



Expedition Nobelpreis Chemie 2021

Experimentelle Einblicke in das Themenfeld der asymmetrischen Organokatalyse

Marco Reinmold,* Amin Fahim* und Arnim Lühken*^[a]

Zusammenfassung: Die mit dem Nobelpreis ausgezeichneten Forschungsthemen liefern eine wichtige Grundlage zur Konzeption von experimentellen Unterrichtseinheiten und sind nach dem Prinzip der Wissenschaftlichkeit und aufgrund ihrer Aktualität fundamental für die Gestaltung von Chemieunterricht. Auf Basis von Benjamin Lists Arbeiten wird im folgenden Beitrag im Sinne des exemplarischen Prinzips ein experimenteller und theoretischer Zugang zur asymmetrischen Organokatalyse für Schüler:innen vorgestellt. Aufgrund der geringen Gefährdungspotentiale der Edukte und Produkte sowie der Einfachheit der Durchführung kann der Versuch von den Schüler:innen durchgeführt und die Reaktionsmechanismen von ihnen durch die während der Schullaufbahn erworbenen fachlichen Kompetenzen erarbeitet und somit grundlegende Konzepte der asymmetrischen Organokatalyse verstanden werden. Zudem werden klassische Nachweisreaktionen funktioneller Gruppen organischer Moleküle und Analysen zur Charakterisierung der Produkte eingesetzt, welche vergleichend mit der basenkatalysierten Aldolreaktion einen Zugang zum Begriff der Enantioselektivität ermöglichen. Ebenso bietet der Vergleich der basenkatalysierten mit der L-Proline-katalysierten Aldolreaktion Grundlage zur Diskussion ökologischer und ökonomischer Aspekte beider Reaktionsführungen und fördert somit die Kommunikations- und Bewertungskompetenz sowie Reflexion im naturwissenschaftlichen Kontext.

Stichworte: Forschung · Motivation · Prinzip der Wissenschaftlichkeit · asymmetrische Organokatalyse

Expedition Nobel prize chemistry 2021 – experimental insights into the topic of asymmetric organocatalysis

Abstract: The inclusion of achievements in science awarded with the Nobel prize in chemistry can give students in chemistry lessons inspiring and, above all, motivating insights into current researches. The awarded researches give an important basis for the conception of experimental teaching courses and are fundamental for the design of chemistry lessons according to the principle of scientific accuracy and topicality. Based on Benjamin List's work, the following article presents an experimental and theoretical approach to asymmetric organocatalysis for pupils in accordance with the principle of exemplary teaching. Due to the low hazard potential of the reactants and products as well as the simplicity of the procedure, pupils can carry out the experiment and derive the reaction mechanisms using their technical competences acquired during their school career and thus they can understand the basic concepts of asymmetric organocatalysis. In addition, classical reactions to detect functional groups of organic molecules and analyses for the characterisation of the products are used, which, in comparison with the base-catalysed aldol reaction, allow access to the concept of enantioselectivity. The comparison of the base-catalyzed with the L-Proline-catalyzed aldol reaction ena-

bles the discussion of ecological and economic aspects of both reaction methods and promotes communication and evaluation skills as well as reflection in scientific contexts.

Keywords: research · motivation · scientific accuracy · asymmetric organocatalysis

1. Einleitung

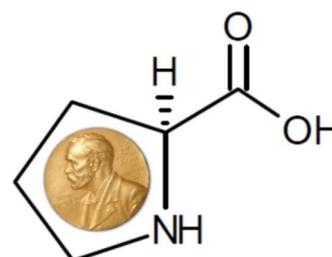


Abb. 1: L-Proline mit der Frontseite einer Nobelpreis-Medaille.

Wissenschaftlichkeit ist ein wichtiges Prinzip bei der Gestaltung von Chemieunterricht (Abb. 1). Es sollen den Lernenden grundlegende und bei Gelegenheit auch aktuelle Errungenschaften der Forschung vorgestellt oder besser noch, mit ihnen theoretisch und experimentell erarbeitet werden. Besonders spannend und motivierend können aktuelle, fundamental bedeutsame Forschungsarbeiten sein, die mit dem Nobelpreis ausgezeichnet werden.

