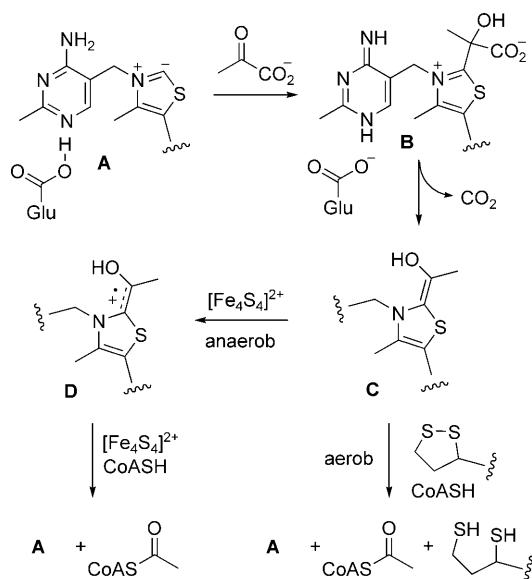


Biomimetische Carben-katalysierte Oxidation von Aldehyden mit TEMPO**

Joyram Guin, Suman De Sarkar, Stefan Grimme und Armido Studer*

Pyruvat-Ferrodoxin-Oxidoreduktase (PFOR) katalysiert die oxidative Decarboxylierung von Pyruvat zu Acetyl-CoA und gehört der Familie der Oxidoreduktasen von 2-Ketosäuren an.^[1] Als zusätzlichen Cofaktor neben Coenzym A (CoA) verwendet dieses Enzym Thiaminpyrophosphat (TPP). Die anaerobe Decarboxylierung ist ein reversibler Prozess, in dem zwei Elektronen über $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ -Cluster auf Ferredoxin übertragen werden.^[1]

Die ersten Schritte der PFOR-katalysierten Decarboxylierung laufen analog der aeroben TPP-vermittelten Decarboxylierung von 2-Ketosäuren ab.^[2] Pyruvat reagiert dabei mit **A** unter Bildung von **B**, das unter Abspaltung von CO_2 **C** liefert (Schema 1). Transfer eines Elektrons auf einen $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ -

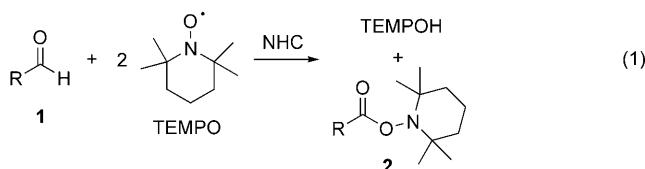


Schema 1. TPP-vermittelte enzymatische Umsetzung von Pyruvat zu CoASAc.

Cluster erzeugt Radikalkation **D**. Trotz intensiver Strukturanalysen an **D** (Röntgenbeugung und EPR-Spektroskopie) wird dieses Intermediat nach wie vor kontrovers diskutiert.^[3] Erneuter Elektronentransfer in Gegenwart von CoASH führt schließlich zu CoASAc.

Im Metabolismus aerober Organismen, die keine $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ -Cluster verwenden, reagiert das Intermediat **C** mit dem Dithiolanring einer Lipoylgruppe in einem formalen Zwei-Elektronen-Transferprozess zum entsprechenden Thioester. Ein weiteres Enzym katalysiert den Transfer der Acetylgruppe auf CoASH unter Bildung von CoASAc. Das dabei freigesetzte Dithiol wird schließlich mit einer Flavin-Adenin-Dinucleotid(FAD)-abhängigen Dihydrolipoyl-Dehydrogenase zum cyclischen Disulfid reoxidiert.^[2]

