)-(Morpholin-1-ylcarbonyl)pyrrolidin-1-on (**3b**)



Ausbeute: 95,6 %	Fp.: 125-130 °C.
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	6,85 (s, NH), 4,49 (m, 1H), 3,69 (m, 4H), 3,69/3,48 (m, 4H), 2,45/2,14 (m, 2H), 2,38 (m, 2H).

^{13}C -NMR (CDCl_3):	178,6 (CO), 170,4 (CO), 67,2 (CH_2), 66,8 (CH_2), 54,2 (CH), 46,2 (CH_2), 42,9 (CH_2), 29,8 (CH_2), 25,6 (CH_2).
IR (ATR):	3337 (ν_{NH}), 2980, 2860 (ν_{CH}), 1684, 1627 (ν_{CO}), 1111 (ν_{COC}) cm^{-1} .
MS m/z (%):	199 ($\text{M}+1$) ⁺ (52), 84 (100).
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:	-24,01° (c = 0,010 g/ml, CHCl_3).
$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$:	ber.: C, 54,53, H, 7,12, N, 14,13. gef.: C, 53,89, H, 7,22, N, 13,92.

(5*S*)-(Piperidin-1-ylcarbonyl)-pyrrolidin-1-on (**3c**)



Das Rohprodukt wurde ohne Aufarbeitung in der dritten Stufe eingesetzt, da es in den ersten Versuchen nach mehrmaligem Aufnehmen in Ethylacetat nicht aus der Lösung ausfiel. Zur Bestimmung des Festpunktes und der Ausbeute wurde ein Ansatz über mehrere Wochen mit Ethylacetat behandelt.

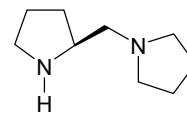
Ausbeute: 36,3 %.	Fp.: 51 °C.
^1H -NMR (CDCl_3):	6,54 (s, NH), 4,45 (m, 1H), 3,50-3,20 (m, 4H), 2,30 (m, 2H), 2,35/2,05 (m, 2H), 1,75-1,50 (m, 6H).
^{13}C -NMR (CDCl_3):	178,4 (CO), 170,0 (CO), 54,4 (CH), 46,4 (CH_2), 43,7 (CH_2), 29,9 (CH_2), 26,8 (CH_2), 26,0 (2 × CH_2), 24,8 (CH_2).
IR (ATR):	3271 (ν_{NH}), 2930, 2849 (ν_{CH}), 1646 (ν_{CO}) cm^{-1} .
MS m/z (%):	197 ($\text{M}+1$) ⁺ (48), 168 (24), 112 (38), 84 (100).
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:	-23,88° (c = 0,011 g/ml, EtOH).
$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$:	ber.: C, 61,20, H, 8,22, N, 14,27. gef.: C, 61,21, H, 8,48, N, 14,02.

3. Stufe: Allgemeine Darstellung der (*S*)-2-(*N,N*-Dialkyl-aminomethyl)pyrrolidine (**1**)

10,0 g (0,26 mol) LiAlH_4 werden unter Argon in 140 ml trockenem THF suspendiert und die Reaktionsmischung auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Suspension werden 20,9 g (0,012 mol) **3a** portionsweise zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Reaktionslösung 8 Stunden gerührt. Danach kühlt man die Lösung auf 0 °C ab und gibt tropfenweise 2M NaOH solange zu bis sich ein weißer Niederschlag ($\text{Al}(\text{OH})_3$) bildet. Das entstandene Salz wird abfiltriert, dreimal mit 10 ml siedendem THF gewaschen und die gesamte organische Phase über Na_2SO_4

getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand fraktioniert destilliert.

(S)-2-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin (1a)



Ausbeute: 90,1 %. Kp.: 68 °C/1,4 × 10⁻¹ Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): 3,17 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,57–2,19 (m, 6H), 2,06 (s, NH), 1,90–1,54 (m, 7H), 1,26 (m, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 62,6 (CH₂), 57,8 (CH), 54,9 (2 × CH₂), 46,5 (CH₂), 30,6 (CH₂), 25,5 (CH₂), 23,8 (2 × CH₂).

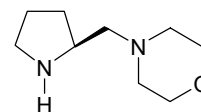
IR (ATR): 3277 (ν_{NH}), 2959, 2873, 2783 (ν_{CH}) cm⁻¹.

MS m/z (%): 155 (M+1)⁺ (100), 84 (72), 70 (74).

[α]_D²⁰: 10,8° (c = 0,026 g/ml, EtOH).

HRMS m/z: ber.: 155,1548 für C₉H₁₉N₂.
gef.: 155,1550 (M+H)⁺.

(S)-2-(Morpholin-1-ylmethyl)pyrrolidin (1b)



Ausbeute: 55,5 %. Kp.: 96 °C/7,2 × 10⁻² Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): 3,66 (m, 4H), 3,23 (m, 1H), 2,95/2,81 (m, 2H), 2,51/2,38 (m, 4H), 2,26 (m, 2H), 2,00 (s, NH), 1,84/1,29 (m, 2H), 1,71 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 67,4 (2 × CH₂), 64,9 (CH₂), 55,3 (CH), 54,8 (2 × CH₂), 46,7 (CH₂), 30,9 (CH₂), 25,4 (CH₂).

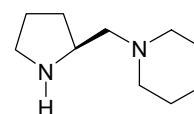
IR (ATR): 3313 (ν_{NH}), 2954, 2854, 2705 (ν_{CH}) cm⁻¹.

MS m/z (%): 171 (M+1)⁺ (100), 70 (36).

[α]_D²⁰: 11,3° (c = 0,024 g/ml, EtOH).

HRMS m/z: ber.: 171,1497 für C₉H₁₉N₂O.
gef.: 171,1499 (M+H)⁺.

(S)-2-(Piperidin-1-ylmethyl)pyrrolidin (1c)



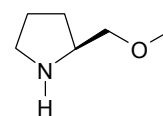
Ausbeute: 36,2 %. Kp.: 95 °C/8,4 × 10⁻² Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): 3,24 (m, 1H), 2,97/2,81 (m, 2H), 2,45–2,24 (m, 6H + NH), 1,84/1,30 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,42 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	65,3 (CH_2), 56,0 ($2 \times \text{CH}_2$), 55,5 (CH), 46,4 (CH_2), 30,5 (CH_2), 26,6 ($2 \times \text{CH}_2$), 25,4 (CH_2), 24,9 (CH_2).
IR (ATR):	3313 (ν_{NH}), 2954, 2854, 2705 (ν_{CH}) cm^{-1} .
MS m/z (%):	169 ($\text{M}+1$) ⁺ (48), 99 (76), 70 (100).
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:	15,2° ($c = 0,010 \text{ g/ml}$, EtOH).
HRMS m/z:	ber.: 169,1705 für $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2$. gef.: 169,1705 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .

7.1.1 Herstellung von (*S*)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin (**1d**)⁷

12,0 g (0,32 mol) LiAlH_4 werden in 500 ml trockenem THF suspendiert und kurzzeitig unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird bei 0 °C in kleinen Portionen mit 23,0 g (0,20 mol) *L*-Prolin versetzt und anschließend noch eine Stunde erhitzt. Danach werden vorsichtig 5,60 g KOH in 44 ml H_2O zugegeben und die Reaktionsmischung noch 15 Minuten gerührt. Der anfallende Feststoff wird abfiltriert und mit heißem THF gewaschen. Die vereinigten Lösungen werden im Wasserstrahlvakuum eingedunstet, wobei die Temperatur nicht über 30 °C übersteigen sollte. Nach Beendigung wird bei 0 °C innerhalb einer Stunde 32 ml Ameisensäuremethylester zugetropft und die Mischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Farbe der Lösung von schwach gelb über dunkelgrün in braun bis rot übergeht. Der überschüssige Ameisensäuremethylester wird im Wasserstrahlvakuum entfernt und die Lösung anschließend eingedunstet. Danach wird der ölige Rückstand in 300 ml THF gelöst und bei -60 °C mit 5,76 g (0,24 mol) NaH (Wasserstoffentwicklung) und 36,9 g (0,26 mol) Methyljodid versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung aufwärmen und erhitzt noch 15 Minuten zum Sieden, filtriert ab und entfernt das THF im Wasserstrahlvakuum (< 30 °C). Die zurückbleibende dunkle Flüssigkeit wird mit 30,0 g KOH in 200 ml H_2O versetzt, 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend 12 Stunden gerührt. Das entstandene **1d** wird mit $3 \times 100 \text{ ml}$ Diethylether extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Diethylethers wird im Ölpumpenvakuum destilliert.



Ausbeute: 25,5 %.	Kp.: 48 °C/ $3,8 \times 10^{-1}$ Torr.
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	3,26 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 2,86/2,79 (m, 2H), 2,01 (s, NH), 1,69/1,30(m, 2H), 1,64 (m, 2H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 76,2 (OCH_2), 58,8 (CH_3), 57,5 (CH), 46,3 (CH_2), 27,7 (CH_2), 25,1 (CH_2).

IR (ATR): 3312 (ν_{NH}), 2959, 2872, 2827 (ν_{CH}), 1101 (ν_{COC}) cm^{-1} .

MS m/z (%): 116 ($\text{M}+1$)⁺ (100).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: 2,8° ($c = 0,101$ g/ml, EtOH).

7.2 Darstellung der Lithiumverbindungen

Für die NMR-spektroskopische Charakterisierung (^1H , ^6Li -HOESY) sämtlicher Lithiumverbindungen wurde $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ als Base eingesetzt.

7.2.1 Herstellung von $n\text{-Bu}^6\text{Li}$

1,225 g (0,204 mol) $^6\text{Lithium}$ werden in einem Schlenkkolben mit 44 ml $n\text{-Hexan}$ bedeckt und unter Argon 9,123 g (0,099 mol) $n\text{-Butylchlorid}$ zugetropft. Der Reaktionsbeginn ist durch eine Trübung und leichten Erwärmung der Lösung zu erkennen. Die Zugabe an $n\text{-Butylchlorid}$ erfolgt so, dass eine Temperatur von 30 °C nicht überschritten wird (Kühlung mit einem Wasserbad). Nach Beendigung des Zutropfens wird die Lösung 24 Stunden gerührt und anschließend die dunkelviolette Mischung filtriert. Der Rückstand wird dreimal mit 10 ml $n\text{-Hexan}$ gewaschen. Zur Konzentrationsbestimmung der farblosen $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ -Lösung wird gegen Diphenyllessigsäure titriert. Die hergestellte $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ -Lösung war 1,172 molar.

7.2.2 Allgemeine Darstellung der $^6\text{Lithium-(S)-2-(N,N\text{-dialkyl-aminomethyl})\text{-pyrrolidinide (4)}$

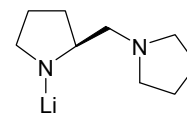
Unter Anwendung der Inertgastechnik werden in ein Schlenkgefäß ca. 200 μl $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ -Lösung gegeben und das überschüssige $n\text{-Hexan}$ im Ölpumpenvakuum abgezogen. Der teilweise feste Rückstand wird bei Raumtemperatur in 1 ml THF_{d8} aufgenommen und die entsprechende Menge an **1** im Molverhältnis 1:1 zugegeben. Man erhält eine schwach gelbe Lösung mit quantitativer Ausbeute.

7.2.2.1 ⁶Lithium-(S)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-id (**4a**)

¹H-NMR (THF-d₈): 3,33 (m, 1H), 3,05/2,98 (m, 2H), 2,62/2,39 (m, 4H),
2,45/2,06 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 1,65/1,05 (m, 2H),
1,56/1,45 (m, 2H).

¹³C-NMR (THF-d₈): 64,7 (CH₂), 61,0 (CH), 55,0 (2 × CH₂), 50,9 (CH₂), 30,9 (CH₂), 27,8
(CH₂), 23,0 (2 × CH₂).

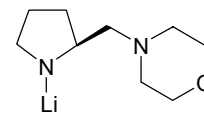
⁶Li-NMR (THF-d₈): -1,84 (298 K).

7.2.2.2 ⁶Lithium-(S)-2-(morpholin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-id (**4b**)

¹H-NMR (THF-d₈): 3,58 (m, 4H), 3,34 (m, 1H), 2,97/2,90 (m, 2H),
2,53 (m, 2H), 2,39-2,19 (m, 3H), 2,08 (m, 1H),
2,70/1,60 (m, 2H), 1,50/1,12 (m, 2H).

¹³C-NMR (THF-d₈): 67,4 (CH₂), 64,9 (CH₂), 57,3 (CH), 55,0 (CH₂), 46,7 (CH₂), 30,7 (CH₂),
25,3 (CH₂).

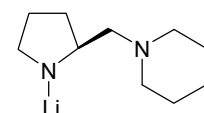
⁶Li-NMR (THF-d₈): -1,79 (298 K).

7.2.2.3 ⁶Lithium-(S)-2-(piperidinyl-1-methyl)pyrrolidin-1-id (**4c**)

¹H-NMR (THF-d₈): 3,45 (m, 1H), 3,08/3,01 (m, 2H), 2,59/2,24 (m, 4H),
2,20/1,97 (m, 2H), 1,64/0,96 (m, 2H), 1,62/1,55
(m, 4H), 1,56/1,41 (m, 2H), 1,41/1,30 (m, 2H).

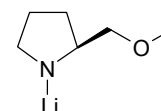
¹³C-NMR (THF-d₈): 68,2 (CH₂), 59,7 (CH), 56,0 (2 × CH₂), 52,5 (CH₂), 31,1 (CH₂), 28,3
(CH₂), 26,3 (2 × CH₂), 25,1 (CH₂).

⁶Li-NMR (THF-d₈): -1,91 (298 K).

7.2.2.4 ⁶Lithium-(S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-id (**4d**)

¹H-NMR (THF-d₈): 3,50 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,23 (m, 3H), 2,92 (m, 1H),
1,44 (m, 3H), 0,96 (m, 1H).

¹³C-NMR (THF-d₈): 79,5 (OCH₂), 64,8 (CH₃), 58,9 (CH), 53,7 (CH₂), 29,6 (CH₂), 28,3
(CH₂).



^6Li -NMR (THF- d_8): -2,35 (298 K).

7.2.3 Synthesen der Carbamate **5** ausgehend von **4a-d**

7.2.3.1 Allgemeine Darstellung der NMR-Experimente

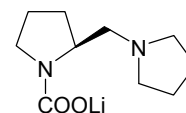
Die Probenvorbereitung erfolgte analog der Verbindungen **4a-d**. Danach wird die schwach gelbliche Lösung mit flüssigem Stickstoff bis zur Erstarrung gekühlt und der Druckausgleich mit $^{13}\text{CO}_2$ vorgenommen. Nach dem Auftauen der Probe ist zu beachten, dass nicht zu hoher Druck im NMR-Röhrchen vorherrscht (Röhrchen können zerplatzen). Es resultiert eine farblose Lösung der Carbamate **5** in quantitativer Ausbeute. Die Konzentrationen lagen im Bereich von 156-234 mmol/l.

7.2.3.2 Carbamate (**5**)

7.2.3.2.1 Lithium-(*S*)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5a**)

Die folgenden Synthesen werden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt:

1g (0,006 mol) (*S*)-2-(1-Pyrrolidinylmethyl)pyrrolidin **1a** werden in 20 ml trockenem THF vorgelegt und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Zu dieser Lösung werden 4 ml (0,006 mol) 1,6 M *n*-BuLi-Lösung langsam zugetropft und bis zum Erreichen der Raumtemperatur gerührt. Danach wird eine halbe Stunde CO_2 -Gas durch die Lösung geleitet. Die Reaktionslösung erwärmt sich kurz und schlägt von gelb nach farblos um. Nach Beendigung wird noch eine Stunde gerührt, das THF mittels Kälte destilliert und der weiße Feststoff mit *n*-Pentan gewaschen.



Ausbeute: 92,1 %.

^1H -NMR (THF- d_8): 3,91 (m, 1H), 3,38/3,27 (m, 2H), 2,61/2,54 (m, 4H), 2,61/2,40 (m, 2H), 1,85/1,81 (m, 2H), 1,80/1,69 (m, 2H), 1,72/1,64 (m, 4H).

^{13}C -NMR (THF- d_8): 160,9 (CO), 60,0 (CH_2), 56,5 (CH), 54,7 ($2 \times \text{CH}_2$), 46,7 (CH_2), 29,8 (CH_2), 23,8 ($3 \times \text{CH}_2$).

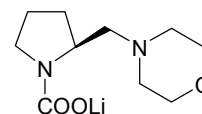
^6Li -NMR (THF- d_8): -3,09 (298 K).

IR (ATR): 2989, 2873, 2789 (ν_{CH}), 1579 (ν_{NCO}) cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -14,8° (c = 0,020 g/ml, THF).

7.2.3.2.2 Lithium-(S)-2-(morpholin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5b**)

Die Synthese verlief analog **5a**. Nach Beendigung der CO₂-Einleitung fällt ein weiß-gelblicher Feststoff an.



Ausbeute: 95,1 %.

¹H-NMR (THF-d₈): 3,96 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,37/3,28 (m, 2H), 2,57/2,13 (m, 2H), 2,51/2,35 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,81/1,72 (m, 2H).

¹³C-NMR (THF-d₈): 161,5 (CO), 66,9 (2 × CH₂), 62,2 (CH₂), 55,5 (CH), 54,6 (2 × CH₂), 46,3 (CH₂), 29,5 (CH₂), 23,4 (CH₂).

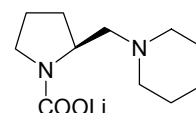
⁶Li-NMR (THF-d₈): -3,10 (298 K).

IR (ATR): 2957, 2854 (ν_{CH}), 1576 (ν_{NCO}), 1117 (ν_{COC}) cm⁻¹.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -18,0° (c = 0,032 g/ml, THF).

7.2.3.2.3 Lithium-(S)-2-(piperidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5c**)

Die Synthese verlief analog **5a**. Das Produkt fällt als weißer Feststoff an.



Ausbeute: 95,7 %.

¹H-NMR (THF-d₈): 3,94 (m, 1H), 3,36/3,27 (m, 2H), 2,58/2,10 (m, 2H), 2,55/2,35 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,80/1,72 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,39 (m, 2H).

¹³C-NMR (THF-d₈): 160,9 (CO), 62,3 (CH₂), 55,3 (CH), 54,9 (2 × CH₂), 46,3 (CH₂), 29,2 (CH₂), 26,0 (2 × CH₂), 23,9 (CH₂), 23,4 (CH₂).

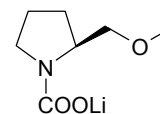
⁶Li-NMR (THF-d₈): -3,15 (298 K).

IR (ATR): 2930 (ν_{CH}), 1604, 1560 (ν_{NCO}) cm⁻¹.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -6,56° (c = 0,012 g/ml, THF).

7.2.3.2.4 Lithium-(*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5d**)

Die Synthese verlief analog **5a**.



Ausbeute: 95,7 %.

$^1\text{H-NMR}$ (THF- d_8): 3,94 (m, 1H), 3,50/3,20 (m, 2H), 3,38/3,27 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,82/1,72 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (THF- d_8): 161,1 (CO), 74,2 (OCH₂), 58,0 (CH₃), 56,1 (CH), 46,4 (CH₂), 28,3 (CH₂), 23,5 (CH₂).

$^6\text{Li-NMR}$ (THF- d_8): -3,18 (298 K).

IR (ATR): 2966, 2873 (ν_{CH}), 1607, 1578 (ν_{NCO}), 1110 (ν_{COC}) cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -10,1° (c = 0,016 g/ml, THF).

7.3 CO₂-Übertragungsversuche

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reaktion der chiralen Carbamate **5a-d** mit den organischen Substraten:

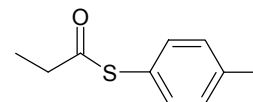
Analog der Arbeitsvorschrift 7.3.2 werden die Carbamate **5a-d** hergestellt. Das verwendete Carbat **5a-d** (6,0 mmol) wird in 25 ml trockenem THF bzw. DMF gelöst und das Substrat (s. Kapitel 3.7, Keto- bzw. Enolatform) je nach Verhältnis (6,0, 18,0, 30,0 mmol) zugegeben. Zur Herstellung des Enolats wird das Substrat in THF gelöst und 1,6 M *n*-BuLi-Lösung bei -78 °C zugetropft. Man rührt die Reaktionsmischung noch 24 (48, 78) Stunden bei Raumtemperatur (50 °C, Rückfluss des verwendeten Lösungsmittels). Nach Beendigung wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand bei 0 °C mit 2%ige HCl hydrolysiert. Darauf erfolgt eine Extraktion der sauren Lösung mit 100 ml CH₂Cl₂. Die organischen Phasen werden viermal mit je 50 ml 10%iger Na₂CO₃-Lösung ausgeschüttelt, die wässrige Na₂CO₃-Lösung durch Extraktion mit 20 ml CH₂Cl₂ von den organischen Verunreinigungen befreit und vorsichtig mit verd. HCl angesäuert. Anschließend wird die entstandene β -Keto-carbonsäure fünfmal mit 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum vollständig entfernt. Das Rohprodukt kann zur Aufreinigung destilliert oder umkristallisiert werden.

Eine Variante der Aufarbeitung ist durch eine neutrale Hydrolyse gegeben. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und die wässrige Phase dreimal mit 20 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, um nicht umgesetztes Substrat zu beseitigen.

Danach erfolgt bei 0 °C die Zugabe der verd. HCl. Anschließend wird die wässrige Phase nochmals fünfmal mit 25 ml CH₂Cl₂ extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Je nach Endprodukt kann die Aufreinigung mittels Umkristallisation oder Säulen-chromatographie erfolgen.

7.4 Thioester (**15**)

7.4.1 S-(4-Methylphenyl)propanthioat (**15a**)



5,55 g (0,06 mol) Propionylchlorid in 50 ml Toluol werden zu einer Lösung aus 7,45 g (0,06 mol) p-Thiokresol in 100 ml Toluol langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung am Rückfluss gehalten (ca. 3 Stunden). Nach Abkühlen der Lösung wird mit einer 10%igen NaOH-Lösung und mit Wasser gewaschen, danach über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erfolgt eine Destillation. Das Produkt ist eine farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 75,6 %. Kp.: 100-102 °C/4,6 × 10⁻² Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,72 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 198,7 (CO), 139,5 (C), 134,5 (2 × CH), 130,0 (2 × CH), 124,3 (C), 37,0 (CH₂), 21,3 (CH₃), 9,6 (CH₃).

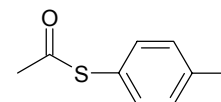
IR (ATR): 3206-2980 (ν_{CH}), 1705 (ν_{CO}) cm⁻¹.

MS m/z (%): 180 (M⁺) (60).

C₁₀H₁₂SO: ber.: C, 66,63, H, 6,71, S, 17,78.

gef.: C, 66,48, H, 6,85, S, 17,52.

7.4.2 S-(4-Phenylmethyl)ethanthioat (**15b**)



Die Synthese erfolgte analog zu **15a**. Anstatt Propionylchlorid wurde Acetylchlorid eingesetzt. Der Thioester **15b** fällt nach der Destillation als farblose Flüssigkeit an.

Ausbeute: 55,3 %. Kp.: 85-89 °C/1,0 × 10⁻² Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

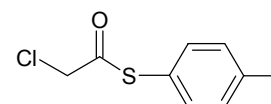
^{13}C -NMR (CDCl_3): 194,9 (CO), 140,1 (C), 134,8 ($2 \times \text{CH}$), 130,5 ($2 \times \text{CH}$), 125,0 (C), 30,5 (CH_3), 21,7 (CH_3).

IR (ATR): 3395-2950 (ν_{CH}), 1703 (ν_{CO}) cm^{-1} .

MS m/z (%): 166 (M^+) (44).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{SO}$: ber.: C, 65,03, H, 6,06, S, 19,29.
gef.: C, 64,96, H, 5,94, S, 19,23.

7.4.3 S-(4-Phenylmethyl)chloroethanthioat (**15c**)



Die Synthese erfolgte analog zu **15a**. Als Säurechlorid wurde Chloressigsäurechlorid eingesetzt.

Ausbeute: 60,0 %. Fp.: 35 °C (weiße Plättchen).

^1H -NMR (CDCl_3): 7,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 2,43 (s, 3H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 193,3 (CO), 140,8 (C), 135,0 (CH), 130,7 (CH), 123,3 (C), 48,3 (CH_2), 21,8 (CH_3).

IR (ATR): 3054-2863 (ν_{CH}), 1695 (ν_{CO}) cm^{-1} .

MS m/z (%): 200 (M^+) (44).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NOSCl}$: ber.: C, 53,87, H, 4,52, S, 15,88, Cl, 17,67.
gef.: C, 53,78, H, 4,27, S, 15,17, Cl, 17,36.

7.4.4 S-(4-Phenylmethyl)cianoethanthioat (**15d**)

Die Synthese erfolgte analog zu **15a**. Als Säurechlorid wurde Cyanessigsäurechlorid eingesetzt.

Die Herstellung von Cyanessigsäurechlorid erfolgte nach folgender Vorschrift:

Bei Raumtemperatur werden 23,8 g (0,28 mol) Cyanessigsäure zu einer Suspension aus 58,3 g (0,28 mol) PCl_5 und 200 ml CH_2Cl_2 gegeben und 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt bis die HCl-Entwicklung beendet ist. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Man erhält eine farblose Flüssigkeit, die sich schnell zur Cyanessigsäure zersetzt.

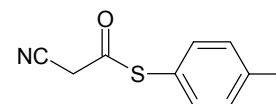
Ausbeute: 67,0 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4,31 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 162,2 (CO), 109,3 (CN), 33,6 (CH_2).

IR (ATR): 2969-2928 (ν_{CH}), 2270 (ν_{CN}), 1789 (ν_{CO}) cm^{-1} .

Das Säurechlorid wurde nach der Destillation sofort eingesetzt. **15d** ist ein orangerotes Pulver.



Ausbeute: 23,8 % Fp.: 41 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 186,8 (CO), 141,4 (C), 134,9 ($2 \times \text{CH}$), 130,9 ($2 \times \text{CH}$), 122,3 (C), 32,3 (CH_2), 21,8 (CH_3).

IR (ATR): 3050-2850 (ν_{CH}), 2258 (ν_{CN}), 1689 (ν_{CO}) cm^{-1} .

MS m/z (%): 191 (M^+) (100).

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NOS}$: ber.: C, 62,80, H, 4,74, N, 7,32, S, 16,76.

gef.: C, 62,38, H, 4,68, N, 7,38, S, 16,69.

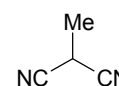
7.5 Alkylmalononitrile (**16**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Alkylmalononitrile¹⁰⁹ (**16**):

Für die Darstellung von Methylmalononitril (**16a**) werden 9,9 g (0,15 mol) Malononitril mit 10,4 g (0,075 mol) Methyljodid und 0,96 g (0,003 mol) TBAB (Tetrabutylammoniumbromid) bei 30 °C versetzt und 1 Stunde gerührt. Anschließend werden zu der Reaktionsmischung unter Kühlung und kräftigem Rühren 8,4 g (0,075 mol) Kalium-*tert.*-butylat portionsweise zugegeben. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden 100 ml Wasser hinzugefügt und dreimal mit 30 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man mit Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Die Reinigung kann mittels Kugelrohrdestillation oder durch Säulenchromatographie (Eluent: CH_2Cl_2) erfolgen. Die Ausbeuten lagen bei ca. 20%. Das Malononitril konnte in keinem Ansatz vollständig entfernt werden.

Kp.: 38 °C/ 3×10^{-2} Torr.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,82 (q, $J = 7,3$ Hz, 1H), 1,70 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H).



^{13}C -NMR (CDCl_3): 113,6 (2 \times CN), 17,1 (CH), 16,8 (CH_3).

