

Design und Synthese von Biphenyl- Phosphit-Systemen zur Anwendung in der asymmetrischen allylischen Alkylierung

Inaugural-Dissertation

Zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Nadine Dernbach

aus Köln

Köln, 2026

Erstgutachter: Prof. Dr. Bernd Goldfuß

Zweitgutachter: Prof. Dr. Stephanie Kath-Schorr

Tag der mündlichen Prüfung: 17.04.2026

„Auch aus Steinen, die einem in den Weg gelegt werden, kann man schönes bauen“

Johann Wolfgang von Goethe

„Was wir wissen, ist ein Tropfen; was wir nicht wissen, ein Ozean“

Isaac Newton

Diese Arbeit ist meinen wundervollen Eltern
Michael Dernbach und Katharina Dernbach (geb. Röttgen)
gewidmet.

Danksagung

Ich möchte mich vom ganzen Herzen an dieser Stelle bei all denjenigen Bedanken, die mich die vergangenen Jahre auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben. Ohne eure Hilfe hätte ich diese Arbeit, so wie sie vorliegt, nicht realisieren können.

Ein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Bernd Goldfuß. Er hat es mir ermöglicht in seinem Arbeitskreis diese Arbeit anzufertigen und übernahm zudem die Rolle des Erstgutachters. Danke Bernd, dass ich neben meiner Dissertation ebenfalls meine Masterarbeit bei dir anfertigen durfte. Danke für alles, was ich die vergangenen Jahre von Dir lernen durfte. Des Weiteren möchte ich mich bei Prof. Dr. Stephanie Kath-Schorr bedanken, die nicht nur die Rolle der Zweitgutachterin übernommen hat, sondern mir während der letzten Jahre mit sehr viel Unterstützung zur Seite stand.

Ich möchte mich ebenfalls bei Prof. Dr. Martin Breugst bedanken, in dessen Arbeitskreis ich meine Bachelorarbeit anfertigen durfte. Mein Dank gilt hierbei ebenfalls Dr. Jonas König, der mein damaliger Betreuer war.

Natürlich möchte ich mich auch beim aktuellen Arbeitskreis Goldfuß und den Ehemaligen bedanken. Fachgespräche für Problemlösungen und gemeinsame Mittagpausen haben mir an bestimmten Tagen sehr dabei geholfen nicht vollkommen zu verzweifeln :) Hierbei ein besonderes Danke an Dr. Saskia Thuns, die während meiner Masterarbeit meine Betreuerin war. Aber auch beim AK Griesbeck und deren Ehemaligen möchte ich mich bedanken. Gemeinsam waren wir die „rote Etage“ und haben großartige Weihnachtsfeiern und Disputationsfeiern erlebt.

Auch bei allen anderen Arbeitskreisen und Mitarbeitern aus dem Organisch Chemischen Institut möchte ich mich für deren Unterstützung Bedanken. Hier möchte ich aus dem Arbeitskreis Kath-Schorr ganz besonders Sarwar Aziz und Christof Schmitz hervorheben. Sie haben mir sowohl bei meinen HPLC als auch IR-Messungen geholfen und dabei sehr viel Geduld mit mir bewiesen. Der Massenabteilung möchte ich ebenfalls für jegliche Messungen danken. Zudem möchte ich an dieser Stelle ein herzliches Danke an die NMR-Abteilung von Dr. Daniel Friedrich richten. Ein besonderes Danke gilt zum einen Dr. Philipp Hegemann, der viele Male dafür gesorgt hat, dass ich dringende Proben noch am selben Tag zurückbekommen habe, zum anderen Kathrin König und Daniela Naumann, die mich bei meiner Oxidationsstudie

unterstützt haben. Nicht zu vergessen ist natürlich Dr. Jörg-M. Neudörfl, dem ich die großartigen Röntgenkristallstrukturen zu verdanken habe.

Ein großes Dankeschön an Philipp Möller und Dr. Francesca Elisa Fortugno, die sich dafür bereiterklärt haben diese Arbeit Korrektur zu lesen. Natürlich möchte mich an dieser Stelle auch für die Unterstützung meiner Praktikanten Linus Stremmel, Patrick, Noah Sander, Tobias Jannik Hauschel und Niklas Almandinger bedanken.

Ebenfalls geht ein großer Dank an die Mitarbeiter des Kölner Studierendenwerks und Dipl.-Psych. Dr. Eva Maria Hack, die mir in den vergangenen Jahren in Bezug auf meine Gesundheit sehr geholfen haben.

Wie man so schön sagt: das Beste kommt zum Schluss. Der größte Dank gilt meinen Freunden und meiner wundervollen Familie! Danke Julia Brost für mittlerweile 23 Jahre Freundschaft! Nicht jeder kann sagen so lange schon eine so wundervolle Person in seinem Leben haben zu dürfen. Wir haben über all die Jahre sehr viele Höhen und Tiefen erlebt. Unvergessen unser gemeinsamer Urlaub auf Gran Canaria kurz vor unserem Schulabschluss. Vielen Dank für deine Unterstützung all die Jahre. Danke Lisa Körtgen, dass ich mit Dir sowohl während dem Studium als auch abseits der Uni beispielsweise bei HotTrod Touren oder auch beim Campen, während dem 24h Rennen am Nürburgring, so viele schöne Momente erleben durfte. Danke Dr. Francesca Fortugno, dass Du nicht nur eine großartige Kollegin für mich warst, sondern abseits der Arbeit eine ganz großartige Freundin geworden bist! Nicht zu vergessen die unzähligen Spieleabende, die wir bereits gemeinsam verbracht haben, sondern auch mein aller erstes Konzert, dass ich mit dir und deinem Verlobten Alexander Köpcke erleben durfte. Ich möchte mich nun aus tiefsten Herzen bei meiner Familie bedanken. Ihr habt im Laufe meines Lebens und besonders in den vergangenen Jahren einiges mitmachen müssen. Danke, dass ihr immer an meiner Seite standet und mich auch in dunklen Zeiten bedingungslos geliebt und unterstützt habt. Ich bin für so vieles Dankbar, dass ich euch zu verdanken habe! Worte und diese Seiten reichen nicht aus, um all dies zu erzählen. Jeder einzelne von euch hat mich in irgendeiner Art Weise inspiriert. Angefangen bei meinem Vater Michael Dernbach, dessen beruflicher Ehrgeiz mich unter anderem zu dieser Dissertation inspiriert hat. Meine Mutter Katharina Dernbach nicht zu vergessen, die mittels ihrer Geduld und positiven Einstellung mir beigebracht hat immer das Positive in allem zu sehen. Dank meines Schwagers Felipe Eduardo Alvarez Castillo und meiner großer Schwester Melanie Dernbach habe ich gelernt auch mal mutig zu sein, statt immer auf Nummer sicher zu gehen.

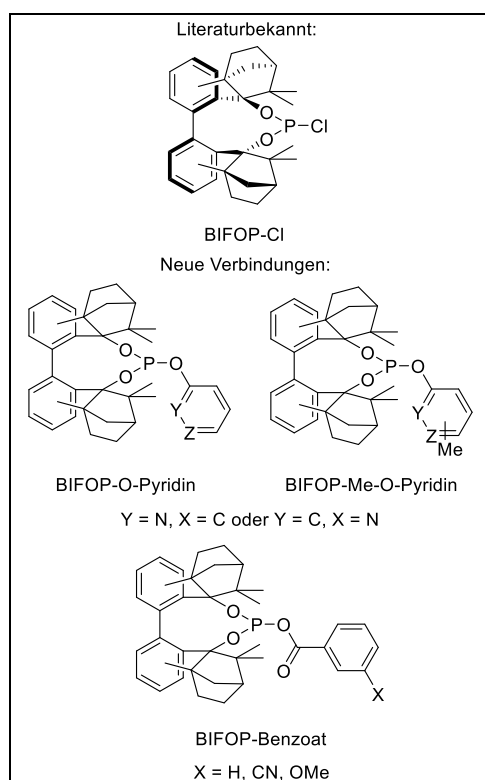
Inhaltsverzeichnis

1. Kurzzusammenfassung	- 4 -
2. Einleitung	- 6 -
2.1. Chiralität	- 6 -
2.2. Katalyse	- 9 -
2.2.1. Historischer Überblick	- 10 -
2.2.2. Enantioselektive Katalyse	- 12 -
2.3. Palladium-katalysierte enantioselektive Katalyse	- 16 -
2.3.1. Komplexe von Pd(II).....	- 18 -
2.3.2. Monodendate Ligandensysteme	- 19 -
2.3.3. Bidendate Ligandensysteme	- 21 -
2.3.3.1. Trost-Liganden	- 23 -
2.3.3.2. PHOX-Liganden	- 25 -
2.3.3.2.1. Anwendungen von PHOX-Liganden.....	- 27 -
2.4. Allylische Alkylierung	- 30 -
2.4.1. Tsuji-Trost (Malonat-Methode)	- 35 -
2.4.2. Tsuji-Trost (BSA-Methode)	- 37 -
2.5. Fenchon-basierte Systeme	- 40 -
3. Zielsetzung	- 46 -
4. Ergebnisse und Diskussion	- 48 -
4.1. Synthesen von Liganden Vorstufen	- 48 -
4.2. Synthesen von Phosphonit-Liganden	- 49 -
4.3. Synthesen von Phosphit-Liganden	- 62 -
4.3.1. BIFOP-O-Pyridine (131d-j).....	- 70 -
4.3.2. BIFOP-Benzoate (131k-o)	- 77 -
4.4. Qualitative Oxidationssudie	- 84 -
4.5. Palladium-katalysierte Übergangsmetallkatalyse	- 87 -
4.5.1. Reaktandensynthese	- 87 -
4.5.2. Allylische Alkylierung von Phenylallylacetat (92b) mit Dimethylmalonat (91b)....	- 89 -
4.5.3. Allylische Alkylierung von Diphenylallylacetat (92a) mit Natriumdimethylmalonat (91a).....	- 95 -
5. Zusammenfassung	- 100 -

6. Ausblick	- 105 -
7. Experimentalteil	-107-
7.1. Allgemeine Arbeitsmethoden	-107-
7.2. Technische Daten zur Analytik	-107-
7.3. Lösungsmittel und Chemikalien	-109-
7.3.1. Chemikalienliste	-109-
7.4. Synthesen	-111-
7.4.1. Ligandensysteme	-112-
7.4.1.1. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol (BIFOL, 119)	-112-
7.4.1.2. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfencholchlorphosphonit (BIFOP-Cl, 123a) ...	-113-
7.4.1.3. Allgemein Synthese (AS1) von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-O-	
pyridylphosphiten (BIFOP-O-Pyridine, 131d-j).....	-115-
7.4.1.3.1. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-2-O-pyridylphosphit (BIFOP-2-O-	
Pyridin, 131d)	-116-
7.4.1.3.2. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-3-O-pyridylphosphit (BIFOP-3-O-	
Pyridin, 131e).....	-117-
7.4.1.3.3. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-3-methyl-2-O-pyridylphosphit	
(BIFOP-3-Me-2-O-Pyridin, 131f)	-118-
7.4.1.3.4. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-4-methyl-2-O-pyridylphosphit	
(BIFOP-4-Me-2-O-Pyridin, 131g).....	-120-
7.4.1.3.5. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-5-methyl-2-O-pyridylphosphit	
(BIFOP-5-Me-2-O-Pyridin, 131h).....	-121-
7.4.1.3.6. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-6-methyl-2-O-pyridylphosphit	
(BIFOP-6-Me-2-O-Pyridin, 131i).....	-122-
7.4.1.3.7. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-5-methyl-3-O-pyridylphosphit	
(BIFOP-6-Me-3-O-Pyridin, 131j).....	-123-
7.4.1.4. Allgemeine Synthese (AS2) von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-benzoatphosphiten	
(BIFOP-Benzoate, 140i-k)	- 125 -
7.4.1.4.1. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-benzoatphosphit (BIFOP-Benzoat,	
131l).....	- 126 -
7.4.1.4.2. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-cyanobenzoatphosphit (BIFOP-	
Benzoat-CN, 131m)	- 127 -

7.4.1.4.3. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-methoxybenzoatphosphit (BIFOP-Benzoat-OMe, 131n)	- 128 -
7.4.2. Oxidationstudie	- 130 -
7.4.3. Reaktandensynthesen	- 131 -
7.4.3.1. Synthese von 3-Hydroxy-3-phenylpropen (166a)	- 131 -
7.4.3.2. Synthese von 1-Phenylallylacetat (92b)	- 132 -
7.4.3.3. Synthese von (E)-1,3-Diphenylallylacetat (92a).....	- 133 -
7.4.3.4. Synthese von Natriumdimethylmalonat (91a)	- 134 -
7.4.4. Katalysen	- 135 -
7.4.4.1. Synthese von Dimethyl-2-(1-phenylallyl)malonat (93b)	- 135 -
7.4.4.2. Synthese von Dimethyl-(E)-2-(1,3-diphenylallyl)malonat (93a)	- 138 -
8. Anhang.....	- 140 -
8.1. Abkürzungsverzeichnis.....	- 140 -
8.2. Molekülverzeichnis	- 145 -
8.3. Kristallstrukturdaten	- 148 -
8.3.1. Kristallstruktur von BIFOP-4-Methyl-2-O-Pyridin (131f)	- 148 -
8.3.2. Kristallstruktur von BIFOP-6-Methyl-2-O-Pyridin (131i).....	- 149 -
8.3.3. Kristallstruktur von BIFOP-Benzoat-OH (131k)	- 151 -
8.3.4. Kristallstruktur von BIFOP-Benzoat (131l)	- 152 -
8.3.5. Kristallstruktur von BIFOP-Benzoat-OMe (131n)	- 154 -
8.3.6. Kristallstruktur von BIFOP-Benzoat-Me (131o)	- 155 -
8.3.7. Kristallstruktur von BIFOP-Benzoat-Me(O) (164f)	- 157 -
8.4. Literaturverzeichnis.....	- 159 -

1. Kurzzusammenfassung

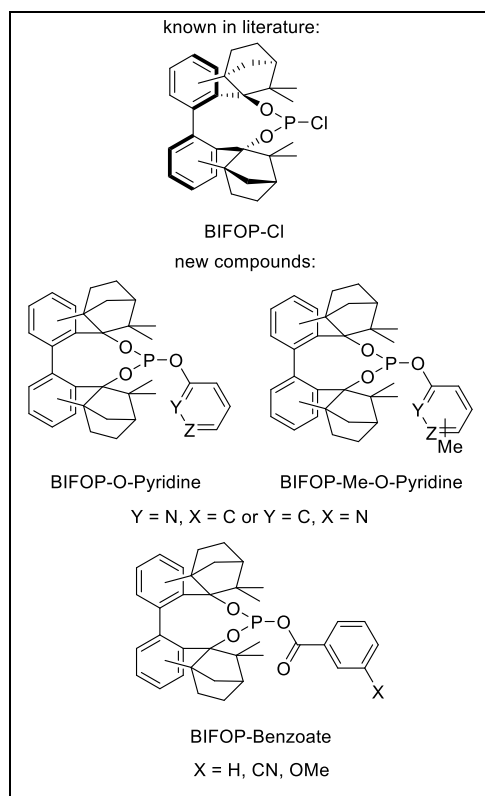


Im Rahmen dieser Arbeit werden die Synthesen neuer Phosphit-Liganden und deren Anwendung in der Palladium-katalysierten enantioselektiven allylischen Alkylierung vorgestellt. Ausgehend von BIFOP-Cl wurden die entsprechenden BIFOP-O-Pyridine und BIFOP-Benzoate über Substitutionsreaktionen synthetisiert. Hierbei konnte festgestellt werden, dass, mit Ausnahme der Reaktionszeit, identische Reaktionsbedingungen für deren Synthesen angewendet werden konnten. Im Zuge dessen konnten alle Liganden mittels verschiedener Analytik-Methoden erfolgreich charakterisiert werden.

Anhand der Anwendung in der allylischen Alkylierung sollte in Bezug auf die BIFOP-O-Pyridine der Einfluss der

Position des Methyl-Substituenten und in Bezug auf die BIFOP-Benzoate der Einfluss verschiedener elektronenschiebender oder -ziehender Substituenten auf den *ee* untersucht werden. Allgemein konnte festgestellt werden, dass die Position der Methylgruppe in den meisten Fällen kaum einen Einfluss auf den *ee* aufweist. Hierbei wurden mittels BIFOP-4-Methyl-2-O-Pyridin und BIFOP-5-Methyl-2-O-Pyridin *ee*'s von jeweils 48 % (*S*) (Phenylallylacetat und Dimethylmalonat) und mittels BIFOP-5-Methyl-2-O-Pyridin ein *ee* von 29 % (*S*) (Diphenylallylacetat und Natriumdihethylmalonat) erzielt. Durch den Einsatz von BIFOP-6-Methyl-2-O-Pyridin konnte schließlich ein Enantiomeren-Switch (7 % (*R*) für Phenylallylacetat und 84 % (*R*) für Diphenylallylacetat) beobachtet werden. Außerdem konnte ein allgemeiner Einfluss des zunehmenden sterischen Anspruchs des Allyl-Substrates festgestellt werden, wobei dieser für das (*S*)-Enantiomer zu einer Erniedrigung und für das (*R*)-Enantiomer zu einer Erhöhung des *ee* führte. Für die BIFOP-Benzoate konnte kein Reaktionsumsatz erzielt werden.

Abstract



This work presents the syntheses of new phosphite ligands and their application in Palladium catalyzed enantioselective. Starting from BIFOP-Cl the corresponding BIFOP-O-Pyridines and BIFOP-Benzoates were synthesized via substitution reactions. In this regard it was discovered that identical reaction conditions except for the reaction time could be applied for their syntheses. All ligands could be characterized with different analytical methods.

The application in allylic alkylation was investigated, with particular focus on the influence of the methyl substituent position in BIFOP-O-pyridines and the effect electron-donating and electron-withdrawing substituents in BIFOP-benzoates on the enantiomeric

excess (*ee*). In general the position of the methyl group hardly had any influence on the *ee* in most cases. Using BIFOP-4-methyl-2-O-Pyridine and BIFOP-5-methyl-2-O-Pyridine, an *ee* of 48 % (*S*) was achieved for phenylallyl acetate with dimethylmalonate, whereas the reaction of diphenylallyl acetate with sodium dimethylmalonate catalyzed by BIFOP-5-methyl-2-O-Pyridine afforded only 29 % *ee* (*S*). In contrast, by using BIFOP-6-methyl-2-O-Pyridine an enantiomer switch could be observed (7 % (*R*) for phenylallyl acetate or 84 % (*R*) for diphenylallyl acetate). Furthermore, the influence of a greater steric demand of the allyl substrate was found to reduce the formation of the (*S*)-enantiomer while favoring the (*R*)-enantiomer. For the BIFOP-Benzoates no reaction conversion could be detected.

2. Einleitung

2.1. Chiralität

Chiralität (griechisch: cheir = Hand) begegnet uns jeden Tag ohne, dass wir es bewusst merken.^[1] Um das Prinzip der Chiralität zu verstehen sind Begriffe wie Enantiomere, Diastereomere und Achiralität essenziell. Allgemein wird unter Chiralität verstanden wenn das Spiegelbild eines Gegenstandes oder Moleküls nicht in das Original überführt werden kann.^[1b-d, 2] Bild und Spiegelbild werden in diesem Fall als Enantiomere (griechisch: enantion = das Gegenteil; meros = Teil) oder optische Antipoden bezeichnet.^[1-2, 2f, 3] Chirale Moleküle die sich nicht wie Bild und Spiegelbild verhalten werden Diastereomere (griechisch: dia = jenseits) genannt.^[1b-d, 2a, 2c, 2d, 2f, 3b, 3c, 3e, 3f] In beiden Fällen wird allgemein von Stereoisomeren gesprochen.^[1c, 1d, 2d, 3c, 3d] Falls das Spiegelbild jedoch mittels einer Symmetrieebene, eines Symmetriezentrums oder einer Drehspiegelachse in das ursprüngliche Bild überführt werden kann, also beide kongruent sind, so liegt Achiralität vor.^[1a, 1b, 1d, 2a, 2c, 2d, 2f, 3b-d] Die wohl bekannteste Form der Chiralität ist die zentrale Chiralität.^[1a, 2a] Diese zeichnet sich durch ein stereogenes Zentrum, welches meistens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom mit vier verschiedenen Substituenten darstellt, aus.^[1-2, 2f, 3b, 3c, 3e, 3f] Neben Kohlenstoff können jedoch auch beispielsweise Phosphor und Schwefel solch ein Zentrum darstellen.^[1b, 2a, 2b, 3c] Verbindungen, die sowohl ein stereogenes Zentrum als auch ein Symmetrieelement aufweisen und somit achiral sind, werden *meso*-Verbindungen (griechisch: mesos = Mitte) genannt.^[1, 2b, 2f, 3b, 3c, 3e] Andere Arten der Chiralität sind beispielsweise die axiale, wozu Allene, Biaryle sowie Spiro-Verbindungen gehören, oder die helikale Chiralität.^[2a, 2c, 2d, 2f, 3b, 3c, 4] Bei Biaryl-Derivaten, die sich durch eine gehinderte Rotation um ihre Einfachbindung auszeichnen, wird zudem auch von Atropisomeren gesprochen.^[2b, 2c, 2f, 3b, 3c] Ein Beispiel hierfür stellt 1,1'-Bi-2-naphthol (BINOL, **1**) dar (Abbildung 1).

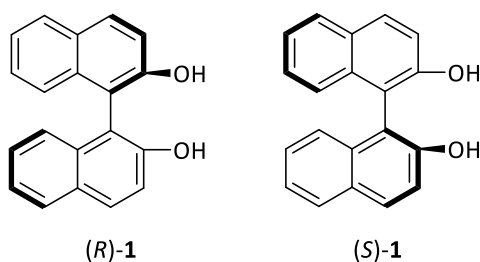


Abbildung 1: Strukturen von BINOL (**1**). Links: (*R*)-Enantiomer ((*R*)-**1**), Rechts: (*S*)-Enantiomer ((*S*)-**1**).^[5]

Für die Nomenklatur chiraler Verbindungen werden verschiedenste Systeme angewendet, wobei für solche, die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom (= stereogenes Center) aufweisen, das System nach Cahn, Ingold und Prelog (CIP) verwendet wird.^[1a, 1d, 2a, 2b, 2d, 3a, 3c, 3e, 3f, 4] In diesem Fall wird zwischen einem *R* (rechtsdrehend von lat. *rectus* = rechts) und *S* (linksdrehend von lat. *sinister* = links) stereogenen Zentrum unterschieden.^[1a, 1b, 1d, 2a, 2b, 2f, 3a, 4] Eine weitere Möglichkeit chirale Moleküle zu benennen sind die für axiale und helikale Strukturen genutzten Deskriptoren *P* (rechts, +) und *M* (links, -) (Abbildung 2).^[1a, 2b, 3c, 4] Wie anhand der allgemeinen Beispiele in Abbildung 2 zu sehen ist werden zur Bestimmung der stereogenen Einheit alle Substituenten nach Prioritäten geordnet, wobei derjenige mit der niedrigsten Priorität immer vom Betrachter wegschaut.^[1a, 1b, 1d, 2a-d, 2f, 3a, 3c, 3e, 3f, 4] Anschließend wird überprüft ob die Substituenten sich in einer rechtehenden (*R* oder *P*) oder linksdrehenden (*S* oder *M*) Reihenfolge befinden.^[2a-d, 3c, 3e, 3f]

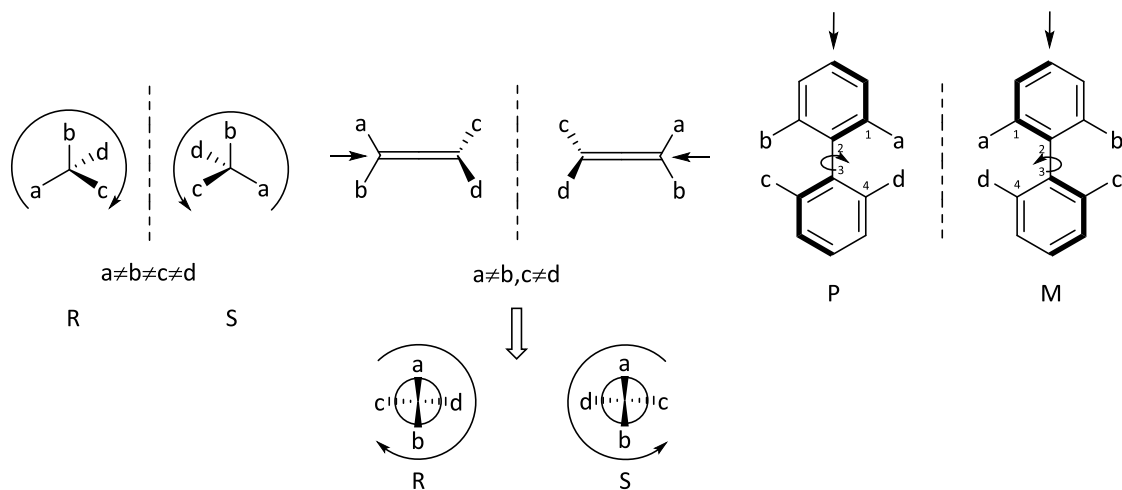


Abbildung 2: Darstellung der Bestimmung der Deskriptoren bei zentraler (links) und axialer Chiralität (mittig, rechts).

Substituenten werden folgende Prioritäten zugeordnet: $a > b > c > d$.^[1a, 2a-d, 3c, 3e, 3f, 4]

Enantiomere, wie sie in Abbildung 2 dargestellt sind, weisen in einem achiralen Medium gleiche chemische und physikalische Eigenschaften auf, unterscheiden sich jedoch in ihrer optischen Aktivität.^[1a, 1b, 1d, 2a-d, 3a-c, 3e] Diese kann mittels eines Polarimeters ermittelt werden.^[1b, 1d, 2a-d, 3c] Dabei weisen Enantiomere entgegengesetzte Aktivitäten auf und werden daher auch optische Antipoden genannt.^[1a, 1d, 2b, 2d, 3b, 3c, 3e] Während das eine Enantiomer linear polarisiertes Licht um einen bestimmten Betrag nach rechts (+) ablenkt so wird das andere Enantiomer dieses nach links (-) ablenken.^[1, 2b-d, 2f, 3a-c, 3e] Liegt ein Gemisch beider Enantiomere, zu gleichen Teilen, vor so wird von einem Racemat (*rac*)

(griechisch = Weintraube) gesprochen.^[1, 2b, 2c, 2f, 3b, 3c, 3e] Sowohl Racemate als auch meso-Verbindungen weisen keinerlei optische Aktivität auf.^[1, 2b, 2f, 3b, 3c, 3e]

Wenn sich Enantiomere in einer chiralen Umgebung befinden können sie beispielsweise Addukte oder Salze bilden, da sie mit dieser verschiedenste Wechselwirkungen eingehen können.^[1d, 2d, 2f, 3b] Die daraus resultierenden Addukte und Salze werden als Diastereomere bezeichnet.^[1d, 2d, 2f, 3b, 3c] Diese Diastereomere können aufgrund von unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften, voneinander unterschieden werden.^[1d, 2a, 2c, 2d, 2f, 3b, 3c, 3e] Dies führt ebenfalls dazu, dass sie in biologischen Systemen unterschiedliche Wirkungen aufzeigen, wobei beispielsweise zwischen Gerüchen und der Wirkung von Medikamenten unterschieden werden kann.^[1c, 1d, 2a, 2c, 2d, 2f, 3f] Als Beispiel für einen Geruchsstoff kann hier Limonen (**2**) genannt werden (Abbildung 3). Hierbei weist das (S)-Enantiomer einen Geruch nach Orange auf wohingegen das (R)-Enantiomer nach Terpentin riecht.^[6]

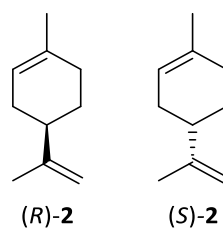


Abbildung 3: Strukturen von Limonen (**2**). Links: (R)-Enantiomer ((R)-**2**), rechts: (S)-Enantiomer ((S)-**2**).^[6]

Im Bereich der Medikamente kann es vorkommen, dass eines der Enantiomere einfach unwirksam ist, wohingegen in anderen Fällen eines sogar schädlich bis hin zu toxisch sein kann. Hierbei kann Albuterol (**3**) als Beispiel genannt werden (Abbildung 4).^[7] Im Falle von Albuterol (**3**) wird das (R)-(-) Enantiomer zur Behandlung von Asthma verwendet, wohingegen das (S)-(+) Enantiomer eine entzündungsfördernde Wirkung aufweist.^[7]

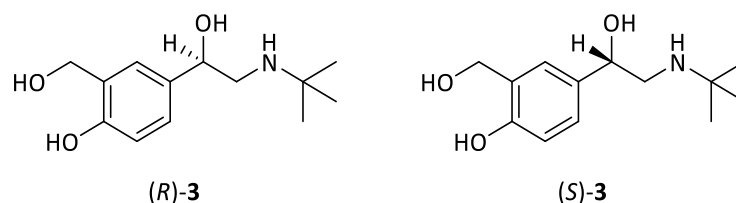


Abbildung 4: Strukturen von Albuterol (**3**). Links: (R)-Enantiomer ((R)-**3**), rechts: (S)-Enantiomer ((S)-**3**).^[7]

Auch in anderen Bereichen wie der Landwirtschaft werden die Eigenschaften einzelner Enantiomere ausgenutzt. Hierzu sollte das Dichlorprop (**4**) erwähnt werden (Abbildung 5).^[8]

Das (*R*)-Enantiomer des Dichlorprop (**4**) wird dabei als Herbizid eingesetzt, wohingegen das (*S*)-Enantiomer keine herbizide Wirkung aufweist.^[8]

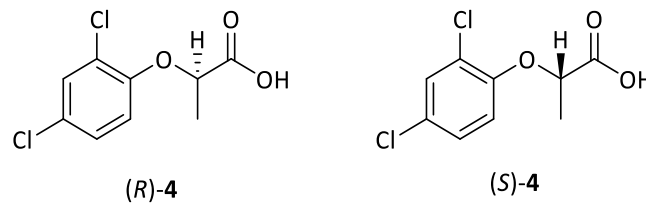


Abbildung 5: Strukturen von Dichlorprop (**4**). Links: (*R*)-Enantiomer ((*R*)-**4**), rechts: (*S*)-Enantiomer ((*S*)-**4**).^[8]

2.2. Katalyse

Katalytische Reaktionen sind seit etwa 200 Jahren ein fundamentaler Bestandteil der naturwissenschaftlichen Forschung.^[9] In den folgenden Abschnitten wird dargestellt, wann das erste Mal von einer Katalyse gesprochen, wann die aller erste Katalyse durchgeführt wurde und wie sich dieses Forschungsfeld die letzten Jahrzehnte entwickelt hat. Dabei wird neben einem historischen Überblick auch näheres über die enantioselektive Katalyse und deren Bedeutung anhand einiger Beispiele verdeutlicht.