Es ist bekannt, dass Thiazolium-Carbene mit Aldehyden zu Intermediaten des Typs **C** reagieren. Diese umgepolten^[4] Nucleophile können mit aromatischen Aldehyden in einer Benzoin-Kondensation^[5] oder mit aktivierten Olefinen in einer Stetter-Reaktion weiterreagieren.^[6] In jüngster Zeit fand die Katalyse mit N-heterocyclischen Carbenen (NHCs) große Beachtung.^[7] Diese Studien beschäftigen sich jedoch nahezu ausschließlich mit ionischen Prozessen.^[8] Wir beabsichtigten, in einem zur Wirkungsweise des PFOR analogen Prozess Enamine des Typs **C** mit organischen Ein-Elektronen-Oxidationsmitteln (Ein-Elektronen-Transfer, SET) in einem biomimetischen, Übergangsmetall-freien organokatalytischen Ansatz zu den entsprechenden Estern zu oxidieren.^[9] Als Oxidationsmittel sollte dabei das 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-N-oxyl-Radikal (TEMPO) verwendet werden, das wir bereits in der Organometallkatalyse und in radikalischen Prozessen eingesetzt hatten.^[10] Dabei sollen die beiden TEMPO-Einheiten die Funktion der $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ -Cluster von PFOR übernehmen [Gl. (1)].^[11,12]



Erste Experimente führten wir in THF bei Raumtemperatur mit den drei Carbenvorstufen **3–5** durch.^[13] Die Carbene ließen sich leicht durch Zugabe von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) erzeugen. Als Testreaktion wählten wir die Oxidation von *trans*-Zimtaldehyd (**1a**) zum TEMPO-Ester **2a** (Tabelle 1).^[14]

Das aus **3** erzeugte Carben (10 Mol-%) katalysierte die Oxidation von **1a** glatt, und **2a** konnte in 87% Ausbeute

[*] Dr. J. Guin, S. De Sarkar, Prof. Dr. S. Grimm, Prof. Dr. A. Studer
NRW Graduate School of Chemistry
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-833-6523
E-Mail: studer@uni-muenster.de

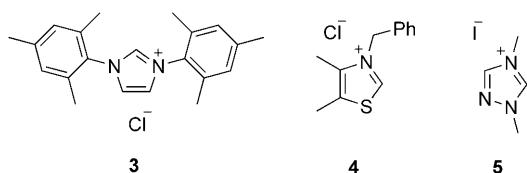
[**] A.S. dankt Novartis Pharma AG für großzügige finanzielle Unterstützung (Novartis Young Investigator Award). Wir danken der NRW Graduate School of Chemistry für die Unterstützung unserer Forschungsarbeiten (Stipendium für S.D.S.). TEMPO: 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-N-oxyl-Radikal.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200802735> zu finden.

Tabelle 1: NHC-katalysierte Oxidation verschiedener Aldehyde mit TEMPO (2 Äquiv.) und DBU in THF bei Raumtemperatur über 6–12 h.

Nr.	Katalysator (Mol-%)	Produkt	R	Ausb. [%]
1 ^[a]	3 (10)	2a	C ₆ H ₅ CH=CH	87
2 ^[a]	4 (10)	2a	C ₆ H ₅ CH=CH	86
3 ^[a]	5 (10)	2a	C ₆ H ₅ CH=CH	85
4 ^[a]	5 (5)	2a	C ₆ H ₅ CH=CH	91
5 ^[a]	5 (2)	2a	C ₆ H ₅ CH=CH	94
6 ^[a]	5 (1)	2a	C ₆ H ₅ CH=CH	92
7 ^[b]	5 (2)	2a	C ₆ H ₅ CH=CH	94
8 ^[b]	5 (2)	2b	C ₆ H ₅	95
9 ^[b]	5 (2)	2c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	92
10 ^[b]	5 (2)	2d	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	91
11 ^[b]	5 (2)	2e	4-BrC ₆ H ₄	93
12 ^[b]	5 (2)	2f	4-CH ₃ OC(O)C ₆ H ₄	96
13 ^[b]	5 (2)	2g	2-FC ₆ H ₄	91
14 ^[b]	5 (2)	2h	2-CF ₃ C ₆ H ₄	89
15 ^[b]	5 (2)	2i	3-ClC ₆ H ₄	98
16 ^[b]	5 (0.5)	2i	3-ClC ₆ H ₄	97
17 ^[b]	5 (2)	2j	β-Naphthyl	94
18 ^[b]	5 (2)	2k	2-Thienyl	98
19 ^[b]	5 (2)	2l	2-Pyridyl	94
20 ^[b]	5 (2)	2m	C ₆ H ₅ C(O)CO	54
21 ^[b]	5 (2)	2n	CH ₃ CH=CH	83
22 ^[b]	5 (2)	2o	4-(CH ₂ =CH)C ₆ H ₄	95
23 ^[b]	5 (2)	2p	4-(CH ₃ OCH=CH)C ₆ H ₄	87
24 ^[b]	5 (2)	2q	4-([1,3]dithiolan-2-yl)C ₆ H ₄	92
25 ^[b]	5 (2)	2r	4-([EtO] ₂ CH)C ₆ H ₄	89
26 ^[c]	5 (10)	2s	PhCH ₂ CH ₂	44
27 ^[c]	5 (14)	2s	PhCH ₂ CH ₂	51