Jedes Jahr wird diese höchste Auszeichnung für wissenschaftliche Arbeiten in den Themengebieten der Physik, Chemie, Physiologie oder Medizin, Literatur, Frieden und seit 1969 für Wirtschaft an Wissenschaftler:innen weltweit vergeben. Die wichtigste Entdeckung oder Verbesserung im Fachbereich Chemie wird von der Königlichen Schwedischen Akademie der Wissenschaften mit dem Chemienobelpreis ausgezeichnet. Das Ausmaß und die Wichtigkeit dieses Preises für Arbeiten auf dem Fachgebiet der Chemie, der „[...] an diejenigen ausgeteilt werden sollen, die im vergangenen Jahr der Menschheit den größten Nutzen erbracht haben.“ [1], scheint aufgrund dessen Beschreibung und der Nominierung durch ein so fachkundiges Gremium den meisten Menschen und gar Schüler:innen unerreichbar und thematisch zu komplex zu verstehen. Aber können in unserer Zeit solche chemischen Erkenntnisse überhaupt von Schüler:innen verstanden werden? Der Chemienobelpreis 2021 beweist, dass es möglich ist! Folgender

[a] M. Reinmold, A. Fahim, A. Lühken
Goethe-Universität Frankfurt, Institut für Didaktik der Chemie
Max-von-Laue-Straße 7
60438 Frankfurt am Main
* E-Mail: chemiedidaktik@uni-frankfurt.de

Beitrag gibt eine experimentelle Anleitung zur Erarbeitung der asymmetrischen Organokatalyse im Schulunterricht am Beispiel der enantioselektiven Aldolreaktion von Aceton mit Isobutanal mit dem Organokatalysator L-Prolin, deren chemischer Gegenstand genial, fundamental und dabei auch für Schüler:innen der gymnasialen Oberstufe sicher gut theoretisch und experimentell zu erarbeiten und zu verstehen ist. Der qualitative Vergleich der Reaktionsprodukte der asymmetrischen Organokatalyse mit den Reaktionsprodukten der basenkatalysierten Aldolreaktion sowie die Ermittlung der optischen Aktivität der Reaktionsprodukte durch polarimetrische Messung verdeutlichen dabei die Einzigartigkeit der asymmetrischen Organokatalyse.

Durch die Arbeiten von Benjamin List und David MacMillan wurden Grundlagen der organischen Chemie um einen neuen Typus der Katalyse, der asymmetrischen Organokatalyse, erweitert. Die Entdeckung und der Prozess der Entwicklung der asymmetrischen Organokatalyse ist dabei genauso genial, wie die dadurch angetriebene Grundlagenforschung zur enantioselektiven Synthese organischer Moleküle [2]. Wie dem Pressebericht des Nobelkomitees vom 06.10.2021 zu entnehmen ist, wurden Benjamin List und David MacMillan „[...] for their development of a precise new tool for molecular construction: organocatalysis“ [3] und der damit einhergehenden Auswirkungen auf die Entwicklungen in der Pharmazie und in Hinblick auf eine „grüne“ Chemie 2021 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet. Die Grundlage zur Nominierung zum Nobelpreis in Chemie lieferten die von den Preisträgern im Jahre 2000 unabhängig voneinander verfassten Arbeiten zur asymmetrischen Organokatalyse.

In Benjamin Lists Arbeit aus dem Jahr 2000 beschreibt der Autor die Eleganz dieser neuen Methode der asymmetrischen Aldolreaktion gegenüber gängigen Methoden auf Basis von Metallkomplexen oder Aldolasen. So formuliert List abschließend sieben besondere Merkmale der L-Prolin katalysierten Aldolreaktion: (1) L-Prolin ist nicht giftig, billig und kann einfach in jeder enantiomeren Form erworben werden. (2) Die Reaktion verläuft bei Raumtemperatur und benötigt keine Schutzatmosphäre. (3) Die Carbonyle müssen im Vorfeld nicht aktiviert/ modifiziert werden. (4) Aufgrund seiner sehr guten Wasserlöslichkeit kann der Katalysator L-Prolin ohne großen Aufwand aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden. (5) Die Reaktion könnte im industriellen Maßstab umgesetzt werden. (6) Der Katalysator ist das erste Beispiel eines metallfreien Katalysators zur enantioselektiven Aldolreaktion. (7) Der Katalysator fungiert wie eine „micro-Aldolase“ über die Bildung eines Enamins [4]. Aufgrund der vom Autor genannten Merkmalen (1)–(4) ist der Versuch der L-Prolin-katalysierten asymmetrischen Aldolreaktion als Schulversuch prädestiniert, da er die Möglichkeit der enantioselektiven Organokatalyse durch das Experiment erfahrbar macht und dabei eine zentrale Eigenschaft neben der Beschleunigung chemischer Reaktionen festigt - der Steuerung chemischer Reaktionen.