Jedoch sollte zuerst eine grundlegende Frage geklärt werden: Was ist eigentlich eine Katalyse und ein Katalysator? Ein Katalysator wird als eine Substanz, die einen Reaktionspfad mittels einer Erniedrigung der Aktivierungsenergie zugänglich macht definiert.^[10] Zudem wird darunter die Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit verstanden, ohne dass der Katalysator selbst verändert wird.^[11] In Abbildung 6 sind insgesamt zwei verschiedene Reaktionspfade einer allgemeinen Reaktion abgebildet. Hierbei handelt es sich zum einen um eine unkatalysierte (durchgezogene Linie), zum anderen um eine katalysierte (gestrichelte Linie) Reaktion. Aufgrund der dargestellten Herabsenkung der freien Aktivierungsenergie (ΔG^\ddagger) wird deutlich, dass mittels des Einsatzes von Katalysatoren eine Reaktion besser zugänglich gemacht werden kann und deren Reaktionsgeschwindigkeit erhöht wird.^[12]

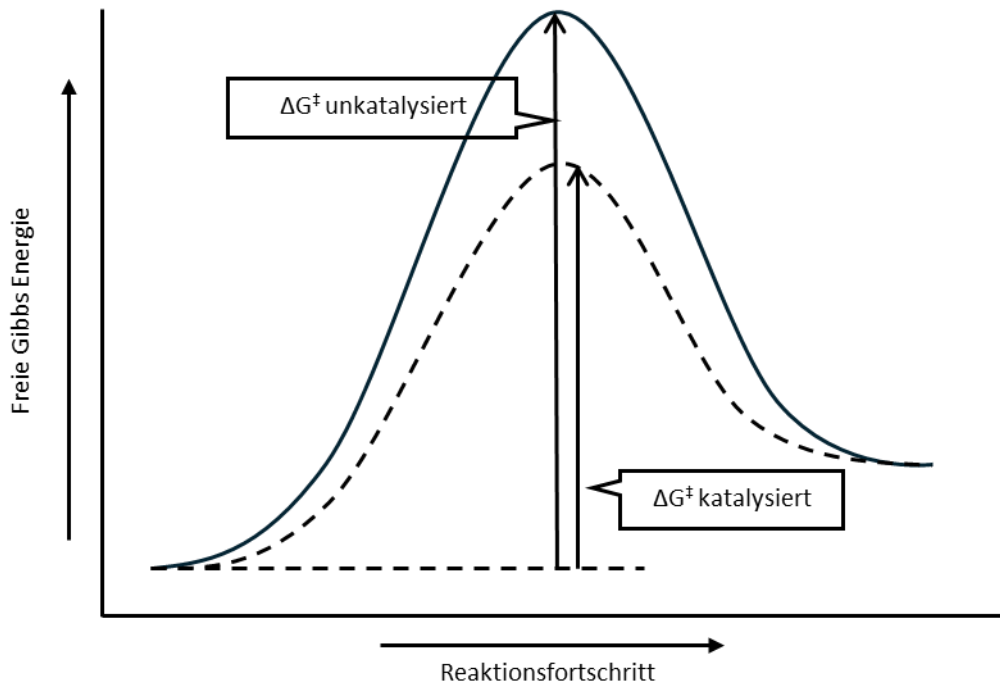


Abbildung 6: Allgemeines Energiediagramm für eine unkatalysierte und katalysierte Reaktion. ΔG^\ddagger = freie Aktivierungsenergie.^[11]

2.2.1. Historischer Überblick

Eine der wohl bekanntesten katalytischen Reaktionen ist die alkoholische Gärung, welche bereits seit der Antike bekannt ist.^[13] Hierbei handelt es sich um einen enzymatischen Prozess bei dem Kohlenhydrate zu Ethanol und Kohlenstoffdioxid abgebaut werden.^[14] Anfang des 19. Jahrhunderts im Jahre 1823, ist es J. W. Döbereiner schließlich gelungen einer der ersten Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen zu entwickeln. Ein Gemisch aus elementarem Wasserstoff und Sauerstoff wurde hierbei katalytisch mit Platin umgesetzt, welches unter dem Namen „Döbereiner Feuerzeug“ bekannt wurde.^[15] Die allgemeine Reaktion dazu ist in Abbildung 7 dargestellt. Aus Abbildung 7 wird ersichtlich, dass es sich bei dem Feuerzeug um eine klassische „Knallgas“-Reaktion handelt, bei der als Endprodukt Wasser gebildet wird.^[16]

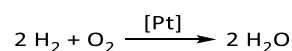


Abbildung 7: „Knallgas“-Reaktion des „Döbereiner Feuerzeugs“.

10 Jahre später (1833) entdeckten A. Payen und J.-F. Persoz die Umwandlung von Stärke mittels Diastase (heute: Amylase), wobei erst im Jahre 1876 erstmalig von Enzymen als biologische Katalysatoren gesprochen wurde.^[17] Zudem ist im Jahre 1835 das erste Mal über

eine Katalyse gesprochen worden.^[18] Berzelius prägt dabei mit seiner Definition der katalytischen Kraft, dass Katalysatoren („Körper“) mit ihrer bloßen Präsenz und ohne jeden chemischen Einfluss Affinitäten erhöhen können, die akademische Forschung bis heute.^[18a]

Einige Errungenschaften im Bereich der Katalyse wurden sogar mittels des Nobelpreises für Chemie gewürdigt. So hat beispielsweise W. Ostwald im Jahre 1909 den ersten Nobelpreis für den Bereich der Katalyse erhalten.^[19] Er beschäftigte sich dabei mit grundlegenden Prinzipien der Katalyse wie den Gleichgewichtsverhältnissen und Reaktionsgeschwindigkeiten.^[19] Weitere bemerkenswerte Preisträger im Bereich der Katalyse sind K. B. Sharpless^[20], W. S. Knowles^[21] und R. Noyori^[22], die im Jahre 2001 für ihre Arbeiten an chiralen Übergangsmetall-katalysierten Oxidationen und Hydrierungen sowie R. F. Heck^[23], E. Negishi^[24] und A. Suzuki^[25], die im Jahre 2010 für ihre Arbeiten an Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen gewürdigt wurden.^[26]

Auch die Industrie hat bereits früh den Vorteil von katalytischen Reaktionen erkannt. So wurde beispielsweise bereits Anfang des 20. Jahrhunderts im Jahre 1908 von F. Haber ein Verfahren zur Ammoniak-Synthese aus elementarem Stickstoff und elementarem Wasserstoff unter Verwendung eines Eisen-Katalysators entwickelt.^[27] Dieses wurde schließlich wenige Jahre später im Jahre 1913 von C. Bosch an Industrie Maßstäbe angepasst (Haber-Bosch Verfahren).^[28] Sowohl F. Haber^[29] (1918) als auch C. Bosch^[30] (1931) wurden für ihre Arbeiten mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. 76 Jahre später wurde G. Ertl ebenfalls mit dem Nobelpreis ausgezeichnet, unter anderem für seine mechanistische Aufklärung des Haber-Bosch Verfahrens.^[31]

Ein weiteres Verfahren mit großer Bedeutung ist die Fischer-Tropsch Synthese. Diese wurde bereits in den 1920er von sowohl F. Fischer als auch von H. Tropsch entwickelt und beschäftigt sich mit der Herstellung synthetischer Kraftstoffe aus Kohlegasen mittels Kobalt- und Eisen-basierter Katalysatoren.^[32] Die Synthese findet noch heute auf der Suche nach alternativen Kraftstoffen Anwendung.^[33] Etwa zur selben Zeit im Jahr 1923 gelang es M. Pier für BASF ein großtechnisches Verfahren für die Herstellung von Methanol basierend auf Zink- und Chrom-Katalysatoren zu entwickeln, welches damals bereits für alternative Kraftstoffe genutzt wurde.^[34]

2.2.2. Enantioselektive Katalyse

Das Forschungsfeld der enantioselektiven Katalysen ist sehr umfangreich. Die Bedeutung und Wichtigkeit ein bestimmtes Enantiomer einer Verbindung zu erhalten, wurde bereits an ausgewählten Beispielen in Abschnitt 2.1. verdeutlicht. Besonders hervorzuheben sind die Forschungsfelder der enzymatischen^[35], Organo-^[36] und Übergangsmetallkatalyse^[37]. Hierbei können enzymatische Katalysen beispielsweise für den Erhalt von einantiomerenreinen Aminosäuren eingesetzt werden.^[38] Diese können wiederum für den Erhalt von pharmazeutischen Produkten zum Einsatz kommen.^[39] Unter der Organokatalyse wird allgemein der Einsatz substöchiometrischer Mengen einer organischen Verbindung, die die katalytische Reaktion unter Bildung einer reaktiven Zwischenstufe beschleunigt, verstanden.^[40] Im Jahre 2021 wurden hierfür schließlich B. List^[41] und D. MacMillan^[42] für ihre Arbeiten an asymmetrischen Organokatalysen mit dem Nobelpreis gewürdigt.^[43] Der Hauptfokus dieser Arbeit liegt allerdings auf dem Gebiet der Übergangsmetallkatalyse, weshalb im weiteren Verlauf ausschließlich dazu weitere Informationen genannt werden.

Einen großen Meilenstein für die enantioselektive Übergangsmetall Katalyse legten R. Noyori, W. S. Knowles und K. B. Sharpless mit ihren Arbeiten an Hydrierungs- und Oxidations-Reaktionen, wofür sie im Jahre 2001 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden (Abschnitt 2.2.1.).^[26a] So hat beispielsweise R. Noyori einen bedeutsamen Anteil an der Entwicklung des Takasago-Prozesses zur Herstellung von (–)-Menthol (**11**) dessen 5-stufige Syntheseroute in Abbildung 8 dargestellt wurde.^[44] Diese beginnt mit der Umsetzung von Mycren (**6**) zu Diethylgeranylamin (**7**) mittels Diethylamin und Lithium als Base.^[45] Anschließend findet die entscheidende Isomerisierung des Geranylamins **7** mittels des von Noyori et. al. entwickelten (S)-2,2'-Bis(diphenylphosphin)-1,1'-binaphthyl ((S)-BINAP) basierten Rh-Katalysators **5** zum Enamin **8** statt, wobei ein Enantiomerenüberschuss (*ee*) von etwa 98 % erzielt wird.^[46] Folgend wird durch den Einsatz einer Brønsted-Säure das Aldehyd **9** gebildet und dieses mittels einer Lewis-Säure katalysierten Hetero-En-Reaktion zu Isopulegol (**10**) umgesetzt.^[46c, 47] Abschließend findet eine Hydrierung mittels eines Nickel-Katalysators statt wodurch (–)-Menthol (**11**) erhalten wird.^[46c, 47-48]

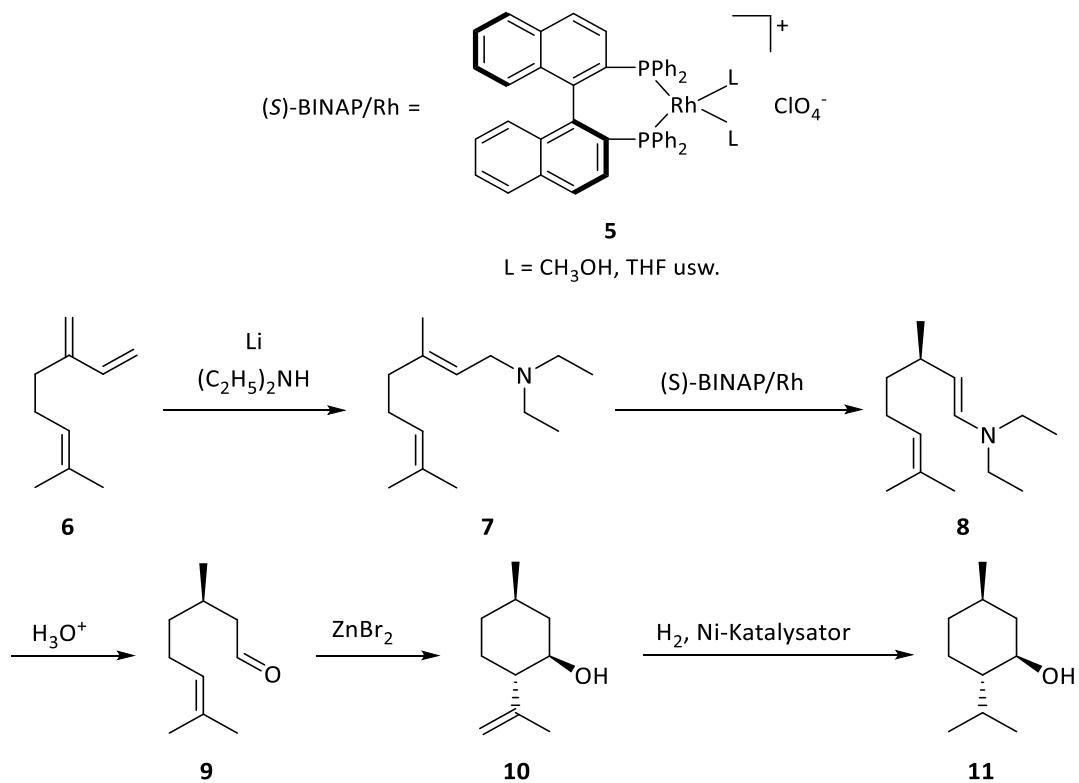


Abbildung 8: Takasago-Prozess zur Synthese von $(-)$ -Menthol (**11**).^[44] $L = \text{CH}_3\text{OH}, \text{THF usw.}$

$(-)$ -Menthol (**11**) lässt sich wie viele andere Terpene in ätherischen Ölen finden, die wiederum vielseitig in Kosmetika, Süßigkeiten und Medizinprodukten eingesetzt werden.^[49] Aufgrund der Vielseitigkeit und des hohen Bedarfs an **11** entwickelte *BASF* als Alternative zum Takasago-Prozess ebenfalls eine Synthese für den industriellen Gebrauch.^[50] *BASF* nutzt allerdings im entscheidenden Schritt der Isomerisierung statt eines BINAP-basierten Katalysators den (R, R) -Bis(diphenylphosphino)butan ((R, R) -Chiraphos)-basierten Rhodium Katalysator **12** (Abbildung 9) für Neral als Ausgangssubstrat und kann somit einen *ee* von etwa 87 % von **11** erreichen.^[50]

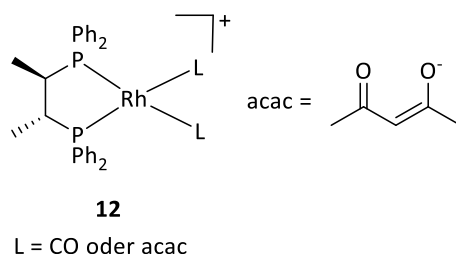


Abbildung 9: (R, R) -Chiraphos-basierter Rhodium Katalysator **12** für $(-)$ -Menthol (**11**) Synthese nach *BASF*. $L = \text{CO oder Acetylacetonat (acac)}$.^[50]

Ebenso ist es W. S. Knowles mit seiner Forschung gelungen in Kooperation mit Monsanto zur kommerziell zugänglichen Synthese von *L*-Dihydroxyphenylalanin (*L*-DOPA, **14**) (Abbildung 10) beizutragen.^[51] Hierbei handelt es sich im entscheidenden Schritt um eine Rhodium katalysierte Hydrierungsreaktion bei der (*R,R*)-DIPAMP (**13**) als chiraler Ligand eingesetzt wird.^[51a] *L*-DOPA (**14**) ist ein Wirkstoff, der vor allem für die Behandlung von Parkinson, aber auch für das Restless-Legs-Syndrom eingesetzt wird.^[52] Das D-Enantiomer von DOPA weist hingegen keinerlei biologische Wirkungen auf.^[52a]

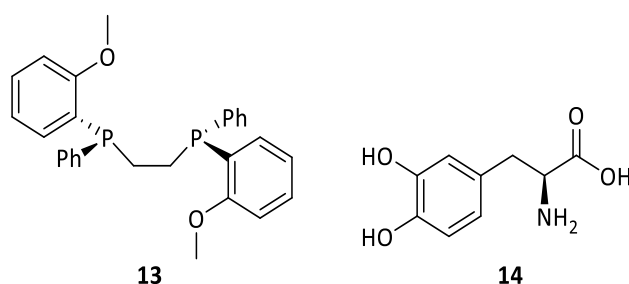


Abbildung 10: Strukturen von (*R,R*)-DIPAMP (**13**) und *L*-DOPA (**14**).^[51a]

Auch K. B. Sharpless konnte zum einen mit der Entwicklung der Dihydrochinin- und Dihydrochinidin-basierten Liganden **15** und **16** (Abbildung 11), zum anderen durch seine Arbeiten an Epoxidierungen und asymmetrischen Dihydroxylierungen (AD) in den vergangenen Jahrzehnten einen bedeutsamen Beitrag zur enantioselektiven Synthese unzähliger Naturstoffe leisten.^[53] Dabei werden das in Abbildung 11 dargestellte Hydrochinin-1,4-phthalazindiyl-diether ((DHQ)₂PHAL, **15**) und Hydrochinidin-1,4-phthalazindiyl-diether ((DHQD)₂PHAL, **16**) im Handel als AD-mix- α oder AD-mix- β angeboten, wobei zusätzlich zu den katalytischen Mengen an Kaliumosmat-Dihydrat, Kaliumcarbonat als Base und Kaliumferricyanid als Reoxidant enthalten sind.^[54]

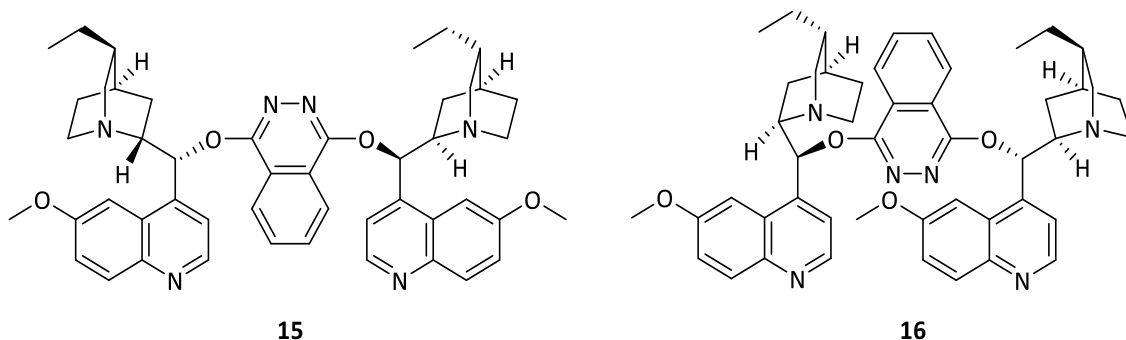


Abbildung 11: Strukturen von Hydrochinin-1,4-phthalazindiyl-diether ((DHQ)₂PHAL, **15**) und Hydrochinidin-1,4-phthalazindiyl-diether ((DHQD)₂PHAL, **16**).

Yajima et. al.^[55] ist es schließlich im Jahr 2014 gelungen als erstes mittels AD-mix- α das Meroterpenoid Ganomycin I (**22**) herzustellen, dass seit nun etwa 10 Jahren auf seine physiologischen Eigenschaften in Bezug auf Diabetes^[56], das Humane Immundefizienz-Virus (HIV)^[55] und Osteoporose^[57] untersucht wird. Die Syntheseroute von Ganomycin I (**22**) ist in Abbildung 12 dargestellt. In Abbildung 12 ist zu erkennen, dass Ganomycin I (**22**) ausgehen vom Aldehyd **17** und der α -Methylencarbonsäure **20** synthetisiert wird. Das Aldehyd **17** wird hierbei über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Veresterung mit anschließender Reduktion und einer Mitsunobu-Reaktion zu **18** umgesetzt. Anschließend wird **18** mittels AD-mix- α über eine Sharpless-AD (SAD) in **19** überführt. Dabei ist es Yajima et. al. gelungen einen *ee* von 96 % zu erzielen. Dieser Schritt ist entscheidend um schließlich über eine Oxidation und abschließende Julia-Kocienski ähnliche Olefinierung zum Vinylbenzylalkohol **21** zu gelangen. Der Vinylbenzylalkohol **21** und die Methylencarbonsäure **20** werden hierbei abschließend mittels einer Veresterung, einer Ringschlussmetathese und Entfernung der Methoxymethyl (MOM)-Gruppe zu Ganomycin I (**22**) umgesetzt.

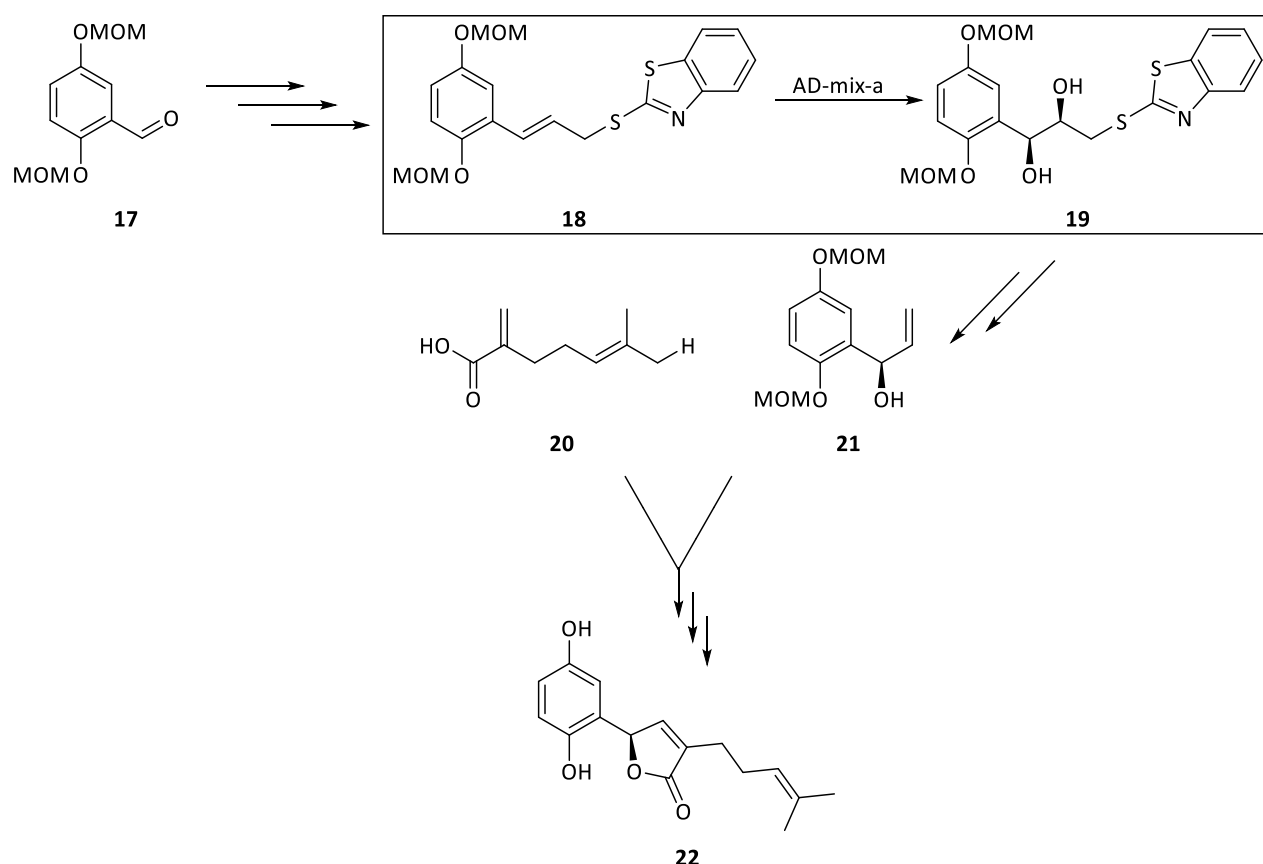


Abbildung 12: Syntheseroute von Ganomycin I (**22**) ausgehen von α -Methylencarbonsäure- **20** und Vinylbenzylalkohol-Derivat **21**.^[55] MOM= Methoxymethyl.

Aufgrund der aktuellen Forschungsergebnisse hat sich die Universität Bonn dazu entschlossen in Kooperation mit der Universität zu Köln ein Derivat des Ganomycin I (**22**) herzustellen und dieses im Rahmen einer Testreihe auf seine Wirksamkeit zu untersuchen. Ergebnisse zu dieser Testreihe stehen allerdings noch aus.

2.3. Palladium-katalysierte enantioselektive Katalyse

Nachdem im vorherigen Abschnitt 2.2.2. anhand ausgewählter Beispiele die Bedeutsamkeit der enantioselektiven Katalyse deutlich gemacht wurde, sollen nun individuelle Errungenschaften der Palladium-katalysierten enantioselektiven Katalyse der vergangenen Jahrzehnte dargestellt werden. Dabei lassen sich die Anfänge der Palladium-katalysierten enantioselektiven Katalyse auf die 1970er Jahre zurückführen. B. M. Trost und T. R. Verhoeven untersuchten 1976 vorerst den Erhalt der Stereochemie an Beispielen der Allylischen Alkylierung.^[58] Kurz darauf veröffentlichte B. M. Trost gemeinsam mit P. E. Strege 1977 Untersuchungen zum Einfluss verschiedener Phosphor-basierter Liganden.^[59]

Seitdem erwies sich der Einsatz von Palladium in Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen als sehr hilfreich. Ein großer Vorteil von Palladium spiegelt sich beispielweise in der teilweise geringeren Toxizität im Vergleich zu anderen Übergangsmetallverbindungen wider.^[60] Aber auch das Vorhandensein von weniger möglichen Oxidationsstufen, die zumeist 0/+II und in ganz seltenen Fällen +II/+IV betragen.^[61] Im Vergleich zu anderen Übergangsmetallen erleichtert dies den Einsatz für ausgewählte Reaktionen, da aufgrund der Zweielektronenprozesse unerwünschte Reaktivitäten vermieden werden.^[61] Übergangsmetalle aus benachbarten Nebengruppen des Periodensystems, so wie beispielsweise Iridium^[62] und Ruthenium^[62-63], weisen hingegen die Fähigkeit auf einen Einelektronentransfer (SET) einzugehen und sind somit ebenfalls in einer Bandbreite von photochemischen Reaktionen einsetzbar.

Die Wichtigkeit des Einsatzes von Palladium wird anhand seiner Vielseitigkeit erkennbar. Neben Kreuzkupplungen wie Heck^[64] oder Suzuki^[65] lassen sich ebenfalls Anwendungen zu Cycloadditionen wie die Diels-Alder-Reaktion^[66] finden. Solch ein Beispiel ist anhand der Synthese der Tetrahydropyridin- (**26a**), Dihydropyran- (**26b**) und Cyclohexen-Derivate (**26c**) aus 2,4-Dienyl Carbonylen (**24**) und 1-Heterodienen (**25**) in Abbildung 13 dargestellt. Aus Abbildung 13 ist erkennbar, dass es Chen et. al. gelungen ist mittels 4,4'-Di(anthracene-9-yl)-3,3'-di-*tert*-butyl-2,2',3,3'-tetrahydro-2,2'-bibenzo[d][1,3]oxaphosphol (WingPHOS, **23**)

verschiedenste Alkyl- und Aryl-substituierte Tetrahydropyridin- (**26a**), Dihydropyran- (**26b**) und Cyclohexen-Derivate (**26c**) mit sowohl Ausbeuten als auch *ee*-Werten von bis zu 99 % zu erzielen.^[66a]

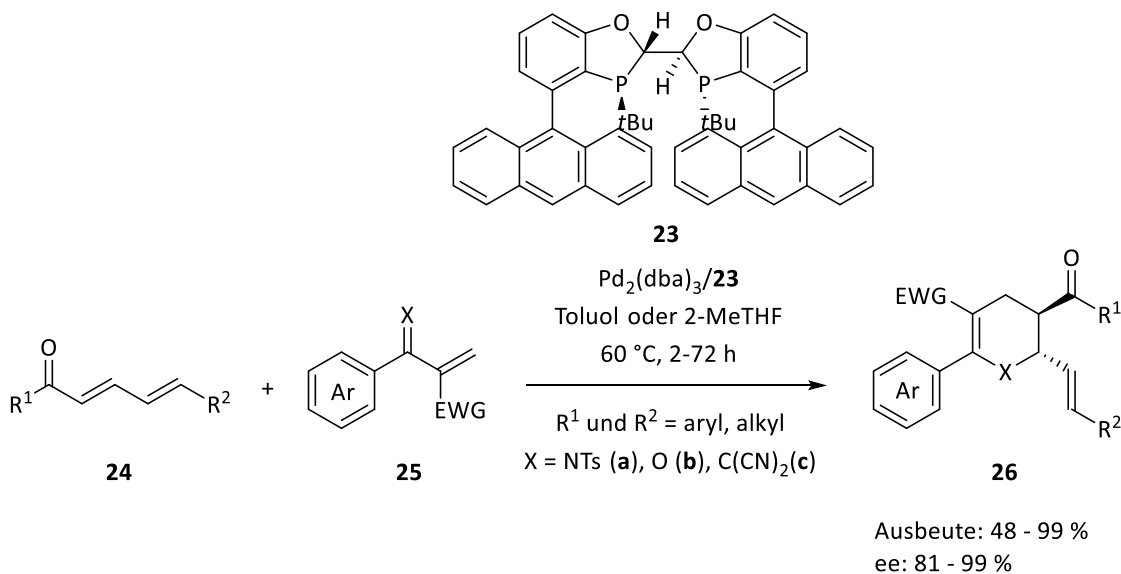


Abbildung 13: Palladium-katalysierte enantioselective Diels-Alder-Reaktion von **26** aus **24** und **25** unter Verwendung eines WingPHOS (**23**)-basierten Palladium-Katalysators.^[66a] dba = Dibenzylidenacetone; Ar = Aryl-Rest; EWG = Elektronen ziehende Gruppe; R¹ & R² = aryl, alkyl; X = NTs, O, C(CN)₂.

Auch im Rahmen von Hydroxylierungen^[67] oder Hydroaminierungen^[68] zur Knüpfung von C-Si oder C-N Bindungen lässt sich Palladium erfolgreich einsetzen. Ebenfalls sollte an dieser Stelle die α -Arylierung erwähnt werden. Auch hier gibt es ein breites Spektrum an einsetzbaren Substraten, wie beispielsweise Amin-^[69] oder Carbonyl-Verbindungen^[70]. Als Beispiel für die α -Arylierung ist in Abbildung 14 die Umsetzung des Esters **28** mit dem Arylbromid **29** dargestellt. Anhand von Abbildung 14 ist erkennbar, dass es Yang, Wu und Tang et. al. gelungen ist unter Anwendung des 2-(3-Pentyl)-3-(*tert*-butyl)-4-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[d][1,3]oxaphosphol (3-Pent-BIDIME, **27**) Liganden eine sehr große Bandbreite von möglichen Carbonyl-Substraten (**30**) in der Palladium-katalysierten enantioselectiven α -Arylierung mit sehr hohen Ausbeuten und *ee*'s zu etablieren.^[70a, 70b] Inspiriert wurden sie dabei von (*R*)-Amolanone, welches bereits in den 1940er als mögliches Anästhetikum identifiziert wurde.^[71]

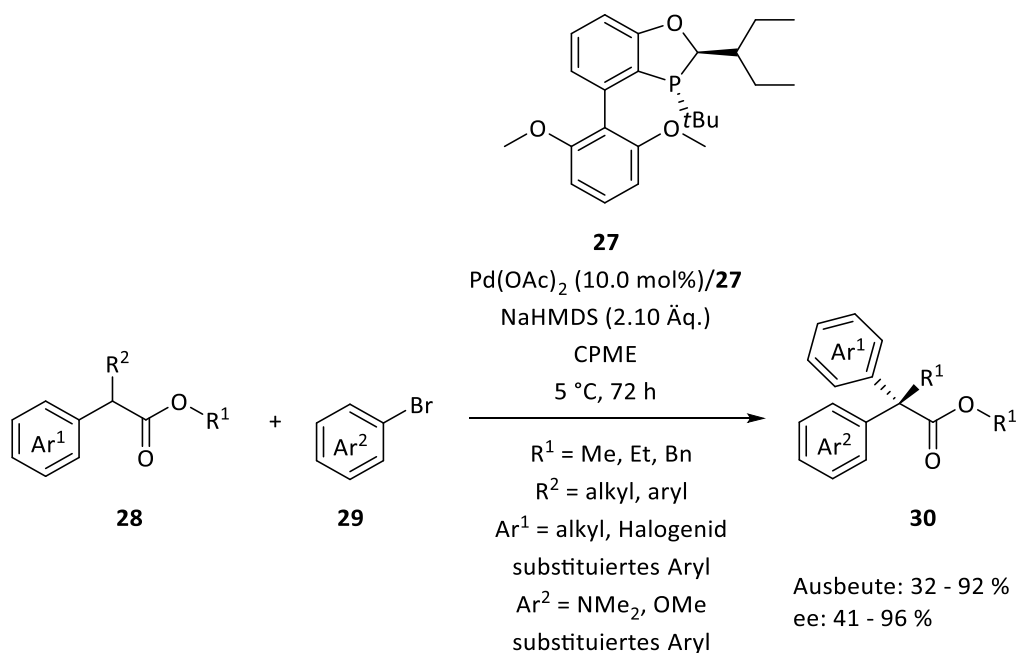
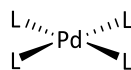


Abbildung 14: Palladium-katalysierte enantioselektive α -Arylierung von **30** aus **28** und **29** mittels eines 3-Pent-BIDIME (**27**)-basierten Palladium-Katalysators.^[70a, 70b] OAc = Acetat; NaHMDS = Natriumhexamethyldisilylamid;; CPME = Cyclopentylmethylether; R¹ = Me, Et, Bn; R² = alkyl, aryl; Ar¹ = alkyl, Halogenid substituiertes Aryl; Ar² = NMe₂, OMe substituiertes Aryl.

2.3.1. Komplexe von Pd(II)

Nachdem im vorherigen Abschnitt 2.3. geklärt wurde, für welche Reaktionstypen Palladium in der enantioselektiven Katalyse eingesetzt werden kann, sollten an dieser Stelle grundlegende Eigenschaften von Palladium(II)-Komplexen dargestellt werden.

Allgemein sind Pd(II)-Komplexverbindungen quadratisch-planar (**31**, Abbildung 15) aufgebaut, was bereits mehrfach durch Kristallstrukturen bestätigt werden konnte.^[72]



31

L = beliebiger Ligand

Abbildung 15: Quadratisch planare Anordnung eines allgemeinen Pd(II)-Komplexes **31**. L = beliebiger Ligand.