[a] Mit 1–1.1 Äquiv. DBU. [b] Mit 3 Mol-% DBU. [c] Mit 10 Mol-% DBU.

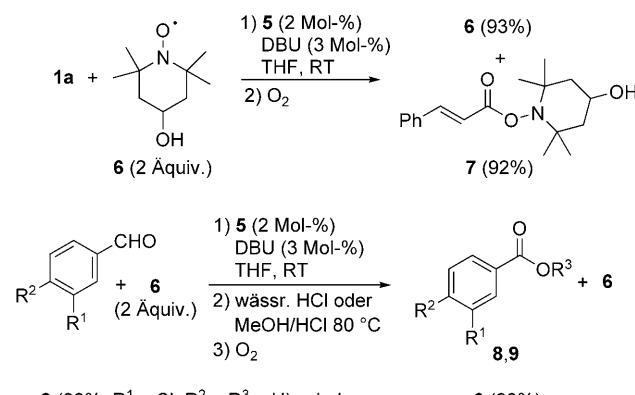


isoliert werden (Tabelle 1, Nr. 1). Die Struktur der Carbene scheint die Reaktion nur wenig zu beeinflussen, da ähnliche Ausbeuten mit den Carbenen resultierten, die sich aus **4** und **5** erzeugen lassen (Tabelle 1, Nr. 2, 3). Die nachfolgenden Studien führten wir mit der leicht zugänglichen Carbenvorstufe **5** durch. Verminderung der Katalysatorbeladung auf 5 oder 2 Mol-% führte sogar zu besseren Ergebnissen, und selbst mit 1 Mol-% wurde noch eine exzellente Ausbeute erzielt (Tabelle 1, Nr. 4–6). Ohne Katalysator **5** lief die Oxidation nicht ab. Wir stellten zudem fest, dass die Reaktion mit 3 Mol-% DBU durchgeführt werden kann; DBU wird somit nur zur Erzeugung des freien Carbens benötigt (Tabelle 1, Nr. 7).^[15]

Um die Anwendungsbreite zu dokumentieren, testeten wir weitere Aldehyde. Benzaldehyd (\rightarrow **2b**, 95%; Tabelle 1, Nr. 8) sowie elektronenreiche und elektronenarme *para*-substituierte Benzaldehyd-Derivate wurden in exzellenten Ausbeuten zu den entsprechenden TEMPO-Estern **2c–f** umgesetzt (91–96%; Tabelle 1, Nr. 9–12), und *ortho*-substituierte aromatische Aldehyde ließen sich ebenfalls in sehr guten Ausbeuten oxidieren (Tabelle 1, Nr. 13, 14). Eine exzellente

Ausbeute resultierte aus der Umsetzung mit *m*-Chlorbenzaldehyd (98%; Tabelle 1, Nr. 15); mit diesem reaktiven Aldehyd ließ sich die Katalysatorbeladung gar auf 0.5 Mol-% reduzieren (Tabelle 1, Nr. 16). β-Naphthaldehyd und heteroaromatische Aldehyde wie 2-Thiophencarboxaldehyd und 2-Pyridincarboxaldehyd konnten ebenfalls sauber zu den entsprechenden Estern oxidiert werden (Tabelle 1, Nr. 17–19). Oxidation von Phenylglyoxal-Monohydrat und Crotonaldehyd lieferte **2m** bzw. **2n** in moderater bzw. guter Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 20, 21). Doppelbindungen wurden unter den angewendeten Bedingungen nicht oxidiert. So gelangen die Oxidationen von 4-Vinylbenzaldehyd und 4-(CH₃OCH=CH)C₆H₄ hoch chemoselektiv (Tabelle 1, Nr. 22, 23). Wie am Beispiel der Umsetzung mit dem Dithiolanyl-substituierten Aldehyd zum Ester **2q** klar gezeigt werden konnte, findet keine S-Oxidation statt (92%; Tabelle 1, Nr. 24). Hervorzuheben gilt, dass die Reaktionen unter neutralen Bedingungen ablaufen. So konnten säurelabile Enolether (Tabelle 1, Nr. 23) und Acetale (Tabelle 1, Nr. 25) in sehr guten Ausbeuten oxidiert werden. Aliphatische Aldehyde wie 3-Phenylpropanal reagierten jedoch langsamer: Bei höherer Katalysatorbeladung (10 Mol-%) resultierte Ester **2s** in moderater Ausbeute (44%; Tabelle 1, Nr. 26). Ein leicht verbessertes Resultat (51%) wurde bei Verwendung von 14 Mol-% an **5** in Kombination mit 10 Mol-% DBU erzielt (Tabelle 1, Nr. 27).