Die klassische säure- und basenkatalysierte Aldolreaktion kann durch die Wahl der jeweiligen Katalysatoren bereits Einblicke in die Steuerung chemischer Reaktionen geben. So wird sowohl bei der basen- als auch bei der säurekatalysierten Aldolreaktion das Aldol gebildet. Jedoch führt der Einsatz der Säure als Katalysator in einer Gleichgewichtsreaktion nach der Bildung des Aldols zu dessen Dehydratisierung zu einem α - β - ungesättigtem Aldehyd oder Keton. Bei der katalysierten Aldolreaktion zwischen Aceton und Isobutanal (Isobutyraldehyd) entsteht 4-Hydroxy-5-methylhexan-2-on. Die basenkatalysierte Aldolreaktion liefert dabei das Racemat aus (4*R*)-4-Hydroxy-5-methylhexan-2-on und (4*S*)-4-Hydroxy-5-methylhexan-2-on [5]. Die durch L-Prolin katalysierte Reakti-

on liefert mit einer Ausbeute von 97% das Enantiomer (4*R*)-4-Hydroxy-5-methylhexan-2-on [6].

Die Reaktionsmechanismen der Aldolreaktionen können von den Schüler:innen durch die von ihnen erworbenen fachlichen Kompetenzen am Ende der Qualifikationsphase theoretisch nachvollzogen und mit den hier vorgestellten experimentellen Befunden bestätigt werden. Somit kann den Schüler:innen ein Einblick in bedeutende Grundlagenforschung gegeben werden, welche durch den Nobelpreis nicht transzendiert ist, sondern mit den ihnen bekannten fachlichen Konzepten durchdrungen und mit ihren experimentellen Fertigkeiten erarbeitet werden kann. Die hier vorgestellte experimentelle und fachliche Auseinandersetzung mit dem Versuch zum Nobelpreis kann dabei einen großen Beitrag zur Motivation von Schüler:innen hinsichtlich eines von ihnen angestrebten naturwissenschaftlichen Studiums oder einer naturwissenschaftlichen Ausbildung leisten.

2. Versuchsdurchführungen

Die nachfolgende Anleitung zur Durchführung der enantioselektiven Aldolreaktion orientiert sich an der klassischen Anleitung zur Durchführung [7]. DMSO wird hier lediglich, wie früheren Veröffentlichungen entnommen werden kann [8], durch Aceton ersetzt, welches hier ebenso als Lösemittel dient. Die Anleitung zur basenkatalysierten Aldolreaktion wurde nach [9] verändert.

2.1 L-Prolin katalysierte Aldolreaktion von Aceton mit Isobutanal

Materialien: Waage, Heizplatte mit Magnetrührer, Rührfisch, Schliffenmeyerkolben (50 mL), Schliffstopfen, 2 Erlenmeyerkolben (50 mL), 25 mL Messzylinder, Messpipetten, Pelusball, Glasrichter, Filterpapier, Scheidetrichter (100 mL) mit Stopfen, Stativring, Stativmaterial, Tüpfelplatte, Pipetten
Chemikalien: Aceton (Gefahr: GHS02, GHS07), Isobutanal (Gefahr: GHS02, GHS07), Ammoniumchlorid (Achtung: GHS07), Ethylacetat (Gefahr: GHS02, GHS07), L-Prolin, Natriumsulfat, Ammoniumcer(IV)nitrat-Lösung (Gefahr: GHS05, GHS07), Schiffs Reagenz (Parafuchsinfrei, w(Fuchsin) < 1%)

Durchführung: In einen Schliffenmeyerkolben (50 mL) werden 0,23 g L-Prolin eingewogen, mit 14 mL Aceton aufgefüllt und ca. 15 Minuten gerührt. Wegen des stechenden Geruchs des Aldehyds werden dem Reaktionsgemisch im Abzug mit einer Pipette 1 mL Isobutanal hinzugefügt und der Kolben anschließend mit einem Schliffstopfen verschlossen. Das Reaktionsgemisch wird im verschlossenen Erlenmeyerkolben eine Woche bei Raumtemperatur gerührt.