Diese Komplexe weisen dabei eine Elektronenkonfiguration mit d⁸-Elektronen auf.^[73] Zudem handelt es sich nicht um 18 Elektronen Komplexe, wie es nach der 18-Elektronenregel^[74] für Übergangsmetalle üblich ist, sondern, um 16 Elektronenkomplexe^[73b]. Grund dafür ist, dass das antibindende d_σ^{*}-Orbital energetisch so hoch liegt, dass es keinen Einfluss auf die

Komplexbildung aufweist.^[73a, 75] 16 Elektronen Komplexe können gut in katalytischen Reaktionen eingesetzt werden, wobei unter anderem zwischen monodentaten^[76], eine Koordinationsstelle, und bidentaten^[77], zwei Koordinationsstellen, Liganden unterschieden wird. Zudem ist in Abbildung 16 erkennbar, dass hemilabile Liganden ein sowohl monodentates als auch bidentates Koordinationsverhalten aufweisen können.^[78] In diesem Fall liegen zwei unterschiedliche Koordinationsstellen vor von denen eine von beiden eine schwächere Wechselwirkung zum Pd(II)-Zentrum aufweist und sich somit wieder leicht lösen kann.^[79] Das Lösen einer Koordinationsstelle führt schließlich zu einem monodentaten Koordinationsverhalten.^[79]

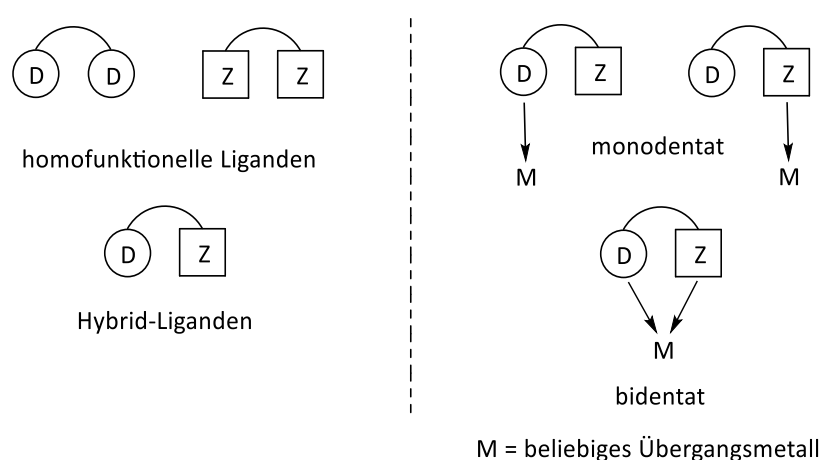


Abbildung 16: Darstellung von sowohl allgemein homofunktionaler und Hybrid-Liganden (links) als auch monodentaten und bidentaten Bindungsverhaltens eines Hybrid-Liganden (rechts). M = beliebiges Übergangsmetall.^[78]

In den folgenden Abschnitten soll nun ein Überblick über sowohl monodentate als auch bidentate Ligandensysteme und deren Anwendungen in der Palladium-katalysierten enantioselektiven Katalyse gegeben werden. Bei den Ligandensystemen wird es sich dabei ausschließlich um Phosphor-basierte Liganden handeln.

2.3.2. Monodentate Ligandensysteme

In den vergangenen Jahrzehnten wurden mehr bidentate Phosphor-basierte Liganden als monodentate verwendet. Spätestens seit den 1990er Jahren wurden auch monodentate Ligandensysteme erfolgreich in der enantioselektiven Katalyse eingesetzt.

Eine Auswahl an Phosphor-basierten monodentaten Ligandensystemen ist in Abbildung 17 dargestellt. Um einen besseren Überblick über die jeweiligen strukturellen Eigenschaften der in Abbildung 17 dargestellten Ligandensysteme zu erhalten, können diese in folgende

Kategorien unterteilt werden: Biaryl-Monophosphor- oder allgemein Phosphoramidit-^[80], Phosphin-^[81], Phosphonit-^[81] und Phosphit-Liganden^[82]. Ein Pionier auf diesem Gebiet ist beispielsweise B. L. Feringa^[83], der 1994 das erste Mal einen Phosphoramidit-Liganden basierend auf Binaphthyl veröffentlichte. Später kamen schließlich weitere Strukturen basierend auf BINOL (**32**) aber auch 2,2',3,3'-Tetrahydro-1,1'-spirobi[1H-inden]-7,7'-diol (SPINOL, **33**) und $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (TADDOL, **34**) dazu. Diese wurden bisher erfolgreich in Anellierungen^[84] und Cycloadditionen^[85] aber auch Arylierungen^[86], Kreuzkupplungen^[87] und Allylierungen^[88] eingesetzt. Des Weiteren sollten an dieser Stelle die monodentaten Phosphin-Biaryl-Systeme basierend auf 2-(Diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (MOP, **35**) von T. Hayashi^[89] erwähnt werden, die bisher vor allem Anwendung in Kreuzkupplungsreaktionen finden.^[90] Zudem lassen sich ausgewählte Phosphonit- und Phosphit-Systeme basierend auf TADDOL (**36**) darstellen, die erstmals Anfang der 1990er von Seebach^[91] veröffentlicht wurden und ebenfalls Anwendung in Kreuzkupplungen^[92] aber auch in Carboalkoxylierungen^[93] finden.

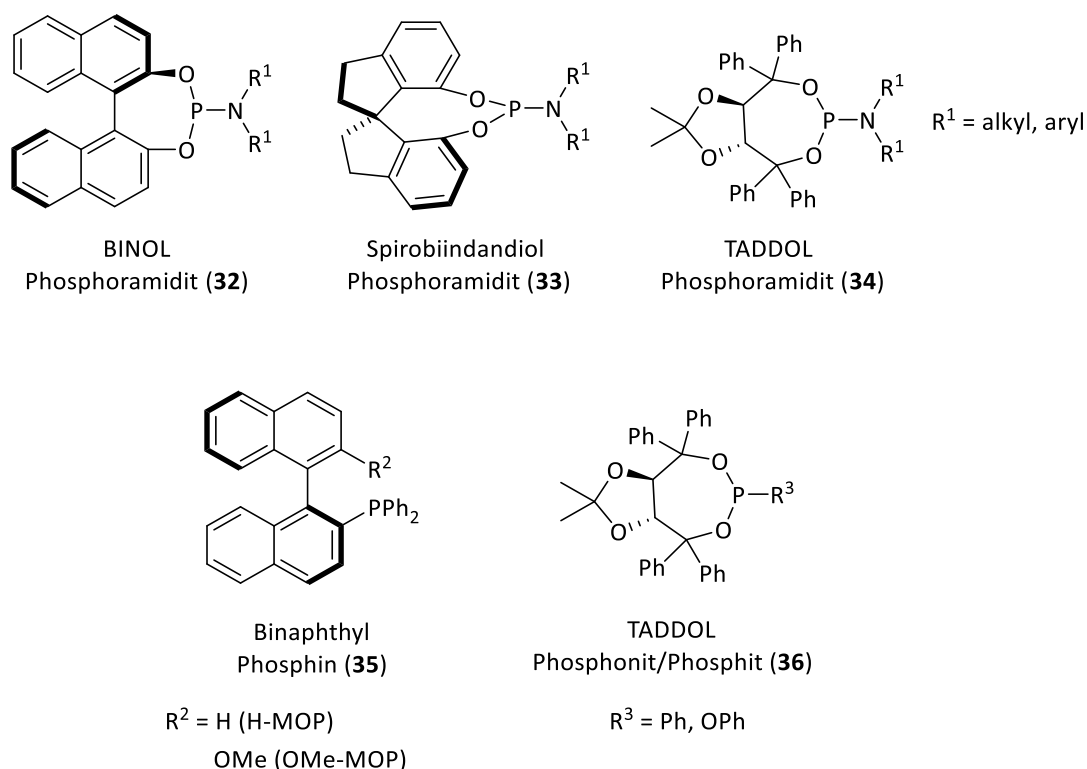


Abbildung 17: Strukturen verschiedener Phosphor-basierter monodentater Ligandensysteme. Phosphoramidit (**32**)-(34) (oben), Binaphthyl- (**35**), TADDOL (**36**)-basierte monodendate Phosphin-, Phosphonit- und Phosphit-Liganden.^[80-82]
 R¹ = alkyl, aryl; R² = H (H-MOP), OMe (OMe-MOP); R³ = Ph, OPh.

Neben den bereits genannten Ligandensystemen, die meistens ihre chirale Informationen aus ihrem Rückgrat erhalten, haben sich ebenfalls solche Systeme etabliert, die ein chirales Phosphorzentrum aufweisen.^[94] In Abbildung 18 sind dazu ein paar Beispiele basierend auf 2,3-Dihydrobenz[1,3]oxaphosphol-Systemen (**37**)-(**39**) abgebildet. Das wohl bekannteste Beispiel der in Abbildung 18 dargestellten Systeme ist das 4-(Anthracen-9-yl)-3-(*tert*-butyl)-2,3-dihydroxybenzo[d][1,3]oxaphosphol (AntPHOS, **38a**). Es wurde erstmals 2015 erfolgreich für die enantioselektive Synthese weiterer P-chiraler Biaryl-Phosphonate eingesetzt.^[95] Es folgten weitere erfolgreiche Anwendungen wie Aryloxyarylierungen^[96], dearomative Cyclisierungen^[97], Kreuzkupplungen (Heck^[98], Suzuki-Miyaura^[99]) und Anellierungen^[100], die alle auf Grundlage verschiedener Naturstoffe inspiriert wurden.

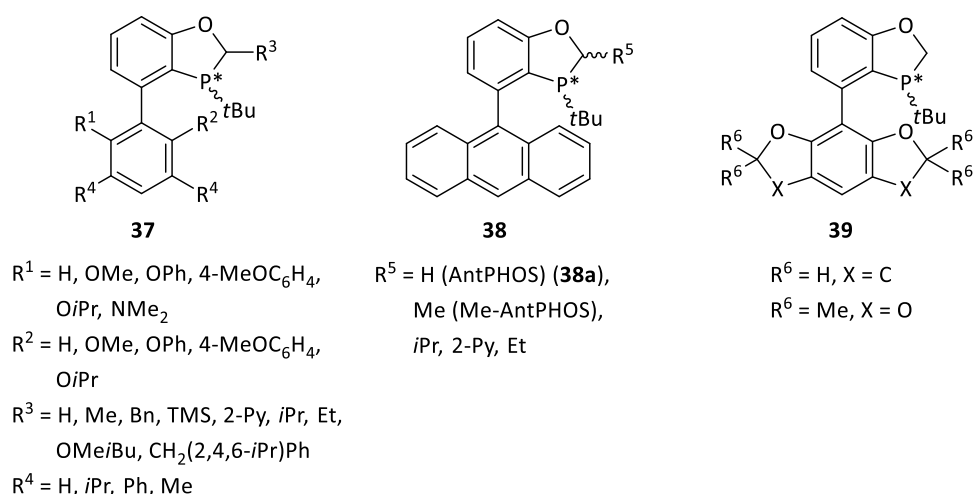


Abbildung 18: Strukturen verschiedener P-chiraler monodentaten Ligandensysteme basierend auf

2,3-Dihydrobenz[1,3]oxaphosphol (**37**)-(**39**). $R^1 = \text{H, OMe, OPh, 4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{O}i\text{Pr, NMe}_2$; $R^2 = \text{H, OMe, OPh, 4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{O}i\text{Pr}$; $R^3 = \text{H, Me, Bn, TMS, 2-Py, }i\text{Pr, Et, OMe}i\text{Bu, CH}_2(2,4,6-i\text{Pr})\text{Ph}$; $R^4 = \text{H, }i\text{Pr, Ph, Me}$; $R^5 = \text{H (AntPHOS), Me (Me-AntPHOS), }i\text{Pr, 2-Py, Et}$; $R^6 = \text{H, X = C}$; $R^6 = \text{Me, X = O}$.

2.3.3. Bidentate Ligandensysteme

Nachdem im vorherigen Abschnitt 2.3.2. ausgewählte monodentate Phosphor-basierte Liganden und ihre Anwendungsmöglichkeiten dargestellt wurden, sollen nun in diesem Abschnitt bidentate Phosphor-basierte Liganden gezeigt werden. Wie bereits in Abschnitt 2.3.1. beschrieben wurde, weisen bidentate Liganden zwei Koordinationsstellen auf.^[77b, 77c] Allgemein können sie der Klasse der sogenannten chelatisierenden Liganden zugeordnet werden, wobei eben mindestens zwei Koordinationsstellen erforderlich sind.^[77a] Hierbei sorgt der auftretende Chelateffekt aufgrund von thermodynamischen und kinetischen

Gründen für eine höhere Stabilität der jeweiligen Komplexe als im Vergleich zu monodentaten Systemen.^[101] Chelatisierende Liganden werden nicht nur über ihr Koordinationsverhalten oder ihren allgemeinen Aufbau definiert, sondern ebenfalls über den sogenannten „bite angle“.^[102] Dieser besagt wie die jeweiligen Koordinationsstellen räumlich zueinanderstehen und kann somit über die Stabilität und Reaktivität eines Übergangsmetallkomplexes entscheiden.

Eine Auswahl an Phosphor-basierten bidentaten Liganden ist in Abbildung 19 dargestellt. Einer der ersten Phosphor-basierten bidentaten Liganden ist das von H. B. Kagan entwickelte O-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butan (DIOP, **40**).^[103] Es lässt sich von Weinsäure ableiten und wurde unter anderem in allylischen Aminierungen^[104] und Carbonylierungen^[105] eingesetzt. Nur wenigen Jahre später wurden bereits (1*R*, 2*R*)-Bis[(2-methoxyphenyl)phenylphosphino]ethan (DIPAMP^[106], **13**) und Chiraphos^[107] (**41**) von W. S. Knowles und B. Bosnich veröffentlicht. Beide Liganden weisen Ethylen als Rückgrat auf und wurden beispielsweise in allylischen Aminierungs-^[104] und Kreuzkupplungsreaktionen^[108] eingesetzt. Anfang der 1980er Jahre veröffentlichte R. Noyori die erstmalige Beschreibung von BINAP (**42**) im Kontext der Übergangsmetallkatalyse.^[109] Bis heute wird es in verschiedenen Reaktionstypen eingesetzt. Dazu gehören unter anderem Arylierungen^[110], Cycloadditionen^[111] oder auch seit wenigen Jahren photochemische^[112] Reaktionen. Anfang des 21. Jahrhunderts ist es schließlich T. Saito gelungen BINAP (**42**) weiterzuentwickeln. Anstelle eines Binaphthyl-Rückgrats wurde Bibenzodioxol verwendet und somit 5,5'-Bis(diphenylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol (SEGPPOS^[113], **43**) hergestellt. SEGPPOS (**43**) konnte bisher erfolgreich für Allenylierungen^[114], Cycloadditionen^[111c, 111d, 115], Hydrierungen^[116] und weitere Reaktionen genutzt werden. Zudem sollte ebenfalls das von T. Imamoto entwickelte 2,3-Bis(methyltertbutylphosphino)-chinoxalin (QuinoxP^[117], **44**) erwähnt werden. Es handelt sich um einen P-chiralen Liganden mit Quinoxalin als Rückgrat und wird sowohl in Anellierungs-^[118] als auch Hydrierungs-^[119] und Kreuzkupplungsreaktionen^[120] eingesetzt.

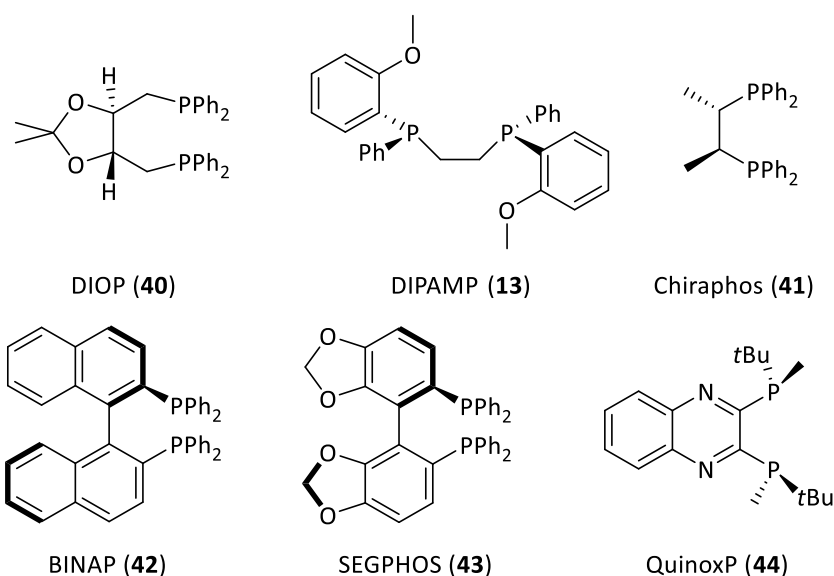


Abbildung 19: Strukturen Phosphor-basierter bidentater Liganden (40), (13) und (41)-(44).

2.3.3.1. Trost-Liganden

Zu den häufig eingesetzten Ligandensystemen für die allylische Alkylierung zählen die von B. M. Trost entwickelten C_2 -symmetrischen 2-Diphenylphosphinobenzoyl-Derivate. Trosts Inspiration für die Entwicklung seiner Liganden war zuallererst die einfache Zugänglichkeit von Diolen und Diaminen.^[121] Dementsprechend verglich er die daraus resultierenden Amide **45** und Ester **46** als Grundstruktur (Abbildung 20).^[121]

Zudem wurde in diesem Zusammenhang der Linker von **45** und **46** zwischen den jeweiligen Struktureinheiten variiert, um den Einfluss des „bite angle“ zu untersuchen.^[121-122] Dabei konnte herausgefunden werden, dass eine Erweiterung von diesem von Vorteil sein kann und zu einer Erhöhung des *ee* führt.^[123] Außerdem konnte so das Konzept der „chiralen Tasche“ etabliert werden, wodurch zusätzlich zur C_2 -Symmetrie ein weiterer wichtiger Baustein zur Induktion der chiralen Informationen eingeführt wurde.^[124] Weiterhin konnte mittels des Austausches einer PPh_2 -Einheit durch nicht phosphorhaltige Substituenten und einer damit verbundenen Erniedrigung des *ee* in Kombination von ^{31}P -Kernresonanz (NMR)-Experimenten der bidentate Charakter der Liganden bewiesen werden.^[125] Weitere Untersuchungen der Diphenylphosphin-Einheit bezüglich ihrer konformellen Freiheit zeigten zudem, dass diese ebenfalls den *ee* beeinflussen.^[126] Der Austausch der Phenylgruppen mit substituierten Einheiten wies je nach Substituenten eine Erniedrigung oder Erhöhung des *ee* auf.^[127]

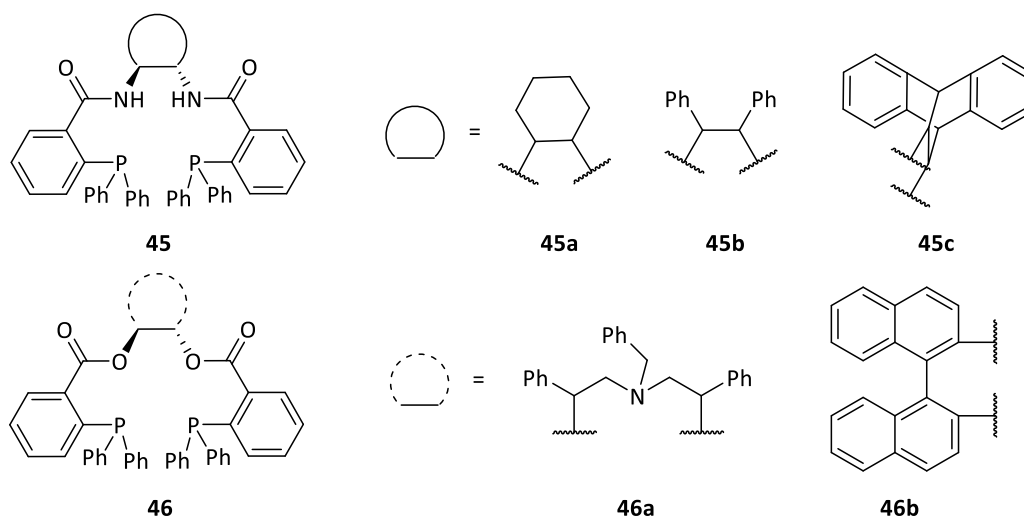


Abbildung 20: Verschiede Amid (**45**) und Ester (**46**) Variationen des Trost-Liganden.^[121]

Zusätzlich zu den bereits genannten Erkenntnissen und den damit verbundenen erfolgreichen Anwendungen in verschiedensten Variationen der allylischen Alkylierung, können bis heute unzählige Totalsynthesen von biologisch aktiven Substanzen erfolgreich durch den Einsatz der Trost-Liganden durchgeführt werden (Abbildung 21). Einer der ersten Totalsynthesen in denen der Trost-Ligand **45** mittels der allylischen Alkylierung erfolgreich eingesetzt wurde ist (+)-Pancratistatin (**47**), welches in der Krebsforschung zum Einsatz kommt.^[128] Weitere Errungenschaften sind die Totalsynthesen von Hygromycin A (**48**), welches gegen Borreliose eingesetzt werden kann, oder von (+)-Clusianon (**49**), welches ebenfalls in der Krebsforschung eingesetzt wird.^[129] Zudem sollte ebenfalls die Totalsynthese von (–)-Cyclopamin (**50**) erwähnt werden, welches aktuell zur Behandlung von Tumoren eingesetzt wird.^[130]

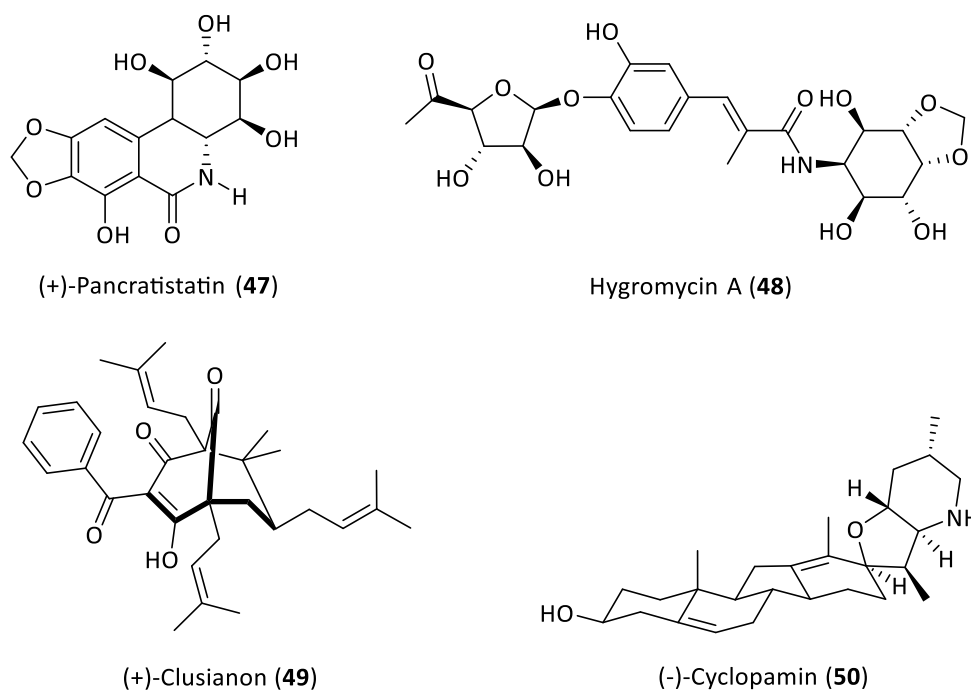


Abbildung 21: Strukturen der biologisch aktiven Substanzen (+)-Pancratistatin (**47**), Hygromycin (**48**), (+)-Clusianon (**49**) und (-)-Cyclopamin (**50**), die mittels eines TROST-Liganden im Rahmen der Totalsynthese hergestellt werden.^[128-130]

2.3.3.2. PHOX-Liganden

Neben den bereits vorgestellten Trost-Liganden stellen die Phosphinooxazolin (PHOX)-basierten Liganden eine weitere sehr bekannte Ligandenklasse dar, die Anwendung in der allylischen Alkylierung findet. Deren Einführung in den 1990er ist vor allem auf A. Pfaltz^[131], G. Helmchen^[132] und J. M. J. Williams^[133] zurückzuführen. Zu den ersten PHOX-Liganden gehören die Phosphine **51**, wobei sie sich anhand der Substituenten, welche sich am zum Stickstoff-Atom benachbarten sp^3 -hybridisierten Kohlenstoff-Atom befinden, unterscheiden (Abbildung 22).

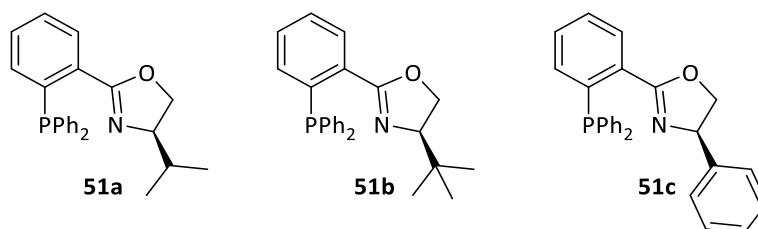
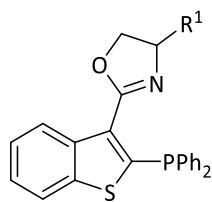


Abbildung 22: Strukturen von *iso*-Propyl PHOX (**51a**), *tert*-Butyl PHOX (**51b**) und Phenyl PHOX (**51c**).

Eine Auswahl an verschiedenen PHOX-Liganden (**52**)-(59) ist in Abbildung 23 dargestellt. Eine grundlegende Inspiration für die Entwicklung weiterer PHOX-Liganden ist das „Respective Control Concept“, welches für eine gezielte Differenzierung einer primär sterischen und

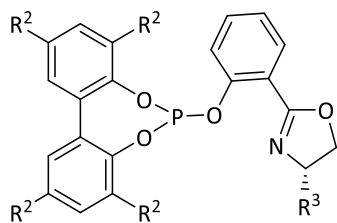
elektronischen Kontrolle aufgrund der unterschiedlichen Koordinationsstellen steht.^[134] Diese C_1 -Symmetrie hat sogar gezeigt, dass sie teilweise der sonst bevorzugten C_2 -Symmetrie zum einen gleichgestellt, zum anderen teilweise überlegen ist.^[135] Dabei wurde ausgenutzt leicht zugängliche und kostengünstige Aminosäuren als Ausgangs-Substrate einzusetzen.^[136] Bei Untersuchungen von Biphenyl-basierten PHOX-Liganden konnte schließlich festgestellt werden, dass Substituenten nahe des Phosphoratoms einen erheblichen Einfluss auf den *ee* haben können, wohingegen Substituenten an der Oxazolin-Einheit kaum einen Einfluss aufweisen.^[137] Zusätzlich konnte allgemein festgestellt werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem Torsionswinkel des Liganden und der Selektivität besteht.^[138] Darüber hinaus wurde festgestellt, dass luftstabile Phosphit-basierte Liganden eine größere Flexibilität aufweisen und somit eine große Bandbreite an Substraten eingesetzt werden kann.^[139] Zudem ist es A. Pfaltz und C. A. Müller gelungen 2008 eine neue Methode zur Bestimmung des *ee* zu entwickeln.^[140] Es handelt sich hierbei um den Einsatz der Elektronenspray-Ionisierung-Massenspektrometrie (ESI-MS)-Analytik, wobei unter dem Einsatz verschiedener PHOX-Liganden mittels der Rückreaktion der *ee* der jeweiligen Substrate bestimmt werden konnten.^[140]



52

End et. al. (2004)

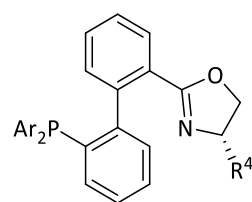
R¹ = *i*Pr, *t*Bu, Ph



53

Dieguez et. al. (2005/2023)

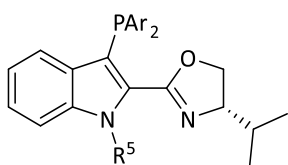
R² = H, *t*Bu
R³ = Et, *sec*Bu, *i*Pr, *t*Bu, Ph



54

Zhang et. al. (2009)

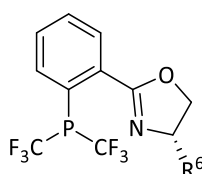
R⁴ = *i*Pr, *t*Bu, Ph Ar = Ph
R⁴ = Ph Ar = 4-MeOPh,
3,5-*t*Bu₂Ph, 3,5-*t*Bu₂-4-MeOPh



55

Wang et. al. (2010)

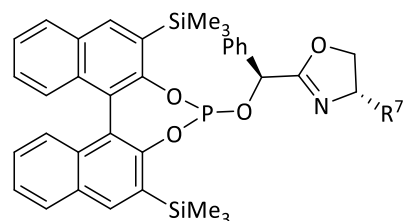
R⁵ = Me, MOM
Ar = Ph, Cy



56

Shen et. al. (2012)

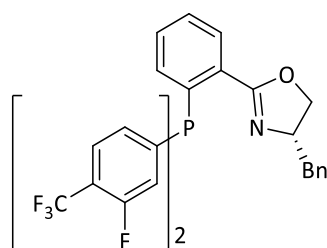
R⁶ = Ph, Bn, *i*Pr, *t*Bu



57

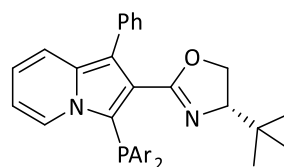
Dieguez et. al. (2019)

R⁷ = Ph, *i*Pr, *t*Bu



58

Stoltz et. al. 2025



59

Phansavath et. al. (2025)

Ar = C₆H₅, 4-(CF₃)C₆H₄,
3,5-(CH₃)₂C₆H₃, furyl

Abbildung 23: Strukturen verschiedener PHOX-basierter Liganden (52)-(59).^[137, 139, 141] R¹ = *i*Pr, *t*Bu, Ph; R² = H, *t*Bu; R³ = Et, *sec*Bu, *i*Pr, *t*Bu, Ph; R⁴ = *i*Pr, *t*Bu, Ph, Ar = Ph; R⁴ = Ph, Ar = 4-MeOPh, 3,5-*t*Bu₂Ph, 3,5-*t*Bu₂-4-MeOPh; R⁵ = Me, MOM, Ar = Ph, Cy; R⁶ = Ph, Bn, *i*Pr, *t*Bu; R⁷ = Ph, *i*Pr, *t*Bu; Ar = C₆H₅, 4-(CF₃)C₆H₄, 3,5-(CH₃)₂C₆H₃, furyl.

2.3.3.2.1. Anwendungen von PHOX-Liganden

Neben den bereits erwähnten Errungenschaften im Rahmen der allylischen Alkylierung konnten PHOX-Liganden ebenfalls in anderen Bereichen erfolgreich eingesetzt werden. Dazu gehören vor allem Palladium-katalysierte Heck-Reaktionen^[142] und Iridium-katalysierte

Hydrierungen^[143]. Eine mögliche Testreaktion für die Palladium-katalysierte Heck-Reaktion stellt beispielsweise die Umsetzung von Furan-Derivaten (**60**) mit Phenyltriflat (**61**) dar (Abbildung 24).^[144]

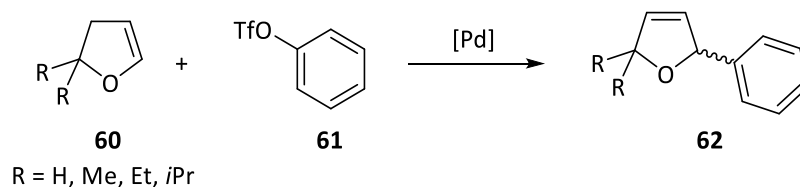


Abbildung 24: Palladium-katalysierte Heck-Reaktion am Beispiel von Furan-Derivaten (**60**) mit Phenyltriflat (**61**) zu **62**.^[144]
R = H, Me, Et, *i*Pr.

Zudem ist es Riera und Verdaguer et. al. 2022 gelungen die 2,3-Diarylallylamine **63** erfolgreich mittels Hydrierungen umzusetzen. Die daraus resultierenden Strukturen konnten schließlich teilweise in Tetrahydrochinolin (THQ)- oder Tetrahydroisochinolin (THIQ)-Strukturen umgesetzt werden, die von Apomorphin (**64**) inspiriert wurden (Abbildung 25).^[145] Hierbei stellt Apomorphin (**64**) neben *L*-DOPA (**14**) eine weitere biologisch aktive Substanz zur Behandlung der Parkinson-Krankheit dar.^[146] Außerdem konnten Riera und Verdaguer et. al. 2016 mittels der Hydrierung des cyclischen Enamids **65** zum Erhalt einer potentiellen Vorstufe zur Synthese von Rotigotin (**66**) beitragen (Abbildung 25).^[147] Rotigotin (**66**) wird wie *L*-DOPA (**14**) und Apomorphin (**64**) ebenfalls zur Behandlung für die Parkinson-Krankheit eingesetzt.^[148]

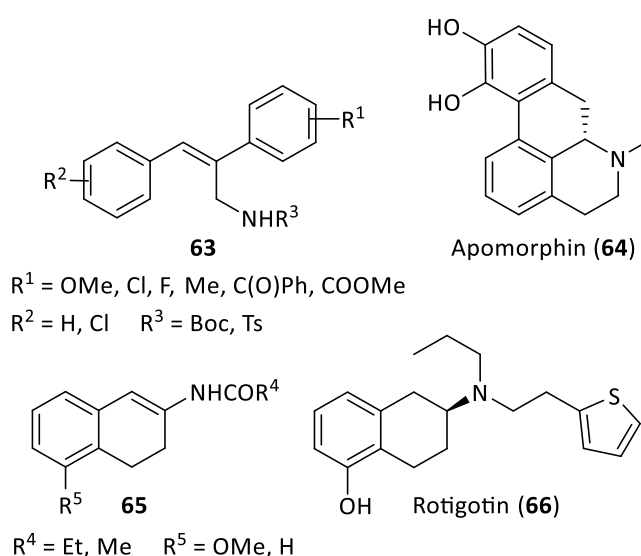


Abbildung 25: Strukturen von 2,3-Diarylallylaminen **63**, die zu THQ oder THIQ-Strukturen, welche in Apomorphin (**64**) zu finden sind, umgesetzt werden können (oben); Strukturen der Enamide **65** die als potentielle Vorstufen für Rotigotin (**66**) dienen (unten).^[145, 147] R¹ = OMe, Cl, F, Me, C(O)Ph, COOMe; R² = H, Cl; R³ = Boc, Ts; R⁴ = Et, Me; R⁵ = OMe, H.