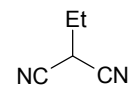
IR (ATR): 2874, 2820 (ν_{CH}), 2262 (ν_{CN}) cm^{-1} .

MS m/z (%): 80 ($\text{M}-1$) $^+$ (44).

Für die Synthese von Ethylmalononitril (**16b**) werden 10,4 g (0,075 mol) K_2CO_3 als Base eingesetzt.

Kp.: 58-60 $^\circ\text{C}/7,8 \times 10^{-2}$ Torr.

^1H -NMR (CDCl_3): 3,74 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 2,11 (m, 2H) 1,28 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H).



^{13}C -NMR (CDCl_3): 112,6 (2 \times CN), 24,9 (CH_2), 24,1 (CH), 11,0 (CH_3).

IR (ATR): 2986, 2919, 2888 (ν_{CH}), 2261 (ν_{CN}) cm^{-1} .

MS m/z (%): 95 ($\text{M}+1$) $^+$ (100).

7.6 Chirale Thioharnstoffe (**21**)

7.6.1 *N*-Phenyl-(*S*)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carbothioamid (**21a**)

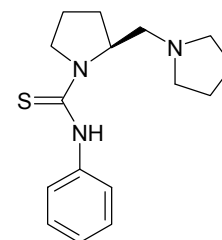
1g (6,49 mmol) (*S*)-2-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin (**1a**), in trockenem THF gelöst, werden bei -40 $^\circ\text{C}$ mit 4,1 ml (6,49 mmol) *n*-BuLi in Hexan deprotoniert. Die schwach gelbe Lösung wird bis zum Erreichen der Raumtemperatur gerührt und mit 0,88 g (6,49 mmol) Phenyl-isothiocyanat versetzt. Die Lösung erwärmt sich kurzzeitig und eine Farbänderung nach orange tritt ein. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung konzentriert und auf Eis gegeben. Es fällt ein gelber Niederschlag aus, der mit *n*-Heptan gewaschen wird.

Ausbeute: 94,1 %. Fp.: 138 $^\circ\text{C}$ (Isopropanol).

^1H -NMR (CDCl_3): 12,27 (s, NH), 7,34 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,22/3,79 (m, 2H), 3,07/2,50 (m, 2H), 2,81/2,62 (m, 4H), 2,17/1,90 (m, 2H), 1,90 (m, 6H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 179,9 (CS), 139,5 (C), 126,8 (2 \times CH), 122,7 (3 \times CH), 63,7 (CH_2), 60,5 (CH), 54,4 (2 \times CH_2), 52,9 (CH_2), 32,3 (CH_2), 23,8 (CH_2), 23,3 (2 \times CH_2).

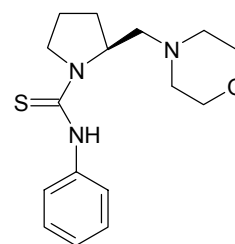
IR (ATR): 3052 ($\nu_{\text{CH, ar}}$), 2874, 2820 (ν_{CH}) cm^{-1} .



MS m/z (%): 290 (M+1)⁺ (100).
 [α]_D²⁰: -138,7° (c = 0,015 g/ml, THF).
 C₁₆H₂₃N₃S: ber.: C, 66,39; H, 8,01, N, 14,52, S, 11,08.
 gef.: C, 66,39, H, 8,41, N, 14,56, S, 10,89.

7.6.2 (S)-2-(Morpholin-4-ylmethyl)-N-phenyl-pyrrolidin-1-carbothioamid (**21b**)

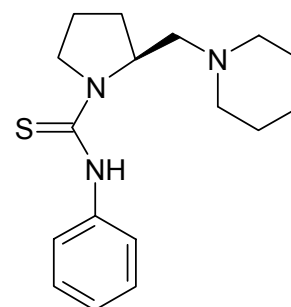
Die Synthese erfolgte analog **21a**.



Ausbeute: 96,0 %. Fp.: 191-195 °C (Isopropanol).
¹H-NMR (CDCl₃): 11,45 (s, NH), 7,37 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,21/3,76 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 2,84/2,45 (m, 2H), 2,79/2,55 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,84 (m, 2H).
¹³C-NMR (CDCl₃): 182,2 (CS), 140,6 (C), 128,9 (2 × CH), 126,3 (2 × CH), 125,6 (CH), 66,6 (CH₂), 66,1 (CH₂), 58,8 (CH), 54,0 (2 × CH₂), 52,9 (CH₂), 25,6 (CH₂), 23,4 (CH₂).
 IR (ATR): 3251 (ν_{NH}), 2970, 2868 (ν_{CH}) cm⁻¹.
 MS m/z (%): 306 (M+1)⁺ (100).
 [α]_D²⁰: -200,0° (c = 0,026 g/ml, CHCl₃).
 C₁₆H₂₃N₃OS: ber.: C, 62,92, H, 7,59, N, 13,76, S, 10,50.
 gef.: C, 62,76, H, 7,59, N, 13,65, S, 10,50.

7.6.3 N-Phenyl-(S)-2-(piperidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carbothioamid (**21c**)

Die Synthese erfolgte analog **21a**. Es fällt ein schwach gelber Niederschlag mit einer Ausbeute von 97,2 % an.



Ausbeute: 97,2 %. Fp.: 140 °C (Isopropanol).
¹H-NMR (CDCl₃): 12,0 (s, NH), 7,35 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 4,27/3,82 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 2,74/2,36 (m, 2H), 2,72/2,42 (m, 4H), 2,18/1,79 (m, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 182,0 (CS), 140,8 (C), 128,5 (2 \times CH), 126,2 (2 \times CH), 125,1 (CH), 66,3 (CH_2), 59,3 (CH), 55,1 (2 \times CH_2), 53,0 (CH_2), 32,5 (CH_2), 25,7 (2 \times CH_2), 23,7 (CH_2), 23,4 (CH_2).

IR (ATR): 3179 (ν_{NH}), 3046, ($\nu_{\text{CH, ar}}$) 2947, 2920 (ν_{CH}) cm^{-1} .

MS m/z (%): 304 ($\text{M}+1$)⁺ (100).

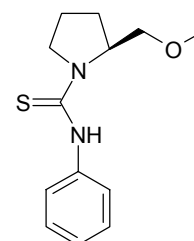
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -141,3° (c = 0,015 g/ml, THF).

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}$: ber.: C 67,29, H 8,30, N 13,85, S 10,56.

gef.: C 67,08, H 8,54, N 14,07, S 10,41.

7.6.4 (*S*)-(2-Methoxymethyl)-*N*-phenylpyrrolidin-1-carbothioamid (**21d**)

Die Synthese erfolgte analog **21a**. Der Thioharnstoff **21d** liegt als gelber Niederschlag vor.



Ausbeute: 91,6 %. Fp.: 98 °C (Essigsäureethylester).

^1H -NMR (CDCl_3): 9,40 (s, NH), 7,41 (m, 2H) 7,34 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,17/3,81 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,16/1,85 (m, 2H), 2,00 (m, 2H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 181,2 (CS), 140,3 (C), 128,5 (2 \times CH), 124,6 (CH), 124,3 (2 \times CH), 77,35 (CH_2), 60,6 (CH_3), 59,2 (CH), 52,5 (CH_2), 29,5 (CH_2), 23,4 (CH_2).

IR (ATR): 3275 (ν_{NH}), 3091 ($\nu_{\text{CH, ar}}$) 2945, 2890, 2837 (ν_{CH}) cm^{-1} .

MS m/z (%): 251 ($\text{M}+1$)⁺ (100).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -200,0° (c = 0,012 g/ml, CHCl_3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$: ber.: C, 62,37, H, 7,25, N, 11,19, S, 12,81.

gef.: C, 62,09, H, 7,54, N, 11,18, S, 12,58.

7.6.5 *N*-4-(Methoxyphenyl)-(*S*)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carbothioamid (**21e**)

1 g (6,49 mmol) (*S*)-2-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin (**1a**), in trockenem THF gelöst, wird bei -40 °C mit 4,1 ml (6,49 mmol) *n*-BuLi in Hexan deprotoniert. Die schwach gelbe Lösung wird bis zum Erreichen der Raumtemperatur gerührt und mit 0,88 g (6,49 mmol)

p-Methoxyphenylisothiocyanat versetzt. Die Lösung erwärmt sich kurzzeitig und eine Farbänderung nach orange tritt ein. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung um die Hälfte eingeeengt und auf Eis gegeben. Es fällt ein gelber Niederschlag aus, der mit *n*-Heptan gewaschen wird.

Ausbeute: 94,3 %. Fp.: 147 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): 12,14 (s, NH), 7,19 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,84 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 4,13 (m, 1H), 4,19/3,72 (m, 2H), 3,76 (s, 3H) 3,02/2,50 (m, 2H), 2,78/2,58 (m, 4H), 2,16/1,73 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,77 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 181,8 (CS), 156,6 (C), 134,1 (C), 126,2 (2 × CH), 113,7 (2 × CH), 63,4 (CH₂), 60,4 (CH), 55,4 (OCH₃), 54,2 (2 × CH₂), 53,0 (CH₂), 32,3 (CH₂), 23,7 (CH₂), 23,4 (2 × CH₂).

IR (ATR): 3471 (ν_{NH}), 2935, 2829 (ν_{CH}), 1233 (ν_{COC}) cm⁻¹.

MS m/z (%): 319 (M⁺) (12).

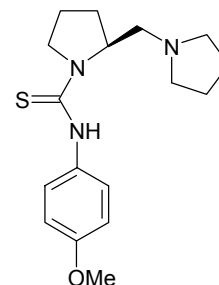
[α]_D²⁰: -138,7° (c = 0,015 g/ml, THF).

C₁₇H₂₅N₃OS: ber.: C, 59,76, H, 7,52, N, 9,95, S, 11,39.

gef.: C, 59,66, H, 7,27, N, 9,49, S, 11,78.

HRMS m/z: ber.: 317,1796 für C₁₇H₂₆N₃OS.

gef.: 320,1797 (M+H)⁺.



7.6.6 *N*-(4-Methoxyphenyl)-(*S*)-2-(morpholin-4-ylmethyl)pyrrolidin-1-carbothioamid (**21f**)

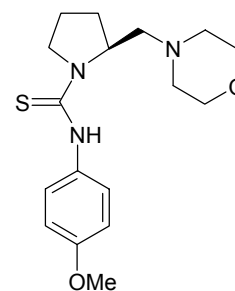
Die Synthese erfolgte analog **21e**.

Ausbeute: 63,4 %. Fp.: 153 °C (gelbes Pulver).

¹H-NMR (CDCl₃): 11,36 (s, NH), 7,20 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,86 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,13 (m, 1H), 4,16/3,72 (m, 2H), 3,78 (s, 3H) 3,59 (m, 4H), 2,74/2,46 (m, 4H), 2,70/2,50 (m, 2H), 2,18/1,73 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 182,3 (CS), 157,3 (C), 133,2 (C), 127,8 (2 × CH), 113,9 (2 × CH), 66,6 (2 × CH₂), 65,9 (CH₂), 58,8 (CH), 55,3 (OCH₃), 53,8 (2 × CH₂), 53,0 (CH₂), 32,5 (CH₂), 23,4 (CH₂).

IR (ATR): 3255 (ν_{NH}), 3047 (ν_{CH, ar}), 2967 - 2817 (ν_{CH}), 1228 (ν_{COC}) cm⁻¹.

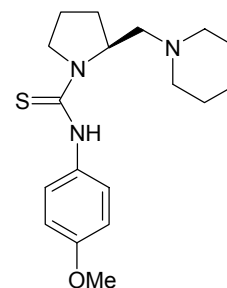


MS m/z (%): 335 (M^+) (40).
 $[\alpha]_D^{20}$: $-158,8^\circ$ ($c = 0,017$ g/ml, THF).
 $C_{17}H_{25}N_3O_2S$: ber.: C, 60,87, H, 7,51, N, 12,53, S, 9,56.
 gef.: C, 60,78, H, 7,85, N, 12,49, S, 9,39.

7.6.7 *N*-(4-Methoxyphenyl)-(*S*)-2-(piperidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carbothioamid (**21g**)

Die Synthese erfolgte analog **21e**.

Ausbeute: 96,0 %. Fp.: $80^\circ C$.



1H -NMR ($CDCl_3$): 11,89 (s, NH), 7,20 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 6,89 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 4,16 (m, 1H), 4,19/3,74 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,73/2,33 (m, 2H), 2,67/2,38 (m, 4H), 2,21/1,71 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,48 (m, 4H), 1,39 (m, 2H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 182,4 (CS), 157,2 (C), 133,7 (C), 127,9 ($2 \times CH$), 113,8 ($2 \times CH$), 66,2 (CH_2), 59,3 (CH), 55,3 (CH_3), 54,8 ($2 \times CH_2$), 53,0 (CH_2), 32,5 (CH_2), 25,7 ($2 \times CH_2$), 23,6 (CH_2), 23,4 (CH_2).

IR (ATR): 3200 (ν_{NH}), 3023 ($\nu_{CH, ar}$), 2936-2804 (ν_{CH}), 1236 (ν_{COC}) cm^{-1} .

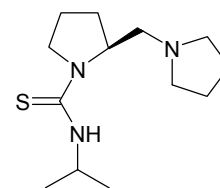
MS m/z (%): 333 (M^+) (20).
 $[\alpha]_D^{20}$: $-136,3^\circ$ ($c = 0,016$ g/ml, THF).
 $C_{18}H_{27}N_3OS$: ber.: C, 64,83, H, 8,16, N, 12,60, S, 9,61.
 gef.: C, 64,65, H, 8,53, N, 12,54, S, 9,64.

7.6.8 *N*-Isopropyl-(*S*)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carbothioamid (**21h**)

1g (6,49 mmol) (*S*)-2-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin (**1a**), in trockenem THF gelöst, wird bei $-40^\circ C$ mit 4,1 ml (6,49 mmol) *n*-BuLi in Hexan deprotoniert. Die schwach gelbe Lösung wird bis zum Erreichen der Raumtemperatur gerührt und mit 0,66 g (6,49 mmol) Isopropylisothiocyanat versetzt. Die Lösung erwärmt sich kurzzeitig und eine Farbumschlag nach orange tritt ein. Nach 2-4 Stunden Rühren bei $50^\circ C$ wird die Lösung um die Hälfte

eingengt und auf Eis gegeben. Es fällt ein weißer Niederschlag an, der mit *n*-Heptan gewaschen wird.

Ausbeute: 67,2 %. Fp.: 82 °C.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 9,73 (s, NH, 4,56 (sept, 1H), 4,11/3,66 (m, 2H), 3,82 (m, 1H) 2,86/2,33 (m, 2H), 2,69/2,47 (m, 4H), 2,11/1,69 (m, 2H), 1,80 (m, 6H) 1,73 (m, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 180,1 (CS), 63,8 (CH_2), 60,0 (CH), 54,2 ($2 \times \text{CH}_2$), 52,7 (CH_2), 46,5 (CH), 32,8 (CH_2), 23,7 (CH_2), 23,4 ($2 \times \text{CH}_2$), 23,2 (CH_3), 22,1 (CH_3).

IR (ATR): 3209 (ν_{NH}), 2960-2820 (ν_{CH}) cm^{-1} .

MS m/z (%): 255 (M^+) (24).

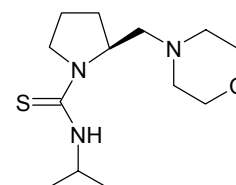
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-131,1^\circ$ ($c = 0,018 \text{ g/ml}$, THF).

$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$: ber.: C, 61,13, H, 9,86, N, 16,45, S, 12,55.

gef.: C, 60,87, H, 9,73, N, 16,31, S, 12,23.

7.6.9 *N*-Isopropyl-(*S*)-2-(morpholin-4-ylmethyl)pyrrolidin-1-carbothioamid (21i)

Die Synthese erfolgte analog **21h**.



Ausbeute: 67,4 %. Fp.: 122-124 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,44 (s, NH), 4,60 (sept, 1H), 3,97/3,61 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,68 (t, 4H), 2,61/2,25 (m, 2H), 2,56/2,39 (m, 4H), 2,02/1,63 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,20 (m, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 179,7 (CS), 66,5 ($3 \times \text{CH}_2$), 58,5 (CH), 54,2 ($2 \times \text{CH}_2$), 52,3 (CH_2), 46,9 (CH), 32,8 (CH_2), 23,5 (CH_3), 23,4 (CH_2), 23,0 (CH_3).

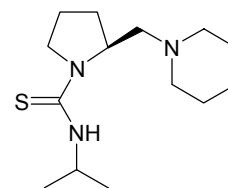
IR (ATR): 3213 (ν_{NH}), 2962-2820 (ν_{CH}), 1114 (ν_{COC}) cm^{-1} .

MS m/z (%): 272 ($\text{M}+\text{H}^+$) (40).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-91,0^\circ$ ($c = 0,020 \text{ g/ml}$, THF).

$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$: ber.: C, 57,53, H, 9,28, N, 15,48, S, 11,81.

gef.: C, 57,41, H, 9,68, N, 15,57, S, 11,59.

7.6.10 *N*-Isopropyl-(*S*)-2-(piperidin-4-ylmethyl)pyrrolidin-1-carbothioamid**(21j)**

Die Synthese erfolgte analog **21h**. Das Produkt fällt als weißer Niederschlag an.

Ausbeute: 63,4 %. Fp.: 78 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 9,11 (s, NH), 4,62 (sept, 1H), 4,09/3,67 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 2,57/2,20 (m, 2H), 2,57/2,30 (m, 4H), 2,07/1,75 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), 1,23 (m, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 179,6 (CS), 66,8 (CH_2), 59,0 (CH), 55,1 ($2 \times \text{CH}_2$), 52,5 (CH_2), 46,9 (CH), 33,2 (CH_2), 25,4 (CH_2), 23,8 (CH_2), 23,4 ($\text{CH}_2 + \text{CH}_3$), 23,0 (CH_3).

IR (ATR): 3211 (ν_{NH}), 2936-2800 (ν_{CH}) cm^{-1} .

MS m/z (%): 269 (M^+) (22).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-110,0^\circ$ ($c = 0,011 \text{ g/ml}$, THF).

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}$: ber.: C, 62,41, H, 10,10, N, 15,59, S, 11,90.

gef.: C, 62,07, H, 10,31, N, 15,69, S, 11,62.

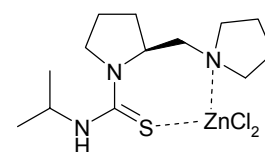
HRMS m/z : ber.: 270,2004 für $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{S}$.

gef.: 270,2007 ($\text{M}+\text{H}^+$).

7.6.11 Dichloro{*N*-isopropyl-(*S*)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carbothioamid}zink(II) (**21h-(ZnCl₂)**)

Allgemeine Synthesevorschrift für **21h-(ZnCl₂)**

siehe Abschnitt 7.10.



Ausbeute: 84 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): 6,34 (s, NH), 4,98 (m, 1H), 4,54 (sept, 1H, $J = 7,3 \text{ Hz}$), 3,73/2,41 (m, 2H), 3,57/2,60 (m, 2H), 3,20/2,60 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,03/1,75 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,29 (d, 3H, $J = 6,6 \text{ Hz}$), 1,24 (d, 3H, $J = 6,6 \text{ Hz}$).

^{13}C -NMR (CD_3CN): 171,4 (CS), 63,7 (CH_2), 61,2 (CH), 56,8 (CH_2), 54,8 (CH_2), 48,9 (CH), 47,5 (CH_2), 30,8 (CH_2), 22,8 (CH_2), 22,1 ($2 \times \text{CH}_2$), 21,3 (CH_3), 21,1 (CH_3).

IR (ATR): 3300 (ν_{NH}), 2974-2871 (ν_{CH}) cm^{-1} .

MS m/z (%): 396 $[(\text{M}-\text{HCl})+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ (98).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-21,6^\circ$ ($c = 0,037 \text{ g/ml}$, CH_3CN).

$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{SZn}$: ber.: C, 39,86, H, 6,43, N, 10,73, S, 8,18.

gef.: C, 39,20, H, 6,44, N, 10,54, S, 7,29.

7.7 Chirale Harnstoffe (**22**)

7.7.1 *N*-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxamid (**22a**)

1 g (6,49 mmol) (*S*)-2-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin (**1a**) wird in trockenem THF gelöst und bei -40°C mit 4,1 ml (6,49 mmol) *n*-BuLi in Hexan deprotoniert. Die schwach gelbe Lösung wird bis zum Erreichen der Raumtemperatur gerührt und mit 0,77 g (6,49 mmol) Phenylisocyanat versetzt. Die Lösung erwärmt sich kurzzeitig und eine Änderung der Farbe zu intensivem Gelb tritt ein. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung konzentriert und auf Eis gegeben. Es fällt ein weißer Niederschlag aus, der mit *n*-Heptan gewaschen wird.

Ausbeute: 86,9 %. Fp.: 85°C .

^1H -NMR (CDCl_3): 10,97 (s, NH), 7,41 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,40/2,99 (m, 2H), 2,94/2,47 (m, 2H), 2,83/2,52 (m, 4H), 2,14/1,67 (m, 2H), 1,93 (m, 4H), 1,84 (m, 2H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 156,7 (CO), 141,1 (C), 128,9 ($2 \times \text{CH}$), 121,5 (CH), 118,9 ($2 \times \text{CH}$), 64,5 (CH_2), 57,1 (CH), 54,7 ($2 \times \text{CH}_2$), 47,2 (CH_2), 32,5 (CH_2), 23,9 ($2 \times \text{CH}_2$), 23,6 (CH_2).

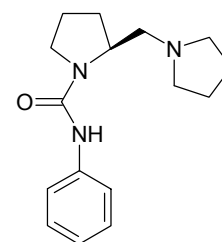
IR (ATR): 3230 (ν_{NH}), 3054 ($\nu_{\text{CH, ar}}$), 2967, 2877 (ν_{CH}), 1670 (ν_{CO}) cm^{-1} .

MS m/z (%): 273 (M^+) (100).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-53,3^\circ$ ($c = 0,018 \text{ g/ml}$, EtOH).

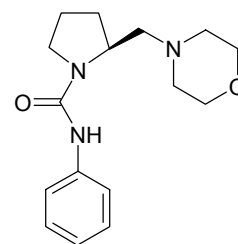
$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$: ber.: C, 70,31, H, 8,49, N, 15,37.

gef.: C, 70,51, H, 8,37, N, 15,44.



7.7.2 (*S*)-2-(Morpholin-4-ylmethyl)-*N*-phenylpyrrolidin-1-carboxamid (**22b**)

Die Synthese verläuft analog **22a**.



Ausbeute: 60,7 %. Fp.: 165 °C (weißes Pulver).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 9,95 (s, NH), 7,47 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,82/3,48 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,75/2,60 (m, 4H), 2,66/2,45 (m, 4H), 2,14/1,70 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 156,5 (CO), 140,1 (C), 128,8 (2 \times CH), 122,3 (CH), 120,0 (2 \times CH), 66,7 (3 \times CH_2), 56,0 (CH), 54,6 (2 \times CH_2), 47,1 (CH_2), 32,2 (CH_2), 23,6 (CH_2).

IR (ATR): 3230 (ν_{NH}), 2970, 2850 (ν_{CH}), 1661 (ν_{CO}) cm^{-1} .

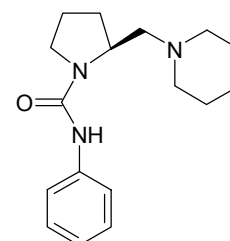
MS m/z (%): 290 ($\text{M}+\text{H}^+$) (55).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-62,1^\circ$ ($c = 0,019\text{g/ml}$, CHCl_3).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: ber.: C, 66,41, H, 8,01, N, 14,52.
gef.: C, 66,45, H, 7,96, N, 14,49.

7.7.3 *N*-Phenyl-(*S*)-2-(piperidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxamid (**22c**)

Die Synthese verläuft analog **22a**. Ein weißer Niederschlag fällt an.



Ausbeute: 99,1 %. Fp.: 178 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 10,49 (s, NH), 7,51 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,83/3,37 (m, 2H), 2,65/2,51 (m, 4H), 2,61/2,39 (m, 2H), 2,11/1,62 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,54 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 156,9 (CO), 140,6 (C), 128,6 (2 \times CH), 121,9 (CH), 120,1 (2 \times CH), 67,1 (CH_2), 56,4 (CH), 55,6 (2 \times CH_2), 47,1 (CH_2), 32,3 (CH_2), 25,6 (2 \times CH_2), 23,9 (CH_2), 23,6 (CH_2).

IR (ATR): 3230 (ν_{NH}), 2936, 2877 (ν_{CH}), 1661 (ν_{CO}) cm^{-1} .

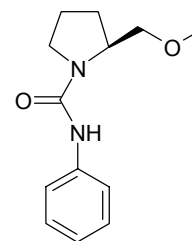
MS m/z (%): 287 (M^+) (30).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-60,8^\circ$ ($c = 0,018\text{g/ml}$, CHCl_3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$: ber.: C, 71,04, H, 8,77, N, 14,62.
gef.: C, 70,89, H, 8,72, N, 14,76.

7.7.4 (*S*)-2-(Methoxymethyl)-*N*-phenylpyrrolidin-1-carboxamid (**22d**)

Die Synthese verläuft analog **22a**.



Ausbeute: 49,5 %. Kp.: 189-191 °C/9,7 × 10⁻² Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): 8,35 (s, NH), 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,78/3,42 (m, 2H), 3,54/3,42 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,07/1,68 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 156,1 (CO), 140,2 (C), 128,8 (2 × CH), 122,0 (CH), 118,9 (2 × CH), 76,6 (CH₂), 59,2 (CH₃), 57,6 (CH), 47,0 (CH₂), 29,6 (CH₂), 23,7 (CH₂).

IR (ATR): 3317 (ν_{NH}), 2931, 2876 (ν_{CH}), 1654 (ν_{CO}) cm⁻¹.

MS m/z (%): 243 (M⁺) (90).

[α]_D²⁰: -114,4° (c = 0,036g/ml, CHCl₃).

C₁₃H₁₈N₂O₂: ber.: C, 66,64, H, 7,74, N, 11,96.
gef.: C, 66,81, H, 7,92, N, 11,70.

7.7.5 NMR-Shift-Untersuchungen

Als NMR-Verschiebungsreagenz wurde (*S*)-(+)-2,2,2-Trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol (TFAE) eingesetzt.

Allgemeine Durchführung:

1 mol Substanz wird in CDCl₃ gelöst und dreimal 0,5 mol TFAE schrittweise zugegeben. Die ¹H-NMR-Untersuchungen der Guanidine erfolgten in deuteriertem THF.

Repräsentativ für die Substanzklassen **21**, **22** und **32** wurden die Verbindungen **21a**, **22a** und **32a** sowie die entsprechenden Racemate zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit vermessen.

7.8 Synthesen zur Darstellung von Guanidinen aus (Thio)harnstoffen

7.8.1 Atwal-Methode¹³⁷: Aktivierung mit Carbodiimiden

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung aus 1,8 mmol des Thioharnstoffs **21a**, 2,0 mmol Triethylamin und 2,2 mmol Amin in 20 ml CH₂Cl₂ oder Toluol werden unter kräftigem Rühren 2,2 mmol Carbodiimid

eingetragen. Zur Verbesserung der Ausbeute wird bei Raumtemperatur (40 °C) eine Stunde (6 Stunden) gerührt. Danach nimmt man die Reaktionsmischung in Ethylacetat auf, wäscht mit 1N HCl und Wasser und trocknet die organische Phase über MgSO₄. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgearbeitet.

Als Amine wurden Diethylamin und Benzylamin verwendet, als Carbodiimide Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 1-(3-Dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (WSC).