Nach einer Woche wird das Reaktionsgemisch im Abzug mit einem Glasrichter in einen Scheidetrichter überführt. Dem Reaktionsgemisch werden im Scheidetrichter 15 mL gesättigte NH_4Cl -Lösung und 15 mL Ethylacetat hinzugefügt. Nach der Extraktion im Scheidetrichter wird die wässrige Phase (unten) in einem 50 mL Erlenmeyerkolben aufgefangen und anschließend verworfen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und in einen 50 mL Erlenmeyerkolben mit weitem Rührfisch überführt. Der Erlenmeyerkolben wird mit einem Rührfisch versehen und das Produktgemisch im Abzug auf einer Heizplatte bei ca. 70 °C gerührt, bis sich das Volumen nicht mehr ändert. Die Temperatur kann mit einem Thermometer überprüft werden.

Das Produktgemisch wird mit Ammoniumcer(IV)nitrat-Lösung auf Hydroxid- und mit Schiffs Reagenz auf Aldehydgruppen untersucht. Der Drehwert der Lösung wird anschließend mit einem Polarimeter ermittelt. Als Lösemittel dient Ethylacetat.

Beobachtung: Das zunächst farblose Reaktionsgemisch färbt sich nach einiger Zeit leicht gelblich (ca. 48 Stunden). Nach einer Woche ist das Reaktionsgemisch gelblich transparent. Etwas Feststoff kann noch im Produktgemisch vorhanden sein. Der charakteristische Geruch des Isobutanals ist verschwunden. Während der Extraktion fällt beim Hinzufügen der gesättigten NH_4Cl -Lösung zum Reaktionsgemisch ein feiner weißer Feststoff aus. Das hinzugegebene Ethylacetat ist vor der Extraktion farblos und nimmt nach der Extraktion eine gelblich-orangene Farbe an. Das Reaktionsprodukt ist nach dem Einengen auf der Heizplatte gelblich-orange und transparent (Abb. 2 und 3).



Abb. 2: Reaktionsgemisch vor der Reaktion.



Abb. 3: Reaktionsgemisch nach der Reaktion.

Das Reaktionsgemisch färbt sich bei Zugabe von Ammoniumcer(IV)nitrat-Lösung dunkelrot. Die Schiff'sche Probe fällt negativ aus. Der spezifische Drehwert des Reaktionsproduktes in Ethylacetat liegt bei $[\alpha] \approx -44$.

2.2 Basenkatalysierte Aldolreaktion von Aceton mit Isobutanal

Geräte: Zweihalskolben (250 mL, 1xNS29, 1xNS15), Rundkolben (500 mL, NS29), Tropftrichter mit Druckausgleich (NS29), Schliffstopfen NS29, Schliffstopfen NS15, Quickfit NS15, Thermometer, Heizplatte mit Magnetrührer, Rührfisch, Kristallisierschale, Hebebühne, Trichter, Stativring, Stativmaterial, Kristallisierschale, Destillierbrücke mit Liebigkühler, Becherglas, Tüpfelplatte, Pipetten, Filterpapier

Chemikalien: Aceton (Gefahr: GHS02, GHS07), Isobutanal (Gefahr: GHS02, GHS07), Diethylether (Gefahr: GHS02, GHS07), 15% ige methanolische Kalilauge (Gefahr: GHS02, GHS05, GHS06, GHS08), konz. Essigsäure (Gefahr: GHS02, GHS05), Natriumsulfat, Ammoniumcer(IV)nitrat-Lösung (Gefahr: GHS05, GHS07), Schiff's Reagenz (Parafuchsinfrei, w(Fuchsin) < 1%)

Durchführung: In einem Zweihalskolben (250 mL) mit Tropftrichter und Quickfit mit Thermometer werden 110 mL Aceton mit 7 mL 15% iger methanolischer Kalilauge vorgelegt. Unter Kühlen mit Wasser und Eiswürfeln auf 10–15°C werden 45 mL Isobutanal in 37,5 mL Diethylether unter Rühren in einem Zeitraum von 4–6 Stunden zugetropft. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch 1,5 Stunden bei Raumtemperatur rühren, neutralisiert mit 1,7 mL Eisessig und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration werden die im Produktgemisch verbliebenen Lösemittelreste bei 56°C im Wasserbad abdestilliert und verworfen. Das Produktgemisch

wird mit Ammoniumcer(IV)nitrat-Lösung auf Hydroxid- und mit Schiff's Reagenz auf Aldehydgruppen untersucht. Der Drehwert des Produkts in Ethylacetat wird anschließend mit einem Polarimeter ermittelt.