Außerdem lassen sich vereinzelte Anwendungen in Palladium-katalysierten Cycloadditionen^[149] oder auch Palladium^[150]- und Nickel-katalysierten^[151] Hydroaminierungen finden. So ist es You et. al. 2017 gelungen durch eine [3+2]-Cycloaddition von Nitrobenzofuranen neue Derivate (**67**) zu generieren, die unter anderem von Psorofebrin (**68**) inspiriert wurde (Abbildung 26).^[152] Psorofebrin (**68**) stammt ursprünglich aus der afrikanischen Naturheilkunde und kann beispielsweise eine anti-Krebswirkung aufweisen.^[153]

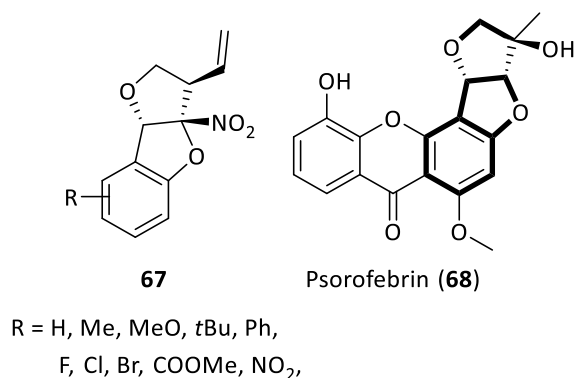


Abbildung 26: Struktur von Nitrobenzofuran-Derivaten (**67**) und Psorofebrin (**68**).^[152] R = H, Me, MeO, tBu, Ph, F, Cl, Br, COOMe, NO₂.

An dieser Stelle sollte ebenfalls eine biologisch aktive Substanz genannt werden, deren Vorstufe durch den Einsatz eines PHOX-Liganden im Rahmen der allylischen Alkylierung realisiert werden konnte. Cheon et. al. konnten auf diese Weise 2019 die Totalsynthese von (+)-Goniomitin (**70**) realisieren, indem sie (*S*)- δ -Valerolactam (**69**) als Vorstufe synthetisiert haben (Abbildung 27).^[154] Bereits einige Jahre zuvor konnte festgestellt werden, dass (+)-Goniomitin (**69**) antiproliferative Eigenschaften aufweist und somit Potenzial aufweist für Krebsbehandlungen eingesetzt zu werden.^[155]

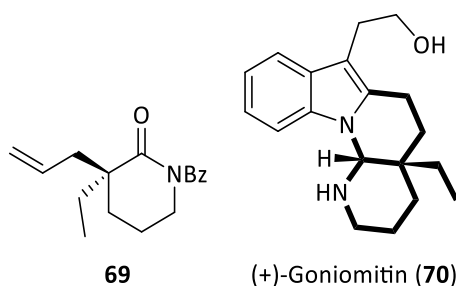


Abbildung 27: Strukturen von δ -Valerolactam (**69**), welches zu (+)-Goniomitin (**70**) umgesetzt wird.^[154]

2.4. Allylische Alkylierung

Die allylische Alkylierung hat sich die letzten Jahrzehnten als einer der wichtigsten Synthesereaktionen entwickelt, wobei sie 1965 erstmals von Jiro Tsuji^[156] beschrieben und später von Barry M. Trost^[157] weiter entwickelt wurde. Allgemein ist unter der allylischen Alkylierung eine Methode zur Knüpfung von neuen C-C Bindungen zu verstehen. In seltenen Fällen können C-X (X = N^[158], O^[159]) Bindungen ebenfalls mittels allylischer Substitutionen gebildet werden.

In diesem Prozess dient eine Allyl-Komponente mit einer Abgangsgruppe, wie Acetat (**73**), als Elektrophil und eine Alkyl-Komponente als Nucleophil. Der allgemeine Katalysezyklus der allylischen Alkylierung lässt sich in 5 verschiedene Schritte unterteilen (Abbildung 28): Zu Anfang des Zyklus wird der eingesetzte Pd(II)-Präkursor zu Pd(0) reduziert (Schritt 1), wobei ebenfalls ein Ligandenaustausch stattfindet.^[160] Anschließend findet eine Komplexierung von **71** statt wodurch der Pd(0)-Alken Komplex **72** gebildet wird (Schritt 2).^[37d, 161] Die darauffolgende Ionisierung der Allylkomponente wandelt schließlich den Pd(0)-Komplex **72** zu einem Pd(II)-Komplex (**74**) (Schritt 3).^[37d, 161] Typische Abgangsgruppen neben dem klassischen Acetat (**73**) sind beispielsweise Carbonate, Carboxylate^[162], Sulfonsäureester^[163] und Phosphate^[164]. Neben dem Einsatz verschiedenster Abgangsgruppen der jeweiligen Substrate, konnte festgestellt werden, dass die Wahl der Gegenionen einen entscheidenden Einfluss auf den *ee* haben können.^[123, 124b, 124c, 165] In diesem Zusammenhang konnten sowohl die Ionisierung als auch die nucleophile Addition als fundamentale Schritte zum Einfluss des *ee* bestimmt werden.^[161b, 166] Über eine nucleophile Addition zwischen dem Nucleophil **75** oder **76** und dem Pd-allyl-Komplex **74** entstehen schließlich die Komplexe **77** und **78**, wobei diese in hart und weich unterteilt werden (Schritt 4).^[167] Weiche und harte Nucleophile unterscheiden sich in der Art des nucleophilen Angriffs. Weiche Nucleophile (Bsp. Malonate) gehen einen „innersphere“ Angriff und harte Nucleophile (Bsp. Enolate) einen „outersphere“ Angriff ein.^[168] Bei einem „innersphere“ Angriff greift das Nucleophil direkt das Elektrophil und bei einem „outersphere“ Angriff direkt das Übergangsmetall an.^[168] Durch die Dekomplexierung des Pd(0)-Alken-Komplex **77** oder **78** wird der eingesetzte Pd(0)-Komplex wiedergewonnen und das Produkt **79** erhalten (Schritt 5).^[37d, 161]

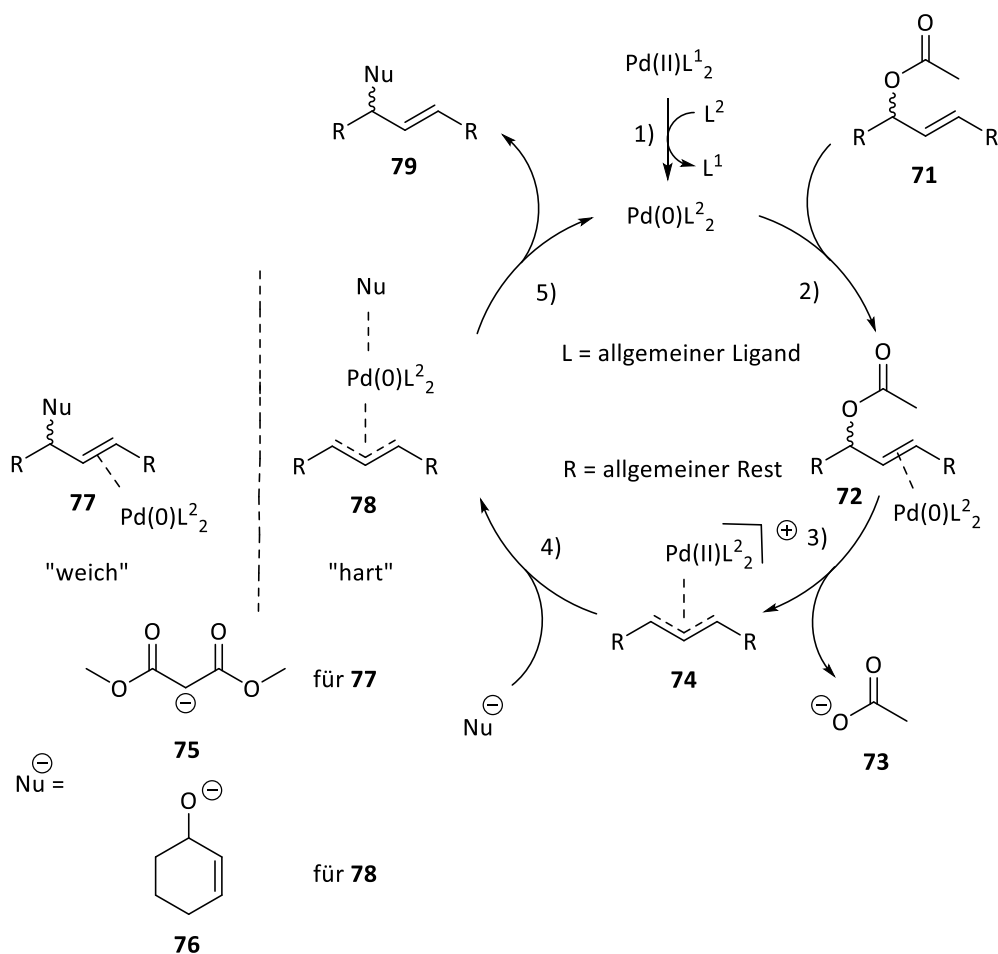


Abbildung 28: Allgemeiner Katalysezyklus einer Palladium-katalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierung.

1) Reduktion von Pd(II) zu Pd(0), 2) Komplexierung von **71** zu **72**, 3) Ionisierung zu **73** und **74**, 4) nucleophile Addition durch **75** oder **76** zu **77** oder **78**, 5) Dekomplexierung zu **79**.^[37d, 160-161, 167a, 167b] R = allgemeiner Rest, L = allgemeiner Ligand.

Im Falle des in Abbildung 29 dargestellten Beispiels der decarboxylierenden allylischen Alkylierung des *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc) geschützten Lactams **80** zu **81** handelt es sich allgemein um einen besonderen Fall der allylischen Alkylierung, bei dem CO₂ als Abgangsgruppe freigesetzt wird und sowohl die Alkyl- als auch Allyl-Einheit bereits in einem Substrat vorhanden sind.^[169] Zudem findet die Abspaltung des CO₂ nicht wie bei den anderen Abgangsgruppen im Rahmen der Ionisierung statt, sondern erst danach ((**82**) zu (**83**)), also wenn die Alkyl- und Allyl-Komponenten separat vorliegen.^[162c, 170]

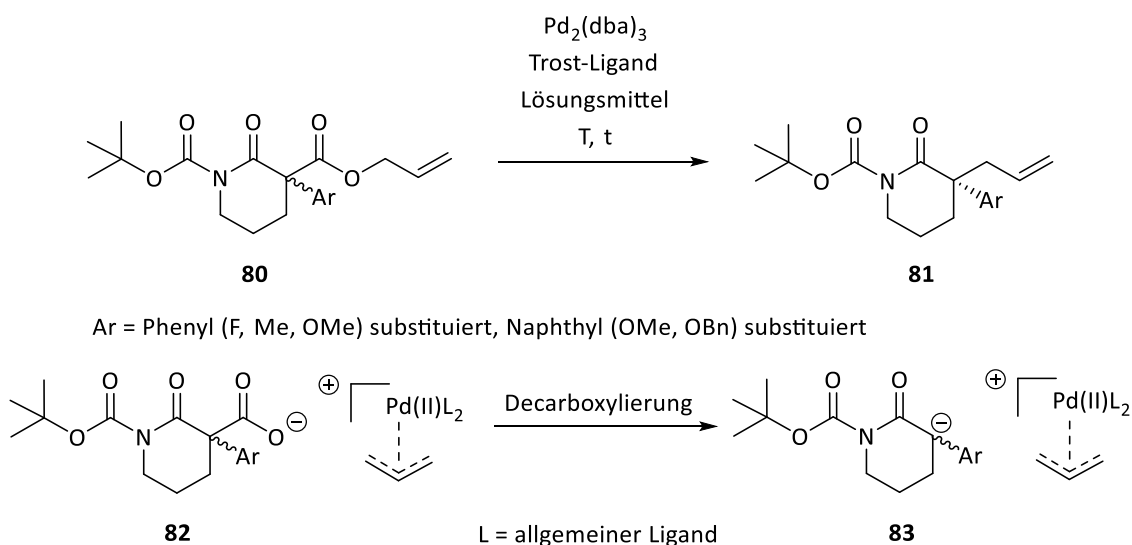


Abbildung 29: Palladium-katalysierte decarboxylierende allylische Alkylierung des Boc-geschützten Lactams **80** zum allylierten Lactam **81** (oben).^[169] Decarboxylierung des Substrates **82** zu **83** (unten). dba = Dibenzylidenacetone; T = Temperatur; t = Zeit; L = allgemeiner Ligand; Ar = Phenyl (F, Me, OMe) substituiert, Naphthyl (OMe, OBn) substituiert.

Die Enantioselektivität eines Produktes im Allgemeinen wird, wie zuvor in diesem Abschnitt erwähnt, unter anderem über die Komplexbildung und den nucleophilen Angriff gesteuert.^[161b, 161c, 171] In Bezug auf die Komplexbildung ist in diesem Zusammenhang entscheidend welcher Pd(0)-Alken-Komplex (**72**) und nach der Ionisierung welcher Pd(II)-Allyl-Komplex (**74**) (Schritt 1, Abbildung 30) begünstigt wird, wobei diese unter anderem über einen π - σ - π - oder η_3 - η_1 - η_3 -Mechanismus ((**84**) oder (**85**)) ineinander überführt werden (Schritt 2, Abbildung 30).^[172] Diese Isomerisierung führt bei dem Einsatz eines racemischen Substrates schließlich zu einem bevorzugten Komplex und somit zu einem bevorzugten Enantiomer.^[161b, 172] Bezüglich des nucleophilen Angriffs kann neben sterischen Gründen das Curtin-Hammett-Prinzip angewendet werden.^[173] Hierbei ist also entscheidend von wo der Angriff des Nucleophils auf den π -Allyl-Komplex kinetisch begünstigt wird.^[174] In Bezug auf die kinetische Kontrolle wird demnach das Enantiomer bevorzugt, dessen vorheriger Pd(II)-Komplex schneller angegriffen wird. Zusätzlich spielt die Konzentration der Reagenzien und die Wahl des Lösungsmittels ebenfalls eine große Rolle.^[166b, 175] Auch die Wahl der eingesetzten Basen oder auch verschiedenste Additive können den *ee* positiv beeinflussen.^[175-176]

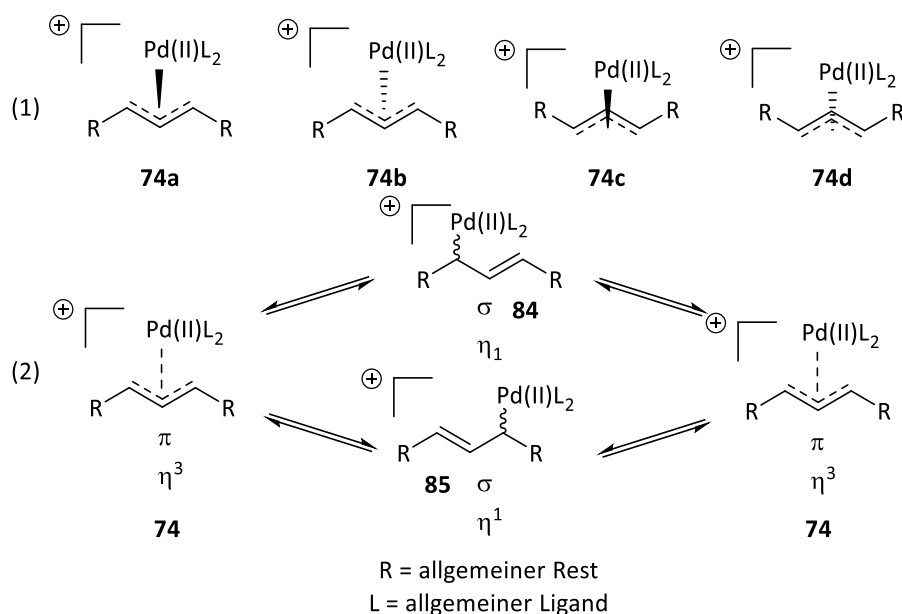


Abbildung 30: Komplexierungsmöglichkeiten von Pd(II) mit der Allylkomponente (**74**) (1). Isomerisierung infolge eines π - σ - π - oder η^3 - η^1 - η^3 -Mechanismus (**(84)** oder **(85)**) (2).^[177] R = allgemeiner Rest, L = allgemeiner Ligand.

Zudem wurde festgestellt, dass der nucleophile Angriff bevorzugt in trans-Stellung zum Phosphor-Atom stattfindet, während das Allyl-Substrat sich in exo-Konfiguration (**86**) zum Pd(II) befindet (Abbildung 31).^[177d, 178] Grund für die bevorzugte exo-Konfiguration (**86**) sind vermutlich unerwünschte Wechselwirkungen zwischen den Aryl-Substituenten am Phosphor-Atom und dem Allyl-Substrat.^[179] Es hat sich gezeigt, dass bei PHOX-Liganden die Einführung von Biarylphosphit-Einheiten und CF_3 -Einheiten am Phosphor zu einer Erhöhung der π -Akzeptor Eigenschaften führen und somit für einen verbesserten trans-Einfluss und somit *ee* sorgen können.^[141f, 180] In seltenen Fällen ist bei PHOX-Liganden allerdings auch ein Angriff trans zum Stickstoff-Atom möglich.^[181]

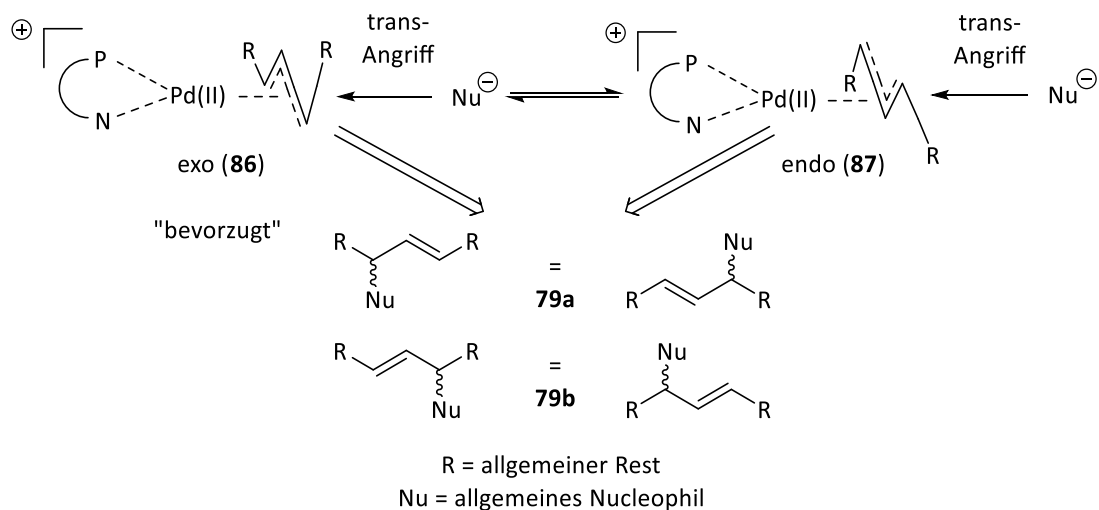


Abbildung 31: Allgemeines Beispiel für eine exo-(86) und endo-(87) Koordination des Allyl-Substrates an einem PHOX-Liganden während eines nucleophilen Angriffs.^[177d, 178a, 178c, 179, 181] Erhalten werden die Produkte 79. R = allgemeiner Rest, Nu = allgemeines Nucleophil.

Eine mögliche Erklärung für die Bildung eines Racemates könnte das Prinzip des „ion-pairing“ liefern (Abbildung 32).^[182] Hierbei handelt es sich um den Einfluss eines Lösungsmittels auf die Bevorzugung getrennter oder zusammenliegender Ionenpaare. Diesbezüglich werden bei unpolaren Lösungsmitteln eher „contact ion pairs“ (CIPs) und bei polaren Lösungsmitteln eher „solvent-separated ion pairs“ (SSIPs) bevorzugt.^[183] Trost et. al. konnten beispielsweise bei der Verwendung von THF als Lösungsmittel feststellen, dass der Einsatz von Natrium als Gegenkation eines Nucleophils zu einer erhöhten Reaktionsrate und somit einem niedrigeren *ee* führen kann.^[184] Hierbei ist die Solvatisierung des Natrium-Kation entscheidend, da THF Anionen kaum solvatisieren kann.^[185]

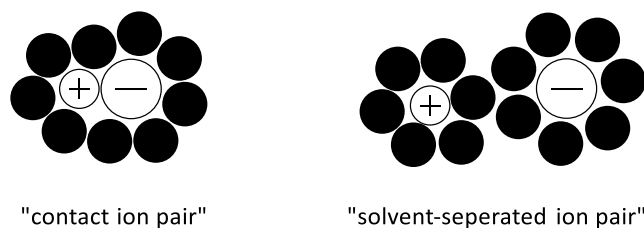


Abbildung 32: Allgemeine Darstellung des „ion-pairing“ Prinzip. Mit „contact ion pair“ (CIP) und „solvent-separated ion pair“ (SSIP) als Beispiel.^[182-183]

Zusätzlich zur Stereoselektivität konnte der Einfluss elektronischer, aber auch sterischer Effekte die Regioselektivität bei unsymmetrischen Substraten festgestellt werden.^[186] Welches Regioisomer bevorzugt gebildet wird, hängt vom Angriff des eingesetzten Nucleophils auf den Pd(II)-Allyl-Komplex 74 ab.^[187] Welcher Angriff bevorzugt wird hängt entsprechend unter

anderem von der sterischen Hinderung der jeweiligen Substituenten von sowohl dem Liganden als auch des Substrates ab.^[141f, 188] Hierbei wird bei monosubstituierten Allyl-Systemen zwischen einem chiralen verzweigten Produkt und einem achiralen linearen Produkt unterschieden (Abbildung 33).^[189] Für Pd-basierte Systeme wird zumeist das lineare Produkt bevorzugt gebildet. Stoltz et. al. ist es diesbezüglich 2025 gelungen mittels CF₃-substituierte Arylresten am Phosphor-Atom eines PHOX-Liganden bevorzugt das verzweigte Produkt zu bilden.^[141e] Wird hingegen das Übergangsmetall Iridium eingesetzt, so wird meistens bevorzugt das verzweigte Produkt gebildet.^[190] Hartwig et. al. haben diesbezüglich unter anderem computerchemische Berechnungen durchgeführt.^[191] Sie konnten in diesem Zusammenhang die Vermutung aufstellen, dass die Regioselektivität über die Interaktion einer C-H Bindung des Substrats mit dem Gegenion des Katalysators gesteuert werden kann.^[191]

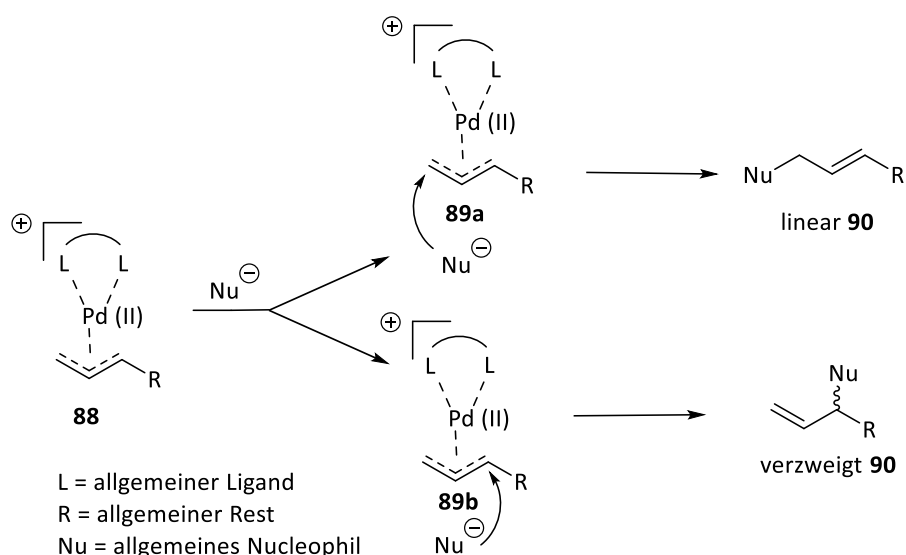


Abbildung 33: Regioselektivität eines unsymmetrischen Substrats am Beispiel der allylischen Alkylierung unter Verwendung eines bidentaten Liganden.^[192] Es erfolgt ein nucleophiler Angriff (**89a** oder **89b**) auf **88** und der Erhalt eines linearen oder verzweigten Produktes **90**. L = allgemeiner Ligand, R = allgemeiner Rest, Nu = allgemeines Nucleophil.

2.4.1. Tsuji-Trost (Malonat-Methode)

Es bestehen verschiedenste Anwendungsmöglichkeiten der allylischen Alkylierung. Eine Möglichkeit etwa stellt die Tsuji-Trost-Reaktion dar. Werden neu entwickelte Liganden im Rahmen der Tsuji-Trost-Reaktion getestet, so bietet es sich an zwischen verschiedenen Methoden zu unterscheiden. Diesbezüglich besteht beispielweise die Option zwischen der Malonat- und N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA)-Methode. In Bezug auf die

Malonat-Methode handelt es sich zumeist um den Einsatz der Alkyl-Komponente als Salz in stöchiometrischen Mengen und der Allyl-Komponente mit einer Abgangsgruppe in allylischer Position. Hierbei wird die Alkyl-Komponente wie in Abschnitt 2.4. erläutert nucleophil angreifen. Als mögliche Reaktion für neuartige Ligandensysteme im Rahmen der Malonat-Methode bietet sich beispielsweise die Umsetzung von 1,3-Diphenylallylacetat (**92a**) als Allyl-Komponente und Natriumdimethylmalonat (**91a**) als Alkyl-Komponente zu 1,3-Diphenylallylallyldimethylmalonat (**93a**) an (Abbildung 34). Aus Abbildung 34 ist ersichtlich, dass eine große Bandbreite an Phosphor-Liganden anhand der dargestellten Reaktion im Laufe der letzten Jahrzehnte untersucht werden konnten. In diesem Zusammenhang fällt auf, dass sich besonders Phosphin-basierte P,N-Liganden als erfolgreiche Ligandenklasse zur enantiomeren Anreicherung des Produktes etablieren konnten. Hierbei sollten unter anderem die von Chelucci et. al.^[193], Lee et. al.^[194], Hayashi et. al.^{[195]-[196]} entwickelten Liganden **94-97** erwähnt werden, die Ausbeuten bis zu 99 % erzielen konnten. Zudem wurde für den Liganden **94**, ein *ee* von 71 %, für den Ligand **95** ein *ee* von 97 % (*S*), für den Liganden **96** ein *ee* von 48 % (*S*) und für den Liganden **97** ein *ee* von 91 % (*R*) erzielt. Außerdem konnte zum einen der Phosphin-Ligand **98** von Tomioka et. al.^[197] eine Ausbeute von 46 % und einen *ee* von 91 % (*S*), zum anderen der Phosphin-Ligand **99** von Canac und Chauvin et. al.^[198] eine Ausbeute von 95 % und einen *ee* von 90 % (*S*) erzielen. Neben P,N-Liganden^[199] erwiesen sich zudem P,P-^[195, 198, 200], N,N-^[201] und N,S-Liganden^[202] als nützlich.

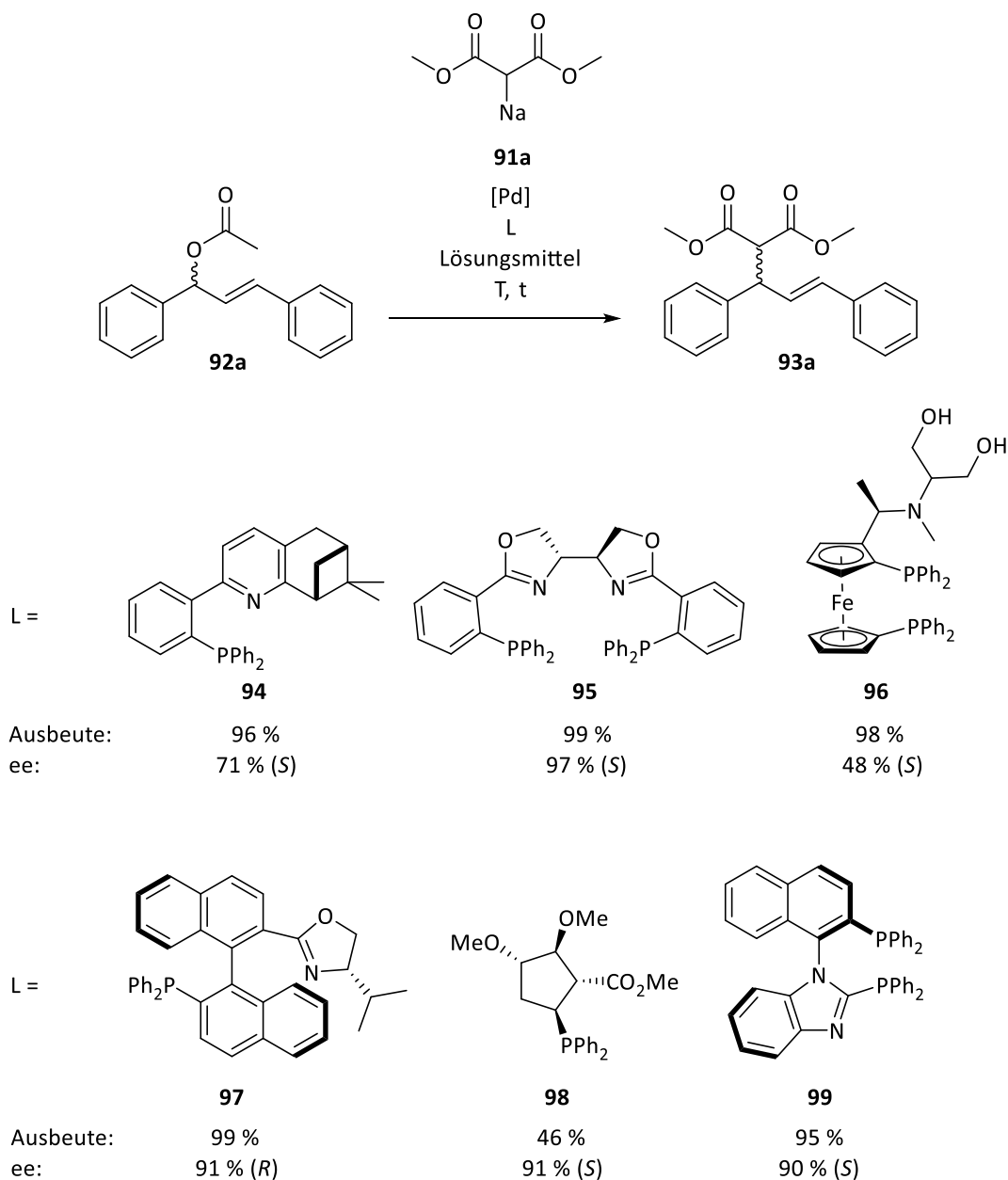


Abbildung 34: Palladium-katalysierte Tsuji-Trost-Reaktion von 1,3-Diphenylallylacetat (**92a**) und Natriumdimethylmalonat (**91a**) zu 1,3-Diphenylallyldimethylmalonat (**93a**) unter Anwendung der Phosphin-Liganden **94-99**.^[193-198] T = Temperatur; t = Zeit.