Das bei den Reaktionen anfallende TEMPOH [siehe Gl. (1)] lässt sich leicht mit O₂ oder Luftsauerstoff quantitativ wieder zu TEMPO oxidieren,^[16] allerdings ist die saubere Rückgewinnung von TEMPO wegen dessen Flüchtigkeit schwierig. Daher wiederholten wir die Oxidation von **1a** mit dem weniger flüchtigen HO-TEMPO (**6**). Zur Regenerierung von **6** leiteten wir nach erfolgter biomimetischer Oxidation O₂ durch die Reaktionslösung. Nach Reinigung wurden Ester **7** in 92% und **6** in 93% Ausbeute isoliert (Schema 2). Um die Ökonomie des Prozesses noch weiter zu steigern, versetzten wir die Reaktionsmischung nach der Oxidation mit wässrigem HCl, um den TEMPO-Ester in die entsprechende Säure zu überführen. Nach Oxidation von *meta*-Chlorbenzaldehyd und Hydrolyse fielen über eine einfache Flüssig/flüssig-Extraktion Säure **8** und HO-TEMPOH an. Die organische Phase, die nach basischer Aufarbeitung resultierte, wurde zur Regene-

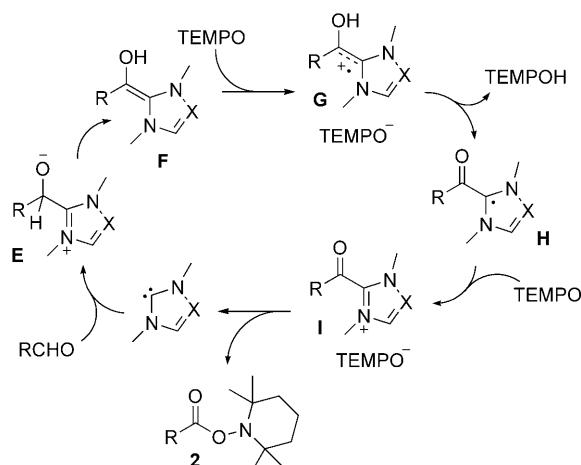


8 (92%, R₁ = Cl, R₂ = H), wiedergewonnenes **6** (93%)
9 (96%, R₁ = H, R₂ = CO₂Me, R₃ = Me), wiedergewonnenes **6** (94%)

Schema 2. Regenerierung des Nitroxids.

rierung von **6** mit O_2 gespült. Somit wirkt O_2 formal als terminales Oxidationsmittel, und das Nitroxid lässt sich dabei in einer guten Ausbeute wiedergewinnen. Dieses Verfahren sollte folglich auch für industrielle Prozesse von Interesse sein. Des Weiteren gelang es uns, die TEMPO-Ester mit HCl in Methanol in die entsprechenden Methylester zu überführen (\rightarrow **9**, 96%; wiedergewonnenes **6**: 94%).

Der vorgeschlagene Mechanismus ist in Schema 3 dargestellt. Reaktion des Carbens mit RCHO liefert Enamin **F** über **E**.^[7] Ein SET auf TEMPO sollte das Radikalkation **G**



Schema 3. Vorgeschlagener Mechanismus ($X=N, CH$).

und TEMPO⁻ erzeugen.^[17] Deprotonierung von **G** mit TEMPO⁻ führt zu Radikal **H** und TEMPOH.^[18] Ein direkter H-Transfer von **F** auf TEMPO unter Bildung von **H** und TEMPOH kann gegenwärtig nicht ausgeschlossen werden. Erneuter SET von **H** auf TEMPO erzeugt Aktivester **I**, der schließlich mit TEMPO⁻ zu **2** und dem entsprechenden Carben weiterreagiert.