Beobachtung: Das Reaktionsgemisch ist zunächst farblos und transparent. Bei der Zugabe des Isobutanal-Ether-Gemischs färbt es sich gelblich. Die Farbe intensiviert sich während des Rührens bei Raumtemperatur. Nach der Neutralisation, dem Trocknen und der Destillation ist das Reaktionsgemisch gelblich-transparent. Der Geruch des Aldehyds ist verschwunden. Das Reaktionsgemisch färbt sich bei Zugabe von Ammoniumcer(IV)nitrat-Lösung dunkelrot. Die Schiff'sche Probe fällt negativ aus. Der spezifische Drehwert des Reaktionsproduktes in Ethylacetat liegt bei $[\alpha] = 0$ (Abb. 4 und 5).

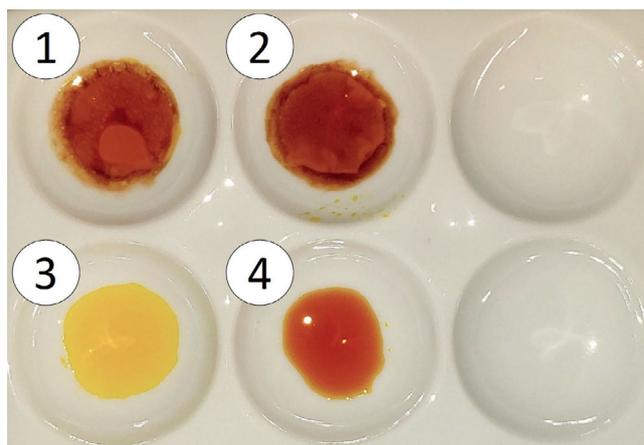


Abb. 4: Nachweis von OH-Gruppen mit Ammoniumcer(IV)nitrat-Lösung (Aldol der L-Prolin-katalysierten Reaktion (1), Aldol der basenkatalysierten Reaktion (2), Ethylacetat (3) und Ethanol (4) mit ACN-Lösung).

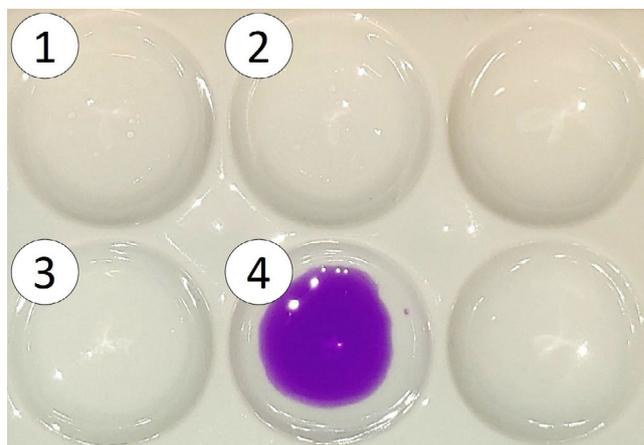


Abb. 5: Nachweis von Aldehydgruppen mit Schiff's Reagenz (Aldol der L-Prolin-katalysierten Reaktion (1), Aldol der basenkatalysierten Reaktion (2), Ethylacetat (3) und Ethanal-Lösung (4) mit Schiff's Reagenz).