7.8.2 Variante nach Kim¹³⁸: Aktivierung mit HgCl₂

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die Reaktionslösung aus 1,7 mmol **21a**, 1,7 mmol Amin und 5,6 mmol Triethylamin in 20 ml Lösungsmittel wird auf 0 °C abgekühlt und unter kräftigem Rühren 1,8 mmol HgCl₂ portionsweise zugegeben. Man rührt die schwarze Suspension noch 30 Minuten bei 0 °C, gibt 40 ml Ethylacetat zu und filtriert das angefallene HgS über Celite 535 ab. Die filtrierte Lösung wird mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, über NaSO₄ getrocknet und im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Danach erfolgt eine säulenchromatographische oder destillative Aufarbeitung des Rückstandes.

Als Lösungsmittel wurden DMF, CH₂Cl₂ und THF eingesetzt, als Amine Diethylamin und Benzylamin.

7.8.3 Methode nach Brederick¹³⁹: Aktivierung mit POCl₃

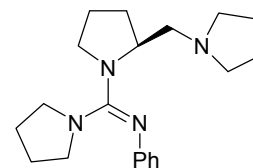
Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu 3,5 mmol **21a** (**22a**) in 20 ml absolutem Toluol tropft man unter Rühren 2,7 mmol Phosphorylchlorid bei 25 °C zu und lässt die Lösung über Nacht stehen. Danach wird unter kräftigem Rühren 2,7 mmol Amin zugegeben und 7 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man trennt die ölige Phase ab, stellt die wässrige Phase mit 2N NaOH-Lösung auf pH 7-8 ein und extrahiert mit Toluol nicht umgesetztes Amin und Harnstoff. Danach wird die Wasserphase auf pH 14 eingestellt, mit Toluol extrahiert und die vereinigten organischen Toluolphasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels reinigt man den Rückstand säulenchromatographisch oder durch Destillation.

Als Amine wurden Diethylamin, Benzylamin und Pyrrolidin eingesetzt.

7.8.4 *N*-{Pyrrolidin-1-yl}[2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-yl]methylen}-phenylamin (**24**)

Das Guanidin **24** konnte nach der Vorschrift 7.8.3 dargestellt und mit einer Ausbeute von 7 % isoliert werden.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 4,51/3,86 (m, 4H), 4,33 (m, 1H), 4,03/3,94 (m, 4H), 3,87/3,54 (m, 2H), 3,11/2,23 (m, 4H), 2,13/2,01 (m, 2H), 2,03/1,87 (m, 4H), 2,02/1,76 (m, 4H), 1,83 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 162,0 (CN_3), 141,5 (C), 130,1 ($2 \times \text{CH}$), 127,5 (CH), 125,6 ($2 \times \text{CH}$), 61,3 (CH), 56,2 ($2 \times \text{CH}_2$), 53,7 ($2 \times \text{CH}_2$), 49,3 (CH_2), 47,8 (CH_2), 31,5 (CH_2), 27,0 (CH_2), 25,0 (CH_2), 24,6 (CH_2).

IR (ATR): 2942 (ν_{CH}), 1697 (ν_{CN}) cm^{-1} .

HRMS m/z : ber.: 256,1814 für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3$.
gef.: 256,1817 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{N}$) $^+$.

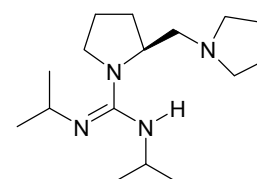
7.9 Chirale Guanidine (**32**)

7.9.1 *N,N'*-Isopropyl-(*S*)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboximidamid (**32a**)

Gemäß der oben erwähnten Methode zur Darstellung der Thioharnstoffe **21** und Harnstoffe **22** wird 1g (6,49 mmol) (*S*)-2-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin (**1a**), in THF gelöst, und bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ mit 4,1 ml (6,49 mmol) *n*-BuLi in Hexan umgesetzt. Die Lösung wird bis zum Erreichen der Raumtemperatur gerührt und mit 0,82 g (6,49 mmol) *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid versetzt. Daraufhin erwärmt sich die Reaktionslösung kurzzeitig und eine Farbänderung nach schwach gelb tritt ein. Nach zwei bis vier Stunden Rühren bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Lösung konzentriert und auf Eis gegeben. Die wässrige Phase wird dreimal mit 20 ml CH_2Cl_2 extrahiert, die abgetrennte organische Phase über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Nach einer Destillation im Kugelrohr erhält man ein farbloses Öl.

Ausbeute: 71,9 %.

Kp.: $142\text{ }^\circ\text{C}/7,2 \times 10^{-2}$ Torr.



$^1\text{H-NMR}$ (THF- d_8 , $-40\text{ }^\circ\text{C}$): 4,22 (m, 1H), 4,03 (d, $J = 10,4$ Hz, H), 3,42 (sept, 1H), 3,39 (sept, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,53/2,23 (m, 2H), 2,50/2,41 (m, 4H), 1,98/1,59 (m, 2H), 1,74/1,63 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,12 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 0,94 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (THF- d_8 , $-40\text{ }^\circ\text{C}$): 153,1 (CN₃), 61,6 (CH₂), 56,2 (CH), 55,4 (2 × CH₂), 50,8 (CH₂), 47,7 (CH), 46,6 (CH), 31,5 (CH₂), 26,5 (CH₃), 25,7 (CH₃), 25,6 (2 × CH₂), 24,7 (CH₃), 24,2 (CH₂), 23,1 (CH₃).

IR (ATR): 3226 (ν_{NH}), 2962–2784 (ν_{CH}), 1623 (ν_{CN}) cm^{-1} .

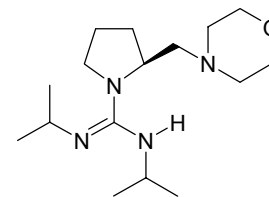
MS m/z (%): 281 (M+H)⁺ (90).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-3,0^\circ$ ($c = 0,096\text{g/ml}$, THF).

C₁₆H₃₂N₄: ber.: C, 68,52, H, 11,50, N, 19,98.

gef.: C, 68,30, H, 11,74, N, 19,81.

7.9.2 N,N'-Diisopropyl-(S)-2-(morpholin-4-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboximidamid (**32b**)



Die Synthese verläuft analog **32a**.

Ausbeute: 75,9 %. Kp.: $160\text{ }^\circ\text{C}/7,2 \times 10^{-2}$ Torr.

$^1\text{H-NMR}$ (THF- d_8 , $-40\text{ }^\circ\text{C}$): 4,27 (m, 1H), 3,98 (s, NH), 3,63 (m, 4H), 3,44 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,90/2,04 (m, 2H), 2,62/2,13 (m, 2H), 2,50/1,99 (m, 2H), 2,03/1,56 (m, 2H), 1,74/1,66 (m, 2H), 1,14 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,03 (t; $J = 6,7$ Hz, 6H), 0,92 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (THF- d_8 , $-40\text{ }^\circ\text{C}$): 152,8 (CN₃), 67,3 (2 × CH₂), 64,4 (CH₂), 55,4 (CH₂), 54,6 (CH₂), 54,1 (CH), 50,6 (CH₂), 47,7 (CH), 46,3 (CH), 31,4 (CH₂), 26,1 (CH₃), 25,5 (CH₂), 25,2 (CH₃), 24,4 (CH₃), 22,7 (CH₃).

IR (ATR): 3368 (ν_{NH}), 2961–2805 (ν_{CH}), 1623 (ν_{CN}), 1117 (ν_{COC}) cm^{-1} .

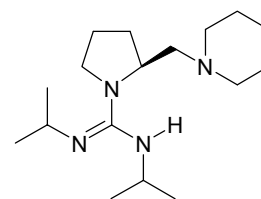
MS m/z (%): 297 (M+H)⁺ (90).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-11,1^\circ$ ($c = 0,096\text{g/ml}$, THF).

C₁₆H₃₂N₄O: ber.: C, 64,82, H, 10,88, N, 18,90.

gef.: C, 64,55, H, 10,93, N, 19,14.

7.9.3 *N,N'*-Diisopropyl-(*S*)-2-(piperidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboximidamid (**32c**)



Die Synthese erfolgt analog **32a**.

Ausbeute: 78,3 %.

Kp.: 150 °C/7,2 × 10⁻² Torr.

¹H-NMR (THF-d₈, -40 °C): 4,22 (m, 1H), 4,00 (d, J = 9,7 Hz, NH), 3,58 (sept, 1H), 3,37 (sept, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,42/1,93 (m, 2H), 2,00/1,52 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,74/1,67 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 0,91 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

¹³C-NMR (THF-d₈, -40 °C): 152,7 (CN₃), 64,7 (CH₂), 57,3 (CH₂), 55,2 (CH₂), 54,7 (CH), 50,4 (CH₂), 47,3 (CH), 46,3 (CH), 31,5 (CH₂), 27,8 (CH₂), 26,3 (CH₃), 25,3(CH₃), 25,2 (3 × CH₂), 24,4 (CH₃), 22,8 (CH₃).

IR (ATR): 3396 (ν_{NH}), 2962-2748 (ν_{CH}), 1623 (ν_{CN}) cm⁻¹.

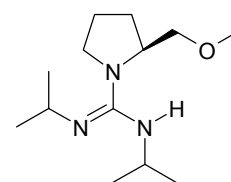
MS m/z (%): 295 (M+H)⁺ (90).

[α]_D²⁰: -16,6° (c = 0,096g/ml, THF).

C₁₇H₃₄N₄: ber.: C, 69,34, H, 11,64, N, 19,03.

gef.: C, 69,00, H, 11,64, N, 19,24.

7.9.4 *N,N'*-Diisopropyl-(*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboximidamid (**32d**)



Die Herstellung erfolgt analog **32a**.

Ausbeute: 51,6 %. Fp.: 44-46 °C (weißes Pulver).

¹H-NMR (THF-d₈): 4,21 (m, 1H), 3,61 (s, NH), 3,46/3,15 (m, 2H), 3,38 (sept, 1H), 3,37 (sept, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 1,91/1,68 (m, 2H), 1,75/1,64 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,94 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

¹³C-NMR (THF-d₈): 152,8 (CN₃), 75,7 (CH₂), 58,9 (CH₃), 56,7 (CH), 50,8 (CH₂), 47,7 (CH), 46,6 (CH), 29,7 (CH₂), 26,1 (CH₃), 25,5 (CH₃), 25,4 (CH₂), 24,5 (CH₃), 23,3 (CH₃).

IR (ATR): 3357 (ν_{NH}), 2961-2864 (ν_{CH}), 1623 (ν_{CN}), 1365 (ν_{COC}) cm^{-1} .

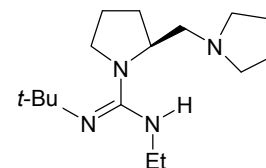
MS m/z (%): 241 (M^+) (10).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: 12,7° ($c = 0,055$ g/ml, THF).

$\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$: ber.: C, 64,69, H, 11,27, N, 17,41.

gef.: C, 64,84, H, 11,43, N, 17,29.

7.9.5 *N'*-(*tert.*-Butyl)-*N*-ethyl-(*S*)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboximidamid (**32e**)



Die Synthese der gemischten Guanidine **32e–32h**, ausgehend von den chiralen Aminen **1**, erfolgt analog der Herstellung von **32a**.

Als gemischtes Carbodiimid wird *N*-(*tert.*-Butyl)-*N'*-ethylcarbodiimid eingesetzt.

Ausbeute: 47,7 %. Kp.: 81-84 °C/ $4,9 \times 10^{-2}$ Torr.

$^1\text{H-NMR}$ (THF- d_8 , 60 °C): 4,21 (m, 1H), 3,61 (s, NH), 3,46/3,15 (m, 2H), 3,38 (sept, 1H), 3,37 (sept, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 1,91/1,68 (m, 2H), 1,75/1,64 (m, 2H), 1,12 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 0,94 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (THF- d_8 , 60 °C): 153,1 (CN_3), 61,5 (CH_2), 57,8 (CH), 51,8 (C), 51,5 ($2 \times \text{CH}_2$), 42,8 (CH_2), 31,3 (CH_2), 30,8 (CH_3), 24,6 ($3 \times \text{CH}_2$), 17,8 ($3 \times \text{CH}_3$).

IR (ATR): 3247 (ν_{NH}), 2962-2784 (ν_{CH}), 1626 (ν_{CN}) cm^{-1} .

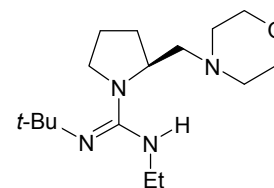
MS m/z (%): 281 ($\text{M}+\text{H}^+$) (100).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: 25,3° (0,034 g/ml, THF).

$\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$: ber.: C, 68,52, H, 11,50, N, 19,98.

gef.: C, 68,08, H, 11,50, N, 19,88.

7.9.6 *N'*-(*tert.*-Butyl)-*N*-ethyl-(*S*)-2-(morpholin-4-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboximidamid (**32f**)



Die Herstellung erfolgt analog **32e**.

Ausbeute: 60,0 %. Kp.: 99 °C/ $1,5 \times 10^{-2}$ Torr.

$^1\text{H-NMR}$ (THF- d_8 , 60 °C): 4,17 (s, NH), 4,09 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,25/3,13 (m, 2H), 3,11/3,06 (m, 2H), 2,49/2,07 (m, 2H), 2,44/2,38 (m, 4H), 2,01/1,59 (m, 2H), 1,72/1,63 (m, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,08 (t, $J = 6,1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (THF- d_8 , 60 °C): 153,8 (CN₃), 67,7 (2 × CH₂), 64,3 (CH₂), 55,5 (2 × CH₂), 54,2 (CH), 51,7 (CH₂), 42,6 (CH₂), 31,3 (CH₂), 30,9 (3 × CH₃), 25,1 (CH₂), 17,6 (CH₃), quartäres C nicht nachweisbar.

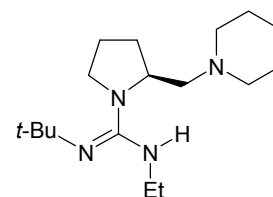
IR (ATR): 3388 (ν_{NH}), 2960-2806 (ν_{CH}), 1623 (ν_{CN}), 1118 (ν_{COC}) cm^{-1} .

MS m/z (%): 296 (M^+) (100).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: 33,3° ($c = 0,045$ g/ml, THF).

$\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$: ber.: C, 64,82, H, 10,88, N, 18,90.
gef.: C, 64,47, H, 11,22, N, 18,85.

7.9.7 *N'*-(*tert.*-Butyl)-*N*-ethyl-(*S*)-2-(piperidin-4-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboximidamid (**32g**)



Die Herstellung erfolgt analog **32e**.

Ausbeute: 69,1 %. Kp.: 90 °C/2,8 × 10⁻² Torr.

$^1\text{H-NMR}$ (THF- d_8 , 60 °C): 4,08 (m, 1H), 3,27/3,11 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,42/2,35 (m, 4H), 2,40/2,05 (m, 2H), 2,02/1,59 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,07 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). NH konnte nicht zugeordnet werden.

$^{13}\text{C-NMR}$ (THF- d_8 , 60 °C): 153,3 (CN₃), 64,5 (CH₂), 56,6 (CH), 56,3 (2 × CH₂), 51,8 (C), 51,5 (CH₂), 42,7 (CH₂), 31,4 (CH₂), 30,9 (3 × CH₃), 27,2 (2 × CH₂), 25,4 (CH₂), 25,3 (CH₂), 17,7 (CH₃).

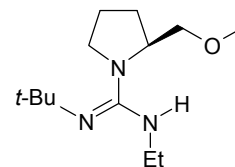
IR (ATR): 3243 (ν_{NH}), 2962-2749 (ν_{CH}), 1624 (ν_{CN}) cm^{-1}

MS m/z (%): 294 (M^+) (100).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: 23,8° ($c = 0,047$ g/ml, THF).

$\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{N}_4$: ber.: C, 69,34, H, 11,64, N, 19,03.
gef.: C, 68,84, H, 12,05, N, 19,00.

7.9.8 *N'*-(*tert.*-Butyl)-*N*-ethyl-(*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboximidamid (**32h**)



Die Herstellung erfolgt analog **32e**.

Ausbeute: 71,1 %.

Kp.: 58 °C/1,8 × 10⁻² Torr.

¹H-NMR (THF-d₈, 60 °C): 4,34 (m, 1H), 3,84 (s, NH), 3,40/3,02 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,12/3,02 (m, 2H), 1,92/1,66 (m, 2H), 1,73/1,65 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 1,07 (t, J = 6,6 Hz, 3H).

¹³C-NMR (THF-d₈, 60 °C): 153,6 (CN₃), 75,7 (CH₂), 59,3 (C), 58,8 (CH₃), 57,6 (CH), 50,7 (CH₂), 41,7 (CH₂), 30,8 (3 × CH₃), 29,5 (CH₂), 24,1 (CH₂), 17,7 (CH₃).

IR (ATR): 3364 (ν_{NH}), 2964-2828 (ν_{CH}), 1623 (ν_{CN}) cm⁻¹.

MS m/z (%): 242 (M+H)⁺ (100).

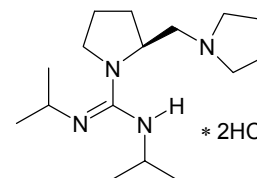
[α]_D²⁰: 55,0° (c = 0,032 g/ml, THF).

C₁₃H₂₇N₃O: ber.: C, 64,69, H, 11,27, N, 17,41.

gef.: C, 64,64, H, 11,42, N, 17,49.

7.9.9 *N,N'*-Isopropyl-(*S*)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboximidamid-dihydrochlorid (**32a-(HCl)₂**)

Das Guanidin **32a** wird in absolutem Diethylether gelöst und anschließend HCl-Gas in die Lösung eingeleitet. Das ausfallende weiße Produkt wird abfiltriert, mit trockenem Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Kristallisation erfolgt aus absoluten Acetonitril.



¹H-NMR (CDCl₃): 11,64 (s, NH), 7,77 (d, J = 5,4 Hz, 2 NH), 5,10 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,88/3,33 (m, 2H), 3,71 (m, 2 CH), 3,53 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,28/2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,42 (d, J = 3,7 Hz, 6H), 1,32 (d, J = 3,9 Hz, 6H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 154,8 (CN_3), 55,6 (CH_2), 54,9 (CH), 54,7 (CH_2), 53,9 (CH_2), 51,8 (CH_2), 49,1 ($2 \times \text{CH}$), 31,8 (CH_2), 24,6 ($2 \times \text{CH}_3$), 24,3 (CH_2), 23,8 (CH_2), 22,9 (CH_2), 22,6 ($2 \times \text{CH}_3$).

IR (ATR): 3419-2478 ($\nu_{\text{NH}^+}, \nu_{\text{CH}}$), 1603, 1573 (ν_{CN}) cm^{-1} .

MS m/z (%): 280 ($\text{M}^+ - 2 \times \text{HCl}$) (100).

$\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{Cl}_2$ ber.: C, 54,81, H, 9,46, N, 17,76.

$+\text{CH}_3\text{CN}$: gef.: C, 54,43, H, 9,32, N, 17,75.

7.10 Guanidin-Zinkkomplexe (**32-(ZnCl)₂**)

Allgemeine Darstellung :

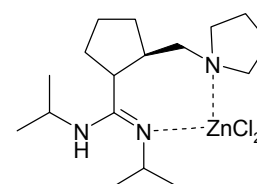
In 5 ml trockenem Acetonitril werden 0,2 g (1,5 mmol) wasserfreies ZnCl_2 suspendiert und unter Rühren eine Lösung von 0,5 g (1,43 mmol) **32a** in 5 ml trockenem Acetonitril zugegeben. Die Mischung wird kurzzeitig am Rückfluss gekocht und danach eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Erhitzen filtriert man heiß über Celite ab und wäscht den Filterkuchen mit trockenem Acetonitril. Das Filtrat wird im Vakuum bis auf 0,5 ml eingengt, mit 15 ml trockenem Diethylether versetzt und bis zur Bildung des Feststoffs mit Ultraschall behandelt. Man filtriert den Rückstand ab, wäscht mit getrocknetem Diethylether und trocknet im Vakuum. Geeignete röntgenfähige Einkristalle werden durch Konzentrieren oder Kühlen ($-20\text{ }^\circ\text{C}$) einer gesättigten Acetonitrillösung der Zinkkomplexe **36a-(ZnCl₂)-36c-(ZnCl₂)** erhalten.

7.10.1 Dichloro{*N,N'*-isopropyl-(*S*)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboximidamid}zink(II) (**32a-(ZnCl₂)**)

Ausbeute: 80,0 %.

^1H -NMR (CD_3CN): 3,96 (m, 1H), 3,79 (s, NH), 3,65 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,61/3,49 (m, 2H), 3,55/2,56 (m, 2H), 3,50/2,59 (m, 2H), 3,06/2,33 (m, 2H), 2,11/1,81 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,95/1,57 (m, 2H), 1,44 (d, $J = 6,6\text{ Hz}$, 3H), 1,32 (d, $J = 6,4\text{ Hz}$, 3H), 1,23 (d, $J = 6,5\text{ Hz}$, 3H), 1,15 (d, $J = 6,3\text{ Hz}$, 3H).

^{13}C -NMR (CD_3CN): 160,7 (CN_3), 61,5 (CH_2), 59,4 (CH), 57,4 (CH_2), 54,4 (CH_2), 50,3 (CH), 47,5 (CH), 46,3 (CH_2), 31,3 (CH_2), 25,2 (CH_3), 25,1 (CH_3), 23,6 (CH_3), 22,8 (CH_3), 22,6 ($2 \times \text{CH}_2$), 22,4 (CH_2).



IR (ATR): 3293 (ν_{NH}), 2966-2877 (ν_{CH}), 1567, 1523 (ν_{CN}) cm^{-1} .

MS m/z (%): 380 (M-HCl)⁺ (20).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -121,1° (c = 0,028 g/ml, CH₃CN).

C₁₆H₃₂N₄Cl₂Zn: ber.: C, 46,11, H, 7,74, N, 13,44.

gef.: C, 45,85, H, 7,39, N, 13,62.

7.10.2 Dichloro{*N,N'*-isopropyl-(*S*)-2-(morpholin-4-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboximidamid}zink(II) (**32b-(ZnCl₂)**)

Ausbeute: 71,0 %.

¹H-NMR (CD₃CN): 7,35 (s, NH), 3,95 (m, 1H), 3,66 (m, 6H),
3,61/3,42 (m, 2H), 2,66/2,45 (m, 2H), 2,62/2,35 (m, 4H), 2,08/1,71 (m,
2H), 1,94 (m, 2H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

¹³C-NMR (CD₃CN): 156,4 (CN₃), 67,1 (2 × CH₂), 65,7 (CH₂), 60,1 (CH), 54,8 (CH₂), 49,6
(CH₂), 49,0 (2 × CH), 31,5 (CH₂), 24,8 (2 × CH₃), 23,9 (2 × CH₂), 23,1
(2 × CH₃).

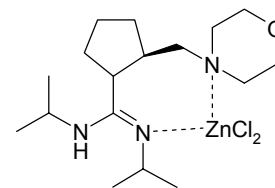
IR (ATR): 3291 (ν_{NH}), 2967-2876 (ν_{CH}), 1603, 1557 (ν_{CN}) cm^{-1} .

MS m/z (%): 396 (M-HCl)⁺ (10).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -83,5° (c = 0,023 g/ml, CH₃CN).

C₁₆H₃₂N₄OCl₂Zn ber.: C, 42,63, H, 7,60, N, 12,43.

+H₂O: gef.: C, 42,69, H, 7,14, N, 12,18.



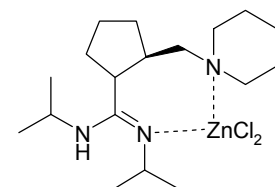
7.10.3 Dichloro{*N,N'*-isopropyl-(*S*)-2-(piperidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboximidamid}zink(II) (**32c-(ZnCl₂)**)

Ausbeute: 76 %.

¹H-NMR (CD₃CN): 3,95 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,67/3,43 (m, 2H),
2,62/2,43 (m, 4H), 2,56/2,43 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,76-1,40 (m, 8H),
1,33 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

NH ist nicht zu erkennen.

¹³C-NMR (CD₃CN): 157,3 (CN₃), 65,5 (CH₂), 60,4 (CH), 55,2 (CH₂), 49,1 (CH₂), 48,7
(2 × CH), 31,0 (CH₂), 25,8 (CH₂), 24,4 (2 × CH₃), 23,8 (2 × CH₂), 23,4
(CH₂), 21,5 (2 × CH₃).



IR (ATR):	3306 (ν_{NH}), 2970-2877 (ν_{CH}), 1556 (ν_{CN}) cm^{-1} .
MS m/z (%):	394 (M-HCl) ⁺ (5).
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:	-90,6° (c = 0,017 g/ml, CH ₃ CN).
C ₁₇ H ₃₄ N ₄ Cl ₂ Zn	ber.: C, 39,87, H, 6,69, N, 10,94.
+ZnO:	gef.: C, 39,46, H, 6,89, N, 10,74.

7.11 Nitroalkohole (**34**), Nitroalkene (**35**) und Asymmetrische Nitroaldolreaktionen

7.11.1 Enantioselektive Nitroaldolreaktion (Henry-Reaktion)

Allgemeine Darstellung der Zink-Katalysatoren:

Zur Darstellung der Zink-Katalysatoren **32aZn-dZn** werden bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre 1 ml Diethylzink-Lösung (1,0 M in *n*-Heptan) zu einer Lösung aus 1 mmol Guanidin in 10 ml trockenem THF getropft und eine halbe Stunde gerührt.

Allgemeine Durchführung der Nitroaldolreaktionen:

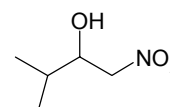
In die Zink-Katalysator-Lösung werden unter Argonatmosphäre bei -30 °C je nach Molverhältnis nacheinander Nitromethan und Aldehyd in 10 ml trockenem THF gegeben und 24 Stunden bei -30 °C gerührt. Nach Beendigung wird mit 5%iger HCl-Lösung versetzt und der resultierende Rückstand mit 30 ml Ether extrahiert. Danach wäscht man die organischen Extrakte mehrmals mit Wasser und gesättigter NaHCO₃-Lösung und trocknet die organische Phase über MgSO₄. Nach dem Einengen wird der ölige Rückstand säulenchromatographisch oder destillativ (Kugelrohr) gereinigt. Die Versuche mit den reinen Guanidinbasen **32a-d** wurden nach der gleichen Vorschrift durchgeführt.

Molverhältnisse [mmol]:

Zink-Kat./Guanidin	Aldehyd	Nitromethan
1	10	60
1	5	30
1	1	6

HPLC-Analyse der Nitroalkohole **34**:**HPLC-Bedingungen**

Stationäre Phase	Chiralcel OD-H, 250 × 4,6 mm, 5 μm
Mobile Phase	<i>n</i> -Hexan / Isopropanol = 94 / 6
Flussrate	0,5 ml/min ≈ 14 bar
Detektion	λ _{Det} = 228 nm

7.11.1.1 3-Methyl-1-nitrobutan-2-ol (**34a**)

Kp.: 41 °C/1,4 × 10⁻² Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): 4,52 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 2,85 (d, J = 5,1 Hz, OH), 1,78 (m, 1H), 1,00 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 3,7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 79,3 (CH₂), 73,4 (CH), 31,8 (CH), 18,4 (CH₃), 17,4 (CH₃).

IR (ATR): 3431 (ν_{OH}), 2969-2881 (ν_{CH}), 1549 (ν_{NO₂}) cm⁻¹.

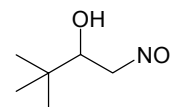
MS m/z (%): 134 (M+1)⁺ (64).

[α]_D²⁰: 1,48° (c = 0,027 g/ml, CHCl₃).