Die Struktur des in der enzymatischen Reaktion intermediär gebildeten Radikalkations **D** wird in der Literatur kontrovers diskutiert.^[1,3] Es wurde vorgeschlagen, dass das Intermediat besser als Acylkation-komplexiertes σ -Radikal anstelle eines π -Radikals beschrieben wird (ein Tautomer von **D**).^[3] Wir entschieden uns, die beiden möglichen Strukturen der Radikalkationen mit theoretischen Methoden zu studieren. DFT-Rechnungen erfolgten an den beiden tautomeren Radikalkationen **G** und **G'** (für $X=CH$ und N , $R=Ph$).^[19] Dabei stellte sich heraus, dass für das Phenyl-substituierte System in der Gasphase das OH-Tautomer **G** ($X=CH$) um ca. 11 kcal mol⁻¹ stabiler ist als **G'** ($X=CH$). Die Verteilung der Spindichte entspricht den aufgeführten Lewis-Formeln: **G** ist ein C-zentriertes Radikal mit partieller Doppelbindung (1.43 Å) zwischen dem Carbonyl- und dem Carbenkohlenstoffatom; in **G'** ist die Spindichte dagegen mehr im Carbenfragment delokalisiert. Dabei resultiert eine abgeschwächte σ -Bindung (1.58 Å) mit einem Acylkation (Abbildung 1). Ähnliche Resultate (allerdings mit noch größerer Energiedifferenz von 20.4 kcal mol⁻¹ auf PBEh/TZVP-Niveau zwischen dem OH- und dem C=O-Tautomer) wurden für das System mit $X=N$ erhalten. Dies zeigt, dass die genaue

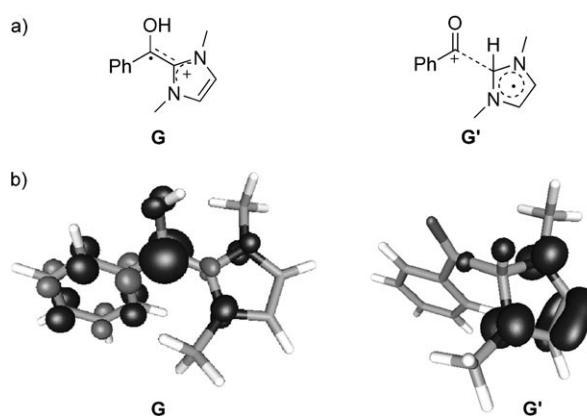


Abbildung 1. a) Lewis-Formeln und b) berechnete Strukturen (PBEh/TZVP) mit Spindichteverteilung (Isoflächenwert von 0.01 atomare Einheiten; positive Werte in Schwarz, negative Werte in Grau) der beiden tautomeren Formen des Radikalkations (**G** und **G'**).

Struktur des Carbens (Substituenten und Heteroatome) keine großen Auswirkungen auf die Reaktion hat; dies stellen wir auch im Experiment fest (siehe Tabelle 1).

Wir haben hier eine NHC-katalysierte Oxidation von Aldehyden mit TEMPO vorgestellt. In diesem biomimetischen Ansatz können NHCs verwendet werden, um Aldehyde für Elektronentransferprozesse zu aktivieren.^[17] Diese Art von NHC-Katalyse ist bislang wenig erforscht. Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang, dass die NHC-Katalysatoren von TEMPO nicht oxidiert werden. Wir glauben, dass die hier vorgestellte Methode neue Reaktionen in der Organokatalyse ermöglicht.^[20] Die TEMPO-Ester können leicht hydrolysiert werden, und das Nitroxid lässt sich über O_2 -vermittelte Oxidation regenerieren. O_2 wirkt somit als terminales Oxidationsmittel, was diesen Prozess ökonomisch gestaltet.^[21]

Eingegangen am 10. Juni 2008,
veränderte Fassung am 25. August 2008
Online veröffentlicht am 9. Oktober 2008