3. Auswertung

In beiden Versuchen kommt es zur Reaktion von Aceton mit Isobutanal. Aufgrund der spezifischen Nachweise mit Ammoniumcer(IV)nitrat- und Schiff's Reagenz kann darauf geschlossen werden, dass sich im Produkt keine Aldehydgruppen mehr befinden [10] und OH-Gruppen im Produkt vorhanden sind [11], welche bei den Edukten und Lösemitteln nicht nachgewiesen werden können. Es kommt zu einer Aldolreaktion

bei der der Aldehyd mit Aceton umgesetzt wird und eine Hydroxygruppe entsteht. Der Vergleich der spezifischen Drehwerte der Reaktionsprodukte in Ethylacetat zeigt, dass das Reaktionsprodukt der basenkatalysierten Aldolreaktion optisch inaktiv und das Produkt der L-Prolin-katalysierten Aldolreaktion optisch aktiv ist. Da es sich um eine Aldolreaktion handelt entsteht bei der basenkatalysierten Aldolreaktion mit den hier eingestetzten achiralen Edukten, Aceton und Isobutanal, ein Racemat (Abb. 6) aus R- und S-Konfiguration [12]. Da das Produktgemisch der L-Prolin-katalysierten Reaktion optisch aktiv ist, liegt ein Enantiomer, die R-Konfiguration (Abb. 7), im Überschuss vor. Die L-Prolin-katalysierte Reaktion ist somit asymmetrisch.

Durch den direkten Vergleich der Übergangszustände beider Aldolreaktionen wird bereits ersichtlich, warum der formulierte Mechanismus der L-Prolin-katalysierten Aldolreaktion [13] im Gegensatz zur basenkatalysierten Aldolreaktion enantioselektiv verläuft. Grund dafür ist die Bildung eines diastereomeren Übergangszustandes (3, Abb. 7). Die diastereomeren Übergangszustände der L-Prolin-katalysierten Reaktion reagieren hier zu einem identischen Produkt (4R)-4-Hydroxy-5-methylhexan-2-on. Bei der basenkatalysierten Aldolreaktion entstehen zwei enantiomere Übergangszustände welche zu den beiden Enantiomeren (4R)-4-Hydroxy-5-methylhexan-2-on und (4S)-4-Hydroxy-5-methylhexan-2-on reagieren. Näheres zu den Mechanismen und der Produktbildung aus den

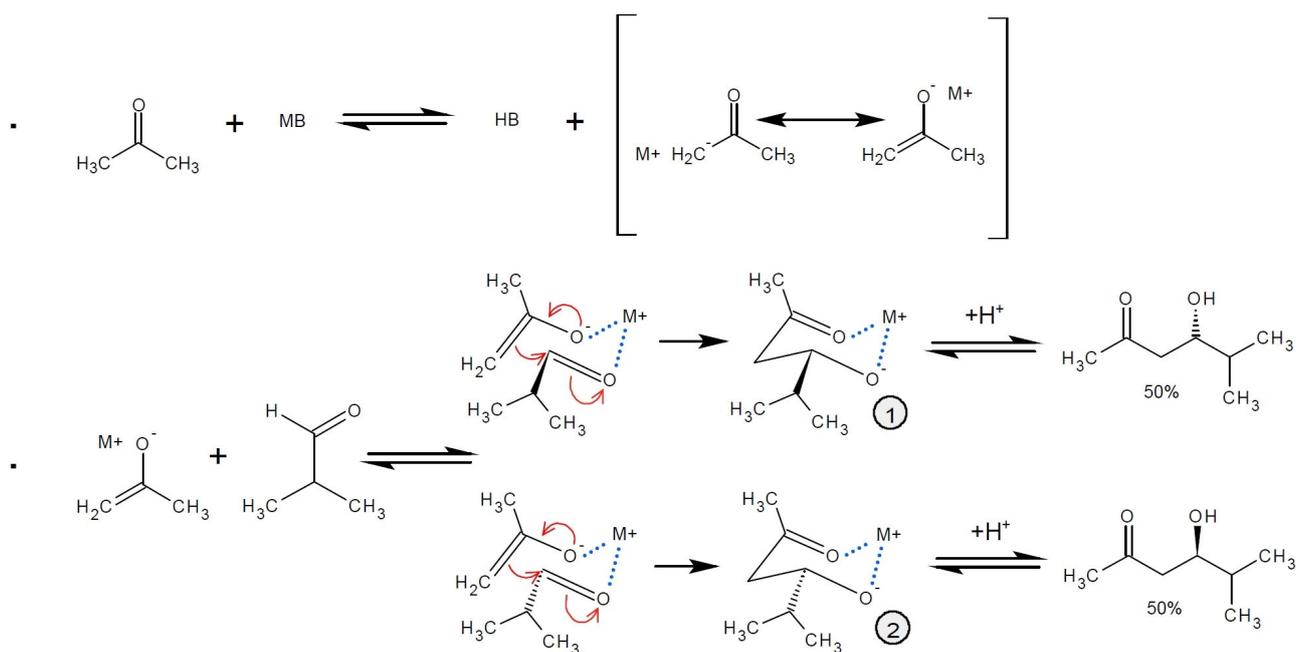


Abb. 6: Reaktionsmechanismus der basenkatalysierten Aldolreaktion (MB: Base; M^+ : Metallion, hier K^+ ; B^- : CH_3O^- oder OH^-).