C₁₃H₂₇N₃O: ber.: C, 45,10, H, 8,33, N, 10,52.

gef.: C, 45,27, H, 8,00, N, 10,60.

Chirale HPLC: *R*-Enantiomer t_R(min) = 16,9, *S*-Enantiomer t_R(min) = 18,1.

7.11.1.2 3,3-Dimethyl-1-nitrobutan-2-ol (**34b**)

Kp.: 55 °C/5,5 × 10⁻² Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): 4,53 (dd, J = 12,8 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 10,0 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 2,8 Hz, OH), 0,99 (s, 9H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 78,3 (CH₂), 76,3 (CH), 34,3 (C), 25,5 (CH₃).

IR (ATR): 3472 (ν_{OH}), 2963-2876 (ν_{CH}), 1551 (ν_{NO₂}) cm⁻¹.

MS m/z (%): 148 (M+1)⁺ (64).

[α]_D²⁰: 3,60° (c = 0,055 g/ml, CH₂Cl₂).

C₁₃H₂₇N₃O: ber.: C, 48,97, H, 8,90, N, 9,52.

gef.: C, 48,64, H, 8,56, N, 9,74.

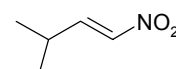
Chirale HPLC: *R*-Enantiomer t_R(min) = 15,6, *S*-Enantiomer t_R(min) = 17,4.

7.11.2 Nitroalkene (**35**)

Allgemeine Darstellung der Nitroalken-Referenzen¹⁸⁸:

Zu einer Lösung aus 0,5 g (3,8 mmol) des Nitroalkohols **34a** in 25 ml CH₂Cl₂ werden 2 g basisches Al₂O₃ (Brockmann I) zugegeben und 7 Stunden bei 40 °C gerührt. Nach Beendigung filtriert man das Al₂O₃ ab, wäscht den Filterkuchen mit CH₂Cl₂ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Zur Endreinigung wird im Kugelrohr destilliert.

7.11.2.1 3-Methyl-1-nitro-but-1-en (**35a**)



Kp.: 67 °C/6,8 × 10⁻¹ Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): 7,22 (dd, J = 7,0 Hz, 13,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,56 (sept, J = 7,0 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 148,5 (CH), 138,1 (CH), 28,6 (CH), 20,9 (CH₃).

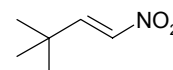
IR (ATR): 3451 (ν_{OH}), 2975-2879 (ν_{CH}), 1633 (ν_{C=C}), 1558, 1527 (ν_{NO₂}) cm⁻¹.

MS m/z (%): 114 (M-1)⁺ (60).

C₅H₉NO₂: ber.: C, 74,75, H, 6,87, N, 4,15.

gef.: C, 75,46, H, 6,67, N, 3,78.

7.11.2.2 3,3-Dimethyl-1-nitro-but-1-en (**35b**)



Kp.: 167 °C/5 × 10⁻¹ Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): 7,27 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,16 (s, 9H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 152,0 (CH), 137,2 (CH), 32,7 (C), 28,5 (CH₃).

IR (ATR): 2966-2873 (ν_{CH}), 1645 (ν_{C=C}), 1559, 1528 (ν_{NO₂}) cm⁻¹.

MS m/z (%): 129 (M⁺)(70).

7.12 Benzophenonimin-Glycinethylesterderivate (**38**)

7.12.1 Asymmetrische Michael-Addition

Allgemeine Durchführung:

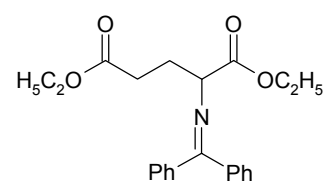
1,87 mmol *N*-(Diphenylmethyl)glycinethylester (**36**) und 0,38 mmol chirales Guanidin **36a-36d** werden in trockenem THF gelöst und 6,9 mmol Acrylsäureethylester (**37a**) bzw. Methylvinylketon (**37b**) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam zugetropft. Danach wird die Reaktionslösung 24 Stunden bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Beendigung entfernt man das Lösungsmittel und reinigt das Rohprodukt säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester = 1/1) auf.

HPLC-Analyse der Benzophenonimin-Glycinethylesterderivate (**38**):

HPLC-Bedingungen

Stationäre Phase	Chiralcel OD-H, 250 × 4,6 mm, 5 μm
Mobile Phase	<i>n</i> -Hexan / Isopropanol = 99 / 1
Flussrate	1,0 ml/min ≈ 32 bar
Detektion	$\lambda_{\text{Det}} = 228\text{ nm}$

7.12.2 Diethyl-*N*-(diphenylmethyl)glutamat (**38a**)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,70-7,10 (m, 10H), 4,23 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 7,1\text{ Hz}$, 3H), 1,21 (t, $J = 7,1\text{ Hz}$, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 173,0 (CO), 171,6 (CO), 171,1 (CN), 139,3 (C), 136,2 (C), 130,4 (CH), 128,9 (CH), 128,8 (CH), 128,7 (CH), 128,5 (CH), 128,1 (CH), 128,0 (CH), 127,9 (CH), 64,2 (CH), 61,1 (CH_2), 60,4 (CH_2), 30,7 (CH_2), 28,6 (CH_2), 14,2 (CH_3), 14,1 (CH_3). 2 CH-Signale im Aromatenbereich überlagert.

IR (ATR): 3129-2789 (ν_{CH}), 1731 (ν_{CO}) cm^{-1} .

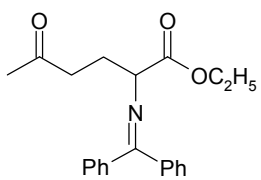
MS m/z (%): 361 ($\text{M}+\text{H}^+$) (100).

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: ber.: C, 71,91, H, 6,86, N, 3,81.

gef.: C, 71,96, H, 6,98, N, 3,84.

HRMS m/z:	ber.: 390,1681 für C ₂₂ H ₂₅ NO ₄ Na. gef.: 390,1683 (M+Na) ⁺ .
Chirale HPLC:	<i>R</i> -Enantiomer t _R (min) = 10,0, <i>S</i> -Enantiomer t _R (min) = 13,7.

7.12.3 Ethyl-2-[(diphenylmethyl)amino]-5-oxohexanoat (**38b**)

¹ H-NMR (CDCl ₃):	7,57-6,77 (m, 10H), 4,05 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 2,45-2,10 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	
¹³ C-NMR (CDCl ₃):	207,9 (CO), 171,8 (CN), 171,1 (CO), 139,3 (C), 136,2 (C), 130,4 (CH), 128,8 (CH), 128,6 (CH), 128,1 (CH), 127,9 (CH), 64,1 (CH), 60,9 (CH ₂), 39,7 (CH ₂), 31,7 (CH ₃), 27,6 (CH ₂), 14,2 (CH ₃). 4 CH-Signale im Aromatenbereich überlagert.	
IR (ATR):	3060-2980 (ν _{CH}), 1732, 1715 (ν _{CO}) cm ⁻¹ .	
MS m/z (%):	338 (M+H ⁺) (100).	
HRMS m/z:	ber.: 360,1577 für C ₂₁ H ₂₃ NO ₃ Na. gef.: 360,1576 (M+Na) ⁺ .	
Chirale HPLC:	<i>R</i> -Enantiomer t _R (min) = 14,8, <i>S</i> -Enantiomer t _R (min) = 18,6.	

7.13 Kryoskopische Messungen

7.13.1 Aufbau der Apparatur

Die kryoskopischen Messungen wurden nach der von Bauer und Seebach entwickelten Methode durchgeführt. Diese Methode ermöglicht eine Bestimmung des Aggregationsgrades lithiumorganischer Verbindungen in THF-Lösung. Die verwendete Apparatur wurde bereits von Frau Dr. Piffel in ihrer Promotionsarbeit eingesetzt. Somit konnte beim Aufbau der Apparatur auf die Erfahrungen aus der eigenen Arbeitsgruppe und der Arbeitsgruppe um Prof. Ahlbrecht in Gießen zurückgegriffen werden.

Die Kryoskopieapparatur ist in der Abbildung 7.1 dargestellt. Das Kryoskopiegefäß besteht aus einem Steilbrustkolben **1** (29 cm Länge, 35 mm Durchmesser) mit NS 14,5 Schliff, der am oberen Ende mit einer Septumkappe **2** verschlossen ist. Ein Zweiwegehahn **3** ermöglicht eine inerte Arbeitstechnik. Über einen eingeschmolzenen Schliffkern **4** (NS 35)

wird der Steilbrustkolben **1** in einen druckfesten zylindrischen Mantelkolben **5** eingesetzt, der über eine Olive **6** evakuiert werden kann (10^{-2} mbar). Ein Platin-100-Messfühler **7** wird durch das Septum in die zu vermessende Lösung getaucht und mittels Präzisions-Temperaturmessgerät **8** Kelvimat Typ 4322 der Firma Burster die Temperatur angezeigt. Der in der Lösung vorhandene Magnetrührer **10** wird mit Hilfe eines KPG-Rührers, der mit einem Hufeisenmagneten **9** ausgerüstet ist, bewegt. Ein Dewar **11** mit flüssigem Stickstoff kühlt die gesamte Apparatur. Die Daten können über eine serielle Schnittstelle mit einer von Dipl. Ing. J. Nowotny erstellten Software **12** von Labview[®] aufgezeichnet und mittels Excel[®] ausgewertet werden.

Technische Daten des Messgeräts:

- 4-Leiter-Messung; selbstabgleichende AC-Widerstandsbrücke; Trägerfrequenz 375 Hz
- Messbereich -70 °C bis 450 °C (erweitert auf -130 °C)
- Auflösung $0,001\text{ K}$ (Anzeigeintervall 3 Sekunden für Hochauflösung)
- Systemgenauigkeit (Kelvimat und Thermometer) $\pm\text{ mK}$ im Bereich von -50 °C - $+250\text{ °C}$
- Thermische Stabilität der Messwerte $\pm 0,005\text{ K/Jahr}$.

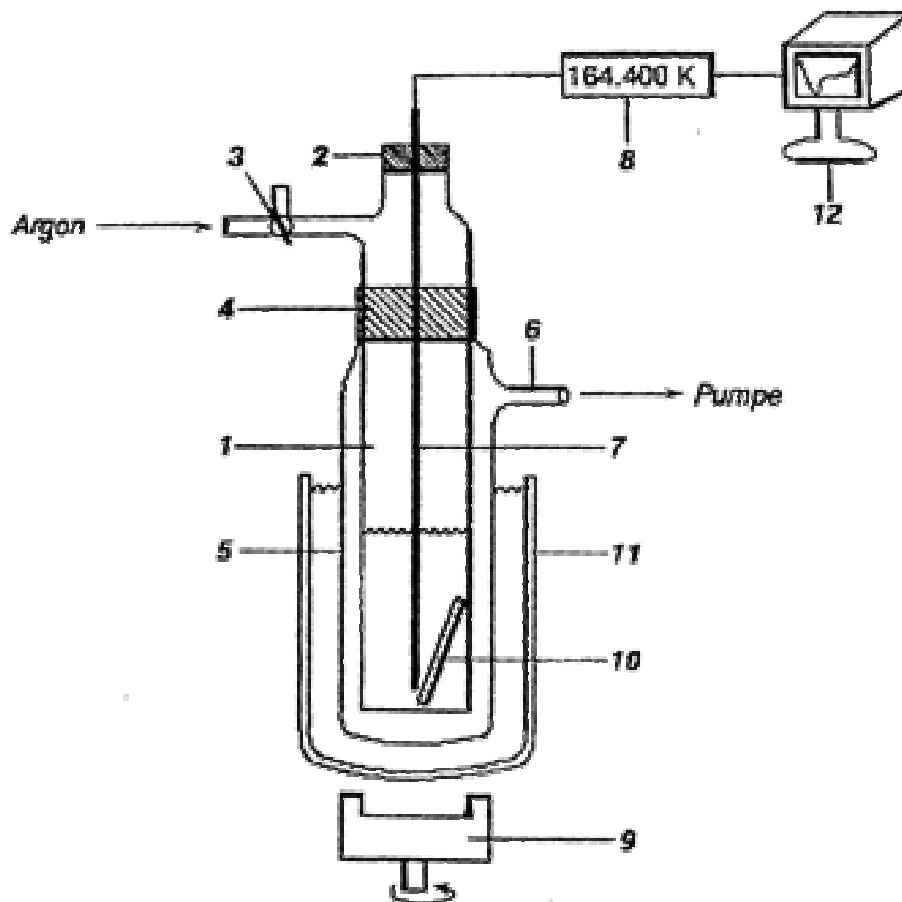


Abbildung 7.1: Kryoskopieapparatur

Eine Kalibrierung des Messfühlers wurde nicht durchgeführt, da die Kalibrierdaten in einer Wertetabelle (Widerstand, Temperatur) im festen Datenspeicher des Instruments abgelegt sind.

7.13.2 Durchführung der Experimente

7.13.2.1 Methyllithium

Die Funktionsfähigkeit der Apparatur wurde mittels einer Verbindung mit bekanntem Aggregationsgrad getestet. Die Messungen erfolgten mit einer kommerziell erhältlichen 1,6 M Lösung von Methyllithium in Diethylether. Die gemessenen Werte (Tabelle 7.1) stimmen gut mit denen der Literatur überein. Methyllithium liegt einheitlich als Tetramer in THF vor.

Während der Durchführung der Kryoskopiemessungen wurde mit Inertgastechnik gearbeitet. In einem ausgeheizten und ausgewogenen Steilbrustkolben wurde die 1,6 M Lösung von Methyllithium in Diethylether eingespritzt. Nach vollständigem Entfernen des Ethers im Vakuum konnte durch Differenzwägung das Gewicht des Methyllithium bestimmt werden, wobei zu beachten war, dass vor jeder Wägung der Argonüberdruck ausgeglichen wurde. Anschließend wurde das feste Methyllithium in einer definierten Menge an THF gelöst, die ebenfalls durch Differenzwägung ermittelt wurde. Das für die Kryoskopie verwendete THF wurde zur Trocknung über Natrium/Benzophenon unter Rückfluss gekocht und nach dem Abdestillieren über Natrium dunkel aufbewahrt. Nach Beendigung der Herstellung der zu vermessenden Lösung wurde der Steilbrustkolben in das Mantelgefäß eingesetzt und unter Argon der Schliffstopfen gegen eine Septumkappe ausgetauscht, durch die der Temperaturfühler in die Lösung eingebracht wurde. Die Abkühlung der Probe auf ca. -108 °C erfolgte mittels flüssigen Stickstoffs. Die Abkühlrate betrug ca. $1\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ und konnte über die Stärke des Vakuums variiert werden. Während der gesamten Messung wurde ein leichter Argonstrom beibehalten, da im Kolben ein leichter Unterdruck entsteht. Der flüssige Stickstoff wurde erst 10-15 Minuten nach der Unterkühlung entfernt und die Auftaukurve aufgenommen. Das Abkühl- und Auftauverfahren wurde mehrmals wiederholt. Die Bestimmung der Temperaturen erfolgte in Kelvin im hochauflösenden Modus des Kelvimats (6-stellige Anzeige).

Analog zu der beschriebenen Durchführung wurden die Gefrierpunkte des Tetrahydrofuran T_{THF} und der Lithiumcarbamate **5a–5d** bestimmt.

Aus Übersichtsgründen wird nur der Mittelwert der THF-Messungen angegeben. Der nach Gleichung 2 (Kapitel 3.3.2) errechnete Aggregationsgrad von Methyllithium in THF ist aus der nachfolgenden Tabelle 7.1 zu entnehmen.

Tabelle 7.1: Gefrierpunktmessungen von Methyllithium

Aggregationsgrad n	$4,02 \pm 0,36$
c_{nom} [mmol/kg]	86,655
T [K]	164,566, 164,559, 164,565
T_{THF} [K]	164,604
c_{exp} [mmol/kg]	21,700

7.13.2.2 Lithium-(*S*)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5a**)

Nach Sekurieren eines Zweihalskolbens wurde LiH eingewogen, mit 10 ml trockenem THF suspendiert und die entsprechende Menge des vicinalen Diamins **1a** im Molverhältnis 1:1 zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 50 °C einen Tag gerührt. Im Anschluss erfolgte eine Filtration (Spritzenfilter) der Reaktionslösung in den gewogenen und sekurierten Steilbrustkolben, um überschüssiges LiH abzutrennen. Danach wurde CO₂ eine halbe Stunde lang durch die schwach gelbe Lösung geleitet. Der Reaktionsbeginn war an der Entfärbung und der leichten Erwärmung der Lösung zu erkennen. Die Lösung wurde noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das überschüssige THF im Vakuum entfernt und das Caramat **5a** fiel als weißes Pulver an. Nach erneutem Wägen wurde die entsprechende Menge an trockenem THF zugegeben und das exakte Gewicht durch Differenzwägung bestimmt (Tabelle 7.2). Die eigentliche Messung verlief analog zu der des Methyllithiums. Während der Messung wurde die Klarheit der Lösung überwacht, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Die Herstellung der Carbamate **5a–d** mit dieser Synthesemethode wurde mittels NMR-Versuchen bestätigt. Die ermittelten Gefrierpunkte und die Aggregationsgrade für **5a** sind der Tabelle 7.2 zu entnehmen.

Tabelle 7.2: Resultate der Gefrierpunktmessungen von **5a** in THF

Aggregationsgrad n	1,40 ± 0,11	1,11 ± 0,17	1,13 ± 0,35
c_{nom} [mmol /kg]	107,283	62,435	86,215
	0,608 g Probe in 27,761 g THF	0,232 g Probe in 18,202 THF	0,498 g Probe in 28,295 g THF
T_{THF} [K]	164,618	164,645	164,645
T [K]	164,465, 164,463, 164,468, 164,485, 164,485	164,545, 164,520, 164,557, 164,530	164,444, 164,538, 164,498
c_{exp} [mmol/kg]	77,090	57,275	81,110

7.13.2.3 Lithium-(S)-2-(morpholin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5b**)

Die Probenherstellung und die Messungen erfolgten analog **5a**. Die eingesetzten Mengen sowie die ermittelten Gefrierpunkte sind der Tabelle 7.3 zu entnehmen.

Tabelle 7.3: Resultate der Gefrierpunktmessungen von **5b** in THF

Aggregationsgrad n	1,12 ± 0,19	1,22 ± 0,05	1,46 ± 0,16
c_{nom} [mmol /kg]	165,846	149,062	132,349
	0,824 g Probe in 22,569 g THF	0,758 g Probe in 23,099 g THF	0,864 g Probe in 29,654 g THF
T_{THF} [K]	164,646	164,625	164,646
T [K]	164,348, 164,415, 164,367, 164,360, 164,337	164,345, 164,437, 164,368, 164,403, 164,407	164,493, 164,505, 164,397, 164,458, 164,491
c_{exp} [mmol/kg]	149,733	124,511	94,557

7.13.2.4 Lithium-(S)-2-(piperidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5c**)

Die Probenherstellung und die Messungen erfolgten analog **5a**. Die eingesetzten Mengen sowie die ermittelten Gefrierpunkte sind der Tabelle 7.4 dargestellt.

Tabelle 7.4: Resultate der Gefrierpunktmessungen von **5c** in THF

Aggregationsgrad n	1,11 ± 0,13	1,14 ± 0,19	0,94 ± 0,30
c_{nom} [mmol /kg]	139,440	63,140	118,646
	0,748 g Probe	0,333 g Probe	0,780 g Probe
	in 24,582 g THF	in 24,168 g THF	in 30,126 g THF
T_{THF} [K]	164,646	164,656	164,646
T [K]	164,405, 164,460, 164,417, 164,370, 164,371	164,544, 164,554, 164,554, 164,549, 164,556	164,405, 164,460, 164,417, 164,370, 164,371
c_{exp} [mmol/kg]	128,815	55,639	128,815

7.13.2.5 Lithium-(S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**5d**)

Die Probenherstellung und die Messungen erfolgten analog **5a**. Die eingesetzten Mengen sowie die ermittelten Gefrierpunkte sind der Tabelle 7.5 zu entnehmen.

Tabelle 7.5: Resultate der Gefrierpunktmessungen von **5d** in THF

Aggregationsgrad n	1,41 ± 0,08	1,33 ± 0,24	1,22 ± 0,18
c_{nom} [mmol /kg]	106,561	107,827	259,621
	0,498 g Probe	0,432 g Probe	1,123 g Probe
	in 28,295 g THF	in 24,257 g THF	in 26,189 g THF
T_{THF} [K]	164,612	164,625	164,625
T [K]	164,456, 164,468, 164,470, 164,476, 164,478	164,509, 164,459, 164,442, 164,471, 164,470	164,242, 164,149, 164,295, 164,242, 164,170
c_{exp} [mmol/kg]	75,809	82,782	216,507

8 Literaturverzeichnis

- (1) a) Matsumura, N.; Ohba, T.; Inoue, H. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1982**, *55*, *12*, 3949-3950; b) Matsumura, N.; Asai, N.; Yoneda, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, *24*, 1487-1488.
- (2) Abe, H.; Inoue, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, *10*, 1197-1198.
- (3) Walther, D.; Ritter, U.; Kempe, R.; Sieler, J.; Undeutsch, B. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1529-1536.
- (4) Kunert, M.; Bräuer, M.; Klobes, O.; Görls, H.; Dinjus, E.; Anders, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1803-1809.
- (5) a) Fischer, R.; Goerls, H.; Walther, D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1243-1252; b) Fischer, R.; Goerls, H.; Walther, D. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2004**, *630*, 1387-1394.
- (6) a) Arvidsson, P. I.; Hansson, M.; Khan, A. Z.-Q.; Ahlberg, P. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, *6*, 795-799; b) Khan, A. Z.-Q.; De Groot, R. W.; Arvidsson, P. I.; Davidsson, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, *7*, 1223-1229.
- (7) a) Ahlbrecht, H.; Enders, D.; Santowski, L.; Zimmerman, G. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, *10*, 1995-2004; b) Ahlbrecht, H.; Sommer, H. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, *4*, 829-836 c) Ahlbrecht, H.; Schmidt, R.; Beyer, U. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *7*, 1371-1377; d) Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253-2329; e) Enders, D.; Adam, J.; Oberborsch, S.; Ward, D. *Synthesis* **2002**, 2737-2748 f) Alam, M. M. *Synlett* **2003**, 1755-1756.
- (8) a) Amedjkouh, M.; Ahlberg, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, *20*, 2229-2234; b) Seebach, D.; Kalinowski, H. O.; Bastani, B.; Crass, G.; Daum, H.; Doerr, H.; DuPreez, N. P.; Ehrig, V.; Langer, W.; et al. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, *2*, 301-325; c) Enders, D.; Eichenauer, H. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, *8*, 2933-2960.
- (9) Katritzky, A. R.; Fan, W. Q.; Akutagawa, K. *Tetrahedron* **1986**, *42*, *14*, 4027-4034.
- (10) Katritzky, A. R.; Vazquez de Miguel, L. M.; Rewcastle, G. W. *Synthesis* **1988**, *3*, 215-217.
- (11) Opitz, A.; Koch, R.; Katritzky, A. R.; Fan, W.-Q.; Anders, E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3743-3749.
- (12) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, *3*, 106-112.

-
- (13) a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, *18*, 5974-5976; b) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, *27*, 7932-7934.
- (14) Akiyama, T.; Hara, M.; Fuchibe, K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. *Chem. Commun.* **2003**, *14*, 1734-1735.
- (15) Gao, J.; Martell, A. E. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, *15*, 2801-2806.
- (16) Coles, M. P.; Hitchcock, P. B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2662-2672.
- (17) SFB 436 „Metal Mediated Reactions Modelled after Nature“, Jena, Germany, 2003; <http://www2.uni-jena.de/chemie/sfb/>.
- (18) Dudev, T.; Lim, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 773-787.
- (19) Parkin, G. *Chem. Commun.* **2000**, *20*, 1971-1985.
- (20) Parkin, G. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 699-767.
- (21) Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580-2627.
- (22) a) Mukaiyama, T. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4111-4119; b) Mukaiyama, T.; Asami, M. *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag: Berlin, **1985**; *Vol. 127*, pp. 133-167.
- (23) a) Cox, P. J.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1-26; b) Koga, K. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, *7*, 1487-1492.
- (24) a) Asami, M. *Chem. Lett.* **1984**, *5*, 829-832; b) Asami, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, *47*, 5803-5806; c) Asami, M.; Kirihara, H. *Chem. Lett.* **1987**, *2*, 389-392; d) Asami, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 721-727; e) Asami, M.; Ishizaki, T.; Inoue, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, *5*, 793-796.
- (25) a) Nilsson-Lill, O. S.; Arvidsson, I. P.; Ahlberg, P. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 265-279.
- (26) a) Asami, M.; Ishizaki, T.; Inoue, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, *5*, 793-796; b) Asami, M.; Suga, T.; Honda, K.; Inoue, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, *36*, 6425-6428; c) Toriyama, M.; Sugawara, K.; Shindo, M.; Tokutake, N.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, *4*, 567-570; d) Tierney, J. P.; Alexakis, A.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, *7*, 1019-1022.
- (27) a) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455-1460; b) Colombo, L.; Gennari, C.; Poli, G.; Scolas-tico, C. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2725-2727; c) Corey, E. J.; Hannon, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5233-5236; d) Asami, M.; Inoue, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 1687-1690; e) Asami, M.; Watanabe, H.; Honda, K.; Inoue, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4165-4173.

- (28) a) Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fujishita, Y.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4247–4252; b) Kobayashi, S.; Koribe, M. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1472–1481; (c) Betancort, J. M.; Barbas, C. F., III *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737–3740.
- (29) Denmark, S. E.; Su, X.; Nishigaichi, Y.; Coe, D. M.; Wong, K.-T.; Winter, S. B. D.; Choi, J. Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1958–1967.
- (30) a) Brunel, J. M.; Faure, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2353–2356; b) Brunel, J. M.; Constantieux, T.; Buono, G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8940–8942; c) Legrand, O.; Brunel, J.-M.; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 13, 2105–2109; d) Delapierre, G.; Constantieux, T.; Brunel, J. M.; Buono, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *13*, 2507–2511.
- (31) Risch, N.; Esser, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, *3*, 233–237.
- (32) Enders, D.; Klatt, M. *Synthesis* **1996**, *12*, 1403–1418.
- (33) Asami, M.; Ohno, H.; Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1978**, *51*, 1869–1873.
- (34) Hendrie, S. K.; Leonard, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3289–3294.
- (35) a) de Sousa, S. E.; O'Brien, P.; Poumellec, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1483–1492; b) O'Brien, P.; Towers, T. D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1, 304–307.
- (36) Harrison, J. R.; O'Brien, P. *Synthetic Commun.* **2001**, *31*, 8, 1155–1160.
- (37) a) Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Forte, M.; Sisti, M.; Bombieri, G.; Benetollo, F. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 837–841; b) Polonski, T. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 603–609.
- (38) a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Auflage, John Wiley and Sons, New York, **1999**, 503–550; b) Katritzky, A. R.; Akutagawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5935–5938; b) Katritzky, A. R.; Akutagawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6808–6809; c) Katritzky, A. R.; Black, M.; Fan, W. Q. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5045–5048; d) Katritzky, A. R.; Fan, W. Q.; Akutagawa, K. *Synthesis* **1987**, 415–418.
- (39) a) Adam, P.; Baron, F. A. *Chem. Rev.* **1965**, *65*, 527; b) Williams, A. L.; Abad Grillo, T.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1972–1973; c) Heimbach, D. K.; Frohlich, R.; Wibbeling, B.; Hoppe, D. *Synlett* **2000**, 950–954; d) Wurthwein, E.-U.; Behrens, K.; Hoppe, D. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3459–3463.
- (40) a) Sun, X.; Rodriguez, M.; Zeckner, D.; Sachs, B.; Current, W.; Boyer, R.; Paschal, J.; McMillian, C.; Chen, S. H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2671–2674; b) Sun, X.; Zhang, Y. Z.; Zeckner, D.; Current, W.; Chen, S. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 3055–3059; c) Rahmathullah, S. M.; Hall, J. E.; Bender, B. C.; McCurdy, D. R.; Tidwell, R.