2.4.2. Tsuji-Trost (BSA-Methode)

Eine Alternative zu der im vorherigen Abschnitt dargestellten Nutzung eines Natriumsalzes als Nucleophil, stellt die BSA-Methode dar. Das entscheidende bei der BSA-Methode ist der Einsatz von N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) (**101**), einem Brønsted-Basen-Präkursor, welches durch die Verwendung katalytischer Mengen eines Acetats (**73**) in das Aza-Enol **104** überführt wird (Abbildung 35).^[203] Hierfür reagiert BSA (**101**) zu Anfang mit dem Acetat (**73**) zum Trimethylsilylacetat (**102**) und dem Aza-Enolat **103**. Das Aza-Enolat **103** kann schließlich

die Alkyl-Komponente wie beispielsweise Dimethylmalonat (**91b**) *in situ* über eine Deprotonierung in seine aktive nukleophile Form (**75**) überführen, wodurch dieses nicht in stöchiometrischen Mengen vorliegt.^[37d, 203b] Das aktive Nucleophil **75** greift anschließend den Pd(II)-Komplex **47** an, wodurch der Pd(0)-Komplex **100** gebildet wird. Ein Vorteil der BSA-Methode besteht darin, dass es sich um relativ milde Reaktionsbedingungen handelt, was einen Einsatz empfindlicherer Substrate ermöglicht.^[162d, 203a, 203c] Zudem lassen sich neben polaren ebenfalls unpolare Lösungsmittel wie Toluol einsetzen.^[204]

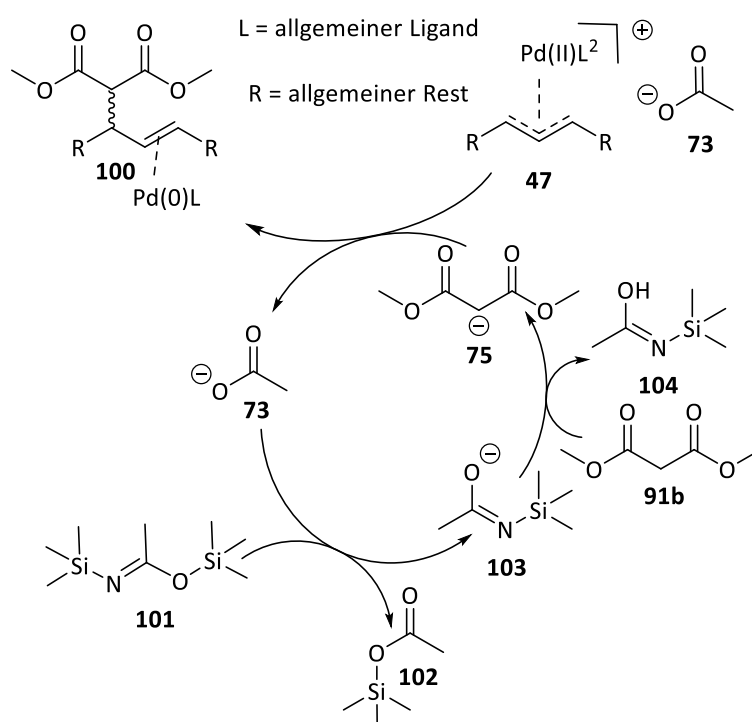


Abbildung 35: Wirkungsweise von BSA (**101**) im Rahmen der Tsuji-Trost-Reaktion. Dargestellt ist der nucleophile Angriff des mittels BSA (**101**) *in situ* synthetisierten Malonat-Nucleophils aus Dimethylmalonat (**91b**) an den Komplex **47** zu **100**.

L = allgemeiner Ligand; R = allgemeiner Rest.

Mögliche Reaktionen für die BSA-Methode stellen die Umwandlungen von Phenylallylacetat (**92b**) oder Cinnamylacetat (**105**) mit Dimethylmalonat (**91b**) zu Phenylallyldimethylmalonat (**93b**) dar (Abbildung 36). In Bezug auf den Einsatz des Phenylallylacetats (**92b**) als Substrat sind unter anderem die Liganden **106-108** hervorzuheben, wobei Ausbeuten bis zu 95 % erzielt werden konnten. Chan et. al.^[204b] konnte mit dem Ferrocen-basierten Liganden **106** in diesem Zusammenhang einen ee von 76 % (*S*), Norrby, Pàmies und Diéguez et. al.^[141c] mittels des Phosphit-Oxazolin-basierten Liganden **107** einen ee von 94 % (*S*) und Bauer et. al.^[204a] mit dem BINOL-basierten Liganden **108** einen ee von 79 % (*S*) erzielen. Hinsichtlich des Einsatzes von Cinnamylacetat (**105**) als Substrat sind

beispielsweise die Liganden **109-111** erwähnenswert, wobei hier Ausbeuten von bis zu 95 % erzielt werden konnten. Nakano und Hongo et. al.^[205] konnten hierbei mit dem Phosphinooxathian-basierten Liganden **109** einen *ee* von 61 % (*R*), Sun und You et. al.^[192a] mit dem Ferrocen-basierten PHOX Liganden **110** einen *ee* von 87 % (*R*) und Norrby, Pàmies, Diéguez und Moberg et. al.^[206] mit dem Biphenyl-Phosphin-Oxazolin-basierten Liganden **111** einen *ee* von 86 % (*S*) erzielen. Ergänzend zu P,N-^[189, 192, 206-207] erwiesen sich außerdem P,S-^[204b, 205, 208] und P,P-Liganden^[209] als leistungsfähig.

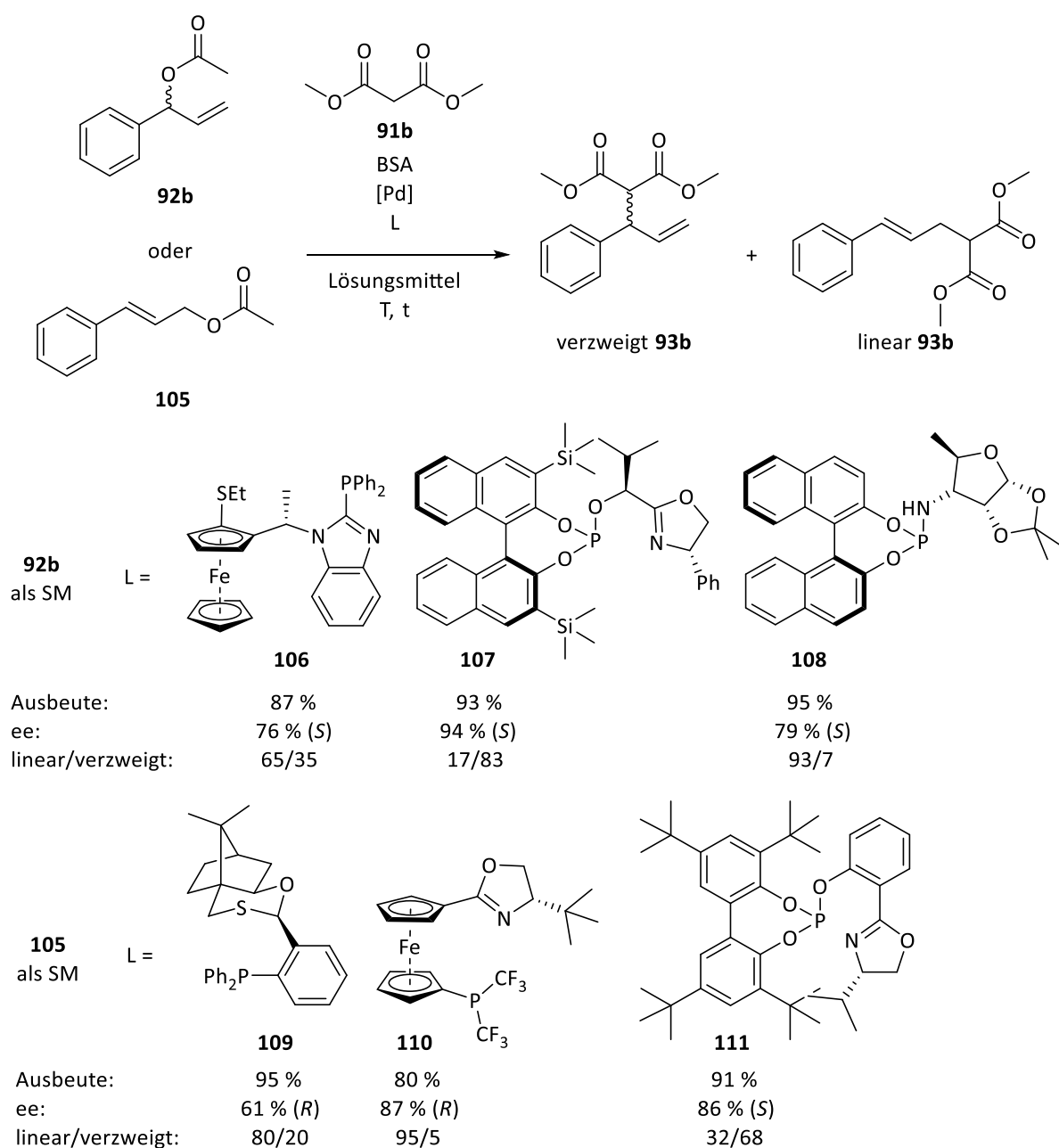


Abbildung 36: Palladium-katalysierte Tsuji-Trost-Reaktion von Phenylallylacetat (**92b**) oder Cinnamylacetat (**105**) mit Dimethylmalonat (**91b**) unter Verwendung der BSA-Methode zu Phenylallyldimethylmalonat (**93b**) unter Anwendung der Phosphor-basierten Liganden **106-111**.^[141c, 192a, 204a, 204b, 205-206] SM = Startmaterial. T = Temperatur; t = Zeit.

2.5. Fenchon-basierte Systeme

Neben den bisher vorgestellten Ligandensystemen sollten an dieser Stelle ebenfalls Fenchol-basierte Systeme erwähnt werden. Diese wurden bisher ausgehend von (+)-Fenchon ((+)-**112**) oder (-)-Fenchon ((-)-**112**) (Abbildung 37), welches leicht aus dem chiral pool^[210], den chiralen enantiomerenreinen Naturstoffen, entnommen werden kann, synthetisiert.

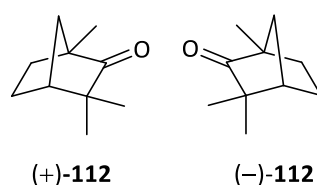


Abbildung 37: Strukturen von (+)-Fenchon ((+)-**112**) und (-)-Fenchon ((-)-**112**).^[210b]

Da (-)-Fenchon ((-)-**112**) bereits Enantiomeren rein ist, ist bei Synthese eines Fenchon-basierten Liganden eine abschließende Enantiomeren-Trennung meist nicht erforderlich. (+)-Fenchon ((-)-**112**) hingegen wird unter anderem über ein Dehydrierungsverfahren aus (-)-Fenchon ((-)-**112**) hergestellt, wobei dieses nicht komplett umgesetzt werden kann.^[211] Diese geringen Verunreinigungen an (-)-Fenchon ((-)-**112**) führen dazu, dass bei Nutzung von (+)-Fenchon ((-)-**112**) eine Enantiomeren-Trennung durchgeführt werden muss. Hierfür können unter anderem die unterschiedlichen Kristallisations-Eigenschaften des Racemates aus (+)-**112** und (-)-**112** im Vergleich zu (+)-**112** und (-)-**112** selbst ausgenutzt werden.^[212]

Allgemein kann zwischen Mono- und Bisfenchol-Systemen unterschieden werden. Die Monofenchol-Systeme können wiederum in Alkenyl-^[213] und Alkynyl-^[213-214] (**113**) oder Aryl-substituierte^[215] Systeme (**114**) unterteilt werden (Abbildung 38). Bei der Synthese der Alkenyl- und Alkynyl-substituierten^[213] Systeme **113** handelt es sich vor allem um eine CeCl₃ vermittelte nucleophile Addition von Grignard-Reagenzien, wohingegen die Aryl-substituierten^[215] Systeme **114** durch den Einsatz von Organolithium-Reagenzien erhalten werden.

jedoch bei den Bisfenchol-Systemen (**119**)-(**122**) um die Nutzung dilithierter Reagenzien, die über eine *ortho*-Lithiierung erhalten werden.^[212, 218-220]

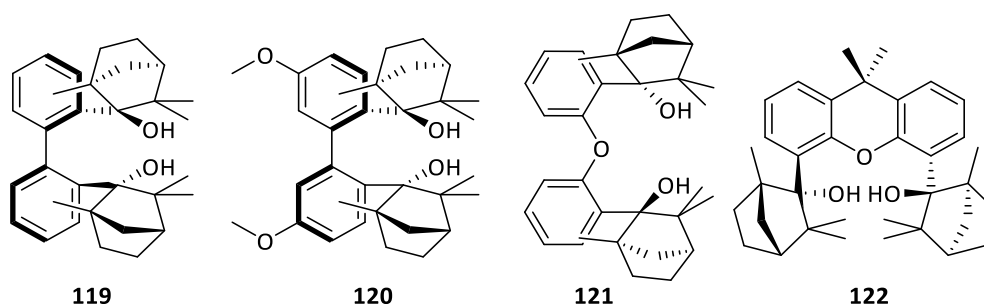


Abbildung 40: Strukturen von Biphenyl-2,2'-bisfenchol^[212, 218] (**119**), 3,3'-Methoxybiphenyl-2,2'-bisfenchol^[212] (**120**), Biphenylether-2,2'-bisfenchol^[212, 219] (**121**) oder auch 9,9-Dimethylxanthhen-4,6-bisfenchol^[220] (**122**). Die dargestellten Strukturen wurden mittels (+)-Fenchon ((+)-**112**) erhalten.

Die erhaltenen Bisfenchole (**119**)-(**122**) konnten schließlich dazu genutzt werden die Phosphonite^[212, 216, 218-221] und Phosphite^[216, 218, 221a] (**123**)-(**127**) zu synthetisieren (Abbildung 41). Sowohl die Phosphonite^[212, 216, 218-221] als auch Phosphite^[216, 218, 221a] (**123**)-(**127**) wurden jeweils in zwei-stufigen Synthesen erhalten, wobei die Chlorphosphite **123a**, **126a** und **127a** als Vorstufen für alle weiteren Liganden aus den jeweiligen Klassen dienten.

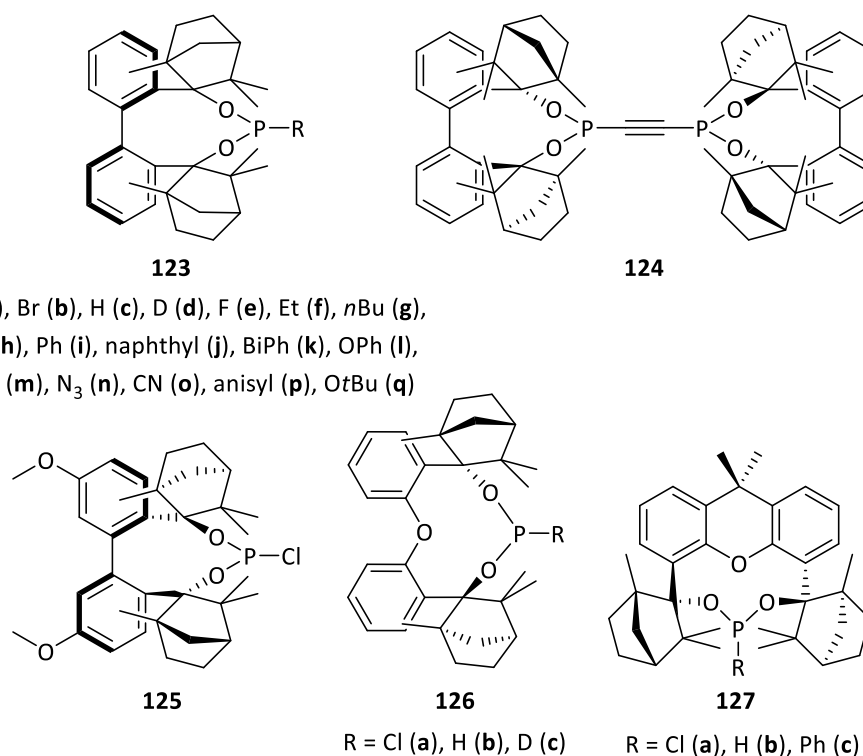


Abbildung 41: Strukturen Bisfenchol-basierter Phosphonit und Phosphit-Liganden mit einem Biphenyl-^[216, 221a] (**123**) und (**124**)), 3,3'-Dimethoxybiphenyl-^[212] (**125**), Biphenylether-^[212, 221b] (**126**) oder Dimethylxanthhen-Rückgrat^[220] (**127**).

Monofenchol wie auch Bisfenchol-basierte Phosphor-Liganden ließen sich in der allylischen Alkylierung erfolgreich einsetzen. In dieser Hinsicht konnten sich die Malonat-Methode für das Diphenylallyl-System (Abbildung 42) ebenso wie die BSA-Methode für das Phenylallyl-System (Abbildung 43) etablieren. In Bezug auf das Diphenylallyl-System konnten beispielsweise das Fenchylphosphinit (FENOP) **117a**^[215g] und das Biphenyl-2,2'-bisfencholphosphonit (BIFOP) **123i**^[220] erfolgreich untersucht werden. So konnte im Falle des FENOP **117a** eine Ausbeute von 31 % und ein *ee* von 83 % (*S*) erzielt werden.^[215g] In diesem Zusammenhang konnte festgestellt werden, dass eine höhere Konzentration des monodentaten FENOP zu einer unselektiven PdL₂ Spezies und somit zu einer Erniedrigung des *ee* führt.^[215g] Hinsichtlich von BIFOP-Ph (**123i**), der eine Ausbeute von 66 % und einen *ee* von 61 % (*S*) erzielen konnte, wurde festgestellt, dass sterisch anspruchsvollere Liganden einen limitierten Einfluss auf die Erhöhung des *ee* haben können.^[220]

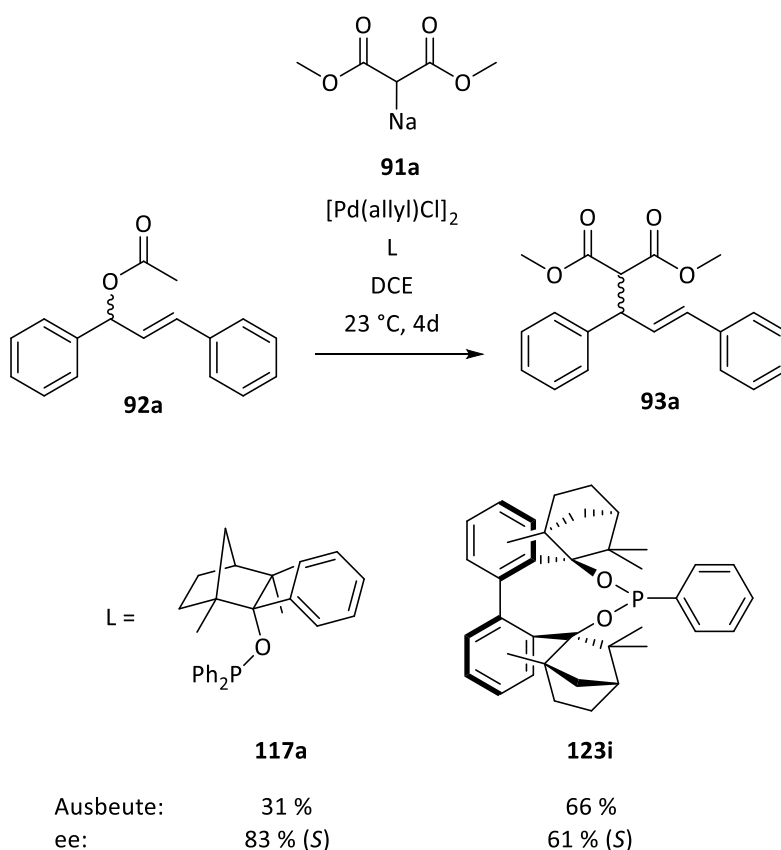


Abbildung 42: Allylische Alkylierung von 1,3-Diphenylallylacetat (**92a**) mit Natriumdimethylmalonat (**91a**) zu (**93a**) unter Anwendung des FENOP **117a** und BIFOP-Ph (**123i**) als Liganden.^[215g, 220]

Anders als beim Diphenylallyl-System konnte sowohl beim Einsatz von FENOP-^[215g] (**127a**) und BIFOP-Liganden^[215g, 220] (**132b** und **133**) auf das Mono-Allyl-System allgemein beobachtet

werden, dass sterisch anspruchsvollere Liganden zu einer Erniedrigung des *ee* führen. Diesbezüglich konnte mittels BIFOP-H^[215g] (**132b**) eine Ausbeute von 68 % und ein *ee* von 65 % (*S*), wobei mittels BisBIFOP-Acetylen^[220] (**133**) eine Ausbeute von 37 % und ein *ee* von 24 % (*R*) erzielt wurde. Der Einsatz des FENOP **127a** erbrachte eine Ausbeute von 50 % und einen *ee* von 37 % (*R*).^[217] Des Weiteren ist zu beobachten, dass mit FENOPs (**127a**) als Ligand das verzweigte Produkt **109** und mit BIFOPs (**132b** und **133**) als Liganden das lineare Produkt **110** bevorzugt wird.^[217]

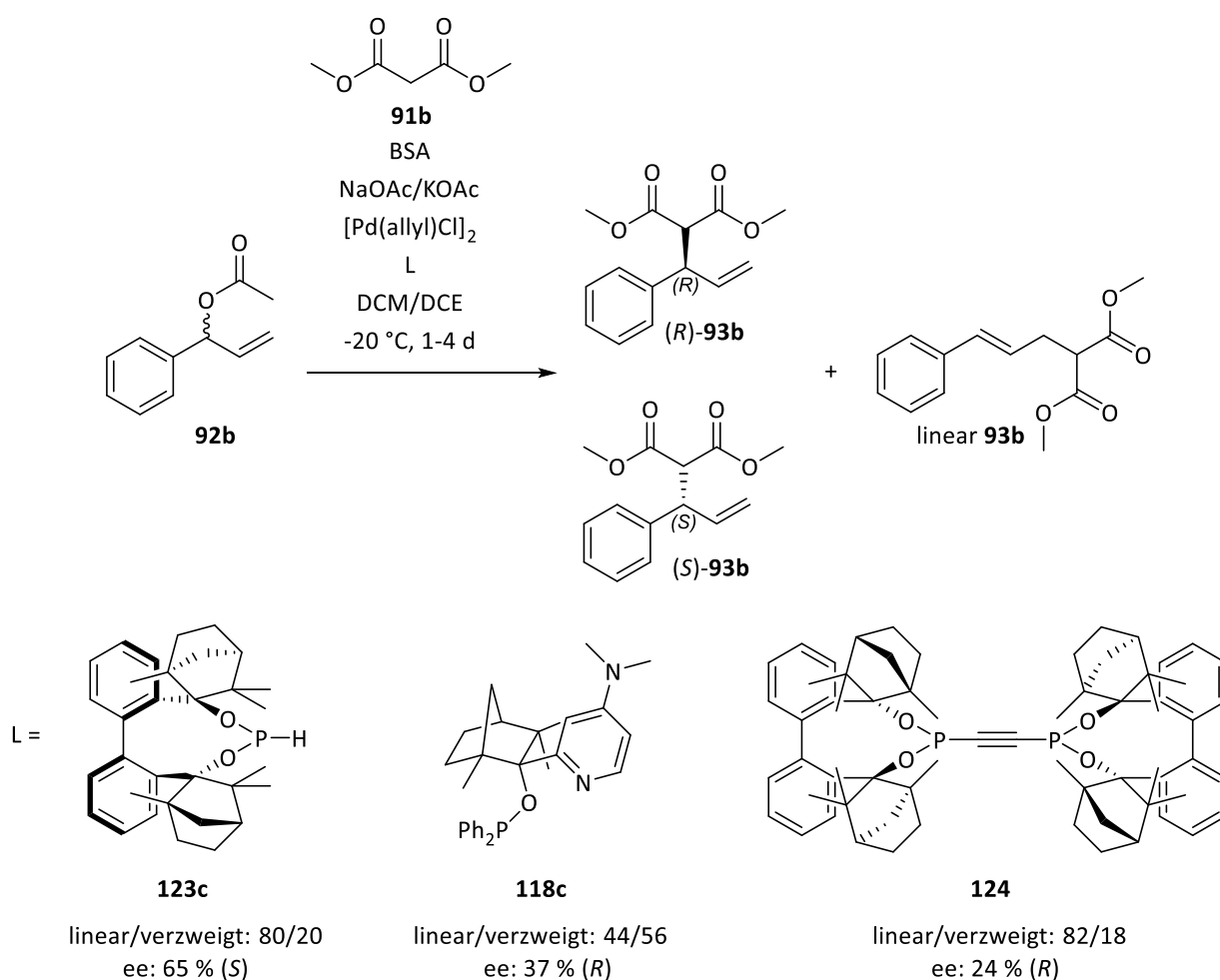


Abbildung 43: Allylische Alkylierung von Phenylallylacetat (**92a**) mit Dimethylmalonat (**91a**) unter Einsatz der BSA-Methode und sowohl BIFOP-H^[217] (**123c**), als auch FENOP-NMe₂^[217] (**118c**) und BisBIFOP-Acetylen^[220] (**124**) als Liganden.

Ergänzend zu den Beispielen der allylischen Alkylierung konnten der BIFOP-Ligand **123e** und das FENOP **117a** im Rahmen einer intramolekularen α -Arylierung getestet werden (Abbildung 44).^[216] Hierbei konnte mittels des FENOPs **117a** eine Ausbeute von 28 % und ein *ee* von 15 % erzielt werden, wohingegen mittels BIFOP-F (**123e**) eine Ausbeute von 88 % und ein *ee* von 64 % des *S*-Enantiomers erhalten wurde.^[216] Im Rahmen detaillierter

Untersuchungen konnte des Weiteren festgestellt werden, dass BIFOP-F (**123e**) gegenüber des eingesetzten Natrium-*tert*-butoxid (NaOtBu) eine hohe Stabilität aufweist.^[216] Zudem wurde anhand kristallographischer und Dichtefunktionaltheorie (DFT)-Analysen ein Zusammenhang zwischen der Elektronegativität der Halogene und dem damit verbundenen Pd-P Abstand in Bezug auf den *ee* nachgewiesen.^[216] Demnach steigt die Enantioselektivität mit steigender Elektronegativität.

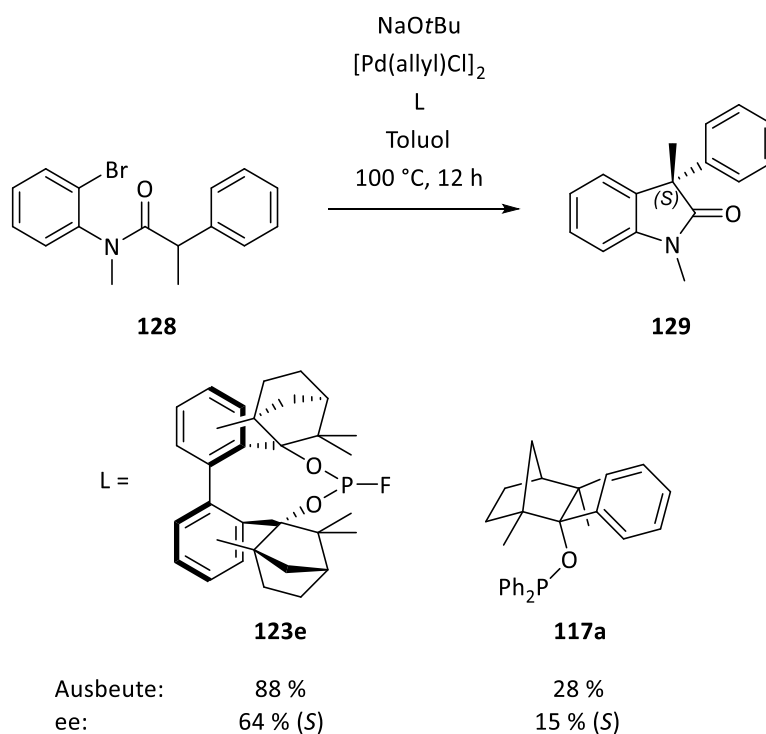
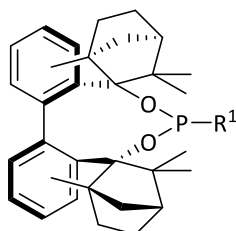


Abbildung 44: Intramolekulare α -Arylierung von **128** zu **129** unter Anwendung von BIFOP-F (**123e**) und des FENOP **117a** als Liganden.^[216]

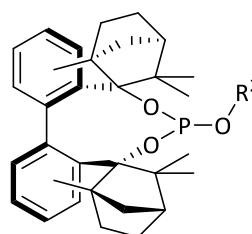
3. Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit war es neue Phosponit- und Phosphit-Liganden basierend auf einem BIFOP-Grundgerüst zu entwickeln. Diese sollten über nucleophile Substitutionen an BIFOP-Cl (**123a**) erhalten werden, wofür C-Nucleophile durch Brom-Lithium-Austausch Reaktionen oder Deprotonierungen gebildet wurden. Hauptanliegen sollte die Entwicklung von bidentaten Ligandensystemen sein, wobei auch vereinzelt monodentate Systeme entwickelt werden sollten. Zudem sollte sich allgemein auf Aryl-Systeme beschränkt werden (Abbildung 45). Die Liganden sollten schließlich mittels ^1H -, ^{13}C - und ^{31}P -NMR-Spektroskopie aber auch mit Hilfe von IR-Spektroskopie, ESI-MS, Schmelzpunkten (m.p.) und Drehwerten charakterisiert werden.



Phosponit (**130**)

R^1 = 2-Pyridin (**a**), 3-Pyridin (**b**),
2-Phenyldiphenylphosphin (**c**),
2-*N,N*-Dimethylbenzylamin (**d**)



Phosphit (**131**)

R^2 = 3-Benzoessäuremethylester (**a**), 2-Phenyldiphenylphosphin (**b**),
Benzylidiphenylphosphin (**c**), 2-Pyridin (**d**), 3-Pyridin (**e**),
(3/4/5/6)-Methyl-2-pyridin (**f-i**), 5-Methyl-3-pyridin (**j**),
3-Hydroxybenzoat (**k**), Benzoat (**l**), 3-Cyanobenzoat (**m**),
3-Methoxybenzoat (**n**), 3-Methylbenzoat (**o**)

Abbildung 45: Zu realisierende Phosponit- (**130**) und Phosphit-Systemen (**131**). R^1 = 2-Pyridin (**130a**), 3-Pyridin (**130b**), 2-Phenyldiphenylphosphin (**130c**), 2-*N,N*-Dimethylbenzylamin (**130d**); R^2 = 3-Benzoessäuremethylester (**131a**), 2-Phenyldiphenylphosphin (**131b**), Benzylidiphenylphosphin (**131c**), 2-Pyridin (**131d**), 3-Pyridin (**131e**), (3/4/5/6)-Methyl-2-pyridin (**131f-i**), 6-Methyl-3-pyridin (**131j**), 3-Hydroxybenzoat (**131k**), Benzoat (**131l**), 3-Cyanobenzoat (**131m**), 3-Methoxybenzoat (**131n**), 3-Methylbenzoat (**131o**).

Anschließend sollten diese mittels der Palladium-katalysierten enantioselektiven allylischen Alkylierung miteinander verglichen werden. Hierbei wurde sich für Phenylallylacetat (**92b**) und Diphenylallylacetat (**92a**) als Allyl Komponente und Dimethylmalonat (**91b**) und Natriumdimethylmalonat (**91a**) als Alkylkomponente entschieden. Anhand dieser zwei Systeme sollten der sterische Anspruch, der Substrate und der Liganden selbst miteinander verglichen werden. Zudem sollten einige von ihnen auf ihre Oxidationsempfindlichkeit untersucht werden. Die Produkte **93a** und **93b** aus den allylischen Alkylierungen sollten

schließlich mittels ^1H -NMR-Spektroskopie auf ihr linear/verzweigt-Verhältnis und mittels Hochleistungsflüssigkeitchromatographie (HPLC)-Messungen ihren Enantiomerenüberschuss untersucht werden.

4. Ergebnisse und Diskussion

In den folgenden Abschnitten werden die erzielten Ergebnisse dieser Arbeit dargestellt. Zu Anfang werden sich Abschnitte zu Liganden-Synthesen (Abschnitt 4.2. und 4.3.) und deren Vorstufen (Abschnitt 4.1.) finden. Anschließend wird anhand ausgewählter Liganden deren Oxidationsempfindlichkeit gegenüber Luft (Abschnitt 4.4.) analysiert. Daraufhin wird die Anwendung von erfolgreich synthetisierten Phosphit-Liganden im Rahmen der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung erörtert (Abschnitt 4.5.).

4.1. Synthesen von Liganden Vorstufen

Für die Synthese der in den Abschnitten 4.2. und 4.3. diskutierten Phosphonit-(**130**) und Phosphit-Liganden (**131**) wurde zunächst BIFOP-Cl (**123a**) als Ausgangssubstanz benötigt. Dieses konnte über BIFOL (**119**), welches wiederum ausgehend von Biphenyl (**132**) synthetisiert werden konnte, erhalten werden (Abbildung 46).