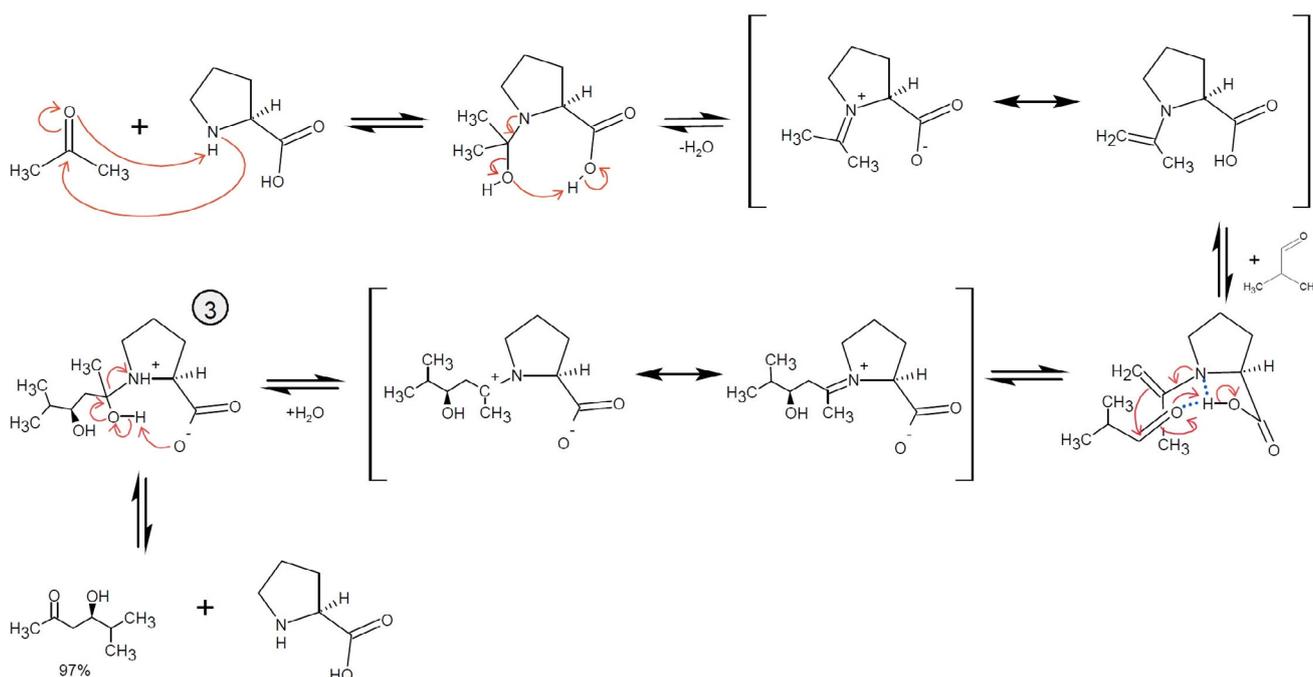


Abb. 7: Reaktionsmechanismus der L-Prolin-katalysierten asymmetrischen Aldolreaktion.

Übergangszuständen ist der Supporting-Information zu entnehmen.

Die Enantioselektivität der L-Prolin-katalysierten Reaktion konnte über die gemessenen Drehwerte qualitativ bestätigt werden. Eine quantitative Aussage über die Ausbeute eines Enantiomers ist in diesem Fall nur möglich, sollten die Drehwerte der Produkte bekannt sein. Um die Menge eines Enantiomers in einem Produktgemisch genau bestimmen zu können sei hier auf Methoden der Analytischen Chemie verwiesen. In der Analytischen Chemie wird die Menge eines im Produktgemisch enthaltendem Enantiomers über den Enantiomerenüberschuss bestimmt. Dieser kann durch chiroptische Methoden der Polarimetrie und den Einsatz von chiralen Auxiliaren oder shift-Reagenzien in der NMR-Spektroskopie [14] sowie die chirale Chromatographie ermittelt werden [15].