- R.; Boykin, D. W. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3994-4000; d) Ng, E. W.; Aung, M. M.; Abood, M. E.; Martin, B. R.; Razdan, R. K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1975-1981; e) de Groot, F. M.; van Berkom, L. W.; Scheeren, H. W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3093-102.
- (41) a) Rahil, J.; You, S.; Kluger, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12495-12498; b) Attwood, P. V.; Tipton, P. A.; Cleland, W. W. *Biochemistry* **1986**, *25*, 8197-8205; c) Attwood, P. V.; Cleland, W. W. *Biochemistry* **1986**, *25*, 8191-8196; d) Gao, D.; Pan, Y.-K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1151-1159; e) Tipton, P. A.; Cleland, W. W. *Biochemistry* **1988**, *27*, 4317-4325; f) Thatcher, G. R.J.; Poirier, R.; Kluger, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 10, 2699-2704.
- (42) a) Moss, J.; Lane, M. D. *Adv. Enzymol.* **1971**, *35*, 321; b) Ed., Inoue, S.; Yamazaki, N., *Organic and Bioorganic of Carbon dioxide*, Tokio, Kodanska, **1981**; c) Ed., Aresta, M.; Forti, G., *Carbon dioxide as a Source of Carbon*, Reidel, Dordrecht, **1987**.
- (43) a) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933; b) Sibi, M. P.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1935-1937; c) Wang, W.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 424-426.
- (44) a) Behr, A. *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 681-698; b) Walther, D. *Coord. Chem. Rev.* **1987**, *79*, 135-174; c) Walther, D.; Braeunlich, G.; Ritter, U.; Fischer, R.; Schoenecker, B. *Org. Synth. Organomet., Proc. Symp., 3rd* **1991**, 77-93; d) Andrews, T. J.; Lorimer, G. H.; Tolbert, N. E. *Biochemistry* **1973**, *12*, 11-17.
- (45) a) Adams, P.; Baron, F. A. *Chem. Rev.* **1965**, *65*, 5, 567-602; b) Belli Dell'Amico, D.; Calderazzo, F.; Labella, L.; Marchetti, F.; Pampaloni, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 10, 3857-3897.
- (46) a) Moertl, M.; Knausz, D.; Boecskei, Z.; Kolos, Z.; Ujszaszy, K.; Szakacs, L.; Sohar, P. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *492*, 115-119; b) Moertl, M.; Knausz, D.; Kolos, Z.; Szakacs, L.; Csakvari, B. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *482*, 183-185; c) Rafik, C.; Abboud, J. L. M.; Guiheneuf, G. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4761-4763; d) Heinl, T.; Retzow, S.; Hoppe, D.; Fraenkel, G.; Chow, A. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3464-3470.
- (47) a) Salvatore, R. N.; Flanders, V. L.; Ha, D.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2797-2800; b) Salvatore, R. N.; Shin, S. I.; Nagle, A. S.; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1035-1037; c) Salvatore, R. N.; Shin, S. I.; Flanders, V. L.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1799-1801; d) Salvatore, R. N.; Ledger, J. A.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6023-6025.
- (48) a) Feroci, M.; Inesi, A.; Rossi, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 963-966; b) Feroci, M.; Casadei, M. A.; Orsini, M.; Palombi, L.; Inesi, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1548-1551.

- (49) a) Buehl, M.; Van Eikema Hommes, N. J. R.; Schleyer, P. v. R.; Fleischer, U.; Kutzelnigg, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2459-2465; b) Sygula, A.; Rabideau, P. *W. J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 821-824.
- (50) Margerison, D.; Newport, J. P. *Trans. Faraday Soc.* **1963**, *59*; 9, 2058-2063.
- (51) Jackman, L. M.; Lange, B. C. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2737-2769.
- (52) a) West, P.; Waack, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4395-4399; b) Piffel, M., *Dissertation*, Friedrich-Schiller-Universität, Jena, **1999**.
- (53) Fraenkel, G.; Beckenbaugh, W. E.; Yang, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6878-6885.
- (54) a) Bauer, W.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1972-88; b) Rast, K. In Müller, E. (Ed.) *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1995, Bd. 3/1, S. 343-354; c) Piffel, M.; Weston, J.; Guenther, W.; Anders, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5942-5950; d) Gerold, A.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Kronenburg, C. M. P.; Krause, N.; van Koten, G. *Angew. Chem.*, **1997**, *109*, 778-780; e) Brown, T. L.; Gerteis, R. L.; Bafus, D. A.; Ladd, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2135-2141.
- (55) Wittig, G.; Meyer, F. J.; Lange, G. *Lieb. Ann.* **1951**, *517*, 167.
- (56) a) Davies, M.; Thomas, D. L. *J. Phys. Chem.*, **1956**, *60*, 763-767; b) Wilson, A.; Bini, L.; Hofstader, R. *Annal. Chem.* **1961**, *33*, 135; c) Bruckenstein, S.; Saito, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 698-710.
- (57) a) Jackman, L. M.; Scarmoutzos, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5348-5355; b) Jackman, L. M.; DeBrosse, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4177-4184.
- (58) a) Bauer, W. *Lithium Chemistry: A Theoretical and Experimental Overview* (Ed.: Sapse, M.-A.; Schleyer, P. v. R., John Wiley & Sons, Inc., New York, **1995**, 125-172; b) Bauer, W.; Schleyer, P. v. R. *Adv. Carb. Chem* **1992**, *1*, 89-175; c) Guenther, H. *NMR Spectroscopy, 2nd Ed*, Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1983; d) Guenther, H.; Moskau, D.; Bast, P.; Schmalz, D. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1242-1250; e) Guenther, H. *NMR Spectroscopy*, Second Edition, John Wiley & Sons, Chichester, **1995**; f) Bauer, W.; Clark, T.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 970-977; g) McGarrity, J. F.; Ogle, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1805-1810; h) McKeever, L. D.; Waack, R.; Doran, M. A.; Baker, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3244.
- (59) a) Schade, C.; Schleyer, P. v. R., in *Adv. Organomet. Chem.*; Vol 27 (Ed.: Stone, F. G. A.; West, R.), Academic Press, London, 1987, 169; b) Setzer, W. N.; Schleyer, P. v.

- R., *Adv. Organomet.Chem.*; Vol 24 (Ed.: Sykes, G.), Academic Press, London, 1985, 353; c) Mulvey, R. E. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 339-346; d) Mulvey, R. E. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 167-209; e) Seebach, D. *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1685-1715; f) Barnett, N. D. R.; Mulvey, R. E.; Clegg, W.; O'Neil, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1573-1574; g) Nichols, M. A.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1568-1572; h) Ogle, C. A.; Huckabee, B. K.; Johnson, H. C. I. V.; Sims, P. F.; Winslow, S. D.; Pinkerton, A. A. *Organometallics* **1993**, 12, 1960-1963.
- (60) a) Sapse, A.-M.; Jain, D. C.; Raghavachari, K. *Lithium Chemistry: A Theoretical and Experimental Overview* (Ed.: Sapse, M.-A.; Schleyer, P. v. R.), John Wiley & Sons, Inc., New York, **1995**, 45-65; b) Sannigrahi, A. B.; Kar, T.; Niyogi, B. G.; Hobza, P.; Schleyer, P. v. R. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1061-1076; c) Braeuer, M.; Weston, J.; Anders, E. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1193-1199.
- (61) Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 227-234.
- (62) Gregory, K.; Schleyer, P. v. R.; Snaith, R. *Adv. Inorg. Chem.* **1991**, 37, 47-142.
- (63) a) Rutherford, J. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10198-10202; b) Davidson, M. G.; Snaith, R.; Stalke, D.; Wright, D. S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2810-2816; c) Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9863-9874; d) Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2217-2225; e) Henderson, K. W.; Dorigo, A. E.; Liu, Q.-Y.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11855-11863; f) Gardiner, M. G.; Raston, C. L. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 4047-4059; g) Boche, G.; Langlotz, I.; Marsch, M.; Harms, K.; Frenking, G. *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1207-1209; h) Lappert, M. F.; Slade, M. J.; Singh, A.; Atwood, J. L.; Rogers, R. D.; Shakir, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 302-304; i) Fryzuk, M. D.; Hoffman, V.; Kickham, J. E.; Rettig, S. J.; Gambarotta, S. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 3480-3484; j) Chen, H.; Bartlett, R. A.; Dias, H. V. R.; Olmstead, M. M.; Power, P. P. *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 2487-2494; k) DePue, J. S.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5518-5524; l) Lucht, B. L.; Bernstein, M. P.; Remenar, J. F.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10707-10718; m) Van Vliet, G. L. J.; De Kanter, F. J. J.; Schakel, M.; Klumpp, G. W.; Spek, A. L.; Lutz, M. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1091-1094; n) Aubrecht, K. B.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8674-8676; o) Remenar, J. F.; Lucht, B. L.; Kruglyak, D.; Romesberg, F. E.; Gilchirst, J. H.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5748-5754; p) Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Robertson, A. *Chem. Commun. (Cambridge)* **1998**, 89-90.

- (64) a) Grotjahn, D. B.; Sheridan, P. M.; Jihad, I. A.; Ziurys, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5489-5494; b) Romesberg, F. E.; Bernstein, M. P.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3475-3483; c) Kremer, T.; Hampel, F.; Knoch, F. A.; Bauer, W.; Schmidt, A.; Gabold, P.; Schuetz, M.; Ellermann, J.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1996**, *15*, 4776-4782.
- (65) a) Clegg, W.; Snaith, R.; Wade, K. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 3861-3682; b) Raghavachari, K.; Sapse, A. M.; Jain, D. C. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 2585-2588.
- (66) Moulin, M. *J. Chim. Phys.* **1910**, *8*, 321.
- (67) a) Weiss, E.; Lucken, E. A. C. *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 197-205; b) Seitz, L. M.; Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2174-2178.
- (68) Köhn, U.; Anders, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9585-9589.
- (69) Arvidsson, P. I.; Hilmersson, G.; Ahlberg, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1883-1887.
- (70) a) Brandsma, L.; Verkruijssse, H. D. *Preparative Polar Organometallic Chemistry, Vol. 1*, Springer, Berlin, **1987**; b) Wakefield, B. J. *Chemistry of Organolithium Compounds*, Pergamon Press, Oxford, 1974; c) Schlosser, M. *Polare Organometalle*, Springer, Heidelberg, **1973**; d) Kessar, S. V.; Singh, P. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 721-737.
- (71) a) Mehta, M. J. *Chem. Educ.* **2002**, *79*, 677; b) Anon J. Mol. Struct. **1994**, 328, 325; c) Ernst, R. R.; Bodenhausen, G.; Wokaun, A. *Principles of Nuclear Magnetic Resonance in One and Two Dimensions*, Clarendon Press, Oxford, **1991**; d) Benn, R.; Günther, H. *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 381-411.
- (72) Brown, T. L. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 23-32.
- (73) a) Fraenkel, G.; Beckenbaugh, W. E.; Yang, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6878-6885; b) Fraenkel, G.; Henrichs, M.; Hewitt, J. M.; Su, B. M.; Geckle, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3345-3350; c) Fraenkel, G.; Hsu, H.; Su, B. M. *In Lithium: Current Applications in Science, Medicine, and Technology*; Bach, R. O., Ed.; J. Wiley: New York, **1985**; p 273 f.
- (74) a) Laszlo, P. in Lambert, J. B.; Riddell, F. G. (Hrsg.): *The Multinuclear Approach to NMR Spectroscopy*, Reidel, Dordrecht, **1982**, 261-308; b) Harris, R. K.; Mann, B. E.; Editors *NMR and the Periodic Table*, Academic Press, London, **1978**, 129-194; c) Wehrli, F.W. *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* **1979**, *9*, 125; d) Wehrli, F. W. *Org. Magn. Reson.* **1978**, *11*, 106-108.
- (75) Hinweis von Prof. Dr. Bauer aus Erlangen zur ^{13}C - ^{13}C -EXSY-NMR-Spektroskopie
- (76) Lihs, F. J.; Caudle, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11334-11341.

-
- (77) a) Chisholm, M. H.; Extine, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 792-802; b) Chisholm, M. H.; Extine, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1623-1625; c) Chisholm, M. H.; Extine, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6214-6216.
- (78) Rinaldi, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5167-5168.
- (79) a) Yu, C.; Levy, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6994-6996; b) Yu, C.; Levy, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6533-6537.
- (80) a) Bauer, W.; Feigel, M.; Mueller, G.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6033-6046; b) Bauer, W.; Clark, T.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 970-977; c) Bauer, W.; Mueller, G.; Pi, R.; Schleyer, P. v. R. *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1130-1132.
- (81) Field, L. D.; Gardiner, M. G.; Kennard, C. H. L.; Messerle, B. A.; Raston, C. L. *Organometallics* **1991**, *10*, 3167-3172.
- (82) a) Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533-3539; b) Pearson, R. G. *J. Chem. Educ.* **1968**, *45*, 581-587.
- (83) Olsher, U.; Izatt, R. M.; Bradshaw, J. S.; Dalley, N. K. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 137-164.
- (84) a) Keresztes, I.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10228-10229; b) Schlorer, N. E.; Cabrita, E. J.; Berger, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 107-109; c) Pichota, A.; Pregosin, P. S.; Valentini, M.; Worle, M.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 153-156; d) Cabrita, E. J.; Berger, S. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, 142-148; e) Morris, K. F.; Johnson, C. S., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3139-3141; f) Jerschow, A.; Mueller, N. *Macromolecules* **1998**, *31*, 6573-6578; g) Fioroni, M.; Diaz, M. D.; Burger, K.; Berger, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7737-7744.
- (85) Hahn, E. L. *Phys. Rev.* **1950**, *80*, 580-594.
- (86) a) Callaghan, P. T.; Jolley, K. W.; Trotter, C. M. *J. Magn. Reson. (1969-1992)* **1980**, *39*, 525-527; b) Callaghan, P. T.; Coy, A.; MacGowan, D.; Packer, K. J.; Zelaya, F. O. *Nature* **1991**, *351*, 467-469.
- (87) Stejskal, E. O.; Tanner, J. E. *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 288-292.
- (88) Hogen-Esch, T. E.; Smid, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 318-324.
- (89) a) Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209-220; b) Anders, E.; Koch, R.; Freunsch, P. *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 1301-1312.
- (90) Stewart, J. J. P. MOPAC A Semiempirical Molecular Orbital Program. *J. Computer-Aided Molecular Design* **1990**, *4*, 1-105.
- (91) a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652; b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B: Condens. Matter* **1988**, *37*, 785-789.

- (92) Schaefer, A.; Horn, H.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571-2577.
- (93) Gaussian 98, R. A.-.; Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J., J. A.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Li, S.; Puzos, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S., and Pople, J. A., Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **1998**.
- (94) a) Wermann, K.; Walther, M.; Günther, W.; Görls, H.; Anders, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *8*, 1389-1404. b) Imhof, W.; Anders, E.; Göbel, A.; Görls, H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1166-1181.
- (95) a) Spitznagel, G. W.; Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Schleyer, P. v. R. *J. Comput. Chem.* **1982**, *3*, 363-371; b) Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Spitznagel, G. W.; Schleyer, P. v. R. *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294-301; c) Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213-222; d) Chandrasekhar, J.; Andrade J. G.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5609-5612.
- (96) Pulay, P. in *Ab initio Methods in Quantum Chemistry*, (Ed.: Lawley, K. P.), John Wiley & Sons, New York, **1987**, 241.
- (97) Lill, S. O. N.; Köhn, U.; Anders, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2868-2880.
- (98) Davies, R. P.; Raithby, P. R.; Snaith, R. *Organometallics* **1996**, *15*, 4355-4356.
- (99) Ball, C. S.; Cragg-Hine, I.; Davidson, M. G.; Davies, R. P.; Edwards, A. J.; Lopez-Solera, I.; Raithby, P. R.; Snaith, R. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 8, 1002-1005.
- (100) a) Liu, Z.; Torrent, M.; Morokuma, K. *Organometallics* **2002**, *21*, 1056-1071; b) Kunert, M.; Bräuer, M.; Klobes, O.; Görls, H.; Dinjus, E.; Anders, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1803-1809.
- (101) a) Ditchfield, R. *Mol. Phys.* **1974**, *27*, 789-807; b) Wolinski, K.; Hinton, J. F.; Pulay, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8251-8260; c) Skylaris, C.-K.; Igglessi-Markopoulou, O.; Detsi, A.; Markopoulos, J. *Chem. Phys.* **2003**, *293*, 355-363; d) Lee, G.-H.; West, R.; Mueller, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8114-8115.

- (102) a) Hoppe, D.; Kraemer, T.; Schwark, J. R.; Zschage, O. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1999-2006; b) Zschage, O.; Hoppe, D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5657-5666; c) Strohmman, C.; Strohfelddt, K.; Schildbach, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13672-13673; d) Strohmman, C.; Seibel, T.; Strohfelddt, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4531-4533.
- (103) a) Schroth, W.; Schaedler, H. D.; Andersch, J. *Z. Chem.* **1989**, *29*, 129-135; b) Kreher, U.; Raston, C. L.; Strauss, C. R.; Nichols, P. J. *Acta Cryst., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2002**, *E58*, o948-o949; c) Biedermann, M.; Hartung, H.; Klunker, J.; Schafer, W. *Crys. Res. Technol.* **1999**, *34*, 527-532.
- (104) a) Bottaccio, G.; Chiusoli, G. P. *Chem. Commun.* **1966**, 618; b) Bottaccio, G.; Marchi, M.; Chiusoli, G. P. *Gazz. Chim. Ital.* **1977**, *107*, 499-500; c) Ruben, M.; Walther, D.; Knake, R.; Gorls, H.; Beckert, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1055-1060.
- (105) Walther, M. Dissertation, Friedrich-Schiller-Universität, **2002**, Kapitel 6.
- (106) Theoretische Untersuchungen auf dem CO₂-Übertragungssektor wurden von Dr. Nillsson-Lill durchgeführt. Diese Arbeiten zeigten, dass ein CO₂-Transfer, ausgehend von **5a**, auf Aceton möglich ist; S. O. N. Lill, U. Köhn, E. Anders, *Posterpräsentation*, Theoretical Investigations of Enantioselective CO₂ Transfer from Chiral Lithium Carbamates to Prochiral Ketones, International SFB 436 Congress "Metal mediated reactions modelled after nature", Jena, September **2002**.
- (107) a) Behr, A.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. A.; Keim, W.; Kipshagen, W. *Organometallics* **1987**, *6*, 2307-2313; b) Behr, A.; Keim, W.; Kipshagen, W.; Vogt, D.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *344*, C15-C18.
- (108) a) English, A. D.; Herskovitz, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1648-1649; b) Ittel, S. D.; Tolman, C. A.; English, A. D.; Jesson, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7577-7585.
- (109) Diez-Barra, E.; De la Hoz, A.; Moreno, A.; Sanchez-Verdu, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 2589-2592.
- (110) a) Cantrell, A. S.; Engelhardt, P.; Hoegberg, M.; Jaskunas, S. R.; Johansson, N. G.; Jordan, C. L.; Kangasmetsae, J.; Kinnick, M. D.; Lind, P. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4261-4274; b) Bell, F. W.; Cantrell, A. S.; Hoegberg, M.; Jaskunas, S. R.; Johansson, N. G.; Jordan, C. L.; Kinnick, M. D.; Lind, P.; Morin, J. M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4929-4936.
- (111) a) Venkatachalam, T. K.; Sudbeck, E. A.; Mao, C.; Uckun, F. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 523-528; b) Venkatachalam, T. K.; Sudbeck, E. A.; Uckun, F. M.

- Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6629-6632; c) Uckun, F. M.; Mao, C.; Pendergrass, S.; Maher, D.; Zhu, D.; Tuel-Ahlgren, L.; Venkatachalam, T. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2721-2726.
- (112) Venkatachalam, T. K.; Sudbeck, E. A.; Mao, C.; Uckun, F. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2071-2074.
- (113) a) Bernard, M.; Delbecq, F.; Fache, F.; Sautet, P.; Lemaire, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1589-1596; b) Touchard, F.; Fache, F.; Lemaire, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3787-3792; c) Touchard, F.; Fache, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3319-3326; d) Gamez, P.; Dunjic, B.; Lemaire, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5196-5197.
- (114) a) Powell, D. A.; Ramsden, P. D.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2300-2309; b) Fathalla, W. M.; Cajan, M.; Marek, J.; Pazdera, P. *Molecules* **2001**, *6*, 574-587; c) Fathalla, W. M.; Cajan, M.; Marek, J.; Pazdera, P. *Molecules* **2001**, *6*, 588-602.
- (115) a) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965; b) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012-10014; c) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867-870; d) Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279-1281; e) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.
- (116) Moreau, J. J. E.; Vellutini, L.; Man, M. W. C.; Bied, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1509-1510.
- (117) Bied, C.; Moreau, J. J. E.; Wong Chi Man, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 329-336.
- (118) a) Etter, M. C.; Reutzel, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2586-2598; b) Etter, M. C.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5896-5897; c) Etter, M. C. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120-126.
- (119) a) Curran, D. P.; Kuo, L. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259-3261; b) Curran, D. P.; Kuo, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6647-6650.
- (120) a) Wittkopp, A.; Schreiner, P. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407-414; b) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217-220.
- (121) a) Hegarty, A. F.; Drennan, L. J. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Vol 6; Katritzky, A. R.; Meth-Cohn, O.; Gilchrist, T. L., Eds.; Pergamon: Cambridge, UK, **1995**, 499-526, 735-844; b) Barluenga, J.; Rubio, E.; Tomas, M. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Vol 6; Katritzky, A. R.; Meth-Cohn, O.; Gilchrist, T. L., Eds.; Pergamon: Cambridge, UK, **1995**, 569-585; c)

- Bigi, F.; Maggi, R.; Sartori, G.; Zambonin, E. *Chem. Commun.* **1998**, 513-514; d) Rasmussen, C. R.; Villani, F. J., Jr.; Weaner, L. E.; Reynolds, B. E.; Hood, A. R.; Hecker, L. R.; Nortey, S. O.; Hanslin, A.; Costanzo, M. J.; et al. *Synthesis* **1988**, 456-459.
- (122) Bigi, F.; Maggi, R.; Sartori, G. *Green Chem.* **2000**, 2, 140-148.
- (123) Ballabeni, M.; Ballini, R.; Bigi, F.; Maggi, R.; Parrini, M.; Predieri, G.; Sartori, G. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1029-1032.
- (124) a) Bigi, F.; Frullanti, B.; Maggi, R.; Sartori, G.; Zambonin, E. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1004-1006; b) Bigi, F.; Maggi, R.; Sartori, G.; Zambonin, E. *Chem. Commun.* **1998**, 513-514.
- (125) Nudelman, N. S.; Lewkowicz, E. S.; Perez, D. G. *Synthesis* **1990**, 917-920.
- (126) Nomura, R.; Hasegawa, Y.; Ishimoto, M.; Toyosaki, T.; Matsuda, H. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7339-7342.
- (127) Köhn, U.; Günther, W.; Görls, H.; Anders, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1419-1426.
- (128) a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2817-2821; b) Jimenez Blanco, J. L.; Saitz Barria, C.; Benito, J. M.; Ortiz Mellet, C.; Fuentes, J.; Santoyo-Gonzalez, F.; Garcia Fernandez, J. M. *Synthesis* **1999**, 1907-1914.
- (129) a) Pirkle, W. H.; Sikkenga, D. L. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1370-1374; b) Pirkle, W. H.; Sikkenga, D. L.; Pavlin, M. S. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 384-387.
- (130) a) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 899-926; b) Gledening, E. D.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F., *Natural Bond Orbital, NBO 3.0 Program Manual*, Theoretical Chemistry Institute and Department of Chemistry, University of Wisconsin, Madison, WI, **1988**.
NBO-Analyse: Zur Berechnung der WBB-Stärke wurde **21a** optimiert und einer NBO-Analyse unterzogen, um die wechselwirkenden Orbitale zu lokalisieren. Eine anschließende NBO-Analyse ohne die $\sigma^*(\text{NH})$ -lone pair (N)-Wechselwirkung lieferte das Ergebnis.
- (131) a) Scheiner, S.; Harding, L. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2169-2173; b) Scheiner, S. *J. Chem. Phys.* **1981**, 75, 5791-5801; c) Voityuk, A. A.; Bliznyuk, A. A. *Theor. Chim. Acta* **1987**, 72, 223-228.
- (132) Yamdagni, R.; Kebarle, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3504-3510.
- (133) a) Garric, J.; Leger, J.-M.; Grelard, A.; Ohkita, M.; Huc, I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1421-1424; b) Wozniak, K.; Grech, E.; Szady-Chelmieniecka, A. *Polish J. Chem.*

- 2000**, 74, 717-728; c) Song, X.-J.; McDermott, A. E. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, 39, S37-S43; d) Pietrzak, M.; Wehling, J.; Limbach, H.-H.; Golubev, N. S.; Lopez, C.; Claramunt, R. M.; Elguero, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4338-4339.
- (134) a) Robinson, S.; Roskamp, E. J. *Tetrahedron* **1997**, 53, 6697-6705; b) Levallet, C.; Lerpiniere, J.; Ko, S. Y. *Tetrahedron* **1997**, 53, 5291-5304; c) Batey, R. A.; Powell, D. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3237-3240.
- (135) Poss, M. A.; Iwanowicz, E.; Reid, J. A.; Lin, J.; Gu, Z. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5933-5936.
- (136) a) Pruszyński, P. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 626-629; b) Kessler, H.; Leibfritz, D.; Burk, C. *Tetrahedron* **1970**, 1805-1820.
- (137) Atwal, K. S.; Ahmed, S. Z.; O'Reilly, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7313-7316.
- (138) Kim, K. S.; Qian, L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7677-7680.
- (139) Brederick, H.; Brederick, K. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2278-2295.
- (140) Leffek, K. T.; Pruszyński, P.; Thanapaalasingham, K. *Can. J. Chem.* **1989**, 67, 590-595.
- (141) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 861-863.
- (142) Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 915-945
- (143) a) *Guanidines: Historical, Biological, Biochemical and Clinical Aspects of the Naturally Occurring Guanidino Compounds*; Mori, A.; Cohen, B. D.; Lowenthal, A. Eds.; Plenum Press: New York, **1985**; b) *Guanidines 2: Further Explorations of the Biological and Clinical Significance of Guanidino Compounds*; Mori, A., Cohen, B. D., Koide, H., Eds.; Plenum Press: New York, **1987**; c) Berlinck, R. G. S.; Braekman, J. C.; Daloz, D.; Bruno, I.; Riccio, R.; Ferri, S.; Spampinato, S.; Speroni, E. *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 1007-1015; d) Atwal, K. S.; Grover, G. J.; Ferrara, F. N.; Ahmed, S. Z.; Slep, P. G.; Dzwonczyk, S.; Normandin, D. E. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1966-1973; e) Thomas, E. W.; Nishizawa, E. E.; Zimmermann, D. C.; Williams, D. J. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 228-236.
- (144) a) von Itzstein, M.; Wu, W. Y.; Kok, G. B.; Pegg, M. S.; Dyason, J. C.; Jin, B.; Van Phan, T.; Smythe, M. L.; White, H. F.; Oliver, S. W. *Nature* **1993**, 363, 418-423; b) Smith, P. W.; Starkey, I. D.; Howes, P. D.; Sollis, S. L.; Keeling, S. P.; Cherry, P. C.; von Itzstein, M.; Wu, W. Y.; Jin, B. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, 31, 143-150; c) Staschke, K. A.; Colacino, J. M.; Baxter, A. J.; Air, G. M.; Bansal, A.; Hornback, W. J.; Munroe, J. E.; Laver, W. G. *Virology* **1995**, 214, 642-646.
- (145) Schmidtchen, F. P. *Chem. Ber.* **1980**, 113, 2175-2182.