Stichwörter: Carbene · Dichtefunktionalrechnungen · Organokatalyse · Oxidationen · Synthesemethoden

- [1] S. W. Ragsdale, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2333.
- [2] T. D. H. Bugg in *Introduction to Enzyme and Coenzyme Chemistry*, Blackwell, Oxford, **2004**.
- [3] a) E. Chabière, X. Vernède, B. Guigliarelli, M. H. Charon, E. C. Hatchikian, J. C. Fontecilla-Camps, *Science* **2001**, *294*, 2559; b) S. O. Mansoorabadi, J. Seravalli, C. Furdui, V. Krymov, G. J. Gerfen, T. P. Begley, J. Melnick, S. W. Ragsdale, G. H. Reed, *Biochemistry* **2006**, *45*, 7122.
- [4] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239.
- [5] a) F. Wöhler, J. Liebig, *Ann. Pharm.* **1832**, *3*, 249; b) A. Lapworth, *J. Chem. Soc.* **1903**, *83*, 995; c) R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.
- [6] H. Stetter, H. Kuhlmann, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2890.
- [7] D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606.

- [8] NHC-katalysierte Reaktionen von Aldehyden, die zu Säurederivaten führen: a) C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6331; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205; b) S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370; c) N. T. Reynolds, J. R. de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9518; d) N. T. Reynolds, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16406; e) K. Y.-K. Chow, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8126; f) A. Chan, K. Scheidt, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 905; g) S. S. Sohn, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3873; h) K. Zeitler, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 637; i) M. He, J. R. Struble, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418; j) M. He, G. J. Uc, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15088; k) V. Nair, S. Vellalath, M. Poonoth, E. Suresh, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8736; l) P.-C. Chiang, J. Kaeobamrung, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3520; m) J. W. Bode, S. S. Sohn, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13798.
- [9] MnO_2 -vermittelte Oxidation eines NHC-Enal-Addukts: a) B. E. Maki, A. Chan, E. M. Phillips, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 371. Fe^{III}-Salz als Oxidationsmittel: b) L. Jimenez, F. Diederich, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2759. Organische Oxidationsmittel: c) H. Inoue, K. Higashira, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 549; d) S. Shinkai, T. Yamashita, Y. Kusano, O. Manabe, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4947; e) J. Castells, F. Pujol, H. Llitjós, M. Moreno-Mañas, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 337; f) S. W. Tam, L. Jimenez, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1503; g) A. Miyashita, Y. Suzuki, I. Nagasaki, C. Ishiguro, K. I. Iwamoto, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1254.
- [10] TEMPO in der Synthese: a) T. Vogler, A. Studer, *Synthesis* **2008**, 1979. Siehe auch: b) T. Vogler, A. Studer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 129; c) A. Studer, T. Schulte, *Chem. Rec.* **2005**, *5*, 27; d) A. Studer, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 267.
- [11] Kürzlich wurde vorgeschlagen, dass die Lipoylgruppe als Elektronenakzeptor zur Oxidation von Enaminen des Typs C wirken kann: R. A. W. Frank, C. W. M. Kay, J. Hirst, B. F. Luisi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1662; mit Diphenyldisulfid beobachteten wir jedoch keine Oxidation.
- [12] Biomimetische Oxidationen: J. Piera, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3506.
- [13] Übersicht zu NHCs: F. E. Hahn, M. C. Jahnke, *Angew. Chem. 2008*, *120*, 3166; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122.
- [14] Acyl-TEMPO-Derivate: a) S. Marque, H. Fischer, E. Baier, A. Studer, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1146; b) A. D. Allen, M. F. Fenwick, H. Henry-Riyad, T. T. Tidwell, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5759; c) R. Braslau, M. O. Anderson, F. Rivera, A. Jimenez, T. Haddad, J. R. Axon, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5513.