Sowohl für die Synthese von BIFOL (**119**) als auch für die Synthese von BIFOP-Cl (**123a**) wurden Vorschriften aus der Dissertation von E. Brüllingen entnommen.^[212] Dabei konnte BIFOL (**119**) über zwei Reaktionsschritte synthetisiert werden. Zuerst wurde ausgehend von Biphenyl (**132**) eine zweifache *ortho*-Lithiierung mittels *n*-Butyllithium (*n*-BuLi) durchgeführt. *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA) diente hierbei zur Stabilisierung der dilithiierten Zwischenstufe und zur Deaggregation des *n*-BuLi.^[222] Daraufhin wurde durch Zugabe von (+)-Fenchon ((+)-**112**), abschließender wässriger Aufarbeitung und einer Umkristallisation aus sowohl Methanol als auch Dichlormethan BIFOL (**119**) in einer Ausbeute von 39 % erhalten. Hier ist zu beachten, dass die Umkristallisation in mindestens zwei Schritten erfolgt, da zu Anfang die ersten ausgebildeten Kristalle einen Teil eines racemischen Gemisches enthalten und somit verworfen werden müssen. Würde dieser Teil nicht ordnungsgemäß abgetrennt werden, so müsste mit einer Verzerrung späterer Katalyse-Ergebnisse zu rechnen sein. Folgend wurden die Hydroxylgruppen des BIFOLs (**119**) mittels *n*-BuLi deprotoniert. Die anschließende Zugabe von Phosphortrichlorid, gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und einer abschließenden Umkristallisation aus Dichlormethan, führte schließlich zu BIFOP-Cl (**123a**), welches in einer Ausbeute von 65 % erhalten werden konnte.

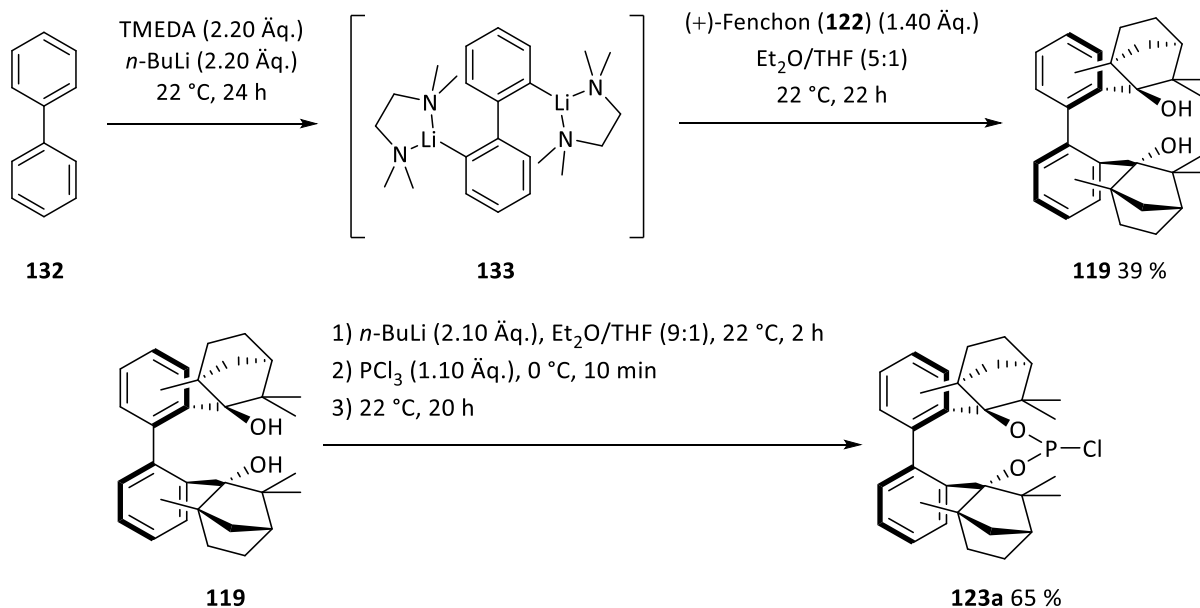


Abbildung 46: Syntheseroute von BIFOP-Cl (**123a**) ausgehend von Biphenyl (**132**) und BIFOL (**119**).

Hierbei ist zu beachten, dass die Umkristallisation möglichst nicht über Nacht erfolgen sollte. Grund dafür ist, dass ein zu langer Kontakt zu halogenhaltigen Lösungsmitteln die Hydrolyse von BIFOP-Cl (**123a**) begünstigt. Das Hydrolyseprodukt **134** lässt sich anschließend nicht mehr mittels dieses Umkristallisationsverfahrens abtrennen (Abbildung 47). Da BIFOP-Cl (**123a**) als Grundlage für weitere Liganden diente, sollten Verunreinigungen wie das Hydrolyseprodukt **134** vermieden werden. Allerdings konnte später festgestellt werden, dass bei der Synthese von Phosphiten dieses mittels Säulenchromatographie abgetrennt werden konnte.

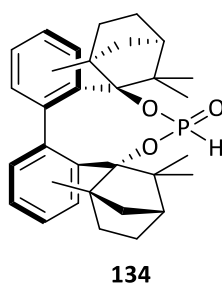


Abbildung 47: Struktur des Hydrolyseproduktes **134** von BIFOP-Cl (**123a**).

4.2. Synthesen von Phosphonit-Liganden

Zunächst wurde versucht ausgehend von BIFOP-Cl (**123a**) die BIFOP-Pyridine **130a** und **130b** zu synthetisieren, wobei sich zu Anfang an einer Vorschrift von Hey-Hawkins und Wright et. al.

orientiert wurde.^[223] Die zugehörige Reaktionsgleichung und alle getesteten Reaktionsbedingungen sind in Abbildung 48 und Tabelle 1 dargestellt.

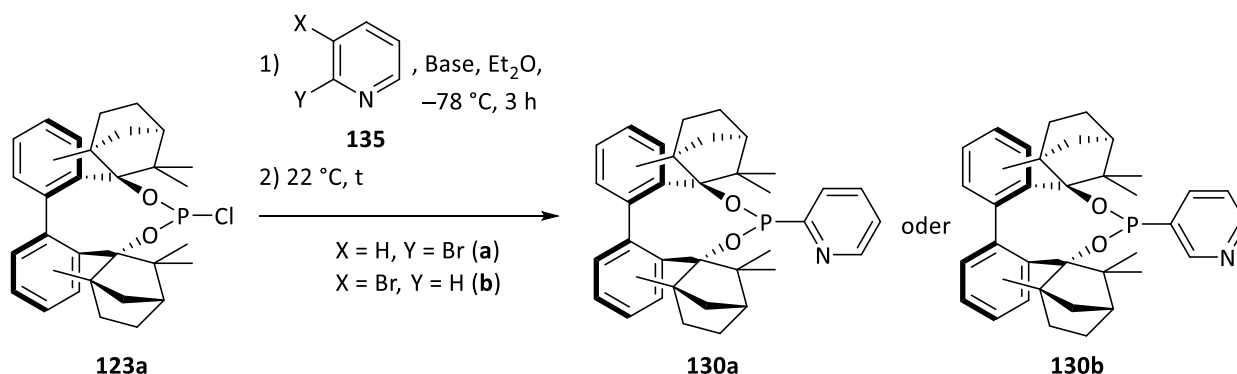


Abbildung 48: Synthese von BIFOP-2-Pyridin (**130a**) und BIFOP-3-Pyridin (**130b**) aus BIFOP-Cl (**123a**) und 2-Brompyridin (**135a**) oder 3-Brompyridin (**135b**). t = Zeit; X = H, Y = Br (**135a**); X = Br, Y = H (**135b**).

Tabelle 1: Reaktionsbedingungen für die Synthese von BIFOP-2-Pyridin (**130a**) und BIFOP-3-Pyridin (**130b**) aus BIFOP-Cl (**123a**) und 2-Brompyridin (**135a**) oder 3-Brompyridin (**135b**). „t“ steht für Zeit, „n.P.“ steht für neuer Peak, „n.d.“ steht für nicht detektierbar.

Eintrag	123a:Brompyridin (Äq.)	Base (Äq.)	t [h]	Produkt ¹⁾
1	123a:135a (2.10:1.00)	<i>n</i> -BuLi (136) (2.00)	18	80 % ²⁾
2	123a:135a (2.10:1.00)	<i>n</i> -BuLi (136) (2.00)	70	130a+n.P.
3	123a:135a (1.00:1.10)	<i>n</i> -BuLi (136) (1.00)	70	123a+130a
4	123a:135a (2.00:1.00)	<i>n</i> -BuLi (136) (2.00)	18	130a+n.P.
5	123a:135a (3.00:1.00)	<i>n</i> -BuLi (136) (3.00)	96	130a+n.P.
6	123a:135a (1.00:1.00)	<i>t</i> -BuLi (140) (2.00)	120	123a+130a
7	123a:135a (2.00:1.00)	<i>t</i> -BuLi (140) (4.00)	43	130a+n.P.
8	123a:135a (3.00:1.00)	<i>t</i> -BuLi (140) (6.00)	68	130a+n.P.
9	123a:135b (2.00:1.00)	<i>n</i> -BuLi (136) (2.00)	22	n.d.
10	123a:135b (3.00:1.00)	<i>t</i> -BuLi (140) (6.00)	144	n.d.

1) Bestimmung des Produktes über ³¹P-NMR-Spektrum. 2) Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.

Die anfänglich genutzten Reaktionsbedingungen von Hey-Hawkins und Wright et. al. bestanden im Wesentlichen aus dem Brom-Lithium-Austausch, der für 3 h bei -78 °C durchgeführt wurde, einem 1:1 Verhältnis zwischen der Phosphorkomponente und dem Pyridin-Derivat und einer Reaktionstemperatur für die Substitution von 22 °C.^[223] An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass das Verhältnis zwischen *n*-BuLi (**136**) und dem

Pyridin-Derivat nicht konkret angegeben war. Daher wurde sich dazu entschlossen mit einem leichten Überschuss des Pyridin-Derivates **135a** im Vergleich zum *n*-BuLi (**136**) zu beginnen (Tabelle 1, Eintrag 1). Zudem wurde BIFOP-Cl (**123a**) aufgrund seines sterischen Anspruchs vorerst im Vergleich zum Pyridin-Derivat **135a** im Unterschuss eingesetzt, um für einen besseren Reaktionsumsatz zu garantieren. Mittels der anfänglich festgesetzten Reaktionsbedingungen wurde schließlich eine Ausbeute von 80 % erzielt. Es konnte allerdings festgestellt werden, dass es sich um keine replizierbaren Reaktionsbedingungen handelt. Grund dafür ist, dass zum einen kein vollständiger Reaktionsumsatz wiederholt erzielt werden konnte zum anderen die Verunreinigungen mittels sowohl Säulenchromatographie als auch Umkristallisationen nicht entfernt werden konnten. Die Herausforderung bestand also vor allem darin mittels weiterer Reaktionsbedingungen einen vollständigen Reaktionsumsatz zu erzielen. Dazu wurde zunächst die Reaktionszeit von 18 h auf 70 h erhöht (Tabelle 1, Eintrag 2). Es konnte tatsächlich ein vollständiger Reaktionsumsatz erzielt werden wie anhand des ³¹P-NMR-Spektrums in Abbildung 49 zu sehen ist. Allerdings konnte ein geringer Anteil an oxidiertem Produkt bei etwa -2.71 ppm und ein Nebenprodukt bei 128.02 ppm direkt neben dem Produkt Signal bei 129.00 ppm erkannt werden. Als nächstes ging es also darum den vollständigen Reaktionsumsatz beizubehalten und sowohl das unerwünschte Nebenprodukt als auch den oxidierten Anteil zu minimieren. Hierzu wurden neben dem 1:1^[223-224] (Tabelle 1, Eintrag 6) Verhältnis, welches in der Literatur bei der Umsetzung verschiedenen Phosphin-Derivate mit 2-Brompyridin (**135a**) am häufigsten anzutreffen ist, zusätzlich die Verhältnisse 1:2 (Tabelle 1, Eintrag 4 und 7) und 1:3 (Tabelle 1, Eintrag 5 und 8) zwischen BIFOP-Cl (**123a**) und den Pyridin-Derivaten **135a** und **135b** getestet. Zudem wurde hierbei der Einfluss von *n*-BuLi (**136**) (Tabelle 1, Eintrag 4 und 5) und *t*-BuLi (**140**) (Tabelle 1, Eintrag 6, 7 und 8) miteinander verglichen. In fast allen Fällen konnte vollständiger Reaktionsumsatz erzielt werden (Abbildung 49). Bei dem Einsatz von *t*-BuLi (**140**) und einem 1:1 Verhältnis von BIFOP-Cl (**123a**) zum Pyridin-Derivat **135a** konnte allerdings kein vollständiger Reaktionsumsatz erzielt werden (Tabelle 1, Eintrag 6). Der etwas höhere Reaktionsumsatz ist hierbei vermutlich auf die längere Reaktionszeit zurückzuführen. Außerdem konnte beobachtet werden, dass mit zunehmendem Überschuss des Pyridin-Derivates **135a** der Anteil des Nebenproduktes bei 128.02 ppm steigt. Dieser Effekt wurde durch den Einsatz von *t*-BuLi (**140**) verstärkt. Eine Abhängigkeit von der Reaktionszeit wurde dabei ausgeschlossen. Zudem wurde ein leichter Überschuss an BIFOP-Cl (**123a**) bei einem Verhältnis von 1:1.1 und

ebenfalls einer Reaktionszeit von 70 h untersucht (Tabelle 1, Eintrag 3). Da hier allerdings ein geringer Überschuss an BIFOP-Cl (**123a**) eingesetzt wurde, wurde entsprechend mit einem geringen Anteil im ^{31}P -NMR-Spektrum gerechnet. Allerdings erwies sich der Anteil von BIFOP-Cl (**123a**) als deutlich größer, wie anhand von Abbildung 49 zu erkennen ist, was für einen eher geringen Reaktionsumsatz spricht.

Anhand dieser Ergebnisse wurde die Erkenntnis gezogen, dass für einen vollständigen Reaktionsumsatz ein Überschuss des Pyridin-Derivates **135a** vorteilhaft ist. Zudem spiegelt sich hierbei die anfängliche Vermutung, dass der sterische Anspruch von BIFOP-Cl (**123a**) einen gewissen Einfluss auf den Reaktionsumsatz haben könnte wider. Allerdings ist für einen möglichst geringen Anteil des Nebenproduktes ein möglichst kleines Verhältnis von BIFOP-Cl (**123a**) zum Pyridin-Derivat **135a** nötig. Daher sollte zusätzlich eine längere Reaktionszeit genutzt werden.

Anhand der Einträge 9 und 10 in Tabelle 1 ist zu erkennen, dass mittels des Pyridin-Derivates **135b** keinerlei Umsatz erzielt werden konnte. Daraus lässt sich schließen, dass der Brom-Lithium-Austausch an der Position drei vermutlich gar nicht oder nur in nicht messbaren Mengen stattfindet. Eine weitere Möglichkeit würde darin bestehen, dass das Pyridin-Derivat **135b** aufgrund einer unterschiedlichen Reaktivität als im Vergleich zu **135a** bevorzugt mit sich selbst reagiert, was im ^{31}P -NMR-Spektrum nicht sichtbar wäre. Bereits Gros und Fort et. al. konnten das unterschiedliche Reaktionsverhalten der einzelnen Positionen des 3-Brompyridin (**135b**) feststellen.^[225]

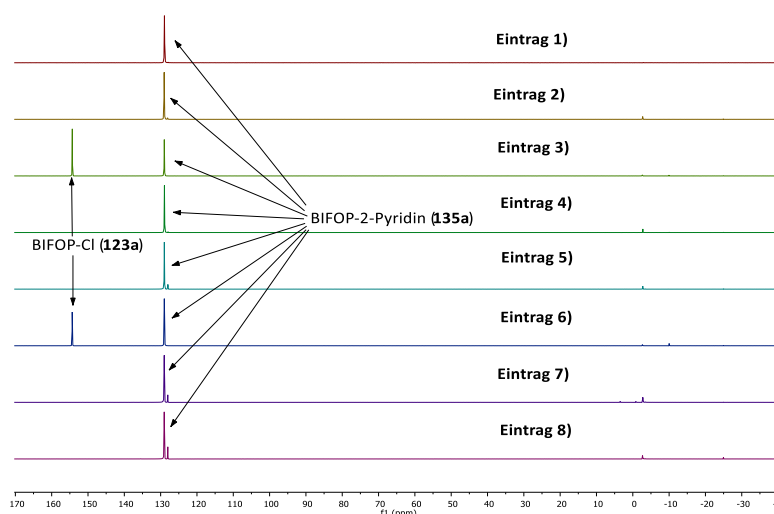


Abbildung 49: ^{31}P -NMR-Spektren der in Tabelle 1 dargestellten Ergebnisse der Einträge 1-8 in einem Bereich von 170.00 ppm—40.00 ppm.

Mechanistisch handelt es sich bei der Synthese von **130a** und **130b** um eine Substitutionsreaktion. Dabei handelt es sich in diesem Fall um eine Substitution zwischen BIFOP-Cl (**123a**) und den jeweiligen Brom-Pyridin-Derivaten **135a** oder **135b**. Hierbei ist es entscheidend, dass die Pyridin-Derivate **135a** oder **135b** zuerst einen Brom-Lithium-Austausch mittels *n*-BuLi (**136**) oder *tert*-Butyllithium (*t*-BuLi, **140**) eingehen (Abbildung 50). Wie in Abbildung 50 zu sehen ist wird mittels dieser Substitutionsreaktion das elektrophile Kohlenstoff-Atom an den Positionen zwei oder drei in ein nucleophiles umgewandelt, wobei die allgemeine Triebkraft dieser Reaktion die Bildung einer schwächeren und somit deutlich stabileren Base ist.^[226] Da das Phosphoratom bereits eine positive Polarität aufweist, würde es ohne den Brom-Lithium-Austausch somit zu keiner Reaktion zwischen den Pyridin-Derivaten **135a** oder **135b** und BIFOP-Cl (**123a**) kommen.

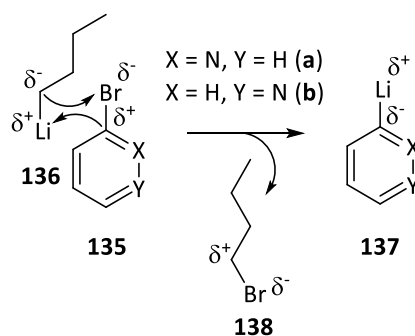


Abbildung 50: Brom-Lithium-Austausch am Beispiel von 2-Brompyridin (**135a**) oder 3-Brompyridin (**135b**) mit *n*-BuLi (**136**) zu 2-Lithiumpyridin (**137a**) oder 3-Lithiumpyridin (**137b**).^[227] X = N, Y = H (**135a** oder **137a**); X = H, Y = N (**135b** oder **137b**).

Zudem wurde darauf geachtet, dass bei dem Einsatz von *t*-BuLi (**140**) immer doppelt so viele Äquivalente (Äq.) wie Pyridin-Derivat eingesetzt wurde. Auf diese Weise konnte das überschüssige Äquivalent an *t*-BuLi (**140**) das gebildete *tert*-Butylbromid (*t*BuBr, **139**), welches sehr reaktiv ist, deaktivieren (Abbildung 51).^[228] Durch die Bildung des deutlich unreaktiveren *i*-Buten (**141**) und *i*-Butan (**142**) konnten somit potenzielle Nebenreaktion, die durch *t*-BuLi (**140**) hätten verursacht werden können, ausgeschlossen werden.

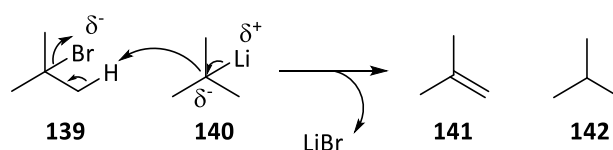


Abbildung 51: Deaktivierung des *t*-Butylbromid (**139**) durch den eingesetzten Überschuss an *t*-BuLi (**140**) zu *i*-Buten (**141**) und *i*-Butan (**142**).

Dennoch bleibt die Frage offen, um welches spezifische Nebenprodukt es sich handelt. Da es im ^{31}P -NMR-Spektrum detektierbar ist, muss es sich um eine phosphorhaltige Substanz handeln. Eine mögliche Vermutung ist, dass lithiierte Pyridine andere Pyridin-Strukturen leicht angreifen könnten.^[229] Daher wird zumeist empfohlen niedrige Reaktionstemperaturen zu wählen, um diese Nebenreaktion zu vermeiden.^[224, 230] Anhand der vorliegenden Ergebnisse aus Tabelle 1 ist allerdings zu erkennen, dass wenn Reaktionstemperaturen unter $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ gewählt werden, muss mit einer Reaktionszeit von weit über einer Woche gerechnet werden. Unter der Voraussetzung, dass bei derart niedrigen Temperaturen überhaupt Reaktionsumsatz möglich ist. Aufgrund der bereits in den 1950er erreichten Erkenntnisse, dass die π -Elektronendichte von Pyridin am Kohlenstoff-Atom in *ortho*-Position am geringsten ist und somit dort nucleophile Angriffe am wahrscheinlichsten sind^[231], kann die in Abbildung 52 dargestellte Struktur als wahrscheinlichstes Nebenprodukt (**143**) angesehen werden. Da es nicht möglich war das BIFOP-2-Pyridin (**130a**) von dem Nebenprodukt zu trennen, konnte dieses nicht analytisch untersucht werden um dessen Existenz zu bestätigen.

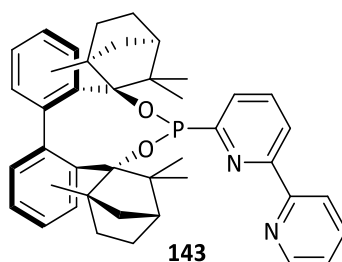


Abbildung 52: Struktur des wahrscheinlichsten Nebenproduktes (**143**), welches bei der Substitutionsreaktion zwischen BIFOP-Cl (**123a**) und des Pyridin-Derivates **135a** entsteht.

Nach erfolgreicher Durchführung des Brom-Lithium-Austausches am Pyridinderivat **135a**, wurde als nächstes versucht das potenziell bidentate 2,6-BisBIFOP-Pyridyl (**145**) zu synthetisieren (Abbildung 53). Aufgrund der Ergebnisse, die zuvor bei der Synthese des BIFOP-2-Pyridin (**130a**) gemacht wurden, wurde sich für ein Verhältnis zwischen dem BIFOP-Cl (**123a**) und dem 2,6-Dibrompyridin (**144**) von 1:2 (**123a:144**) entschieden. Zum einen wurde vermutet, dass ein niedrigeres Verhältnis zu keinem vollständigen Reaktionsumsatz führt, zum anderen ein größeres Verhältnis das Potential für mögliche Nebenreaktionen erhöhen könnte. Die Bildung eines ähnlichen Adduktes wie es in Abbildung 52 dargestellt wurde konnte allerdings als unwahrscheinlich eingestuft werden, da die *ortho*-Position durch ein weiteres BIFOP-Molekül bereits besetzt wäre. Nachdem die restlichen

Reaktionsbedingungen, wie Lösungsmittel (Diethylether (Et₂O)), Zeit (22 h) und Temperatur (22 °C) leicht angepasst wurden, konnte anhand eines ³¹P-NMR-Spektrums kein vollständiger Reaktionsumsatz bestimmt werden (Abbildung 53).

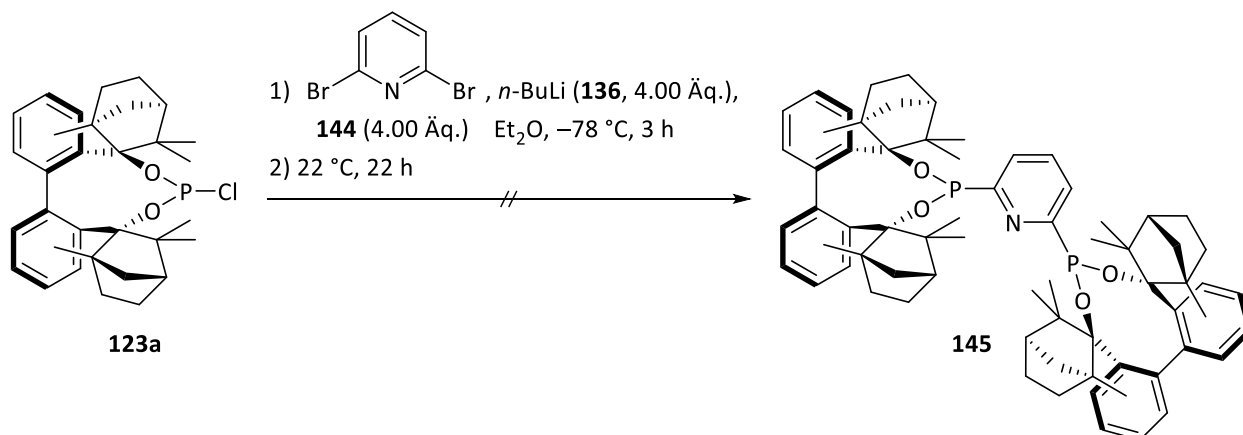


Abbildung 53: Synthese von 2,6-BisBIFOP-Pyridyl (**145**) aus BIFOP-Cl (**123a**) und 2,6-Dibrompyridin (**144**).

Es ist auch hier sofort aufgefallen, dass neben dem potenziellen Produkt **145** noch eine weitere Phosphorkomponente gebildet wurde (Abbildung 54). Da die Bildung möglicher Pyridin Adukte eher unwahrscheinlich ist, liegt hierbei die Vermutung nahe, dass es sich um das monosubstituierte Produkt handelt. Welches Signal zu welchem Produkt gehört konnte allerdings nicht festgestellt werden. Es liegt allerdings die Vermutung nahe, dass es sich neben dem BIFOP-Cl (**123a**) (154.32 ppm) bei dem Hauptpeak (126.04 ppm) eher um das monosubstituierte Produkt handelt, da bereits bei der Reaktion zwischen BIFOP-Cl (**123a**) und 2-Brompyridin (**135a**) ein eher langsamer Reaktionsumsatz beobachtet werden konnte und somit die Umsetzung des zweiten Äquivalents BIFOP-Cl (**123a**) vermutlich noch langsamer abläuft. Dabei könnte ein Grund für die eher langsame Zweitsubstitution der sterische Anspruch des BIFOP-Cl (**123a**) sein, wobei bereits 2024 F. E. Fortugno feststellen konnte, dass die Synthese von Bis-BIFOP-Systemen mit kleinen Linkern wie Acetylen oder Ethandiol eine Herausforderung darstellen.^[220] Eine Arbeit von Chikkali et. al. zeigt zudem die erfolgreiche Umsetzung von 2,6-Dibromphenyl mit Chlordiphenylphosphin bei sehr niedrigen Temperaturen (-84 °C).^[232] Die Vermutung, dass der sterische Anspruch von BIFOP-Cl (**123a**) eine bedeutende Rolle bei der Umsetzung mit 2,6-Dibrompyridin (**144**) aufweist, wird somit verstärkt. Aufgrund der Tatsache, dass bei dieser Reaktion die Bildung eines Nebenproduktes nicht vermieden und die Zweitsubstitution vermutlich nicht realisiert werden konnte, wurde diese Reaktion nicht weiter untersucht.

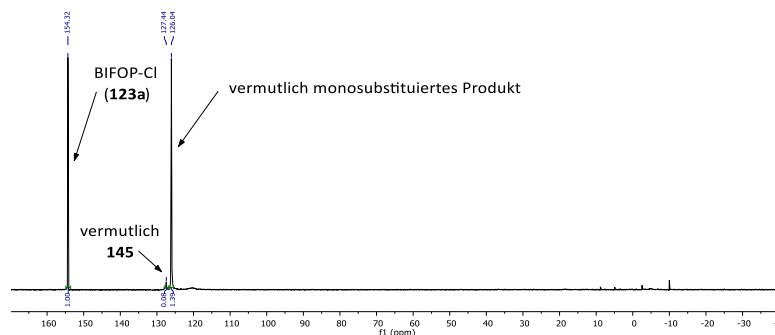


Abbildung 54: ^{31}P -NMR-Spektrum der Reaktion zwischen BIFOP-Cl (**123a**) und 2,6-Dibrompyridin (**144**) im Bereich von 170.00 ppm—40.00 ppm.

Im folgenden Schritt wurde die Synthese von BIFOP-2-Phenyldiphenylphosphin (**139c**) näher untersucht, wobei auch hier ein bidentater P-P Ligand erhalten werden sollte (Abbildung 55).

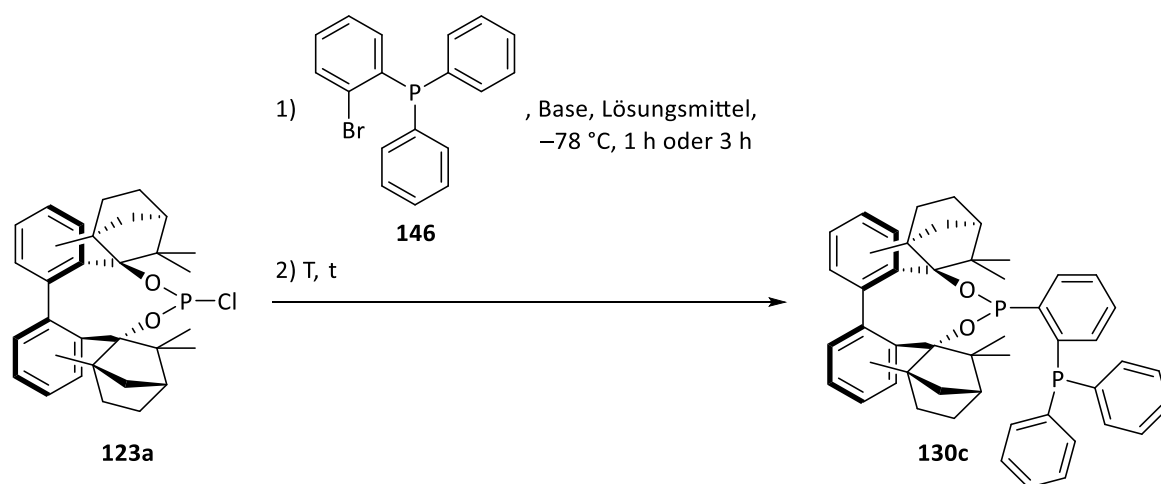


Abbildung 55: Synthese von BIFOP-2-Phenyldiphenylphosphin (**130c**) aus BIFOP-Cl (**123a**) und (2-Bromphenyl)diphenylphosphin (**146**). T = Temperatur; t = Zeit.

Tabelle 2: Reaktionsbedingungen für die Synthese von BIFOP-2-Phenyldiphenylphosphin (**130c**) aus BIFOP-Cl (**123a**) und (2-Bromphenyl)diphenylphosphin (**146**). „LM“ steht für Lösungsmittel, „T“ steht für Temperatur, „t“ steht für Zeit, „n.P.“ steht für neuer Peak.

Eintrag	123a:146 (Äq.)	Base (Äq.)	LM ¹⁾	T [°C]	t [h]	Produkt ²⁾
1 ³⁾	(1.00:1.00)	<i>t</i> -BuLi (140) (2.00)	Et ₂ O	22	18	123a+146
2 ³⁾	(1.00:3.00)	<i>t</i> -BuLi (140) (6.00)	Et ₂ O	22	18	123a+146
3 ⁴⁾	(1.00:1.00)	<i>n</i> -BuLi (136) (1.05)	THF	22	144	n.P.+ 123a+146+147
4	(1.00:5.00)	<i>n</i> -BuLi (136) (5.00)	THF	86	24	n.P.+ 123a+146+147

1) Es wurde trockenes und absolutiertes Lösungsmittel eingesetzt. 2) Bestimmung des Produktes über ^{31}P -NMR-Spektrum.

3) Lithiierung für 3 h bei -78 °C . 4) Lithiierung für 1 h bei -78 °C .