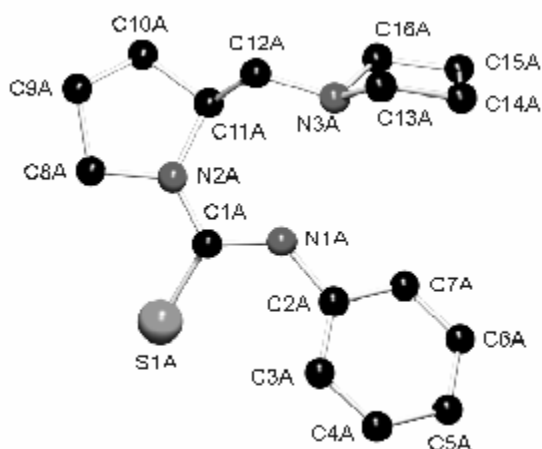
- (146) a) Schmidtchen, F. P.; Berger, M. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1609-1646; b) Kral, V.; Schmidtchen, F. P.; Lang, K.; Berger, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 51-54; c) Haj-Zaroubi, M.; Mitzel, N. W.; Schmidtchen, F. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 104-107; d) Davis, A. P.; Dempsey, K. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2829-2840.
- (147) Clews, J.; Curtis, A. D. M.; Malkin, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8735-8746.
- (148) a) Echavarren, A.; Galan, A.; Lehn, J. M.; De Mendoza, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4994-4995; b) Howard-Jones, A.; Murphy, P. J.; Thomas, D. A.; Caulkett, P. W. *R. J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1039-1041.
- (149) a) Kita, T.; Georgieva, A.; Hashimoto, Y.; Nakata, T.; Nagasawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2832-2834.
- (150) Corey, E. J.; Grogan, M. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160.
- (151) a) Ishikawa, T.; Isobe, T. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 552-557; b) Ishikawa, T.; Araki, Y.; Kumamoto, T.; Isobe, T.; Seki, H.; Fukuda, K. *Chem. Commun.* **2001**, 245-246; c) Isobe, T.; Fukuda, K.; Araki, Y.; Ishikawa, T. *Chem. Commun.* **2001**, 243-244.
- (152) a) Isobe, T.; Fukuda, K.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7770-7773; b) Isobe, T.; Fukuda, K.; Tokunaga, T.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7774-7778; c) Isobe, T.; Fukuda, K.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Tokunaga, T.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7779-7785.
- (153) Schwesinger, R. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, *38*, 1214-1216, 1218-1219, 1222, 1225-1216.
- (154) Costa, M.; Chiusoli, G. P.; Taffurelli, D.; Dalmonego, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* **1998**, 1541-1546.
- (155) Schwesinger, R.; Schlemper, H.; Hasenfratz, C.; Willaredt, J.; Dambacher, T.; Breuer, T.; Ottaway, C.; Fletschinger, M.; Boele, J.; et al. *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1055-1081.
- (156) a) Levallet, C.; Lerpiniere, J.; Ko, S. Y. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5291-5304; b) Batey, R. A.; Powell, D. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3237-3240.
- (157) a) Williams, A.; Ibrahim, I. T. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 589-636; b) Khorana, H. G. *Chem. Rev.* **1953**, *53*, 145-166.
- (158) Powell, D. A.; Ramsden, P. D.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2300-2309.
- (159) Thambidurai, S.; Jeyasubramanian, K.; Ramalingam, S. K. *Polyhedron* **1996**, *15*, 4011-4014.
- (160) Katritzky, A. R.; Rogovoy, B. V.; Chassaing, C.; Vvedensky, V. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8080-8082.

- (161) Wu, Y.-Q.; Hamilton S. K.; Wilkinson D. E.; Hamilton Gregory, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7553-7556.
- (162) Dahlberg, D. B.; Kuzemko, M. A.; Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Powell, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5387-5390.
- (163) Wittmann, H.; Schorm, A.; Sundermeyer, J. *Z. Anorg. All. Chem.* **2000**, *626*, 1583-1590.
- (164) a) Kessler, H.; Leibfritz, D. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 2143-2157; b) Kessler, H.; Leibfritz, D. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1423-1426.
- (165) Henry, L. C. R. *Hebd. Seances Acad. Sci* **1895**, *120*, 1265.
- (166) (a) Rosini, G. *In Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Heathcock, C. H., Eds.; Pergamon, Oxford, **1991**; Vol. 2, p 321; b) Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915-945.
- (167) Hanesian, S.; Kloss, J. *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 1261-1264.
- (168) Rizzacasa, M. A.; Sargent, M. V. *Chem. Commun.* **1990**, 894-896.
- (169) Brittain, R. T.; Jack, D.; Ritchie, A. C. *Adv. Drug Res.* **1970**, *5*, 197-253.
- (170) Williams, T. M.; Mosher, H. S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6269-6272.
- (171) a) Sasai, H.; Itoh, N.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 855-858; b) Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Tanaka, K.; Date, T.; Okamura, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10372-10373.
- (172) a) Christensen, C.; Juhl, K.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4875-4881; b) Christensen, C.; Juhl, K.; Jorgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, 2222-2223.
- (173) Ma, D.; Pan, Q.; Han, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9401-9403.
- (174) Chinchilla, R.; Najera, C.; Sanchez-Agullo, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1393-1402.
- (175) Zhong, Y.-W.; Tian, P.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 771-776.
- (176) a) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2621-2623.
- (177) Coles, M. P.; Hitchcock, P. B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2662-2672.
- (178) Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 349-365.
- (179) Ma, D.; Cheng, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 713-719.
- (180) a) Melchiorre, P.; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4151-4157; b) Betancort, J. M.; Sakthivel, K.; Thayumanavan, R.; Barbas, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441-4444; c) List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423-2425.

-
- (181) Arai, T.; Yamada, Y. M. A.; Yamamoto, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368-1372.
- (182) Harada, S.; Kumagai, N.; Kinoshita, T.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2582-2590.
- (183) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Harada, S.; Okada, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2169-2178.
- (184) Akiyama, T.; Hara, M.; Fuchibe, K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. *Chem. Commun.* **2003**, *14*, 1734-1735.
- (185) a) Pickard, L. P.; Tolbert, T. L. *Org. Synth., Coll.* Vol. 5, 520; Vol. 44, 51; b) Pickard, P. L.; Tolbert, T. L. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4886-4887.
- (186) O'Donnell, M. J.; Polt, R. L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2663-2666.
- (187) HN=C=NH konnte mittels Raman-Spektroskopie nachgewiesen werden.
- (188) Ballini, R.; Castagnani, R.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2160-2162.

Anhang

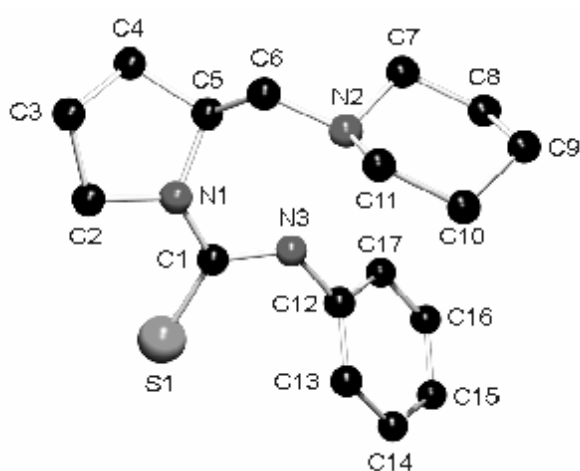
Verbindung	21a	CCDC 219677	(fo1881)
Summenformel	$C_{16}H_{23}N_3S$		
Molekulargewicht (berechnet) [g/mol]	289,43		
Zellparameter			
a [Å]	9,4089(2)		
b [Å]	11,3880(4)		
c [Å]	14,6592(6)		
α [°]	90,00		
β [°]	96,983(1)		
γ [°]	90,00		
Volumen der Elementarzelle V [Å ³]	1559,06(9)		
Temperatur [K]	183		
Anzahl der Formeleinheiten	4		
Dichte (berechnet) [g/cm ³]	1,233		
Kristallsystem	monoklin		
Raumgruppe	P2 ₁ Nr. 7		
Kristallgröße [mm ³]	0,02 × 0,02 × 0,03		
Kristallfarbe	farblos		
Absorptionskoeffizient [cm ⁻¹]	2,02		
Messbereich	1,40° ≤ Θ ≤ 27,45°		
Anzahl aller gemessenen Reflexe	6397		
Anzahl symmetrieunabhängiger Reflexe	6397		
Anzahl der Reflexe mit $F_0 > 4\sigma(F_0)$	4467		
Anzahl der verfeinerten Parameter	369		
GOOF	1,048		
R1 _{obs}	0,056		
wR2 _{obs}	0,113		
Flack-Parameter	-0,09(8)		
Differenzelektronendichte (min/max) [e Å ⁻³]	0,213/-0,285 (largest difference peak and hole)		



Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für fo1881

✓ S(1A)-C(1A)	1.687 (3)	✓ N(1A)-C(1A)	1.353 (4)
✓ N(1A)-C(2A)	1.419 (4)	✓ N(2A)-C(1A)	1.353 (4)
N(2A)-C(8A)	1.469 (5)	N(2A)-C(11A)	1.500 (4)
✓ N(3A)-C(12A)	1.452 (4)	N(3A)-C(13A)	1.458 (4)
N(3A)-C(16A)	1.462 (4)	C(2A)-C(3A)	1.387 (5)
C(2A)-C(7A)	1.392 (4)	C(3A)-C(4A)	1.378 (5)
C(4A)-C(5A)	1.381 (5)	C(5A)-C(6A)	1.378 (5)
C(6A)-C(7A)	1.385 (5)	C(8A)-C(9A)	1.501 (6)
C(9A)-C(10A)	1.484 (6)	C(10A)-C(11A)	1.531 (5)
C(11A)-C(12A)	1.525 (5)	C(13A)-C(14A)	1.488 (6)
C(14A)-C(15A)	1.515 (7)	C(15A)-C(16A)	1.511 (6)
S(1B)-C(1B)	1.689 (3)	N(1B)-C(1B)	1.357 (4)
N(1B)-C(2B)	1.417 (4)	N(2B)-C(1B)	1.357 (4)
N(2B)-C(8B)	1.467 (5)	N(2B)-C(11B)	1.490 (4)
N(3B)-C(12B)	1.463 (4)	N(3B)-C(13B)	1.462 (4)
N(3B)-C(16B)	1.468 (4)	C(2B)-C(3B)	1.386 (5)
C(2B)-C(7B)	1.391 (4)	C(3B)-C(4B)	1.386 (5)
C(4B)-C(5B)	1.391 (5)	C(5B)-C(6B)	1.388 (5)
C(6B)-C(7B)	1.382 (5)	C(8B)-C(9B)	1.522 (6)
C(9B)-C(10B)	1.497 (5)	C(10B)-C(11B)	1.534 (5)
C(11B)-C(12B)	1.526 (5)	C(13B)-C(14B)	1.526 (5)
C(14B)-C(15B)	1.523 (5)	C(15B)-C(16B)	1.516 (6)
C(1A)-N(1A)-C(2A)	128.8 (3)	C(1A)-N(2A)-C(8A)	121.8 (3)
C(1A)-N(2A)-C(11A)	125.8 (3)	C(8A)-N(2A)-C(11A)	110.9 (3)
C(12A)-N(3A)-C(13A)	113.4 (3)	C(12A)-N(3A)-C(16A)	114.9 (3)
C(13A)-N(3A)-C(16A)	103.9 (3)	N(2A)-C(1A)-N(1A)	114.7 (3)
✓ N(2A)-C(1A)-S(1A)	121.0 (3)	✓ N(1A)-C(1A)-S(1A)	124.3 (3)
C(3A)-C(2A)-C(7A)	118.9 (3)	C(3A)-C(2A)-N(1A)	124.4 (3)
C(7A)-C(2A)-N(1A)	116.4 (3)	C(4A)-C(3A)-C(2A)	120.2 (3)
C(3A)-C(4A)-C(5A)	121.2 (3)	C(6A)-C(5A)-C(4A)	118.6 (3)
C(5A)-C(6A)-C(7A)	121.0 (3)	C(6A)-C(7A)-C(2A)	120.0 (3)
N(2A)-C(8A)-C(9A)	102.8 (3)	C(10A)-C(9A)-C(8A)	103.7 (3)
C(9A)-C(10A)-C(11A)	104.5 (4)	✓ N(2A)-C(11A)-C(12A)	114.4 (3)
N(2A)-C(11A)-C(10A)	102.0 (3)	C(12A)-C(11A)-C(10A)	114.4 (3)
✓ N(3A)-C(12A)-C(11A)	112.5 (3)	N(3A)-C(13A)-C(14A)	103.5 (3)
C(13A)-C(14A)-C(15A)	105.2 (4)	C(16A)-C(15A)-C(14A)	104.4 (3)
N(3A)-C(16A)-C(15A)	105.9 (3)	C(1B)-N(1B)-C(2B)	127.8 (3)
C(1B)-N(2B)-C(8B)	121.8 (3)	C(1B)-N(2B)-C(11B)	125.5 (3)
C(8B)-N(2B)-C(11B)	111.8 (3)	C(12B)-N(3B)-C(13B)	113.2 (3)
C(12B)-N(3B)-C(16B)	113.1 (3)	C(13B)-N(3B)-C(16B)	103.7 (3)
N(2B)-C(1B)-N(1B)	114.6 (3)	N(2B)-C(1B)-S(1B)	120.8 (3)
N(1B)-C(1B)-S(1B)	124.7 (3)	C(3B)-C(2B)-C(7B)	120.1 (3)
C(3B)-C(2B)-N(1B)	122.7 (3)	C(7B)-C(2B)-N(1B)	116.9 (3)
C(4B)-C(3B)-C(2B)	119.7 (3)	C(3B)-C(4B)-C(5B)	120.3 (4)
C(6B)-C(5B)-C(4B)	119.7 (4)	C(7B)-C(6B)-C(5B)	120.2 (3)
C(6B)-C(7B)-C(2B)	120.0 (3)	N(2B)-C(8B)-C(9B)	103.5 (3)
C(10B)-C(9B)-C(8B)	102.5 (4)	C(9B)-C(10B)-C(11B)	104.8 (3)
N(2B)-C(11B)-C(12B)	114.3 (3)	N(2B)-C(11B)-C(10B)	101.3 (3)
C(12B)-C(11B)-C(10B)	113.2 (3)	N(3B)-C(12B)-C(11B)	112.5 (3)
N(3B)-C(13B)-C(14B)	103.7 (3)	C(15B)-C(14B)-C(13B)	104.6 (3)
C(16B)-C(15B)-C(14B)	105.0 (3)	N(3B)-C(16B)-C(15B)	104.9 (3)

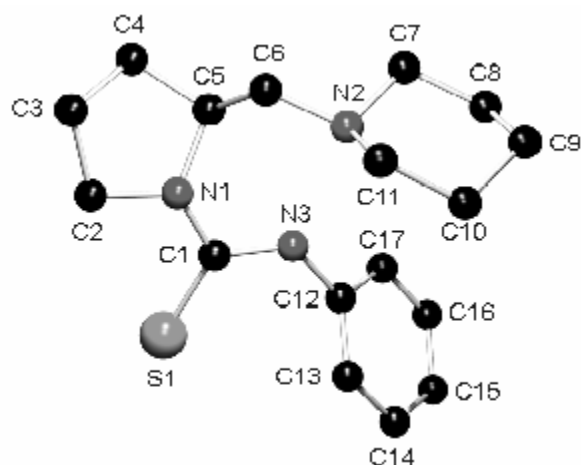
Verbindung	21b	(fo1894)
Summenformel	$C_{16}H_{23}N_3OS$	
Molekulargewicht (berechnet) [g/mol]	305,44	
Zellparameter		
a [Å]	9,8158(3)	
b [Å]	9,9268(3)	
c [Å]	16,0807(6)	
α [°]	90,00	
β [°]	90,00	
γ [°]	90,00	
Volumen der Elementarzelle V [Å ³]	1566,89(9)	
Temperatur [K]	183	
Anzahl der Formeleinheiten	4	
Dichte (berechnet) [g/cm ³]	1,2331(1)	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ Nr. 19	
Kristallgröße [mm ³]	0,03 × 0,03 × 0,03	
Kristallfarbe	farblos	
Absorptionskoeffizient [cm ⁻¹]	2,10	
Messbereich	2,41° ≤ Θ ≤ 27,48°	
Anzahl aller gemessenen Reflexe	3558	
Anzahl symmetrieunabhängiger Reflexe	3558	
Anzahl der Reflexe mit $F_0 > 4\sigma(F_0)$	2877	
Anzahl der verfeinerten Parameter	194	
GOOF	1,034	
R1 _{obs}	0,0402	
wR ² _{obs}	0,0859	
Flack-Parameter	0,06(8)	
Differenzelektronendichte (min/max) [e Å ⁻³]	0,186/-0,152 (largest difference peak and hole)	



Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für fo1894

S(1)-C(1)	1.6965(17)	C(1)-N(2)	1.346(2)
C(1)-N(1)	1.356(3)	N(3)-C(12)	1.465(3)
N(3)-C(13)	1.471(3)	N(3)-C(16)	1.473(2)
N(1)-C(2)	1.424(3)	N(2)-C(8)	1.473(3)
N(2)-C(11)	1.492(2)	O(1)-C(15)	1.426(3)
O(1)-C(14)	1.426(3)	C(11)-C(10)	1.526(3)
C(11)-C(12)	1.533(3)	C(6)-C(5)	1.386(3)
C(6)-C(7)	1.387(3)	C(2)-C(3)	1.385(3)
C(2)-C(7)	1.390(3)	C(10)-C(9)	1.520(3)
C(3)-C(4)	1.385(3)	C(16)-C(15)	1.505(3)
C(13)-C(14)	1.500(3)	C(8)-C(9)	1.511(3)
C(4)-C(5)	1.378(3)		
N(2)-C(1)-N(1)	115.47(15)	N(2)-C(1)-S(1)	121.27(15)
N(1)-C(1)-S(1)	123.26(14)	C(12)-N(3)-C(13)	111.50(15)
C(12)-N(3)-C(16)	111.50(15)	C(13)-N(3)-C(16)	108.71(15)
C(1)-N(1)-C(2)	128.68(15)	C(1)-N(2)-C(8)	122.45(15)
C(1)-N(2)-C(11)	125.92(17)	C(8)-N(2)-C(11)	111.04(16)
C(15)-O(1)-C(14)	109.62(15)	N(2)-C(11)-C(10)	103.69(16)
N(2)-C(11)-C(12)	114.02(17)	C(10)-C(11)-C(12)	111.38(16)
N(3)-C(12)-C(11)	113.98(16)	C(5)-C(6)-C(7)	120.0(2)
C(3)-C(2)-C(7)	119.1(2)	C(3)-C(2)-N(1)	123.84(18)
C(7)-C(2)-N(1)	116.92(17)	C(9)-C(10)-C(11)	105.00(16)
C(2)-C(3)-C(4)	120.3(2)	N(3)-C(16)-C(15)	110.43(16)
N(3)-C(13)-C(14)	110.14(17)	N(2)-C(8)-C(9)	103.93(16)
O(1)-C(15)-C(16)	112.20(17)	C(8)-C(9)-C(10)	102.97(18)
C(6)-C(7)-C(2)	120.4(2)	O(1)-C(14)-C(13)	111.42(18)
C(5)-C(4)-C(3)	120.4(2)	C(4)-C(5)-C(6)	119.7(2)

Verbindung	21c	(fo1898)
Summenformel	$C_{17}H_{25}N_3S$	
Molekulargewicht (berechnet) [g/mol]	303,47	
Zellparameter		
a [Å]	12,5549(4)	
b [Å]	21,5863(8)	
c [Å]	6,1211(2)	
α [°]	90,00	
β [°]	90,00	
γ [°]	90,00	
Volumen der Elementarzelle V [Å ³]	1658,90(10)	
Temperatur [K]	183	
Anzahl der Formeleinheiten	4	
Dichte (berechnet) [g/cm ³]	1,2151(1)	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ Nr. 19	
Kristallgröße [mm ³]	0,03 × 0,03 × 0,01	
Kristallfarbe	farblos	
Absorptionskoeffizient [cm ⁻¹]	1,93	
Messbereich	3,25° ≤ Θ ≤ 27,48°	
Anzahl aller gemessenen Reflexe	3719	
Anzahl symmetrieunabhängiger Reflexe	3719	
Anzahl der Reflexe mit $F_0 > 4\sigma(F_0)$	2683	
Anzahl der verfeinerten Parameter	198	
GOOF	0,995	
R1 _{obs}	0,0457	
wR ² _{obs}	0,0885	
Flack-Parameter	-0,06(9)	
Differenzelektronendichte (min/max) [e Å ⁻³]	0,189/-0,205 (largest difference peak and hole)	



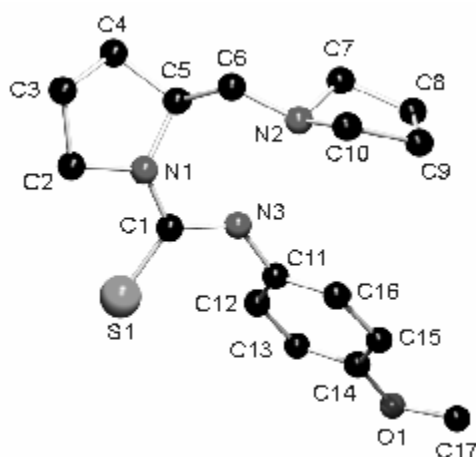
Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für fo1898

S(1)-C(1)	1.687(2)	N(1)-C(1)	1.351(3)
N(1)-C(2)	1.473(3)	N(1)-C(5)	1.488(3)
N(2)-C(11)	1.461(3)	N(2)-C(7)	1.461(3)
N(2)-C(6)	1.466(3)	N(3)-C(1)	1.352(3)
N(3)-C(12)	1.431(3)	C(2)-C(3)	1.513(3)
C(3)-C(4)	1.523(3)	C(4)-C(5)	1.525(3)
C(5)-C(6)	1.526(3)	C(7)-C(8)	1.515(4)
C(8)-C(9)	1.526(5)	C(9)-C(10)	1.488(5)
C(10)-C(11)	1.513(4)	C(12)-C(17)	1.377(3)
C(12)-C(13)	1.386(3)	C(13)-C(14)	1.374(3)
C(14)-C(15)	1.377(4)	C(15)-C(16)	1.379(4)
C(16)-C(17)	1.390(3)		
C(1)-N(1)-C(2)	121.72(18)	C(1)-N(1)-C(5)	125.28(17)
C(2)-N(1)-C(5)	111.04(17)	C(11)-N(2)-C(7)	111.3(2)
C(11)-N(2)-C(6)	110.48(18)	C(7)-N(2)-C(6)	110.84(19)
C(1)-N(3)-C(12)	125.80(19)	N(1)-C(1)-N(3)	114.89(18)
N(1)-C(1)-S(1)	121.06(16)	N(3)-C(1)-S(1)	124.05(17)
N(1)-C(2)-C(3)	104.23(18)	C(2)-C(3)-C(4)	102.61(18)
C(5)-C(4)-C(3)	103.78(19)	N(1)-C(5)-C(4)	102.36(18)
N(1)-C(5)-C(6)	113.36(19)	C(4)-C(5)-C(6)	111.85(18)
N(2)-C(6)-C(5)	113.00(18)	N(2)-C(7)-C(8)	110.7(2)
C(7)-C(8)-C(9)	110.6(2)	C(10)-C(9)-C(8)	109.4(2)
C(9)-C(10)-C(11)	111.0(3)	N(2)-C(11)-C(10)	110.7(2)
C(17)-C(12)-C(13)	119.7(2)	C(17)-C(12)-N(3)	118.42(19)
C(13)-C(12)-N(3)	121.8(2)	C(14)-C(13)-C(12)	120.3(2)
C(13)-C(14)-C(15)	120.4(2)	C(14)-C(15)-C(16)	119.6(2)
C(15)-C(16)-C(17)	120.3(2)	C(12)-C(17)-C(16)	119.7(2)

Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für fo1897

S(1)-C(1)	1.687(2)	O(1)-C(6)	1.420(3)
O(1)-C(7)	1.426(3)	N(1)-C(1)	1.348(3)
N(1)-C(2)	1.476(3)	N(1)-C(5)	1.485(3)
N(2)-C(1)	1.359(3)	N(2)-C(8)	1.411(3)
C(2)-C(3)	1.502(4)	C(3)-C(4)	1.513(4)
C(4)-C(5)	1.536(4)	C(5)-C(6)	1.510(4)
C(8)-C(13)	1.387(3)	C(8)-C(9)	1.387(3)
C(9)-C(10)	1.378(3)	C(10)-C(11)	1.385(4)
C(11)-C(12)	1.381(4)	C(12)-C(13)	1.380(3)
C(6)-O(1)-C(7)	113.66(19)	C(1)-N(1)-C(2)	122.6(2)
C(1)-N(1)-C(5)	124.39(19)	C(2)-N(1)-C(5)	110.97(19)
C(1)-N(2)-C(8)	129.7(2)	N(1)-C(1)-N(2)	114.5(2)
N(1)-C(1)-S(1)	121.49(18)	N(2)-C(1)-S(1)	123.95(19)
N(1)-C(2)-C(3)	105.0(2)	C(2)-C(3)-C(4)	104.5(2)
C(3)-C(4)-C(5)	103.9(2)	N(1)-C(5)-C(6)	113.52(18)
N(1)-C(5)-C(4)	102.3(2)	C(6)-C(5)-C(4)	112.1(2)
O(1)-C(6)-C(5)	109.2(2)	C(13)-C(8)-C(9)	119.7(2)
C(13)-C(8)-N(2)	116.6(2)	C(9)-C(8)-N(2)	123.4(2)
C(10)-C(9)-C(8)	119.2(2)	C(9)-C(10)-C(11)	121.4(3)
C(12)-C(11)-C(10)	119.1(3)	C(13)-C(12)-C(11)	120.1(3)
C(12)-C(13)-C(8)	120.5(2)		

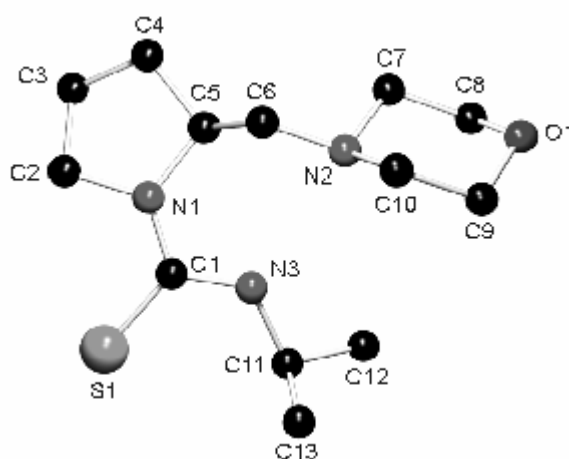
Verbindung	21e	CCDC 219678	(fo1936)
Summenformel	$C_{17}H_{25}N_3OS$		
Molekulargewicht (berechnet) [g/mol]	319,47		
Zellparameter			
a [Å]	5,6592(2)		
b [Å]	18,6338(7)		
c [Å]	8,0998(3)		
α [°]	90,00		
β [°]	98,914(1)		
γ [°]	90,00		
Volumen der Elementarzelle V [Å ³]	843,83(5)		
Temperatur [K]	183		
Anzahl der Formeleinheiten	2		
Dichte (berechnet) [g/cm ³]	1,257		
Kristallsystem	monoklin		
Raumgruppe	P2 ₁ Nr. 7		
Kristallgröße [mm ³]	0,03 × 0,03 × 0,02		
Kristallfarbe	farblos		
Absorptionskoeffizient [cm ⁻¹]	1,98		
Messbereich	3,36° ≤ Θ ≤ 27,47°		
Anzahl aller gemessenen Reflexe	3324		
Anzahl symmetrieunabhängiger Reflexe	3324		
Anzahl der Reflexe mit $F_0 > 4\sigma(F_0)$	2643		
Anzahl der verfeinerten Parameter	203		
GOOF	1.041		
R _{1obs}	0,0481		
wR _{2obs}	0,1059		
Flack-Parameter	-0,07(9)		
Differenzelektronendichte (min/max) [e Å ⁻³]	0.779/-0.238 (largest difference peak and hole)		



Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für fo1936

S(1)-C(1)	1.690(3)	O(1)-C(14)	1.371(3)
O(1)-C(17)	1.409(4)	N(1)-C(1)	1.351(3)
N(1)-C(2)	1.470(4)	N(1)-C(5)	1.489(3)
N(2)-C(6)	1.468(4)	N(2)-C(7)	1.478(4)
N(2)-C(10)	1.481(3)	N(3)-C(1)	1.363(4)
N(3)-C(11)	1.419(3)	C(2)-C(3)	1.529(4)
C(3)-C(4)	1.513(4)	C(4)-C(5)	1.527(4)
C(5)-C(6)	1.529(4)	C(7)-C(8)	1.520(4)
C(8)-C(9)	1.531(4)	C(9)-C(10)	1.525(4)
C(11)-C(16)	1.387(4)	C(11)-C(12)	1.395(4)
C(12)-C(13)	1.373(4)	C(13)-C(14)	1.392(4)
C(14)-C(15)	1.399(4)	C(15)-C(16)	1.392(4)
C(14)-O(1)-C(17)	117.1(2)	C(1)-N(1)-C(2)	121.2(2)
C(1)-N(1)-C(5)	125.5(2)	C(2)-N(1)-C(5)	112.0(2)
C(6)-N(2)-C(7)	112.2(2)	C(6)-N(2)-C(10)	113.8(2)
C(7)-N(2)-C(10)	103.4(2)	C(1)-N(3)-C(11)	126.0(2)
N(1)-C(1)-N(3)	114.3(2)	N(1)-C(1)-S(1)	121.5(2)
N(3)-C(1)-S(1)	124.2(2)	N(1)-C(2)-C(3)	103.6(2)
C(4)-C(3)-C(2)	102.4(2)	C(3)-C(4)-C(5)	104.5(2)
N(1)-C(5)-C(4)	101.4(2)	N(1)-C(5)-C(6)	112.9(2)
C(4)-C(5)-C(6)	112.6(2)	N(2)-C(6)-C(5)	112.5(2)
N(2)-C(7)-C(8)	104.4(2)	C(7)-C(8)-C(9)	104.4(3)
C(10)-C(9)-C(8)	105.7(2)	N(2)-C(10)-C(9)	103.5(2)
C(16)-C(11)-C(12)	118.8(2)	C(16)-C(11)-N(3)	118.1(2)
C(12)-C(11)-N(3)	122.9(3)	C(13)-C(12)-C(11)	120.3(3)
C(12)-C(13)-C(14)	121.0(3)	O(1)-C(14)-C(13)	116.6(2)
O(1)-C(14)-C(15)	123.9(3)	C(13)-C(14)-C(15)	119.5(3)
C(16)-C(15)-C(14)	118.9(3)	C(11)-C(16)-C(15)	121.6(2)

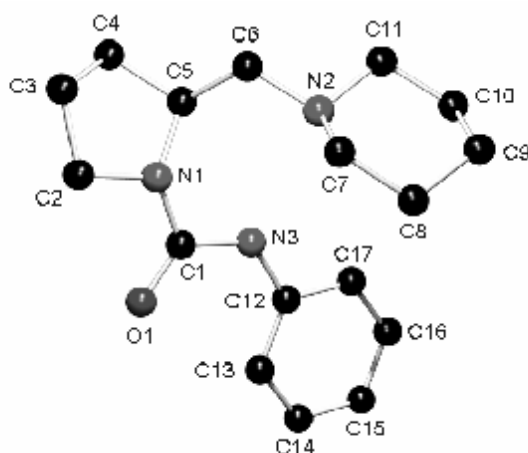
Verbindung	21i	CCDC 219679	(fo1940)
Summenformel	C ₁₃ H ₂₅ N ₃ OS		
Molekulargewicht (berechnet) [g/mol]	271,42		
Zellparameter			
a [Å]	9,5064(3)		
b [Å]	9,8967(3)		
c [Å]	15,5969(5)		
α [°]	90,00		
β [°]	90,00		
γ [°]	90,00		
Volumen der Elementarzelle V [Å ³]	1467,38(8)		
Temperatur [K]	183		
Anzahl der Formeleinheiten	4		
Dichte (berechnet) [g/cm ³]	1,229		
Kristallsystem	orthorhombisch		
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ Nr. 19		
Kristallgröße [mm ³]	0,04 × 0,04 × 0,02		
Kristallfarbe	farblos		
Absorptionskoeffizient [cm ⁻¹]	2,15		
Messbereich	2,61° ≤ Θ ≤ 27,45°		
Anzahl aller gemessenen Reflexe	3301		
Anzahl symmetrieunabhängiger Reflexe	3301		
Anzahl der Reflexe mit F ₀ > 4σ(F ₀)	2717		
Anzahl der verfeinerten Parameter	167		
GOOF	1,013		
R _{1obs}	0,0396		
wR _{2obs}	0,0817		
Flack-Parameter	-0,14(8)		
Differenzelektronendichte (min/max) [e Å ⁻³]	0,171/-0,197 (largest difference peak and hole)		



Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für fo1940

S(1)-C(1)	1.7000(17)	O(1)-C(8)	1.425(2)
O(1)-C(9)	1.425(2)	N(1)-C(1)	1.353(2)
N(1)-C(2)	1.471(2)	N(1)-C(5)	1.484(2)
N(2)-C(10)	1.467(2)	N(2)-C(6)	1.465(2)
N(2)-C(7)	1.471(2)	N(3)-C(1)	1.344(2)
N(3)-C(11)	1.467(2)	C(2)-C(3)	1.523(3)
C(3)-C(4)	1.512(3)	C(4)-C(5)	1.529(3)
C(5)-C(6)	1.532(3)	C(7)-C(8)	1.507(3)
C(9)-C(10)	1.505(3)	C(11)-C(12)	1.515(3)
C(11)-C(13)	1.520(3)		
C(8)-O(1)-C(9)	109.84(14)	C(1)-N(1)-C(2)	123.03(14)
C(1)-N(1)-C(5)	124.36(15)	C(2)-N(1)-C(5)	111.34(15)
C(10)-N(2)-C(6)	111.30(13)	C(10)-N(2)-C(7)	108.22(14)
C(6)-N(2)-C(7)	110.90(14)	C(1)-N(3)-C(11)	125.04(15)
N(3)-C(1)-N(1)	116.83(14)	N(3)-C(1)-S(1)	121.71(13)
N(1)-C(1)-S(1)	121.46(13)	N(1)-C(2)-C(3)	103.39(15)
C(4)-C(3)-C(2)	102.97(16)	C(3)-C(4)-C(5)	105.26(15)
N(1)-C(5)-C(4)	103.27(15)	N(1)-C(5)-C(6)	113.68(15)
C(4)-C(5)-C(6)	111.99(15)	N(2)-C(6)-C(5)	113.22(14)
N(2)-C(7)-C(8)	110.60(15)	O(1)-C(8)-C(7)	111.48(16)
O(1)-C(9)-C(10)	111.22(16)	N(2)-C(10)-C(9)	110.28(15)
N(3)-C(11)-C(12)	108.23(16)	N(3)-C(11)-C(13)	112.46(15)
C(12)-C(11)-C(13)	111.73(17)		

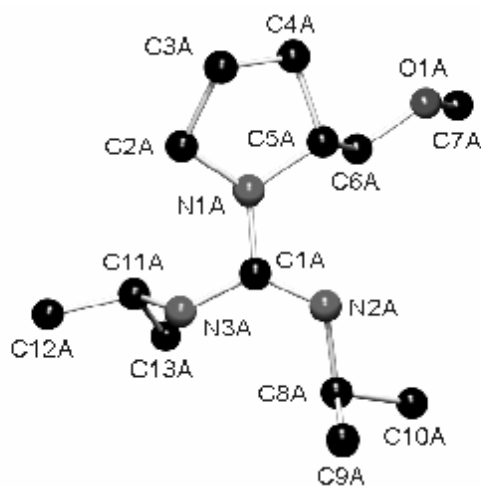
Verbindung	22c	CCDC 219680	(fo1928)
Summenformel	$C_{17}H_{25}N_3O$		
Molekulargewicht (berechnet) [g/mol]	287,40		
Zellparameter			
a [Å]	6,2521(2)		
b [Å]	12,8953(4)		
c [Å]	19,0078(6)		
α [°]	90,00		
β [°]	90,00		
γ [°]	90,00		
Volumen der Elementarzelle V [Å ³]	1532,46(8)		
Temperatur [K]	183		
Anzahl der Formeleinheiten	4		
Dichte (berechnet) [g/cm ³]	1,246		
Kristallsystem	orthorhombisch		
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ Nr. 19		
Kristallgröße [mm ³]	0,03 × 0,03 × 0,03		
Kristallfarbe	farblos		
Absorptionskoeffizient [cm ⁻¹]	0,79		
Messbereich	2,66° ≤ Θ ≤ 27,47°		
Anzahl aller gemessenen Reflexe	3463		
Anzahl symmetrieunabhängiger Reflexe	3463		
Anzahl der Reflexe mit $F_0 > 4\sigma(F_0)$	2714		
Anzahl der verfeinerten Parameter	194		
GOOF	0,995		
R _{1obs}	0,0459		
wR _{2obs}	0,0927		
Flack-Parameter	0,16(15)		
Differenzelektronendichte (min/max) [e Å ⁻³]	0,160/-0,193 (largest difference peak and hole)		



Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für fo1928

O(1)-C(1)	1.228(2)	N(1)-C(1)	1.370(2)
N(1)-C(2)	1.468(2)	N(1)-C(5)	1.484(2)
N(2)-C(7)	1.471(2)	N(2)-C(6)	1.475(2)
N(2)-C(11)	1.477(2)	N(3)-C(1)	1.377(2)
N(3)-C(12)	1.405(2)	C(2)-C(3)	1.515(3)
C(3)-C(4)	1.523(3)	C(4)-C(5)	1.529(2)
C(5)-C(6)	1.518(2)	C(7)-C(8)	1.515(2)
C(8)-C(9)	1.518(3)	C(9)-C(10)	1.523(3)
C(10)-C(11)	1.517(2)	C(12)-C(17)	1.396(2)
C(12)-C(13)	1.394(2)	C(13)-C(14)	1.389(3)
C(14)-C(15)	1.378(3)	C(15)-C(16)	1.383(3)
C(16)-C(17)	1.385(3)		
C(1)-N(1)-C(2)	117.11(14)	C(1)-N(1)-C(5)	125.23(14)
C(2)-N(1)-C(5)	111.71(13)	C(7)-N(2)-C(6)	111.37(14)
C(7)-N(2)-C(11)	110.58(13)	C(6)-N(2)-C(11)	110.57(13)
C(1)-N(3)-C(12)	126.84(16)	O(1)-C(1)-N(1)	121.44(15)
O(1)-C(1)-N(3)	124.32(16)	N(1)-C(1)-N(3)	114.20(15)
N(1)-C(2)-C(3)	104.11(14)	C(2)-C(3)-C(4)	103.13(14)
C(3)-C(4)-C(5)	104.45(14)	N(1)-C(5)-C(6)	113.96(14)
N(1)-C(5)-C(4)	102.74(13)	C(6)-C(5)-C(4)	111.77(15)
N(2)-C(6)-C(5)	113.35(14)	N(2)-C(7)-C(8)	111.70(14)
C(7)-C(8)-C(9)	110.38(16)	C(8)-C(9)-C(10)	110.38(15)
C(11)-C(10)-C(9)	110.35(16)	N(2)-C(11)-C(10)	111.29(14)
C(17)-C(12)-C(13)	118.80(16)	C(17)-C(12)-N(3)	116.74(16)
C(13)-C(12)-N(3)	124.46(16)	C(14)-C(13)-C(12)	119.48(18)
C(15)-C(14)-C(13)	121.60(19)	C(14)-C(15)-C(16)	119.01(18)
C(15)-C(16)-C(17)	120.33(19)	C(16)-C(17)-C(12)	120.77(18)

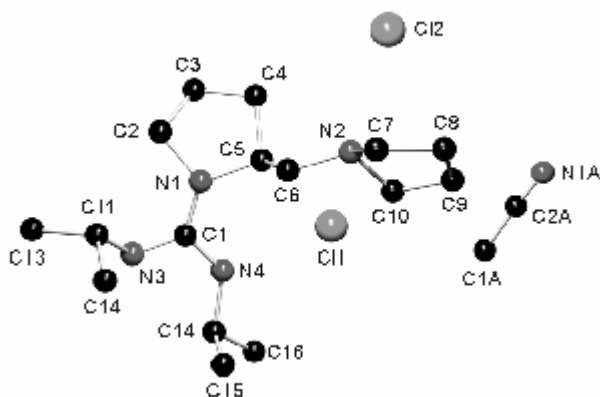
Verbindung	32d	(fo2020)
Summenformel	$C_{13}H_{27}N_3O$	
Molekulargewicht (berechnet) [g/mol]	241,38	
Zellparameter		
a [Å]	12,601(3)	
b [Å]	14,832(3)	
c [Å]	16,310(5)	
α [°]	90,00	
β [°]	90,00	
γ [°]	90,00	
Volumen der Elementarzelle V [Å ³]	3048,3(13)	
Temperatur [K]	183	
Anzahl der Formeleinheiten	8	
Dichte (berechnet) [g/cm ³]	1,0519(4)	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ Nr. 19	
Kristallgröße [mm ³]	0,03 × 0,03 × 0,03	
Kristallfarbe	farblos	
Absorptionskoeffizient [cm ⁻¹]	0,68	
Messbereich	7,41° ≤ Θ ≤ 27,42°	
Anzahl aller gemessenen Reflexe	4096	
Anzahl symmetrieunabhängiger Reflexe	3258	
Anzahl der Reflexe mit $F_0 > 4\sigma(F_0)$	2613	
Anzahl der verfeinerten Parameter	315	
GOOF	1,114	
R _{1obs}	0,0684	
wR _{2obs}	0,1787	
Flack-Parameter	0,04(3)	
Differenzelektronendichte (min/max) [e Å ⁻³]	0,334/-0,169 (largest difference peak and hole)	



Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für fo2020

O(1A)-C(6A)	1.414 (5)	O(1A)-C(7A)	1.434 (6)
N(1A)-C(1A)	1.382 (6)	N(1A)-C(5A)	1.472 (5)
N(1A)-C(2A)	1.476 (6)	N(2A)-C(1A)	1.284 (6)
N(2A)-C(8A)	1.460 (6)	N(3A)-C(1A)	1.405 (5)
N(3A)-C(11A)	1.468 (6)	C(2A)-C(3A)	1.520 (7)
C(3A)-C(4A)	1.518 (7)	C(4A)-C(5A)	1.522 (7)
C(5A)-C(6A)	1.517 (6)	C(8A)-C(10A)	1.510 (7)
C(8A)-C(9A)	1.526 (7)	C(11A)-C(13A)	1.510 (7)
C(11A)-C(12A)	1.515 (7)	O(1B)-C(6B)	1.408 (5)
O(1B)-C(7B)	1.415 (6)	N(1B)-C(1B)	1.399 (6)
N(1B)-C(2B)	1.457 (6)	N(1B)-C(5B)	1.485 (5)
N(2B)-C(1B)	1.277 (7)	N(2B)-C(8B)	1.467 (6)
N(3B)-C(1B)	1.391 (6)	N(3B)-C(11B)	1.476 (6)
C(2B)-C(3B)	1.502 (8)	C(3B)-C(4B)	1.530 (8)
C(4B)-C(5B)	1.521 (7)	C(5B)-C(6B)	1.507 (6)
C(8B)-C(10B)	1.505 (8)	C(8B)-C(9B)	1.518 (9)
C(11B)-C(13B)	1.515 (7)	C(11B)-C(12B)	1.514 (7)
C(6A)-O(1A)-C(7A)	112.2 (3)	C(1A)-N(1A)-C(5A)	119.2 (3)
C(1A)-N(1A)-C(2A)	121.1 (3)	C(5A)-N(1A)-C(2A)	110.7 (3)
C(1A)-N(2A)-C(8A)	120.6 (4)	C(1A)-N(3A)-C(11A)	119.2 (4)
N(2A)-C(1A)-N(1A)	119.4 (4)	N(2A)-C(1A)-N(3A)	128.5 (4)
N(1A)-C(1A)-N(3A)	112.1 (4)	N(1A)-C(2A)-C(3A)	105.2 (4)
C(4A)-C(3A)-C(2A)	103.3 (4)	C(3A)-C(4A)-C(5A)	104.6 (4)
N(1A)-C(5A)-C(6A)	109.7 (3)	N(1A)-C(5A)-C(4A)	103.6 (3)
C(6A)-C(5A)-C(4A)	113.4 (4)	O(1A)-C(6A)-C(5A)	108.3 (3)
N(2A)-C(8A)-C(10A)	108.6 (4)	N(2A)-C(8A)-C(9A)	109.8 (4)
C(10A)-C(8A)-C(9A)	110.1 (5)	N(3A)-C(11A)-C(13A)	111.5 (4)
N(3A)-C(11A)-C(12A)	109.3 (4)	C(13A)-C(11A)-C(12A)	111.5 (4)
C(6B)-O(1B)-C(7B)	112.6 (4)	C(1B)-N(1B)-C(2B)	121.3 (4)
C(1B)-N(1B)-C(5B)	118.8 (4)	C(2B)-N(1B)-C(5B)	110.6 (3)
C(1B)-N(2B)-C(8B)	120.4 (4)	C(1B)-N(3B)-C(11B)	119.8 (3)
N(2B)-C(1B)-N(3B)	129.2 (4)	N(2B)-C(1B)-N(1B)	118.7 (4)
N(3B)-C(1B)-N(1B)	112.2 (4)	N(1B)-C(2B)-C(3B)	105.2 (4)
C(2B)-C(3B)-C(4B)	103.4 (4)	C(5B)-C(4B)-C(3B)	102.6 (4)
N(1B)-C(5B)-C(6B)	110.8 (3)	N(1B)-C(5B)-C(4B)	103.1 (4)
C(6B)-C(5B)-C(4B)	114.0 (4)	O(1B)-C(6B)-C(5B)	108.6 (3)
N(2B)-C(8B)-C(10B)	111.2 (4)	N(2B)-C(8B)-C(9B)	108.0 (5)
C(10B)-C(8B)-C(9B)	110.7 (5)	N(3B)-C(11B)-C(13B)	111.5 (4)
N(3B)-C(11B)-C(12B)	110.4 (4)	C(13B)-C(11B)-C(12B)	110.6 (4)

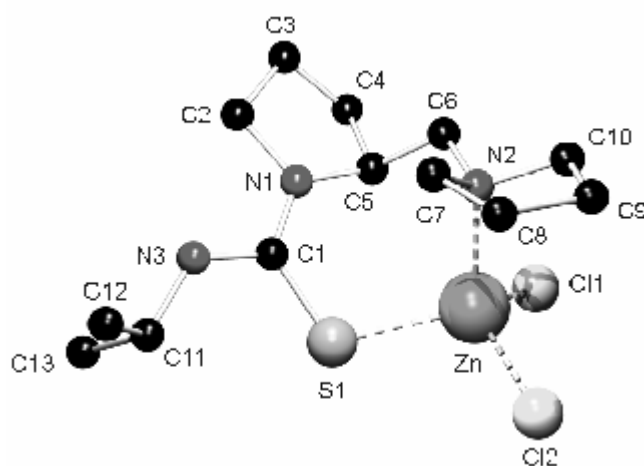
Verbindung	32a-(HCl)₂	(fo2094)
Summenformel	C ₁₈ H ₃₇ Cl ₂ N ₅	
Molekulargewicht (berechnet) [g/mol]	394,43	
Zellparameter		
a [Å]	6,1469(3)	
b [Å]	16,3789(9)	
c [Å]	11,0017(4)	
α [°]	90,00	
β [°]	99,701(3)	
γ [°]	90,00	
Volumen der Elementarzelle V [Å ³]	1091,81(9)	
Temperatur [K]	183	
Anzahl der Formeleinheiten	2	
Dichte (berechnet) [g/cm ³]	1,200	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁ Nr. 7	
Kristallgröße [mm ³]	0,03 × 0,03 × 0,02	
Kristallfarbe	farblos	
Absorptionskoeffizient [cm ⁻¹]	3,08	
Messbereich	2,25° ≤ Θ ≤ 27,48°	
Anzahl aller gemessenen Reflexe	6552	
Anzahl symmetrieunabhängiger Reflexe	4620	
Anzahl der Reflexe mit F ₀ > 4σ(F ₀)	3858	
Anzahl der verfeinerten Parameter	239	
GOOF	1,006	
R _{1obs}	0,0430	
wR _{2obs}	0,0878	
Flack-Parameter	-0,06(5)	
Differenzelektronendichte (min/max) [e Å ⁻³]	0,234/-0,237 (largest difference peak and hole)	



Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für fo2094

N(1)-C(1)	1.349(3)	N(1)-C(2)	1.479(3)
N(1)-C(5)	1.484(3)	N(2)-C(6)	1.492(3)
N(2)-C(10)	1.504(3)	N(2)-C(7)	1.505(3)
N(3)-C(1)	1.336(3)	N(3)-C(11)	1.485(3)
N(4)-C(1)	1.335(3)	N(4)-C(14)	1.478(3)
C(2)-C(3)	1.510(4)	C(3)-C(4)	1.529(4)
C(4)-C(5)	1.543(3)	C(5)-C(6)	1.525(3)
C(7)-C(8)	1.510(4)	C(8)-C(9)	1.516(5)
C(9)-C(10)	1.500(4)	C(11)-C(13)	1.524(4)
C(11)-C(12)	1.531(4)	C(14)-C(15)	1.514(4)
C(14)-C(16)	1.517(4)	C(2A)-N(1A)	1.133(4)
C(2A)-C(1A)	1.452(4)		
C(1)-N(1)-C(2)	123.4(2)	C(1)-N(1)-C(5)	124.2(2)
C(2)-N(1)-C(5)	109.97(19)	C(6)-N(2)-C(10)	114.8(2)
C(6)-N(2)-C(7)	112.6(2)	C(10)-N(2)-C(7)	104.0(2)
C(1)-N(3)-C(11)	124.8(2)	C(1)-N(4)-C(14)	124.0(2)
N(4)-C(1)-N(3)	120.3(2)	N(4)-C(1)-N(1)	120.2(2)
N(3)-C(1)-N(1)	119.4(2)	N(1)-C(2)-C(3)	102.6(2)
C(2)-C(3)-C(4)	102.7(2)	C(3)-C(4)-C(5)	105.3(2)
N(1)-C(5)-C(6)	107.16(19)	N(1)-C(5)-C(4)	103.8(2)
C(6)-C(5)-C(4)	113.59(19)	N(2)-C(6)-C(5)	112.5(2)
N(2)-C(7)-C(8)	103.9(2)	C(7)-C(8)-C(9)	105.6(2)
C(10)-C(9)-C(8)	107.3(3)	N(2)-C(10)-C(9)	104.9(2)
N(3)-C(11)-C(13)	109.1(2)	N(3)-C(11)-C(12)	109.2(2)
C(13)-C(11)-C(12)	112.5(2)	N(4)-C(14)-C(15)	111.5(2)
N(4)-C(14)-C(16)	108.6(2)	C(15)-C(14)-C(16)	111.2(2)
N(1A)-C(2A)-C(1A)	178.1(4)		

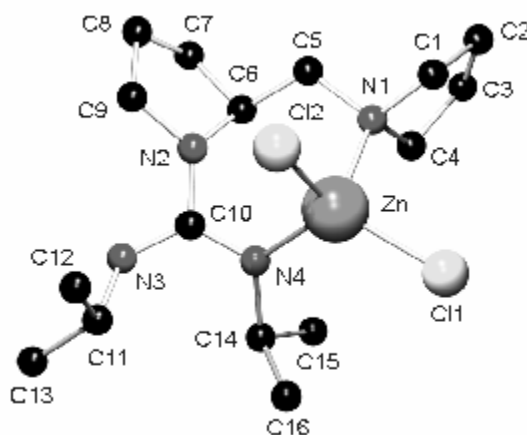
Verbindung	21a-(ZnCl₂)	(fo2104)
Summenformel	C ₁₃ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ SZn	
Molekulargewicht (berechnet) [g/mol]	391,69	
Zellparameter		
a [Å]	8,1965(2)	
b [Å]	9,1006(3)	
c [Å]	23,5324(5)	
α [°]	90,00	
β [°]	90,00	
γ [°]	90,00	
Volumen der Elementarzelle V [Å ³]	1755,35(8)	
Temperatur [K]	183	
Anzahl der Formeleinheiten	4	
Dichte (berechnet) [g/cm ³]	1,482	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	P2 ₁ P2 ₁ P2 ₁ Nr. 19	
Kristallgröße [mm ³]	0,03 × 0,03 × 0,03	
Kristallfarbe	farblos	
Absorptionskoeffizient [cm ⁻¹]	18,17	
Messbereich	2,83° ≤ Θ ≤ 27,49°	
Anzahl aller gemessenen Reflexe	12370	
Anzahl symmetrieunabhängiger Reflexe	4021	
Anzahl der Reflexe mit F ₀ ≥ 4σ(F ₀)	3135	
Anzahl der verfeinerten Parameter	185	
GOOF	0,981	
R _{1obs}	0,0337	
wR _{2obs}	0,0650	
Flack-Parameter	0,007(12)	
Differenzelektronendichte (min/max) [e Å ⁻³]	0,372/-0,495 (largest difference peak and hole)	



Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für fo2104

Zn-N(2)	2.066(2)	Zn-Cl(2)	2.2435(9)
Zn-Cl(1)	2.2490(8)	Zn-S	2.3539(9)
S-C(1)	1.722(3)	N(1)-C(1)	1.343(4)
N(1)-C(5)	1.471(4)	N(1)-C(2)	1.481(4)
N(2)-C(6)	1.480(4)	N(2)-C(7)	1.493(4)
N(2)-C(10)	1.503(4)	N(3)-C(1)	1.334(4)
N(3)-C(11)	1.474(4)	C(2)-C(3)	1.524(5)
C(3)-C(4)	1.523(5)	C(4)-C(5)	1.530(4)
C(5)-C(6)	1.526(4)	C(7)-C(8)	1.525(5)
C(8)-C(9)	1.542(5)	C(9)-C(10)	1.520(5)
C(11)-C(13)	1.499(6)	C(11)-C(12)	1.497(5)
N(2)-Zn-Cl(2)	119.44(7)	N(2)-Zn-Cl(1)	100.89(7)
Cl(2)-Zn-Cl(1)	110.43(3)	N(2)-Zn-S	102.81(8)
Cl(2)-Zn-S	103.22(3)	Cl(1)-Zn-S	121.85(3)
C(1)-S-Zn	110.94(10)	C(1)-N(1)-C(5)	124.3(2)
C(1)-N(1)-C(2)	121.3(3)	C(5)-N(1)-C(2)	111.6(2)
C(6)-N(2)-C(7)	114.4(3)	C(6)-N(2)-C(10)	109.4(2)
C(7)-N(2)-C(10)	102.1(2)	C(6)-N(2)-Zn	106.78(18)
C(7)-N(2)-Zn	113.44(18)	C(10)-N(2)-Zn	110.7(2)
C(1)-N(3)-C(11)	127.0(3)	N(3)-C(1)-N(1)	116.5(3)
N(3)-C(1)-S	119.1(2)	N(1)-C(1)-S	124.4(2)
N(1)-C(2)-C(3)	104.7(3)	C(4)-C(3)-C(2)	103.9(3)
C(5)-C(4)-C(3)	104.6(3)	N(1)-C(5)-C(4)	102.7(3)
N(1)-C(5)-C(6)	114.2(2)	C(4)-C(5)-C(6)	110.0(3)
N(2)-C(6)-C(5)	116.5(2)	N(2)-C(7)-C(8)	103.4(3)
C(7)-C(8)-C(9)	105.1(3)	C(10)-C(9)-C(8)	104.7(3)
N(2)-C(10)-C(9)	105.3(3)	N(3)-C(11)-C(13)	107.9(3)
N(3)-C(11)-C(12)	110.7(3)	C(13)-C(11)-C(12)	111.5(3)