4. Fazit

Anhand der geschilderten Gegenüberstellung der klassischen basenkatalysierten mit der L-Prolin-katalysierten Aldolreaktion kann durch die hier beschriebene Vorgehensweise die asymmetrischen Organokatalyse im Schulunterricht mit den der Schule zur Verfügung stehenden Mitteln zusammen mit den vorgestellten qualitativen und analytischen Nachweisverfahren von den Schüler:innen erarbeitet werden. Die Schüler:innen können anhand der gewonnenen Erkenntnisse ihr Wissen über die Katalyse um den dritten Typus, der Organokatalyse, erweitern. Damit einhergehend können Katalysatoren im Sinne der Begriffserweiterung die Eigenschaften der Selektivität und Reaktionskontrolle zugesprochen werden. Die beiden hier dargestellten Versuchsdurchführungen zur katalysierten Aldolreaktion bieten zudem die Möglichkeit der Diskussion beider Verfahren hinsichtlich ökonomischer und ökologischer Aspekte und können somit die Kommunikations- und Bewertungskompetenzen fördern. Durch den Versuch kann die Chemie am Ende der Schulzeit zusätzlich einen großen Beitrag zur Motivation der Schüler:innen für eine naturwissenschaftliche Ausbildung oder ein naturwissenschaftliches Studium leisten, da selbst seitens der Schüler:innen am Versuch scheinbar ferne Inhalte einer „Nobelpreischemie“ erarbeitet und verstanden werden können.

Literatur

- [1] Ganellen, J. (2018). Full Text of Alfred Nobel's Will. <https://www.nobelprize.org/alfred-nobel/full-text-of-alfred-nobels-will-2/> (letzter Zugriff am 11.03.2022).
- [2] Welter, K. (2021). Die asymmetrische Organokatalyse – ein einfaches Werkzeug für die moderne Chemie. *ChiuZ*, 55/6, 370–373.
- [3] The Royal Swedish Academy of Science (2021, 6. Oktober). The Nobel Prize in Chemistry 2021. Press Release. <https://www.nobelprize.org/uploads/2021/10/press-chemistryprize2021.pdf> (letzter Zugriff am 11.03.2022).
- [4] List, B., Lerner, R. A., Barbas, C. F. (2000). Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 2395–2396.
- [5] Schwetlick, K. (2001). *Organikum* (21. Aufl.). WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 523.
- [6] List, B., Lerner, R. A., Barbas, C. F. (2000). Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 2395–2396.
- [7] ebd.
- [8] Bennett, G. D. (2006). A Green Enantioselective Aldol Condensation for the Undergraduate Organic Laboratory. *J. Chem. Educ.*, 83/12, 1871–1872.
- [9] Schwetlick, K. (2001). *Organikum* (21. Aufl.). WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 520–521.
- [10] Robins, J. J., Abrama, G. D., Pincok, J. A. (1980). The Structure of Schiff Reagent Adducts and the mechanism of the Schiff reaction as Determined by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Can. J. Chem.*, 58, 339–347.
- [11] Schwetlick, K. (2001). *Organikum* (21. Aufl.). WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 691.
- [12] Calyden, J., Greeves, N., Warren, S. (2001). *Organic Chemistry* (second edition). Oxford University Press, Oxford, 384–388.
- [13] a) List, B. et al. (2003). Kinetic and Stereochemical Evidence for the Involvement of Only One Proline Molecule in the Transition States of Proline-Catalyzed Intra- and Intermolecular Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 16–17. b) List, B., Hoang, L., Martin, H. J. (2004). New Mechanistic Studies on the Proline-Catalyzed Aldol Reaction. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 101/16, 5839–5842.
- [14] Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B. (2005). *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie* (7. Aufl.). Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 27–31 und 135–137.
- [15] Ritgen, U. (2019). *Analytische Chemie I*. Springer Spektrum, Berlin, 167.

Eingegangen am 21. Januar 2022

Angenommen am 14. März 2022

Online veröffentlicht am ■■. ■■. 0000