Für die Untersuchung der Reaktionsbedingungen wurde sich zu Beginn an die Synthesen von BIFOP-2-Pyridin (**130a**) orientiert, wobei unterschiedliche Verhältnisse von BIFOP-Cl (**123a**) zu 2-Bromphenyldiphenylphosphin (**146**) getestet und *t*-BuLi (**140**) als Lithierungs-Reagenz eingesetzt wurde (Tabelle 2, Eintrag 1 und 2). Ziel war es durch den Einsatz von *t*-BuLi (**140**) einen unvollständigen Brom-Lithium-Austausch auszuschließen. Anhand der in Abbildung 56 dargestellten ³¹P-NMR-Spektren ist zu erkennen, dass allerdings keinerlei Reaktionsumsatz beobachtet werden konnte. Für die Untersuchung weiterer Reaktionsbedingungen wurde sich an der Arbeit von Gabbai et. al. orientiert.^[233] Hierbei handelt es sich um die Bedingungen des Brom-LithiumAustausches des 2-Bromphenyldiphenylphosphin (**146**) mit *n*-BuLi (**136**). Daher wurde mit 1.00 Äq. von **146** und einem leichten Überschuss von *n*-BuLi (**136**) gearbeitet (Tabelle 2, Eintrag 3). Allerdings konnten auch nach einer Reaktionszeit von sechs Tagen nur Spuren des potenziellen Produktes **130c** detektiert werden (Abbildung 56). Es wurde daher vermutet, dass zum einen der geringe Anteil des 2-Bromphenyldiphenylphosphin (**146**), zum anderen die niedrige Temperatur Gründe für den kaum vorhandenen Reaktionsumsatz sein könnten. Infolgedessen wurde in Anlehnung an die Arbeit von K. T. Kop-Weiershausen^[218] ein Verhältnis von 1:5 (BIFOP-Cl (**123a**):2-Bromphenyldiphenylphosphin (**146**)) und eine Reaktionstemperatur unter Rückfluss (86 °C für Tetrahydrofuran (THF)) gewählt (Tabelle 2, Eintrag 4). Anhand des in Abbildung 56 dargestellten ³¹P-NMR-Spektrums ist zu erkennen, dass deutlich mehr von den Edukten **123a** und **146** umgesetzt wurde, aber auch der Anteil des Signals bei einer Verschiebung von -15.25 ppm deutlich zugenommen hat. Dieses Signal konnte mit leichter Abweichung, als 2-Butylphenyldiphenylphosphin (**147**, Lit.:^[234] -14.70 ppm) identifiziert werden, wobei das Signal bei einer Verschiebung von -5.38 ppm, ebenfalls mit leichter Abweichung, als das Edukt **146** identifiziert werden konnte (Lit.:^[235] -5.69 ppm). Aufgrund der verschiedenen Phosphorzentren von **130c** war klar, dass es neben dem Signal bei etwa 171.10 ppm noch ein weiteres geben muss, sofern es sich um das Produkt handelt.

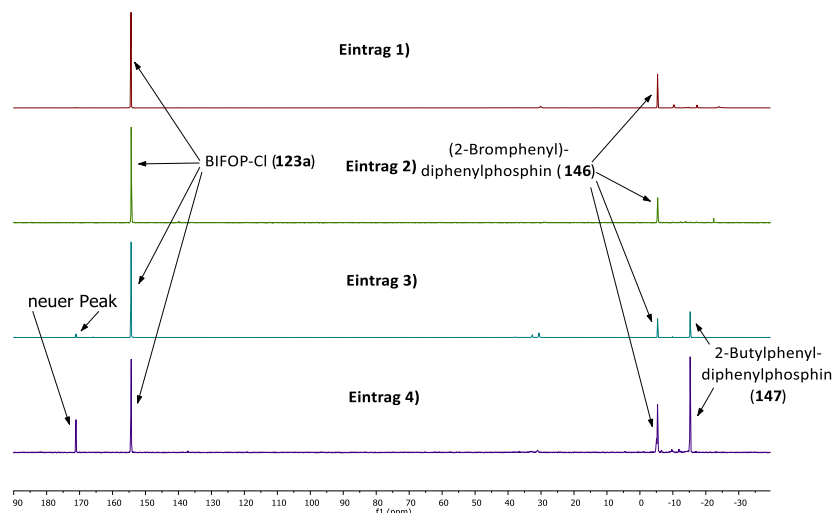


Abbildung 56: ^{31}P -NMR-Spektren der in Tabelle 2 dargestellten Ergebnisse der Einträge 1-4 in einem Bereich von 190.00 ppm—40.00 ppm.

Zur Kontrolle wurde daher schließlich BIFOP-Cl (**123a**) lediglich mit einem Überschuss an *n*-BuLi (**136**) umgesetzt (Abbildung 57). Die Reaktion wurde zudem in Et_2O , aufgrund der niedrigeren Polarität als bei THF, durchgeführt um eine bessere Löslichkeit zu erhalten. Als im ^{31}P -NMR-Spektrum eine Verschiebung von 165.68 ppm gemessen wurde, konnte BIFOP-*n*-butyl (**123g**) als mögliches Nebenprodukt ausgeschlossen werden. Demnach handelt es sich bei der Verschiebung von 171.10 ppm wahrscheinlich um das gewünschte BIFOP-2-Phenyldiphenylphosphin (**130c**). Daher liegt die Vermutung nahe, dass das zu erwartende zweite Signal sich entweder mit dem Signal des Eduktes **146** oder dem Signal von 2-Butylphenyldiphenylphosphin (**147**) (Abbildung 58) überlagert. Eine Trennung der einzelnen Komponenten war allerdings nicht möglich, sodass diese analytisch untersucht werden konnten.

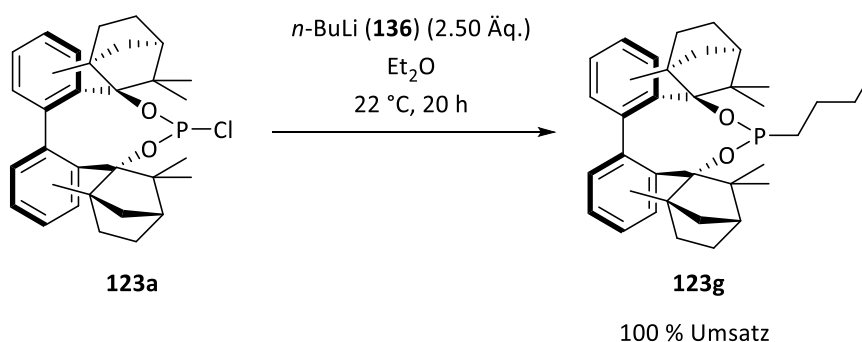


Abbildung 57: Synthese von BIFOP-*n*-butyl (**123g**) aus BIFOP-Cl (**123a**) und *n*-BuLi (**136**).

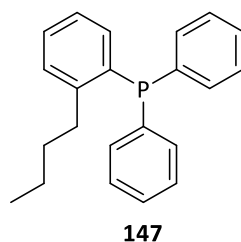


Abbildung 58: Struktur von 2-Butylphenyldiphenylphosphin (**147**).

An dieser Stelle kann also festgehalten werden, dass längere Reaktionszeiten und höhere Temperaturen vorteilhaft für eine erfolgreiche Synthese von **130c** sein könnten, wobei dies gleichzeitig auch das Risiko für die Bildung von 2-Butylphenyldiphenylphosphin (**147**) erhöht. Im Folgenden wurde über eine *ortho*-Lithiierung von *N,N*-Dimethylbenzylamin (**148**) versucht den P,N-Liganden BIFOP-2-(*N,N*-dimethylbenzylamin) (**130d**) zu synthetisieren (Abbildung 59).

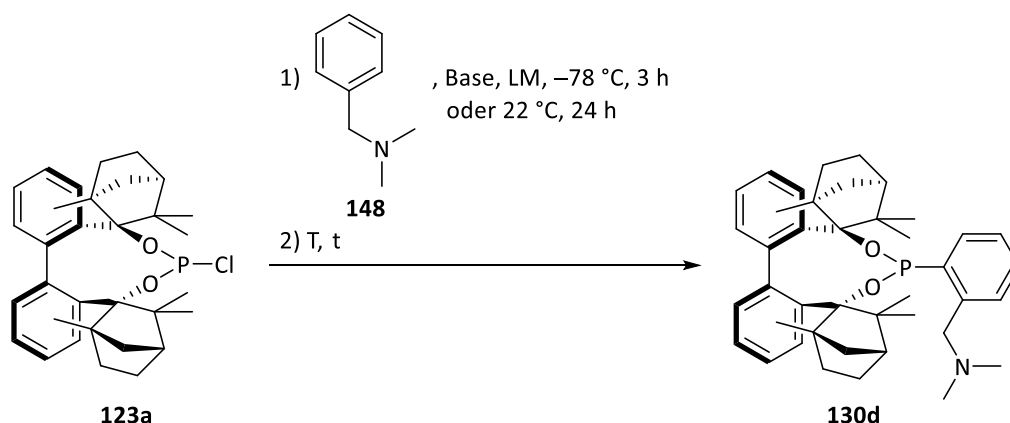


Abbildung 59: Synthese von BIFOP-2-(*N,N*-dimethylbenzylamin) (**130d**) aus BIFOP-Cl (**123a**) und *N,N*-Dimethylbenzylamin (**148**). LM = Lösungsmittel; T = Temperatur; t = Zeit.

Tabelle 3: Reaktionsbedingungen zur Synthese von BIFOP-2-(*N,N*-dimethylbenzylamin) (**130d**) aus BIFOP-Cl (**123a**) und *N,N*-Dimethylbenzylamin (**148**). „LM“ steht für Lösungsmittel, „T“ steht für Temperatur, „t“ steht für Zeit, „n.P.“ steht für neuer Peak.

Eintrag	123a:148 (Äq.)	Base (Äq.)	LM ¹⁾	T [°C]	t [h]	Produkt ²⁾
1 ³⁾	(1.00:1.00)	<i>n</i> -BuLi (136) (1.00)	Et ₂ O	22	24	123a
2 ⁴⁾	(1.00:3.00)	<i>n</i> -BuLi (136) (3.60)	Et ₂ O	22	96	123a
3 ⁴⁾	(1.00:3.00)	<i>n</i> -BuLi (136) (3.06)	Et ₂ O	40	24	123a+n.P.
4 ⁴⁾	(1.00:3.00)	<i>n</i> -BuLi (136) (3.06)	THF	86	24	123a
5 ⁴⁾	(1.00:3.00)	<i>n</i> -BuLi (136) (3.60)	Et ₂ O	40+22	1+252	123a+123g+n.P.
6 ³⁾	(1.00:3.00)	<i>t</i> -BuLi (140) (6.00)	Et ₂ O	22	72	123a+123g+n.P.

1) Es wurde trockenes und absolutiertes Lösungsmittel eingesetzt. 2) Bestimmung des Produktes über ³¹P-NMR-Spektrum.

3) Lithiierung bei -78 °C für 3 h. 4) Lithiierung bei 22 °C für 24 h.

Auch hier wurde in Anlehnung an die Ergebnisse zur Synthese von BIFOP-2-Pyridin (**130a**), zu Beginn die Lithierung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 3 h durchgeführt. Zudem wurde aufgrund der Arbeit von L. E. Manzer ein Verhältnis von 1:1 von *N,N*-Dimethylbenzylamin (**148**) zu *n*-BuLi (**136**) gewählt.^[236] Das Verhältnis von BIFOP-Cl (**123a**) zu *N,N*-Dimethylbenzylamin (**148**) wurde dabei vorerst bei ebenfalls 1:1 festgelegt (Tabelle 3, Eintrag 1). Wie allerdings anhand von Abbildung 60 zu erkennen ist, konnte kein Reaktionsumsatz beobachtet werden. Eine anschließende Erhöhung der Reaktionszeit, dem Verhältnis von BIFOP-Cl (**123a**) zu *N,N*-Dimethylbenzylamin (**148**) und dem Einsatz eines kleinen Überschusses von *n*-BuLi (**136**), um eine unvollständige *ortho*-Lithierung auszuschließen, konnte keinen Reaktionsumsatz erzielen (Tabelle 3, Eintrag 2, Abbildung 60). Die Lithierung wurde anders als zu vor, nicht für 3 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt, sondern für 24 h bei $22\text{ }^{\circ}\text{C}$. Als nächsten wurde getestet, ob eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ dem System genügend Aktivierungsenergie liefern würde, um das gewünschte Produkt **130d** zu erhalten (Tabelle 3, Eintrag 3). Tatsächlich konnten bei einer Verschiebung von etwa 132.30 ppm Spuren eines neuen Signals beobachtet werden (Abbildung 60). Daher wurde die Reaktionstemperatur weiter auf $86\text{ }^{\circ}\text{C}$ gesteigert, wobei somit auf THF als Lösungsmittel gewechselt werden musste (Tabelle 3, Eintrag 4). Hierbei konnte allerdings die Verschiebung bei etwa 132.30 ppm nicht beobachtet werden was vermuten lässt, dass die Reaktivität in THF unzureichend ist im Vergleich zur Reaktivität in Et₂O (Abbildung 60). Daher wurde wieder auf Et₂O als Lösungsmittel gewechselt und die Reaktionszeit deutlich erhöht (Tabelle 3, Eintrag 5). Wie in Abbildung 60 zu sehen ist konnte ein erhöhter Reaktionsumsatz, der bei einer Verschiebung von etwa 132.30 ppm zu messenden Substanz nicht erzielt werden, aber dafür ein deutlicher Umsatz zu BIFOP-*n*-butyl (**123g**). Der Einsatz von *t*-BuLi (**140**) als Lithierungs-Reagenz konnte letztlich ebenfalls zu keinem erfolgreichen Umsatz führen, wobei bei einer Verschiebung von 174.20 ppm Spuren eines weiteren Signals gefunden werden konnte (Tabelle 3, Eintrag 6, Abbildung 60). Es kann also festgehalten werden, dass Et₂O mit seiner höheren Polarität im Vergleich zu THF und höhere Temperaturen bei einer erfolgreichen Umsetzung helfen können. Längere Reaktionszeiten führen allerdings dazu, dass die Bildung von BIFOP-*n*-butyl (**123g**) begünstigt wird.

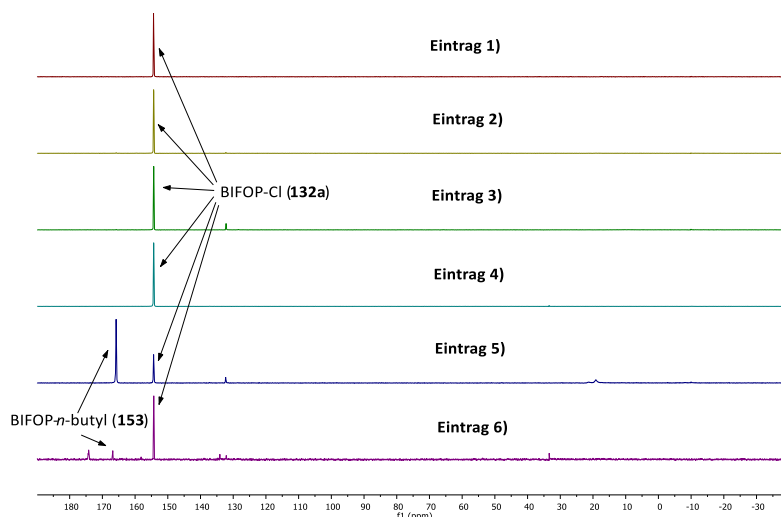


Abbildung 60: ^{31}P -NMR-Spektren der in Tabelle 3 dargestellten Ergebnisse der Einträge 1-6 in einem Bereich von 190.00 ppm—40.00 ppm.

Als nächstes wurde versucht die in Abbildung 61 dargestellten achiralen Liganden **150** und **151** zu synthetisieren. Hierbei wurde sich ausschließlich an Reaktionsbedingungen von Ruhland et al.^[237] und Wagler et al.^[238] orientiert.

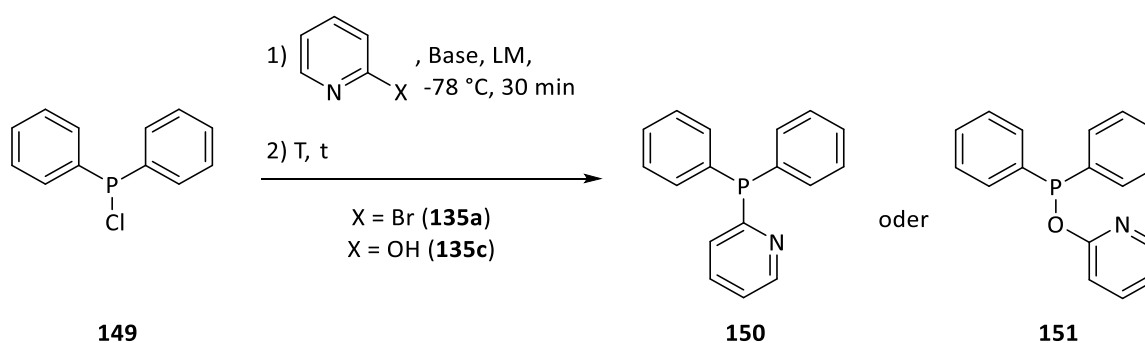


Abbildung 61: Synthese zu 2-Pyridyldiphenylphosphin (**150**) oder 2-O-Pyridyldiphenylphosphin (**151**) aus Chlordiphenylphosphin (**149**) und 2-Brompyridin (**135a**) oder 2-Hydroxypyridin (**135c**). LM = Lösungsmittel; X = Br (**135a**), X = OH (**135c**).

Tabelle 4: Reaktionsbedingungen zur Synthese von 2-Pyridyldiphenylphosphin (**150**) oder 2-O-Pyridyldiphenylphosphin (**151**) aus Chlordiphenylphosphin (**149**) und 2-Brompyridin (**135a**) oder 2-Hydroxypyridin (**135c**). „LM“ steht für Lösungsmittel, „T“ steht für Temperatur“, „t“ steht für Zeit, „n.d.“ steht für nicht detektierbar.

Eintrag	Substrat (Äq.)	Base (Äq.)	LM ¹⁾	T [°C]	t [h]	Produkt ²⁾
1	135a (1.00)	<i>n</i> -BuLi (136) (1.00)	Et ₂ O	22	24	n.d.
2 ³⁾	135c (1.00)	Et ₃ N (1.00)	THF	22	1.5	n.d.

1) Es wurde trockenes und absolutiertes Lösungsmittel eingesetzt. 2) Bestimmung des Produktes über ^{31}P -NMR-Spektrum.

3) keine Lithiierung bei -78°C für 30 min.

Anhand von Abbildung 62 ist zu erkennen, dass die Synthesen der beiden Liganden vom Verfasser dieser Arbeit nicht reproduziert werden konnten. Die Proben für die Analyse wurden hierbei nach einer Umkehrfritte mit den in der Reaktion genutzten Lösungsmitteln erhalten. Im Falle des Liganden **150** sollte eine Verschiebung bei -3.90 ppm und beim Liganden **151** eine Verschiebung von 100.60 ppm zu beobachten sein. Es konnten allerdings nur Verschiebungen im Bereich von 20.00 - 30.00 ppm detektiert werden. Zudem konnte ausgeschlossen werden, dass es sich womöglich um das eingesetzte Chlordiphenylphosphin (**149**) handelt, da dessen Verschiebung bei -41.00 ppm liegen würde. Es konnte daher nicht herausgefunden werden um welche entstandenen Produkte es sich womöglich handeln könnte.

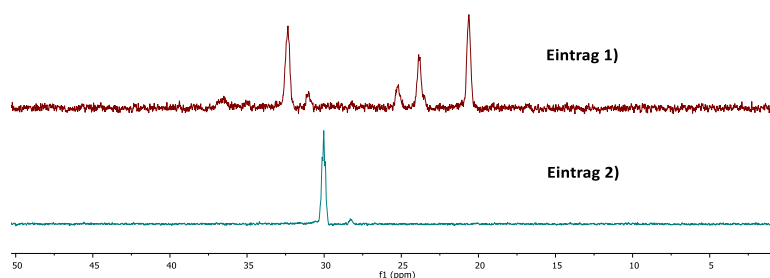


Abbildung 62: ^{31}P -NMR-Spektren der in Tabelle 4 dargestellten Ergebnisse der Einträge 1 und 2 in einem Bereich von 50.00 ppm- 0.00 ppm.

4.3. Synthesen von Phosphit-Liganden

Nachdem zahlreiche Synthesen zu Phosphonit-Liganden diskutiert wurden, wird sich in diesem Abschnitt auf Phosphit-Liganden (Biphenyl-2,2'-bisfencholphosphit (BIFOP)) konzentriert. Diese wurden neben den Phosphonit-Liganden aus Abschnitt 4.2. untersucht, da sie zum einen aufgrund eines wegfallenden Brom-Lithium-Austausches oder einer *ortho*-Lithiierung einfacher zu synthetisieren sind, zum anderen bereits viele BIFOP-basierte Phosphonit-Liganden bekannt sind. Zudem hat bereits F. E. Fortugno eine gewisse Hydrolyse- und Oxidationsempfindlichkeit von BIFOP-basierten Phosphonit-Systemen gezeigt.^[220] Da allgemein bekannt ist, dass Phosphit-Liganden eine höhere Stabilität gegenüber Sauerstoff zeigen als Phosphine, wurde sich aufgrund der elektronenziehenden Eigenschaften eines zusätzlichen Sauerstoffatoms und der damit verbundenen Erniedrigung der

Elektronendichte am Phosphor eine Stabilisierung der Systeme gegenüber Sauerstoff erhofft.^[82]

Zu Anfang wurde versucht einen Liganden mit einer zusätzlichen freien Carboxyl-Einheit zu synthetisieren, wozu vorerst die Synthese des Liganden **131a** untersucht wurde (Abbildung 65, Tabelle 5). Inspiriert wurde dieser Ligand von Krische et. al.^[239], wobei es sich hierbei ursprünglich um ein Iridium- und (*S*)-SEGPHOS-basiertes Katalysatorsystem (**152**) handelt, welches 4-Cyano-3-nitrobenzoat als zusätzlichen Liganden enthält (Abbildung 63).

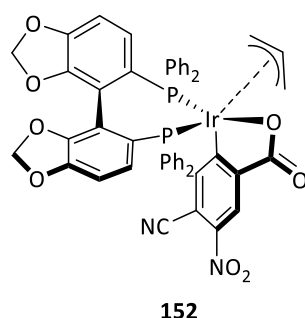


Abbildung 63: Iridium- und (*S*)-SEGPHOS-basiertes Katalysatorsystem (**152**) inklusive 4-Cyano-3-nitrobenzoat nach Krische et. al.^[239]

Nachdem ein von Yang et. al.^[240] modifiziertes System, welches (*R*)-BINAP (**42**) statt (*S*)-SEGPHOS enthielt, im Rahmen der allylischen Alkylierung getestet wurde, sollte der BIFOP-basierte Phosphit-Ligand **153** realisiert werden, welcher sowohl die Phosphor als auch die freie Carboxyl-Einheit vereinen sollte (Abbildung 64).

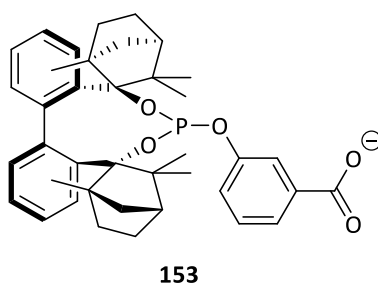


Abbildung 64: Struktur des geplanten Phosphit-Liganden **160** inklusiver freier Carboxyl-Einheit.

Auf diese Weise sollte ein bidentater Charakter, wie die von (*R*)-BINAP (**42**) oder (*S*)-SEGPHOS beibehalten werden. Zu Anfang wurde sich an der Arbeit von Piarulli und Gennari et. al.^[241] orientiert, wobei sich dafür entschieden wurde die 3-Hydroxybenzoesäure (**155**) vorsichtshalber durch eine vorherige Methylierung in einen Ester umzuwandeln. Die Umwandlung zum Ester sollte dafür sorgen, dass ausschließlich die Hydroxygruppe mit

BIFOP-Cl (**123a**) reagiert und nicht etwa die Carboxylgruppe. Auch wenn allgemein bekannt ist, dass Alkoholate stärkere Nucleophile sind als Carboxylate, wurde sich auf diese Weise gegenüber unerwünschten Nebenreaktionen abgesichert.^[242] Wobei es sich hierbei um ein Phenolat handelt, welches im Vergleich zu anderen Alkoholaten etwas weniger nucleophil ist.^[242a, 243] Im Falle einer erfolgreichen Umsetzung zum neuen Liganden **131a** sollte im Anschluss die Ester-Funktion wieder in eine Carboxylgruppe hydrolysiert werden.

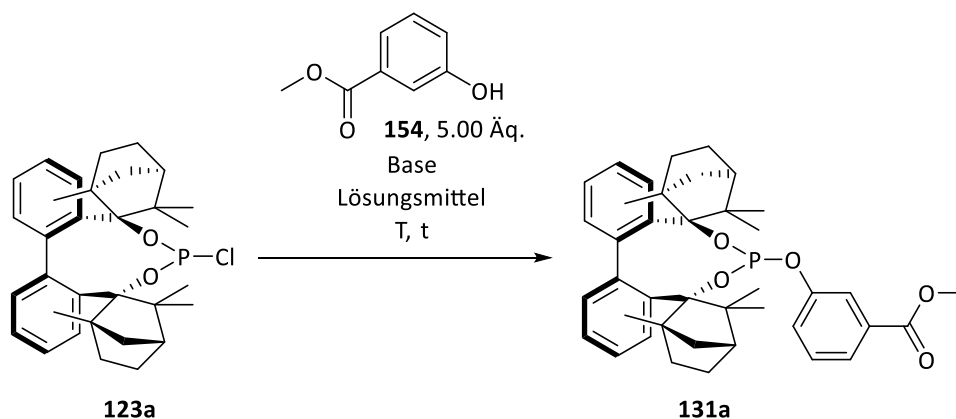


Abbildung 65: Synthese von **131a** aus BIFOP-Cl (**123a**) und 3-Hydroxyphenylmesthylester (**154**).

Tabelle 5: Reaktionsbedingungen zur Synthese von **131a** aus BIFOP-Cl (**123a**) und 3-Hydroxyphenylmethylester (**154**). „LM“ steht für Lösungsmittel, „T“ steht für Temperatur, „t“ steht für Zeit, „n.P.“ steht für neuer Peak.

Eintrag	Base (Äq.)	LM ¹⁾	T [°C]	t [h]	Produkt ¹⁾
1	Et ₃ N (15.00)	THF	22	72	132a +n.P.
2	Et ₃ N (15.00)	THF	86	48	132a +n.P.
3	<i>n</i> -BuLi (5.00)	<i>n</i> hex	89	72	153 + 132a

1) Es wurde sowohl trockenes und absoluiertes Lösungsmittel (THF) als auch extra trockenes Lösungsmittel (*n*hex) eingesetzt.

2) Bestimmung des Produktes über ³¹P-NMR-Spektrum.

Die Reaktionsbedingungen von Gennari et. al.^[241] wurden, wie zuvor bereits bei der Synthese von BIFOP-2-Phenyldiphenylphosphin (**130c**) anhand der Arbeit von K. T. Kop-Weiershausen^[218] angepasst. Daher wurden zu Anfang 5.00 Äq. des 3-Hydroxyphenylmethylester (**154**) und ein dreifacher Überschuss an Triethylamin (Et₃N, 15.0 Äq.) mit BIFOP-Cl (**123a**) umgesetzt (Tabelle 5, Eintrag 1 und 2). Es wurde sich vor allem auf die Änderung der Reaktionstemperatur konzentriert. Wie in Abbildung 66 zu erkennen ist, konnte eine Erhöhung der Reaktionstemperatur einen deutlichen Anstieg des Reaktionsumsatzes erzielen. Für eine weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur musste auf *n*-Hexan (*n*hex) als Lösungsmittel gewechselt werden (Tabelle 5, Eintrag 3). In Abbildung 66 ist

allerdings zu beobachten, dass diese Änderungen neben kleineren Verunreinigungen ausschließlich zu BIFOP-*n*-butyl (**123g**) geführt haben.

Es kann also festgehalten werden, dass eine Erhöhung der Reaktionstemperatur zu einem erhöhten Reaktionsumsatz ohne die Bildung unerwünschter Nebenprodukte führt, wobei für einen vollständigen Reaktionsumsatz womöglich die Reaktionszeit erhöht werden sollte. Zudem ist zu erkennen, dass, wie auch bei vorherig diskutierten Reaktionen, unpolare Lösungsmittel als THF die Bildung von BIFOP-*n*-butyl (**123g**) begünstigen.

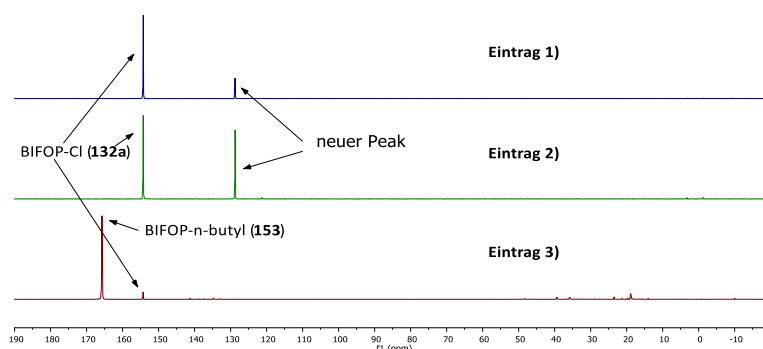


Abbildung 66: ³¹P-NMR-Spektren der in Tabelle 5 dargestellten Ergebnisse der Einträge 1-3 in einem Bereich von 190.00 ppm—20.00 ppm.

Aufgrund eines unvollständigen Reaktionsumsatzes und der Erkenntnis, dass Reaktionen zum Umwandeln des Esters in eine Carboxylgruppe fehlgeschlagen sind, wurde diese Reaktion nicht weiter untersucht. Dabei handelt es sich bezüglich der Testreaktion um die Umwandlung von 3-Hydroxyphenylmethylester (**154**) in 3-Hydroxybenzoesäure (**155a**) (Abbildung 67).^[244] Ob es sich bei der Verschiebung von etwa 128.76 ppm im ³¹P-NMR-Spektrum (Abbildung 66) tatsächlich um das gewünschte BIFOP **131a** handelt, konnte aufgrund einer nicht durchzuführenden Auftrennung und anschließender analytischen Untersuchung nicht bestätigt werden.

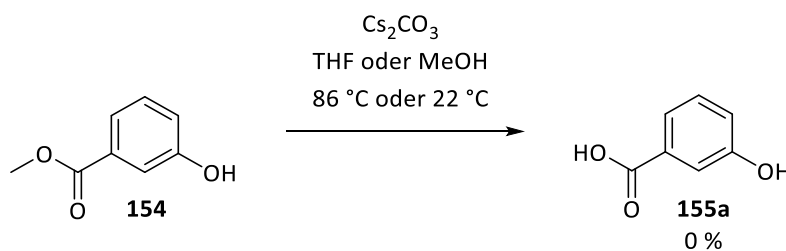


Abbildung 67: Testreaktion zur Umwandlung von 3-Hydroxyphenylmethylester (**154**) zu 3-Hydroxybenzoesäure (**155a**).

Da allgemein die Vermutung vorliegt, dass bei den bisher analysierten Reaktionen der sterische Anspruch von BIFOP-Cl (**123a**) einen gewissen Einfluss aufweist, sollte im Folgenden anhand der Synthese von BIFOP-O-2-Phenyldiphenylphosphin (**131b**) eine andere Synthesemethode getestet werden (Abbildung 69, Tabelle 6). Wie aus Abbildung 69 zu erkennen ist, handelt es sich bei dieser Synthesemethode unter anderem um den Einsatz des Boran geschützten 2-Hydroxyphenyldiphenylphosphin (**158**), welches zuvor in einer zwei-stufigen Synthese aus 2-Bromphenol (**156**) und Chlordiphenylphosphin (**149**), ohne dieses zu isolieren, nach Schmalz et. al. hergestellt wurde (Abbildung 68).^[245]

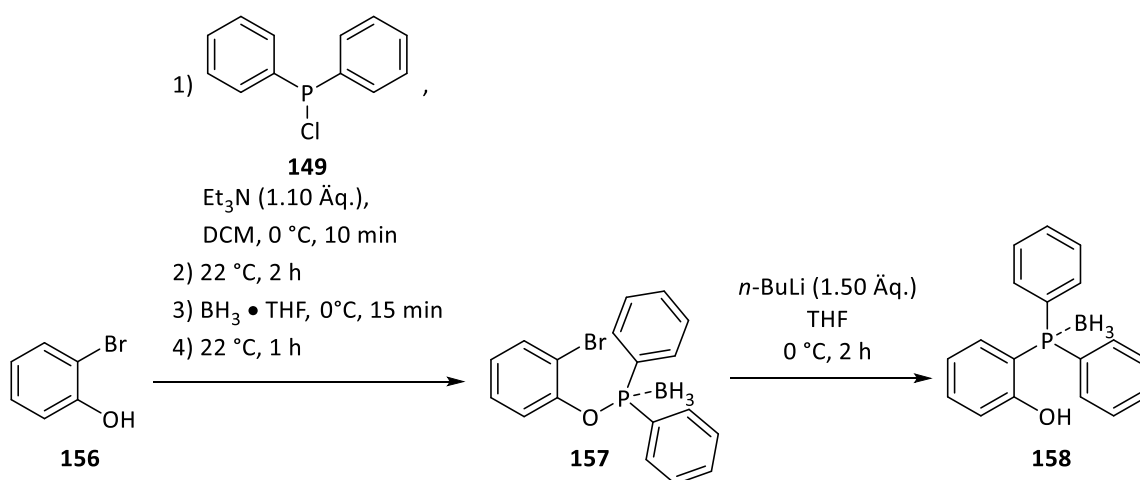


Abbildung 68: Synthese des Boran geschützten 2-Hydroxyphenyldiphenylphosphin (**158**) aus 2-Bromphenol (**156**) und Chlordiphenylphosphin (**149**).