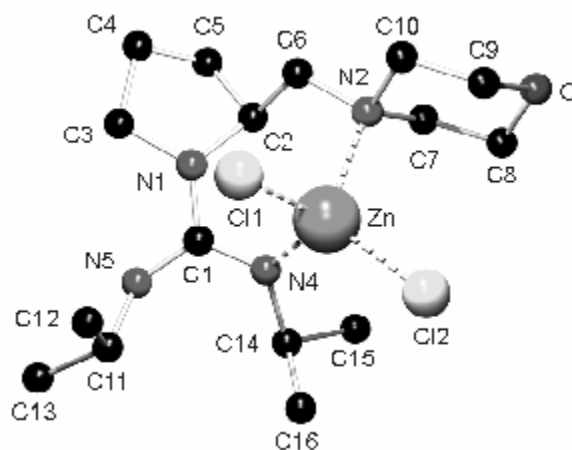
Verbindung	32a-(ZnCl₂)	CCDC 238416	(fo2083)
Summenformel	C ₁₆ H ₃₂ Cl ₂ N ₄ Zn		
Molekulargewicht (berechnet) [g/mol]	416,73		
Zellparameter			
a [Å]	8,8741(2)		
b [Å]	13,0475(4)		
c [Å]	9,2741(3)		
α [°]	90,00		
β [°]	90,00		
γ [°]	90,00		
Volumen der Elementarzelle V [Å ³]	1030,95(5)		
Temperatur [K]	183		
Anzahl der Formeleinheiten	2		
Dichte (berechnet) [g/cm ³]	1,342		
Kristallsystem	monoklin	Nr. 7	
Raumgruppe	P2 ₁		
Kristallgröße [mm ³]	0,03 × 0,03 × 0,02		
Kristallfarbe	farblos		
Absorptionskoeffizient [cm ⁻¹]	14,55		
Messbereich	2,29° ≤ Θ ≤ 27,62°		
Anzahl aller gemessenen Reflexe	6293		
Anzahl symmetrieunabhängiger Reflexe	4044		
Anzahl der Reflexe mit F ₀ ≥ 4σ(F ₀)	3491		
Anzahl der verfeinerten Parameter	212		
GOOF	1,010		
R _{1obs}	0,037		
wR _{2obs}	0,075		
Flack-Parameter	0,003(12)		
Differenzelektronendichte (min/max) [e Å ⁻³]	0,326/-0,380 (largest difference peak and hole)		



Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für fo2083

Zn-N(4)	1.990(3) $^\circ$	Zn-N(1)	2.080(3) $^\circ$
Zn-Cl(1)	2.2433(10)	Zn-Cl(2)	2.2779(8)
N(1)-C(4)	1.494(4)	N(1)-C(5)	1.485(5)
N(1)-C(1)	1.498(5)	N(2)-C(10)	1.378(4) \times
N(2)-C(9)	1.465(4)	N(2)-C(6)	1.472(4)
N(3)-C(10)	1.346(4) \times	N(3)-C(11)	1.476(5)
N(4)-C(10)	1.320(4) $^\circ$	N(4)-C(14)	1.480(4)
C(1)-C(2)	1.525(6)	C(2)-C(3)	1.503(7)
C(3)-C(4)	1.499(6)	C(5)-C(6)	1.520(5)
C(6)-C(7)	1.529(5)	C(7)-C(8)	1.502(6)
C(8)-C(9)	1.513(6)	C(11)-C(12)	1.498(6)
C(11)-C(13)	1.506(6)	C(14)-C(16)	1.500(7)
C(14)-C(15)	1.529(6)		
N(4)-Zn-N(1)	\backslash 106.61(12)	N(4)-Zn-Cl(1)	120.00(8)
N(1)-Zn-Cl(1)	104.55(9)	N(4)-Zn-Cl(2)	108.35(8)
N(1)-Zn-Cl(2)	103.66(8)	Cl(1)-Zn-Cl(2)	\backslash 112.20(4)
C(4)-N(1)-C(5)	111.1(3)	C(4)-N(1)-C(1)	102.2(3)
C(5)-N(1)-C(1)	110.0(3)	C(4)-N(1)-Zn	113.2(2)
C(5)-N(1)-Zn	110.5(2)	C(1)-N(1)-Zn	109.6(2)
C(10)-N(2)-C(6)	123.7(3)	C(10)-N(2)-C(6)	123.3(3)
C(9)-N(2)-C(6)	111.2(3)	C(10)-N(3)-C(11)	123.5(3)
C(10)-N(4)-C(14)	120.1(3)	C(10)-N(4)-Zn	113.7(2)
C(14)-N(4)-Zn	125.1(2)	N(1)-C(1)-C(2)	106.2(3)
C(3)-C(2)-C(1)	105.9(3)	C(4)-C(3)-C(2)	105.8(3)
N(1)-C(4)-C(3)	107.4(3)	N(1)-C(5)-C(6)	115.9(3)
N(2)-C(6)-C(5)	114.8(3)	N(2)-C(6)-C(7)	101.0(3)
C(5)-C(6)-C(7)	110.9(3)	C(8)-C(7)-C(6)	104.4(3)
C(7)-C(8)-C(9)	106.7(4)	N(2)-C(9)-C(8)	104.2(3)
N(4)-C(10)-N(3)	\backslash 124.8(3)	N(4)-C(10)-N(2)	\backslash 117.5(3)
N(3)-C(10)-N(2)	\backslash 117.7(3)	N(3)-C(11)-C(12)	110.2(4)
N(3)-C(11)-C(13)	108.3(4)	C(12)-C(11)-C(13)	112.4(5)
N(4)-C(14)-C(16)	113.1(3)	N(4)-C(14)-C(15)	105.8(3)
C(16)-C(14)-C(15)	111.7(4)		

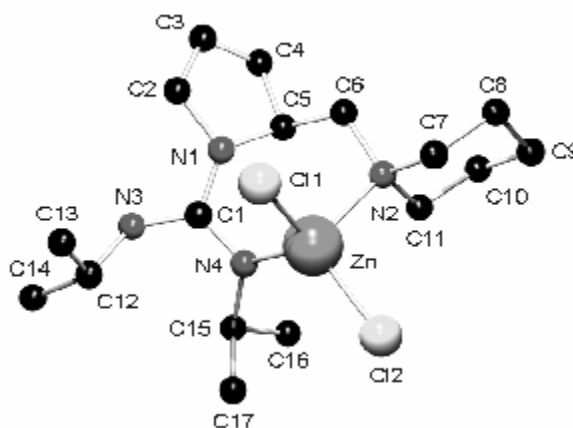
Verbindung	32a-(ZnCl₂)	CCDC 238417	(fo2099)
Summenformel	C ₁₆ H ₃₁ Cl ₂ N ₄ Ozn		
Molekulargewicht (berechnet) [g/mol]	431,72		
Zellparameter			
a [Å]	9,1221(3)		
b [Å]	13,2793(4)		
c [Å]	16,6507(8)		
α [°]	90,00		
β [°]	90,00		
γ [°]	90,00		
Volumen der Elementarzelle V [Å ³]	2016,9(1)		
Temperatur [K]	183		
Anzahl der Formeleinheiten	4		
Dichte (berechnet) [g/cm ³]	1,422		
Kristallsystem	orthorhombisch		
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ Nr. 19		
Kristallgröße [mm ³]	0,03 × 0,03 × 0,02		
Kristallfarbe	farblos		
Absorptionskoeffizient [cm ⁻¹]	14,93		
Messbereich	2,55° ≤ Θ ≤ 27,48°		
Anzahl aller gemessenen Reflexe	10640		
Anzahl symmetrieunabhängiger Reflexe	4539		
Anzahl der Reflexe mit F ₀ ≥ 4σ(F ₀)	3833		
Anzahl der verfeinerten Parameter	221		
GOOF	0,999		
R _{1obs}	0,042		
wR _{2obs}	0,095		
Flack-Parameter	-0,011(15)		
Differenzelektronendichte (min/max) [e Å ⁻³]	0,626/-0,515 (largest difference peak and hole)		



Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für fo2099

Zn-N(4)	1.999 (3)	Zn-N(2)	2.116 (3)
Zn-Cl(2)	2.2543 (10)	Zn-Cl(1)	2.2810 (9) \searrow
O-C(8)	1.445 (6)	O-C(9)	1.445 (6)
N(1)-C(2)	1.474 (5)	N(1)-C(5)	1.543 (5)
N(1)-C(6)	1.539 (6)	N(2)-C(7)	1.484 (5)
N(2)-C(6)	1.489 (5)	N(2)-C(10)	1.497 (5)
N(3)-C(1)	1.359 (5)	N(3)-C(11)	1.474 (5)
N(4)-C(1)	1.329 (4)	N(4)-C(14)	1.482 (5)
C(1)-C(2)	1.352 (5)	C(2)-C(3)	1.469 (5)
C(3)-C(4)	1.530 (6)	C(4)-C(5)	1.536 (6)
C(7)-C(8)	1.515 (6)	C(9)-C(10)	1.502 (6)
C(11)-C(12)	1.516 (6)	C(11)-C(13)	1.519 (6)
C(14)-C(15)	1.515 (5)	C(14)-C(16)	1.530 (5)
N(4)-Zn-N(2)	108.53 (12)	N(4)-Zn-Cl(2)	116.34 (9)
N(2)-Zn-Cl(2)	112.77 (9)	N(4)-Zn-Cl(1)	107.89 (10)
N(2)-Zn-Cl(1)	100.48 (9)	Cl(2)-Zn-Cl(1)	109.55 (4)
C(8)-O-C(9)	108.7 (3)	C(2)-N(1)-C(5)	100.5 (3)
C(2)-N(1)-C(6)	113.6 (3)	C(5)-N(1)-C(6)	108.5 (3)
C(7)-N(2)-C(6)	109.2 (3)	C(7)-N(2)-C(10)	108.1 (3)
C(6)-N(2)-C(10)	105.7 (3)	C(7)-N(2)-Zn	115.3 (3)
C(6)-N(2)-Zn	105.7 (2)	C(10)-N(2)-Zn	112.3 (2)
C(1)-N(3)-C(11)	123.7 (3)	C(1)-N(4)-C(14)	118.5 (3)
C(1)-N(4)-Zn	117.1 (2)	C(14)-N(4)-Zn	123.8 (2)
N(4)-C(1)-C(2)	118.9 (3)	N(4)-C(1)-N(3)	123.5 (3)
C(2)-C(1)-N(3)	117.6 (3)	C(1)-C(2)-C(3)	124.2 (3)
C(1)-C(2)-N(1)	122.3 (3)	C(3)-C(2)-N(1)	112.0 (3)
C(2)-C(3)-C(4)	104.7 (3)	C(3)-C(4)-C(5)	102.6 (3)
C(4)-C(5)-N(1)	103.0 (3)	N(2)-C(6)-N(1)	116.3 (3)
N(2)-C(7)-C(8)	111.9 (3)	O-C(8)-C(7)	111.8 (4)
O-C(9)-C(10)	111.8 (4)	N(2)-C(10)-C(9)	112.1 (3)
N(3)-C(11)-C(12)	110.7 (3)	N(3)-C(11)-C(13)	108.5 (3)
C(12)-C(11)-C(13)	110.4 (3)	N(4)-C(14)-C(15)	107.7 (3)
N(4)-C(14)-C(16)	112.7 (3)	C(15)-C(14)-C(16)	110.5 (3)

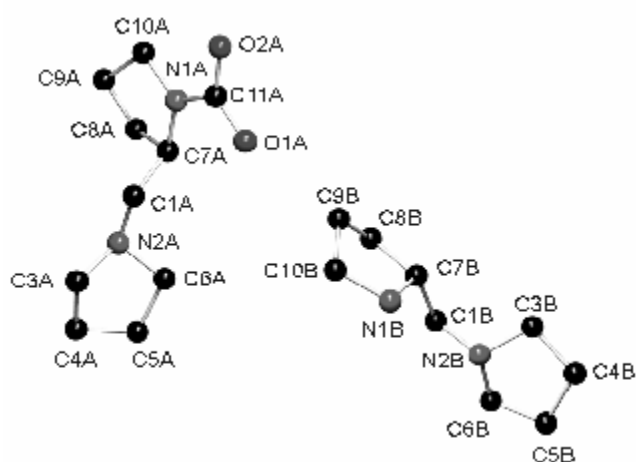
Verbindung	32a-(ZnCl₂)	CCDC 238418	(fo2103)
Summenformel	C ₁₇ H ₃₄ Cl ₂ N ₄ Zn		
Molekulargewicht (berechnet) [g/mol]	430,75		
Zellparameter			
a [Å]	9,2851(5)		
b [Å]	12,9826(4)		
c [Å]	17,5008(7)		
α [°]	90,00		
β [°]	90,00		
γ [°]	90,00		
Volumen der Elementarzelle V [Å ³]	2109,(6)		
Temperatur [K]	183		
Anzahl der Formeleinheiten	4		
Dichte (berechnet) [g/cm ³]	1,356		
Kristallsystem	orthorhombisch		
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁		
Kristallgröße [mm ³]	0,03 × 0,03 × 0,03		
Kristallfarbe	farblos		
Absorptionskoeffizient [cm ⁻¹]	14,24		
Messbereich	1,95° ≤ Θ ≤ 27,48°		
Anzahl aller gemessenen Reflexe	12334		
Anzahl symmetrieunabhängiger Reflexe	4813		
Anzahl der Reflexe mit F ₀ ² ≥ 2σ(F ₀ ²)	3462		
Anzahl der verfeinerten Parameter	221		
GOOF	0,992		
R _{1obs}	0,042		
wR _{2obs}	0,077		
Flack-Parameter	-0,001(16)		
Differenzelektronendichte (min/max) [e Å ⁻³]	0,335/-0,397 (largest difference peak and hole)		



Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für fo2103

Zn-N(4)	1.980(2)	Zn-N(2)	2.090(3)
Zn-Cl(2)	2.2422(9)	Zn-Cl(1)	2.2768(10)
N(1)-C(1)	1.366(4)	N(1)-C(2)	1.470(5)
N(1)-C(5)	1.478(5)	N(2)-C(6)	1.494(4)
N(2)-C(7)	1.495(4)	N(2)-C(11)	1.495(5)
N(3)-C(1)	1.359(5)	N(3)-C(12)	1.463(5)
N(4)-C(1)	1.320(4)	N(4)-C(15)	1.483(4)
C(2)-C(3)	1.468(6)	C(3)-C(4)	1.445(7)
C(4)-C(5)	1.545(5)	C(5)-C(6)	1.531(5)
C(7)-C(8)	1.524(5)	C(8)-C(9)	1.533(6)
C(9)-C(10)	1.524(5)	C(10)-C(11)	1.516(5)
C(12)-C(14)	1.499(5)	C(12)-C(13)	1.513(6)
C(15)-C(17)	1.520(5)	C(15)-C(16)	1.528(6)
N(4)-Zn-N(2)	107.18(11)	N(4)-Zn-Cl(2)	119.17(8)
N(2)-Zn-Cl(2)	105.40(8)	N(4)-Zn-Cl(1)	108.38(9)
N(2)-Zn-Cl(1)	102.96(8)	Cl(2)-Zn-Cl(1)	112.34(4)
C(1)-N(1)-C(2)	124.5(4)	C(1)-N(1)-C(5)	122.6(3)
C(2)-N(1)-C(5)	110.5(3)	C(6)-N(2)-C(7)	110.3(3)
C(6)-N(2)-C(11)	112.0(3)	C(7)-N(2)-C(11)	108.9(3)
C(6)-N(2)-Zn	109.9(2)	C(7)-N(2)-Zn	106.1(2)
C(11)-N(2)-Zn	109.42(19)	C(1)-N(3)-C(12)	123.9(3)
C(1)-N(4)-C(15)	118.9(3)	C(1)-N(4)-Zn	113.4(2)
C(15)-N(4)-Zn	126.6(2)	N(4)-C(1)-N(3)	124.1(3)
N(4)-C(1)-N(1)	117.6(3)	N(3)-C(1)-N(1)	118.3(3)
N(1)-C(2)-C(3)	104.0(4)	C(4)-C(3)-C(2)	110.8(4)
C(3)-C(4)-C(5)	106.2(4)	N(1)-C(5)-C(6)	114.9(3)
N(1)-C(5)-C(4)	101.4(3)	C(6)-C(5)-C(4)	109.2(3)
N(2)-C(6)-C(5)	115.5(3)	N(2)-C(7)-C(8)	114.5(3)
C(7)-C(8)-C(9)	110.4(3)	C(10)-C(9)-C(8)	109.5(3)
C(11)-C(10)-C(9)	110.5(3)	N(2)-C(11)-C(10)	115.2(3)
N(3)-C(12)-C(14)	109.4(3)	N(3)-C(12)-C(13)	110.0(3)
C(14)-C(12)-C(13)	112.7(4)	N(4)-C(15)-C(17)	112.5(3)
N(4)-C(15)-C(16)	107.3(3)	C(17)-C(15)-C(16)	110.3(4)

Verbindung	14	(fo1688)
Summenformel	$C_{21}H_{36}N_2O_2$	
Molekulargewicht (berechnet) [g/mol]	348,52	
Zellparameter		
a [Å]	9,1142(7)	
b [Å]	9,1927(7)	
c [Å]	12,0777(9)	
α [°]	90,00	
β [°]	99,641(5)	
γ [°]	90,00	
Volumen der Elementarzelle V [Å ³]	996,54(13)	
Temperatur [K]	183	
Anzahl der Formeleinheiten	2	
Dichte (berechnet) [g/cm ³]	1,161	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁ Nr. 7	
Kristallgröße [mm ³]	0,10 × 0,08 × 0,06	
Kristallfarbe	farblos	
Absorptionskoeffizient [cm ⁻¹]	0,74	
Messbereich	1,71° ≤ Θ ≤ 27,46°	
Anzahl aller gemessenen Reflexe	4411	
Anzahl symmetrieunabhängiger Reflexe	4411	
Anzahl der Reflexe mit $F_0 \geq 4\sigma(F_0)$	2545	
Anzahl der verfeinerten Parameter	367	
GOOF	0,955	
R1 _{obs}	0,0641	
wR2 _{obs}	0,1436	
Flack-Parameter	1(2)	
Differenzelektronendichte (min/max) [e Å ⁻³]	0,310/-0,234 (largest difference peak and hole)	



Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für fo1688

O(1A)-C(11A)	1.275(5)	N(1A)-C(11A)	1.370(5)
N(1A)-C(10A)	1.454(5)	N(1A)-C(7A)	1.461(5)
C(1A)-C(2A)	1.459(5)	C(1A)-C(7A)	1.529(5)
O(2A)-C(11A)	1.266(5)	C(2A)-C(6A)	1.455(5)
C(2A)-C(3A)	1.466(5)	C(3A)-C(4A)	1.520(6)
C(4A)-C(5A)	1.537(6)	C(5A)-C(6A)	1.516(6)
C(7A)-C(8A)	1.532(5)	C(8A)-C(9A)	1.524(6)
C(9A)-C(10A)	1.516(6)	N(1B)-C(7B)	1.506(4)
N(1B)-C(10B)	1.507(5)	C(1B)-C(2B)	1.446(5)
C(1B)-C(7B)	1.524(6)	C(2B)-C(3B)	1.459(5)
C(2B)-C(6B)	1.460(5)	C(3B)-C(4B)	1.517(6)
C(4B)-C(5B)	1.534(6)	C(5B)-C(6B)	1.510(6)
C(7B)-C(8B)	1.527(6)	C(8B)-C(9B)	1.506(7)
C(9B)-C(10B)	1.494(6)		
C(11A)-N(1A)-C(10A)	129.1(3)	C(11A)-N(1A)-C(7A)	123.9(3)
C(10A)-N(1A)-C(7A)	112.8(3)	C(2A)-C(1A)-C(7A)	113.6(3)
C(6A)-C(2A)-C(1A)	113.9(3)	C(6A)-C(2A)-C(3A)	103.6(3)
C(1A)-C(2A)-C(3A)	114.6(3)	C(2A)-C(3A)-C(4A)	104.8(3)
C(3A)-C(4A)-C(5A)	105.4(3)	C(6A)-C(5A)-C(4A)	102.6(3)
C(2A)-C(6A)-C(5A)	103.2(3)	N(1A)-C(7A)-C(1A)	111.1(3)
N(1A)-C(7A)-C(8A)	102.8(3)	C(1A)-C(7A)-C(8A)	111.9(3)
C(9A)-C(8A)-C(7A)	103.9(3)	C(10A)-C(9A)-C(8A)	103.3(3)
N(1A)-C(10A)-C(9A)	104.0(3)	O(2A)-C(11A)-O(1A)	125.7(3)
O(2A)-C(11A)-N(1A)	117.7(3)	O(1A)-C(11A)-N(1A)	116.6(3)
C(7B)-N(1B)-C(10B)	107.9(3)	C(2B)-C(1B)-C(7B)	113.0(3)
C(1B)-C(2B)-C(3B)	114.3(3)	C(1B)-C(2B)-C(6B)	112.9(3)
C(3B)-C(2B)-C(6B)	104.3(3)	C(2B)-C(3B)-C(4B)	104.0(3)
C(3B)-C(4B)-C(5B)	105.6(3)	C(6B)-C(5B)-C(4B)	104.0(3)
C(2B)-C(6B)-C(5B)	105.1(3)	N(1B)-C(7B)-C(1B)	111.0(3)
N(1B)-C(7B)-C(8B)	104.4(3)	C(1B)-C(7B)-C(8B)	114.5(3)
C(9B)-C(8B)-C(7B)	103.5(3)	C(10B)-C(9B)-C(8B)	103.9(4)
C(9B)-C(10B)-N(1B)	104.8(3)		

Publikationen und Tagungsbeiträge

Publikationen und Tagungsbeiträge die im Rahmen der wissenschaftlichen Tätigkeit an der Friedrich Schiller Universität entstanden sind:

- 1) D. Hampe, U. Köhn, M. Walther, K. Wermann, H. Görls, E. Anders, *Vortrag und Posterpräsentation*, Experimentelle und MO-theoretische Untersuchungen hetero-cumulen-erkennender Metallkomplexe aus der Zink- und Lithiumreihe, Tagung des SFB 436, „Metallvermittelte Reaktionen nach dem Vorbild der Natur“, Thalbürgel, April **2001**.
- 2) U. Köhn, E. Anders, Synthesis of chiral lithium carbamates from (S)-2-(N,N-dialkylaminomethyl)pyrrolidines and (S)-methoxymethylpyrrolidine, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9585-9589.
- 3) S. O. N. Lill, U. Köhn, E. Anders, *Posterpräsentation*, Theoretical Investigations of Enantioselective CO₂ Transfer from Chiral Lithium Carbamates to Prochiral Ketones, International SFB 436 Congress "Metal mediated reactions modelled after nature", Jena, September **2002**.
- 4) U. Köhn, W. Günther, H. Görls, E. Anders, Preparation of chiral thioureas, ureas and guanidines from (S)-2-(N,N-dialkylaminomethyl)pyrrolidines, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1419-1426.
- 5) S. O. N. Lill, U. Köhn, E. Anders, Carbon dioxide fixation by lithium amides: DFT studies on the reaction mechanism of the formation of lithium carbamates, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2868-2880.
- 6) D. Hampe, U. Köhn, H. Görls, E. Anders, *Posterpräsentation*, Metal Mediated Reactions Modelled after Nature (Project A4), MicroCongress "Electron Transfer Processes in Supramolecular Metal Complexes, Jena, **2004**.
- 7) U. Köhn, M. Schulz, H. Görls, E. Anders, Novel neutral zinc(II) and molybdenum(0) complexes with chiral guanidine ligands: synthesis, characterization and application in Henry reaction, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2125-2131.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Oktober 2000 bis September 2005 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. E. Anders am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Friedrich-Schiller-Universität Jena angefertigt.

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. E. Anders für die interessante Themenstellung, die anregenden Diskussionen und die vielen gewährten Freiheiten in der Entwicklung meiner Arbeit bedanken. Herrn Prof. Dr. R. Beckert danke ich für die Anfertigung des Zweitgutachtens.

Mein besonderer Dank gilt Frau A. Schramm für ihre wertvollen präparativen Zuarbeiten.

Dr. S. Nilsson-Lill danke ich für die durchgeführten Berechnungen zur mechanistischen Aufklärung der CO₂-Fixierung und seine Ratschläge zur Durchführung und Auswertung von quantenchemischen Rechnungen.

Ferner möchte ich allen Mitarbeitern des Instituts danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beitragen haben, dabei seien besonders erwähnt:

- Herrn Dr. W. Günther, Herr Dr. M. Friedrich, Frau B. Friedrich und Frau G. Sentis für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren. Herrn Dr. W. Günther möchte ich weiterhin für seine Ratschläge und Anregungen danken.
- Herrn Dr. H. Görls für die Anfertigung der Kristallstrukturanalysen
- Herrn Dr. W. Poppitz und seinen Mitarbeiterinnen für die Erstellung der Massenspektren
- Frau E. Arnold für die HPLC-Messungen
- Herrn S. Schenk für seine Unterstützung in quantenchemischen Fragen
- Frau S. Kaiser für ihre ständige Hilfsbereitschaft
- Frau D. Hampe für die schöne Zusammenarbeit v.a. während der stundenlangen Praktikumsaufsichten
- den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Anders für die angenehme Arbeitsatmosphäre
- Herrn U. Hempel für die Herstellung von ungewöhnlichen Glasgeräte
- Herrn Dr. R. Gorges und Frau B. Dressler für das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Meinen Eltern danke ich für den stets gewährten Rückhalt und meiner Freundin Sandra für ihre stetige Unterstützung und große Geduld.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name:	Uwe Köhn
Geburtsdatum:	22.08.1971
Geburtsort:	Bopfingen
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Schulbildung:

August 1978 – Juni 1982	Grundschule Bopfingen
August 1982 – Februar 1983	Hauptschule Bopfingen
Februar 1983 – Juni 1988	Realschule Bopfingen
August 1988 – Juni 1991	Haushalts- und Ernährungswissenschaftliches Gymnasium Aalen
	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst:

Juli 1991 – September 1992

Hochschulausbildung

Oktober 1992 – August 1997	Studium an der Fachhochschule Aalen Abschluss: Dipl. Ing. _(FH) Fachrichtung Chemie
Oktober 1997 – August 2000	Studium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Abschluss: Diplom-Chemiker
seit Oktober 2000	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Februar 2001	zweiwöchiger Forschungsaufenthalt an der Universität Göteborg bei Prof. Dr. P. Ahlberg

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Jena, den 13.04.2005

Uwe Köhn