- [15] Die Oxidation von 3-ClC₆H₄CHO mit DBU (3 Mol-%) und **5** (2 Mol-%) lieferte **2i** in 98% Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 15); mit DBU (2 Mol-%) und **5** (2 Mol-%) wurde **2i** in 98% Ausbeute erhalten, und die Reaktion mit DBU (2 Mol-%) und **5** (3 Mol-%) lieferte **2i** in 97% Ausbeute, was eindeutig belegt, dass DBU nur zur Erzeugung des Carbens dient.
- [16] Während der Säulenchromatographie wurde TEMPOH teilweise von Luftsauerstoff oxidiert, was sich an der Färbung der Lösung leicht ablesen ließ. In-situ-Oxidation von TEMPOH mit O₂ während der Reaktion war nicht erfolgreich. O₂ ist hier ein besseres Oxidationsmittel als TEMPO und kann Intermediate des Typs **C** zu den entsprechenden Radikalkationen oxidieren. O₂ oxidiert jedoch auch die Carbene.
- [17] SET mit organischen Elektronendonoren: a) J. A. Murphy, T. A. Khan, S.-Z. Zhou, D. W. Thomson, M. Mahesh, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1380; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1356; b) F. Schoenebeck, J. A. Murphy, S. Z. Zhou, Y. Uenoyama, Y. Miclo, T. Tuttle, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13368.
- [18] Reaktion von **G** mit TEMPO ist eher unwahrscheinlich, da bei der Umsetzung von Zimtaldehyd das nach der Oxidation erzeugte delokalisierte Radikalkation **G** (R = PhCH=CH) auch an der benzylischen Position reagieren müsste. Dieses TEMPO-Abfangprodukt konnten wir jedoch nicht detektieren. Weiterhin stellten wir fest, dass bei der Oxidation von **1a** in MeOH Zimtsäuremethylester als Nebenprodukt anfällt, was belegt, dass die Reaktion über **I** abläuft.
- [19] Die DFT-Rechnungen wurden mit triple-zeta-Gaussian-AO-Basisätzen (TZVP und TZVPP; siehe Lit. [19a]) mit dem TURBOMOLE-Programm (siehe Lit. [19b]) durchgeführt. Zur Strukturoptimierung verwenden wir das nichtempirische PBEh-Hybridfunktional (siehe Lit. [19c]) und den TZVP-Basisatz. Wegen des Problems des Selbst-Wechselwirkungs-Fehlers („self-interaction error (SIE)“, siehe Lit. [19d]) in DFT-Rechnungen von Radikalkationen haben wir auch das neue B2PLYP-Funktional (siehe Lit. [19f]), das mehr Anteil an exaktem (SIE-freien) Hartree-Fock-Austausch verwendet (53%; weiterhin berücksichtigt es einen nicht-lokalen, störungstheoretischen Term für Korrelation). Für die Energiedifferenz zwischen **G** und **G'** (R = Ph, X = CH) erhielten wir 12.8 (PBEh/TZVP), 9.6 (B2PLYP/TZVP) und 11.4 kcal mol⁻¹ (B2PLYP/TZVPP). Diese Werte liegen alle in einem sehr engen Bereich und belegen eindeutig die energetische Bevorzugung des OH-Tautomers unter Bedingungen isolierter Moleküle. a) A. Schäffer, C. Huber, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829. Die Basisätze können über die TURBOMOLE-Webseite (FTP Server Button) in den Unterverzeichnissen basen, jbasen und cbases erhalten werden. Siehe <http://www.turbomole.com>; b) TURBOMOLE, version 5.9: R. Ahlrichs et al., Universität Karlsruhe 2006 (<http://www.turbomole.com>); c) C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6158; d) Y. Zhang, W. Yang, *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 2604; e) O. Gritsenko, B. Ensing, P. R. T. Schipper, E. J. Baerends, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 8558; f) S. Grimme, *J. Chem. Phys.* **2006**, *124*, 034108.
- [20] Radikalchemie im Bereich der Organokatalyse: a) M. Dressel, T. Aechtner, T. Bach, *Synthesis* **2006**, 2206; b) A. Bauer, F. Westkaemper, S. Grimme, T. Bach, *Nature* **2005**, *436*, 1139; c) T. Aechtner, M. Dressel, T. Bach, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5974; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5849; d) D. H. Cho, D. O. Jang, *Chem. Commun.* **2006**, 5045; e) M. P. Sibi, M. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124; f) H.-Y. Jang, J.-B. Hong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004; g) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582; h) H. Kim, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398.
- [21] Vorversuche zeigen, dass NHC-katalysierte aerobe Oxidation von Aldehyden in MeOH die entsprechenden Methylester in Ausbeuten um die 50% liefern.