Zudem wurde statt BIFOP-Cl (**123a**) BIFOL (**119**) als Substrat eingesetzt, wobei die für die Kupplung benötigten P-Cl Bindungen, welche an Stelle der Hydroxygruppe des Boran geschützten 2-Hydroxyphenyldiphenylphosphin (**158**) geplant sind, *in situ* hergestellt werden sollten. Allgemein können in der Literatur erfolgreiche Anwendungen dieser Methode anhand von sterisch anspruchsvolleren Phosphit-Phosphin-Systemen basierend auf BINOL, TADDOL oder ähnlichen Systemen gefunden werden.^[246]

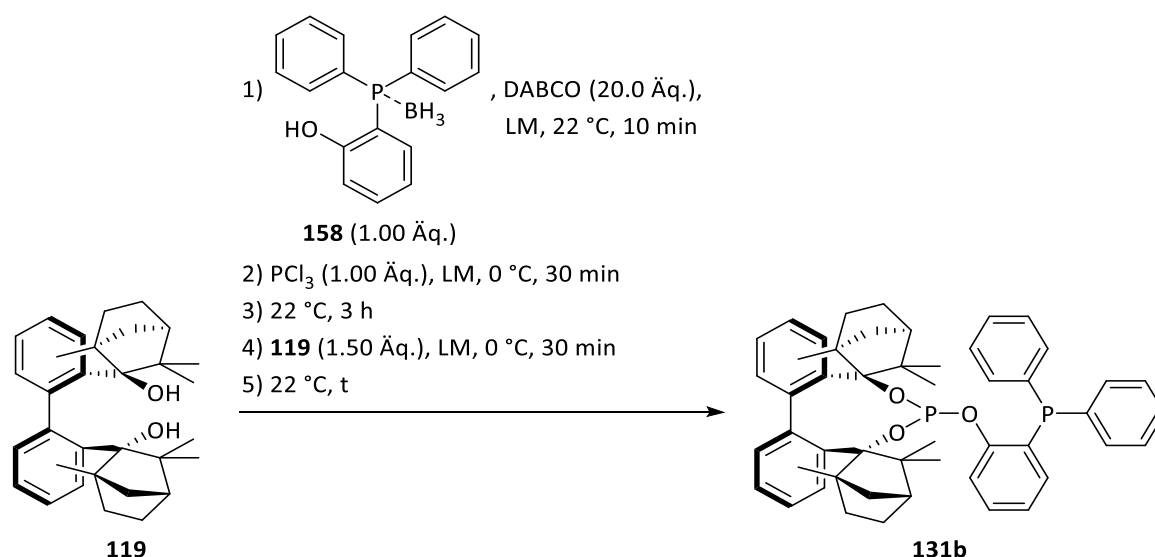


Abbildung 69: Synthese von BIFOP-O-2-Phenyldiphenylphosphin (**131b**) aus BIFOL (**119**), PCl3 und dem Boran geschützten (2-Hydroxyphenyl)diphenylphosphin (**158**). LM = Lösungsmittel; t = Zeit; DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan.

Tabelle 6: Reaktionsbedingungen zur Synthese von BIFOP-O-2-Phenyldiphenylphosphin (**131b**) aus BIFOL (**119**), PCl3 und dem Boran geschützten Phosphin **158**. „LM“ steht für Lösungsmittel, „t“ steht für Zeit, „V“ steht für Verunreinigungen, „n.d.“ steht für nicht detektierbar.

Eintrag	LM ¹⁾	t [h]	Produkt ²⁾
1	DCM	18	123a+V
2	Et ₂ O	24	n.d.

1) Es wurde sowohl trockenes und absolutiertes Lösungsmittel (Et₂O) als auch extra trockenes Lösungsmittel (DCM) eingesetzt. 2) Bestimmung des Produktes mittels ³¹P-NMR-Spektrum.

Anhand von Abbildung 70 ist zu erkennen, dass die von Schmalz et. al.^[245] angewendeten Reaktionsbedingungen zu keinem sichtbaren Reaktionsumsatz geführt haben (Tabelle 6, Eintrag 1). Neben vielen Nebenprodukten sind BIFOP-Cl (**123a**) und das ungeschützte 2-Hydroxyphenyldiphenylphosphin (Lit.:^[247] –28.40 ppm) zu erkennen. Das geschützte 2-Hydroxyphenyldiphenylphosphin (**158**) ist nicht zu erkennen, da es nach ähnlichen Strukturen aus der Literatur bei einer Verschiebung von etwa 12.00-15.00 ppm zu sehen sein müsste.^[246] Es kann also daraus geschlossen werden, dass der Umsatz zu **158** nicht vollständig abgelaufen ist oder **158** zu instabil und somit wieder zu 2-Hydroxyphenyldiphenylphosphin und Boran zerfallen ist. Eine ebenfalls unvollständige Umsetzung des Boran geschützten 2-Hydroxyphenyldiphenylphosphin (**158**) mit PCl3 spricht die Bildung von BIFOP-Cl (**123a**), welches durch die Umsetzung von BIFOL (**119**) mit dem übrigen PCl3 erhalten wird. Nachdem alle Reaktionsbedingungen beibehalten wurden und lediglich das Lösungsmittel von Dichlormethan (DCM) auf Et₂O geändert wurde, konnte kein BIFOP-Cl (**123a**) und sowohl kein

geschütztes (**158**) als auch ungeschütztes 2-Hydroxyphenyldiphenylphosphin im ^{31}P -NMR-Spektrum beobachtet werden (Tabelle 6, Eintrag 2, Abbildung 70). Stattdessen sind zusätzlich zu mehreren Nebenprodukten zwei neue Signale im Bereich von 130.00-120.00 ppm sichtbar gewesen. Der literaturbekannte Phosphit-Ligand BIFOP-O-Ph (**123i**), der Phenol als Substituenten aufweist, wird beispielsweise bei einer Verschiebung von 129.96 ppm im ^{31}P -NMR detektiert.^[218] Dies lässt die Vermutung zu, dass es sich bei einem der in Abbildung 70 sichtbaren Signale (125.09 ppm und 120.80 ppm) womöglich um die Phosphit-Einheit des gewünschten Produktes **131b** handelt. Aufgrund der vielen Nebenprodukte war eine Trennung und anschließende analytische Untersuchung nicht möglich. Es kann also festgehalten werden, dass die Änderung zu einem etwas unpolaren Lösungsmittel die unerwünschte Bildung zu BIFOP-Cl (**123a**) verhindert und die Bildung des gewünschten Produktes **131b** begünstigt.^[248] Die koordinierenden Eigenschaften von Et_2O ^[249] könnten hierbei ebenfalls einen Einfluss haben, in dem diese das bei der Umsetzung des Boran geschützten 2-Hydroxyphenyldiphenylphosphin (**158**) mit PCl_3 erhaltenen Zwischenprodukt **157** stabilisieren.

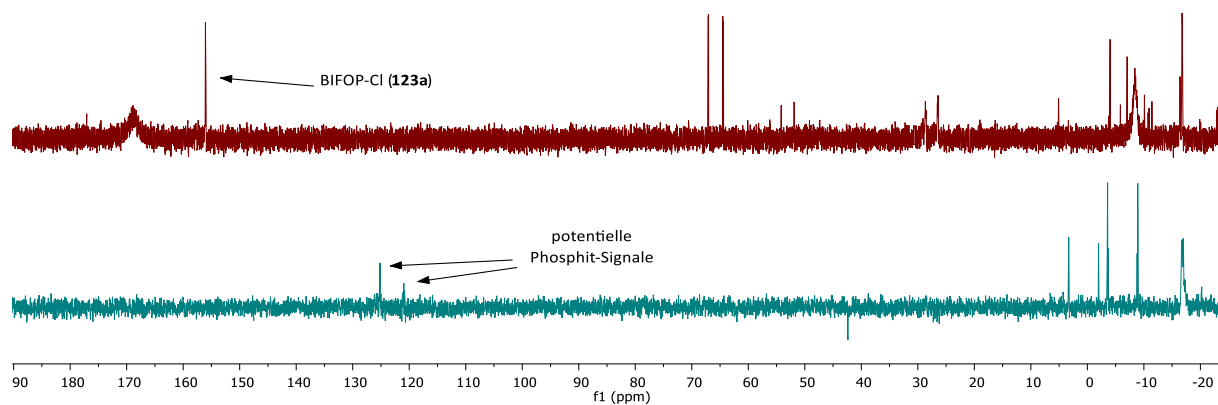


Abbildung 70: ^{31}P -NMR-Spektren der in Tabelle 6 dargestellten Ergebnisse der Einträge 1-2 in einem Bereich von 190.00 ppm—25.00 ppm.

Als nächstes wurde die Synthese des BIFOP **131c** untersucht, wobei hier im Vergleich zu den vorherigen Synthesen ein zusätzliches Chiralitätszentrum geschaffen werden sollte (Abbildung 72, Tabelle 7). Zu Beginn wurde getestet, ob es möglich ist Benzaldehyd (**165**) und Diphenylphosphin (**166**) separat zum Alkohol **167** umzusetzen (Abbildung 71). Diesbezüglich wurde sich an einer Arbeit von Muller et. al. orientiert.^[250] Der Alkohol **167** konnte hierbei mittels NMR-Spektroskopie nicht nachgewiesen werden. Die zugehörigen ^{31}P -NMR-Spektren sind an dieser Stelle nicht aufgeführt, da lediglich bei einem der getesteten

Reaktionsbedingungen (ohne LM) Diphenylphosphin detektiert werden konnte. In den anderen Fällen wurden nur Verunreinigungen oder nichts detektiert.

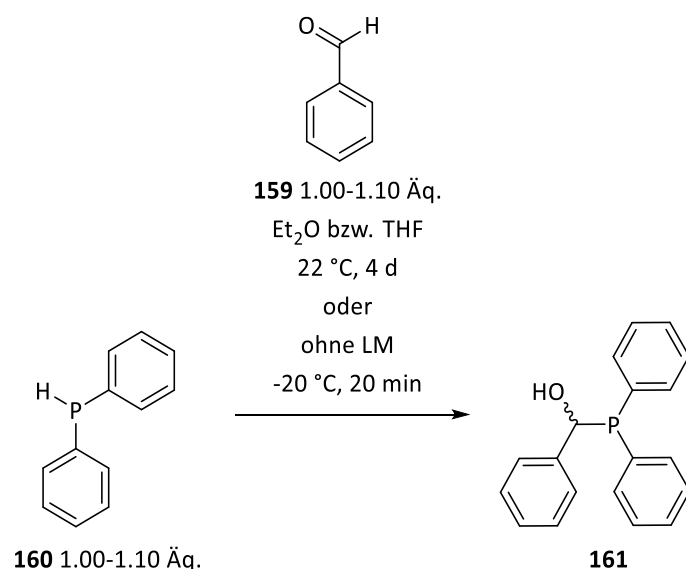


Abbildung 71: Synthese zum Alkohol **161** aus Diphenylphosphin (**160**) und Benzaldehyd (**159**). LM = Lösungsmittel.

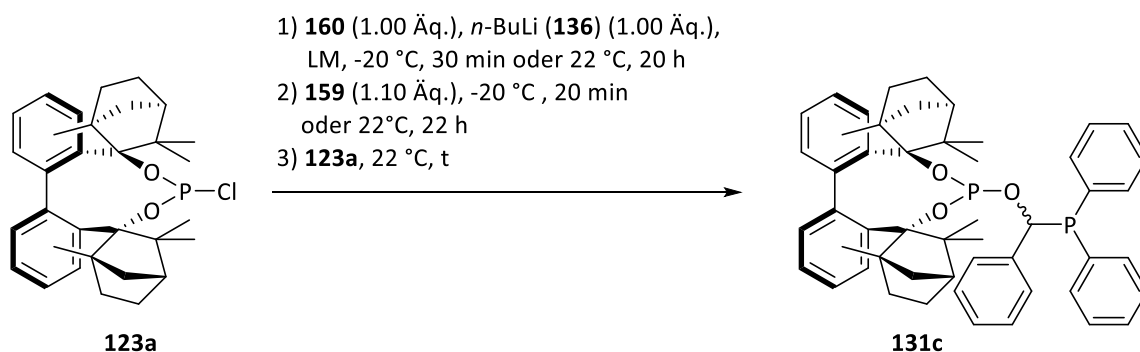


Abbildung 72: Synthese von **131c** aus BIFOP-Cl (**123a**), Benzaldehyd (**159**) und Diphenylphosphin (**160**). LM = Lösungsmittel; t = Zeit.

Tabelle 7: Reaktionsbedingungen zur Synthese von **131c** aus BIFOP-Cl (**123a**), Benzaldehyd (**159**) und Diphenylphosphin (**160**). „LM“ steht für Lösungsmittel, „t“ steht für Zeit, „V“ steht für Verunreinigung.

Eintrag	LM	t [h]	Produkt ¹⁾
1²⁾	DMF/Et ₂ O	22	123a+V
2³⁾	Et ₂ O	23	123a+V

1) Bestimmung des Produktes über ³¹P-NMR-Spektrum. 2) Deprotonierung des Phosphin **160** für 30 min bei -20 °C; Addition von Benzaldehyd (**159**) für 20 min bei -20 °C. 3) Deprotonierung des Phosphin **160** für 20 h bei 22 °C; Addition von Benzaldehyd (**159**) für 22 h bei 22 °C.

Es konnte festgestellt werden, dass es nicht möglich war über NMR-Spektroskopie den Alkohol **161** oder das BIFOP **131c** nachzuweisen (Abbildung 73). Neben BIFOP-Cl (**123a**) und

Diphenylphosphin (**160**) konnten lediglich Verunreinigungen, vermutlich aufgrund von Oxidation oder Hydrolyse, detektiert werden. Allerdings konnte beobachtet werden, dass eindeutig etwas umgesetzt wurde, da aus beiden Edukten **159** und **160**, welche Flüssigkeiten sind, ein Feststoff erhalten wurde. In Kombination mit den vorherigen Erkenntnissen liegt die Vermutung nahe, dass der Alkohol **161** in Lösung (DMF/Et₂O, Et₂O, Tabelle 7) instabil ist und wieder in sowohl Benzaldehyd (**159**) als auch das zuvor frisch destillierte Diphenylphosphin (**160**) zerfällt.

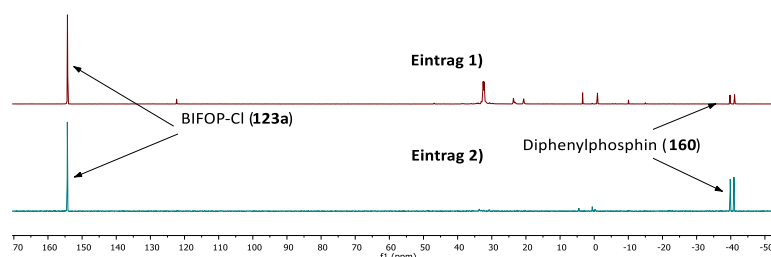


Abbildung 73: ³¹P-NMR-Spektren der in Tabelle 7 dargestellten Ergebnisse der Einträge 1 und 2 in einem Bereich von 170.00 ppm—55.00 ppm.

4.3.1. BIFOP-O-Pyridine (**131d-j**)

Im weiteren Verlauf wurde sich ebenfalls mit Phosphit-Liganden beschäftigt, wobei sich vorerst, durch PHOX-Liganden inspiriert, auf die Synthese des BIFOP-2-O-Pyridin (**131d**) konzentriert wurde (Abbildung 74, Tabelle 8). Demnach sollte auch hier ein P,N-Ligand mit bidentaten Charakter synthetisiert werden.

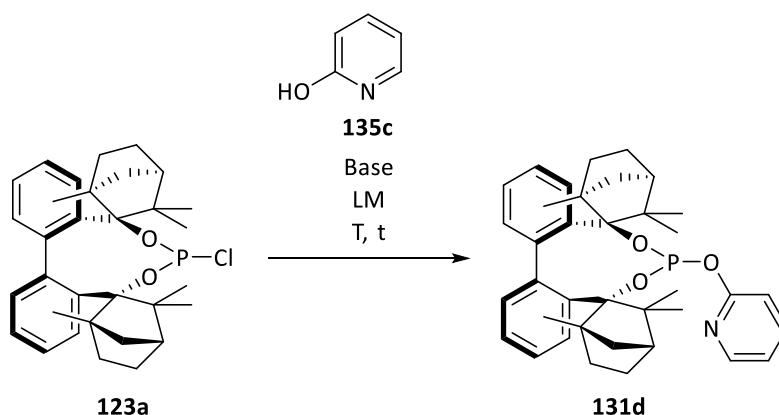


Abbildung 74: Synthese von BIFOP-2-O-Pyridin (**131d**) aus BIFOP-Cl (**123a**) und 2-Hydroxypyridin (**135c**). LM = Lösungsmittel; T = Temperatur; t = Zeit.

Tabelle 8: Reaktionsbedingungen zur Synthese von BIFOP-2-O-Pyridin (**131d**) aus BIFOP-Cl (**123a**) und 2-Hydroxypyridin (**135c**). „LM“ steht für Lösungsmittel, „T“ steht für Temperatur“, „t“ steht für Zeit, „hydr.“ steht für hydrolysiert.

Eintrag	135c (Äq.)	Base (Äq.)	LM	T [°C]	t [h]	Produkt ¹⁾
1	(3.00)	<i>n</i> -BuLi (136) (3.00)	THF	22	46	123a +Spuren
2	(2.00)	Et ₃ N (4.00)	Acetonitril/ DCM	22	46	123a +Spuren
3	(2.00)	Et ₃ N (4.00)	Acetonitril	102	21	123a + 131d +hydr.
4	(2.00)	Et ₃ N (4.00)	Acetonitril	102	46	131d +hydr.
5	(5.00)	Et ₃ N (15.00)	Toluol	120	96	92 % ²⁾

1) Bestimmung des Produktes über ³¹P-NMR-Spektrum. 2) Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.

Für die Synthese des Liganden **131d** wurde sich vorerst aufgrund der Ergebnisse zur Synthese von BIFOP-2-Pyridin (**130a**) für einen Überschuss an 2-Hydroxypyridin (**135c**) und einem gleichen Verhältnis zu *n*-BuLi (**136**), welches als Base eingesetzt wurde, entschieden (Tabelle 8, Eintrag 1). Zudem wurde THF als Lösungsmittel verwendet, da sich somit das Risiko zur Bildung von BIFOP-*n*-butyl (**123g**) verringert. Anhand von Abbildung 75 ist zu erkennen, dass mit diesen Reaktionsbedingungen kein nennenswerter Umsatz im ³¹P-NMR-Spektrum beobachtet werden konnte. Daher wurde sich als nächstes an Reaktionsbedingungen nach Nishikawa und Hara et. al.^[251] orientiert, wobei es sich hierbei um den Einsatz von 2-Aminopyridin Anstelle von 2-Hydroxypyridin (**135c**) handelt. In Tabelle 8 Eintrag 2 ist nachzulesen, dass diesmal Et₃N statt *n*-BuLi (**136**) als Base eingesetzt und ein Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril und DCM genutzt wurde. Durch die Wahl eines noch polareren Lösungsmittel sollte ein besserer Reaktionsumsatz aufgrund besserer Löslichkeiten erhalten werden. Da auch in diesem Fall nur Spuren eines neuen Signals zu beobachten waren (Abbildung 75), wurde im nächsten Schritt das Reaktionsgemisch unter Rückfluss erhitzt, um dem System mehr Aktivierungsenergie für einen erfolgreichen Reaktionsumsatz zu liefern (Tabelle 8, Eintrag 3). In diesem Fall musste allerdings DCM aus dem Lösungsmittelgemisch entfernt werden, da es einen deutlich niedrigeren Siedepunkt aufweist als Acetonitril. Tatsächlich konnten nach 21 h nur noch Spuren von BIFOP-Cl (**123a**) im ³¹P-NMR-Spektrum detektiert werden (Abbildung 75). Daraufhin wurde die Reaktionszeit erhöht, um vollständigen Umsatz von BIFOP-Cl (**123a**) zu erhalten (Tabelle 7, Eintrag 4). In Abbildung 75 ist zu erkennen, dass sich dies als erfolgreiche

Maßnahme erwiesen hat. Allerdings konnten Spuren eines weiteren Produktes erkannt werden, wobei es sich vermutlich um das hydrolysierte Produkt **134** handelt. Dies kann auf bereits hydrolysiertes BIFOP-Cl (**123a**) zurückzuführen sein oder die Nutzung von Acetonitril, welches immer einen geringen Anteil an Wasser enthält. Daher wurde auf Toluol als unpolares Lösungsmittel gewechselt, wobei auch hier das Reaktionsgemisch unter Rückfluss erhitzt wurde (Tabelle 7, Eintrag 5). Zudem wurden wie bereits bei der Untersuchung des Liganden **130a** die Äquivalente von 2-Hydroxypyridin (**135c**) und Et₃N anhand der Arbeiten von Piarulli und Gennari et. al.^[241] und K. T. Kop-Weiershausen^[218] angepasst. Auf diese Weise ist es gelungen BIFOP-2-O-Pyridin (**131d**) nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel erfolgreich in einer Ausbeute von 92 % zu erhalten (Tabelle 7, Eintrag 5).

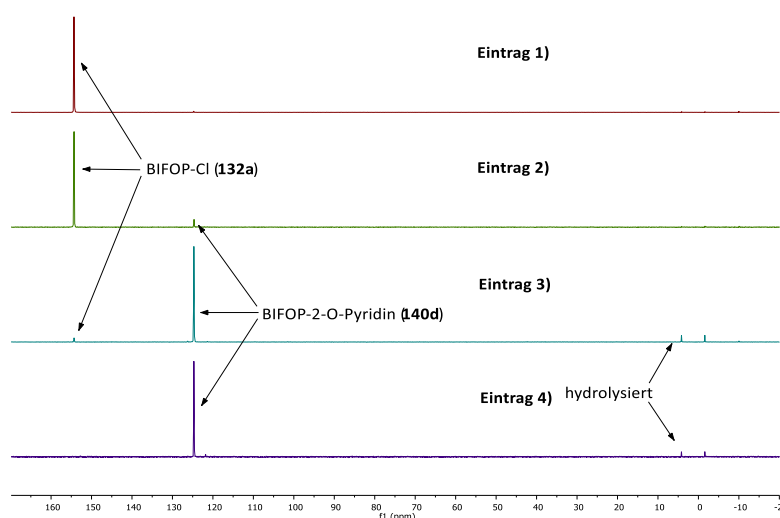


Abbildung 75: ³¹P-NMR-Spektren der in Tabelle 8 dargestellten Ergebnisse der Einträge 1-4 in einem Bereich von 170.00 ppm—20.00 ppm.

Darauf aufbauend wurden die in Abbildung 76 dargestellten Variationen des Liganden **131d** synthetisiert.

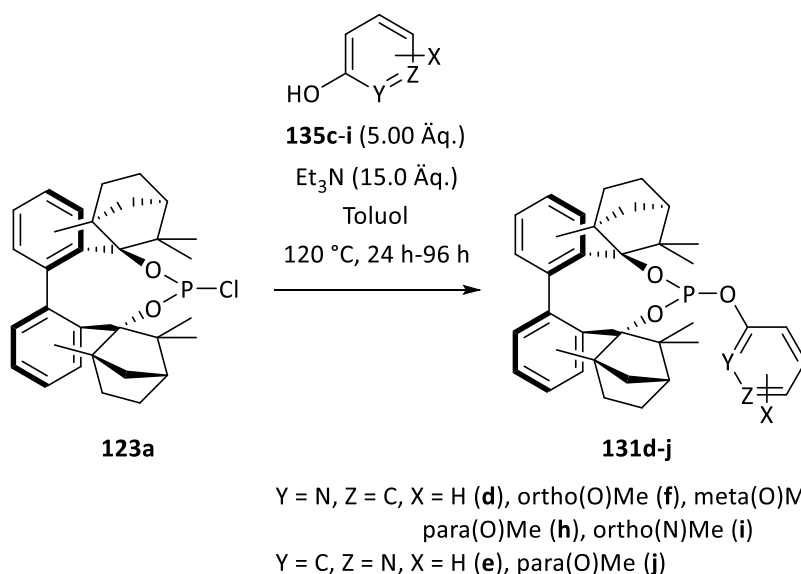


Abbildung 76: Allgemeine Synthese der BIFOP-O-Pyridine **131d-j** aus BIFOP-Cl (**123a**) und 2-Hydroxypyridin (**135c**), 3-Hydroxypyridin (**135d**) oder den Hydroxymethylpyridinen **135e-i**. Y = N, Z = C, X = H (**135c/131d**), ortho(O)Me (**135e/131f**), meta(O)Me (**135f/131g**), para(O)Me (**135g/131h**), ortho(N)Me (**135h/131i**); Y = C, Z = N, X = H (**135d/131e**), para(O)Me (**135i/131j**).

Tabelle 9: Reaktionszeiten und Ausbeuten zu den Synthesen der in Abbildung 76 dargestellten Synthesen der BIFOP-O-Pyridine **131d-j**. „t“ steht für Zeit.

Eintrag	Substrat	BIFOP	t [h]	Ausbeute ¹⁾ [%]
1	2-Hydroxypyridin (135c)	BIFOP-2-O-Pyridin (131d)	96	92
2	3-Hydroxypyridin (135d)	BIFOP-3-O-Pyridin (131e)	96	75
3	2-Hydroxy-3-methylpyridin (135e)	BIFOP-3-Methyl-2-O-Pyridin (131f)	24	93
4	2-Hydroxy-4-methylpyridin (135f)	BIFOP-4-Methyl-2-O-Pyridin (131g)	24	93
5	2-Hydroxy-5-methylpyridin (135g)	BIFOP-5-Methyl-2-O-Pyridin (131h)	24	92
6	2-Hydroxy-6-methylpyridin (135h)	BIFOP-6-Methyl-2-O-Pyridin (131i)	24	88
7	3-Hydroxy-6-methylpyridin (135i)	BIFOP-6-Methyl-3-O-Pyridin (131j)	24	87

1) Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.

Anhand der in Tabelle 9 aufgelisteten Ausbeuten der Liganden **131d-j** ist zu erkennen, dass die erarbeiteten Reaktionsbedingungen universell auf verschiedensten BIFOP-O-Pyridin Varianten erfolgreich angewendet werden konnten. Für BIFOP-3-O-Pyridin (**131e**) wurde beispielsweise eine Ausbeute von 75 % erzielt (Tabelle 9, Eintrag 2). Die deutlich geringer ausfallende Ausbeute im Vergleich zu BIFOP-2-O-Pyridin (**131d**) wurde auf die höhere Polarität von **135d** zurückgeführt. Aufgrund dessen geringere Löslichkeit im unpolaren Lösungsmittel Toluol, wurden Nebenreaktionen von BIFOP-Cl (**123a**) vermutet. Um welche Nebenreaktionen es sich handeln könnte, konnte nicht herausgefunden werden. Die methylierten BIFOP-O-Pyridine **131f-j** konnten jeweils in Ausbeuten von 87 %-93 % isoliert werden, wobei eine Reaktionszeit von 24 h ausreichend war.

Wie anhand von Abbildung 77 zu sehen ist, können alle BIFOP-O-Pyridine **131d-j** über ein ³¹P-NMR-Spektrum voneinander unterschieden werden. Es kann allgemein die Beobachtung gemacht werden, dass die größere Entfernung des Stickstoff-Atoms zum Phosphor-Atom des BIFOP-3-O-Pyridin (**131e**) und BIFOP-6-Methyl-3-O-Pyridin (**131j**) eine Verschiebung ins Tieffeld bewirkt (Abbildung 77). Es findet also scheinbar mit zunehmender Entfernung des Stickstoff-Atoms eine Entschirmung des Phosphor-Atoms statt. Gründe dafür könnten zum einen eine etwas geringere Elektronendichte in unmittelbarer Umgebung oder eine geringere Elektronegativität^[252] des räumlich näheren Stickstoff-Atoms sein. Das umgekehrte Phänomen kann in Bezug auf die Stellung der Methylgruppe der Liganden **131f-i** beobachtet werden (Abbildung 77). Je näher sich diese zum Phosphor Atom befinden, desto größer die Abschirmung (*ortho* > *meta* > *para* zum Sauerstoff des Substituenten).

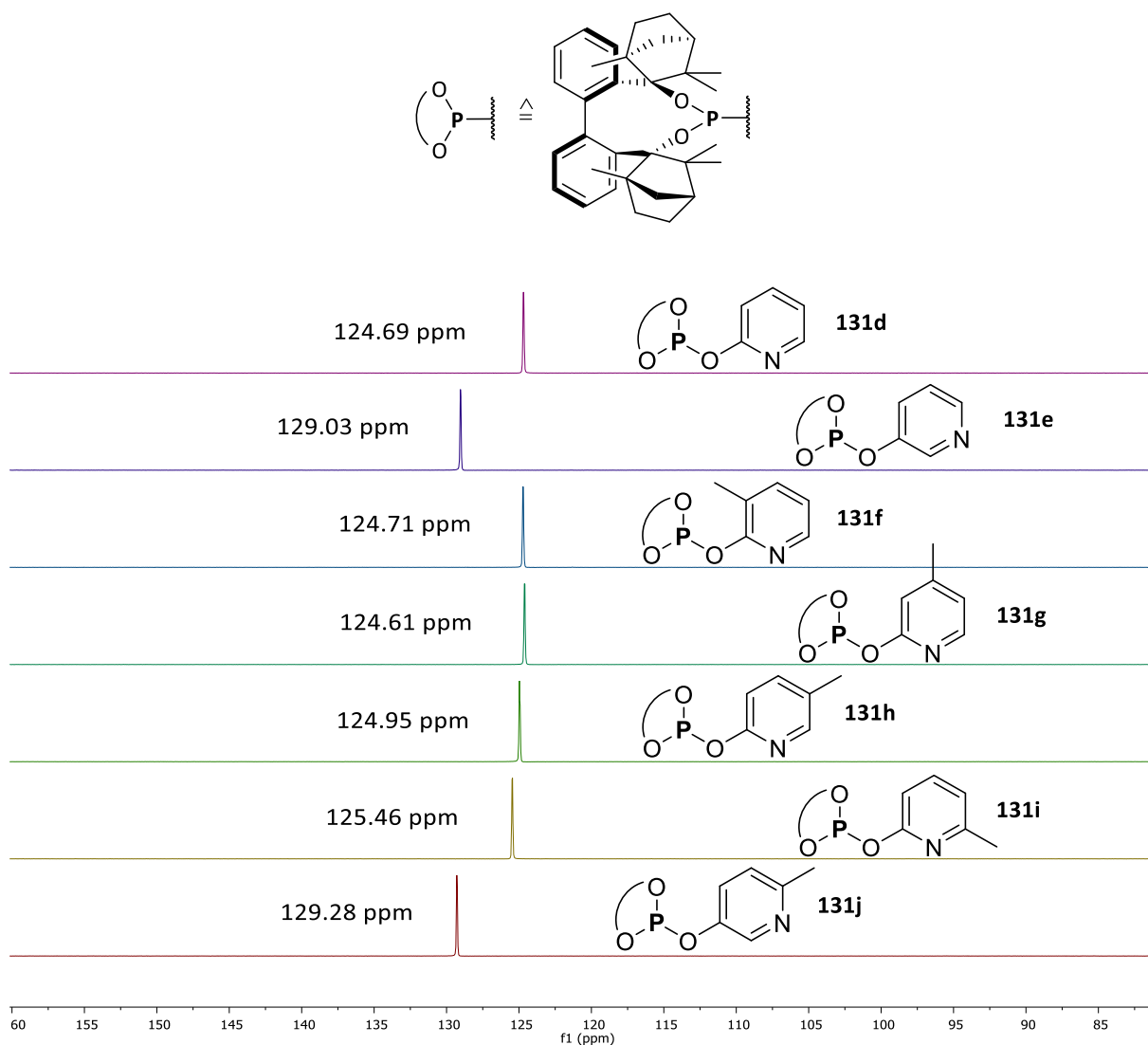


Abbildung 77: ^{31}P -NMR-Spektren aller BIFOP-O-Pyridin-Liganden **131d-j** im Bereich von 160.00 ppm-80.00 ppm.

Mittels ^1H -NMR-Spektren können die Liganden **131f-j** ebenfalls über die Verschiebungen der Methylgruppen an der Aryl-Einheit voneinander unterschieden werden, wobei hier kein eindeutiger Trend bezüglich eines entschirmenden oder abschirmenden Effekts beobachtet werden konnte (Abbildung 77). Es sollte angemerkt werden, dass auch nach wochenlangen Trocknen immer noch Spuren von Toluol in den Proben vorhanden waren. Zudem wurden für die Liganden **131d-131j** in allen ^{13}C -NMR-Spektren mehr Signale gefunden als es Kohlenstoff-Atome im Molekül gibt. Dies lässt sich vermutlich auf Rotationsisomere oder Dubletts zurückführen, die aufgrund der Menge an Signalen nicht eindeutig identifiziert werden konnten. Hierbei können ^{13}C - ^1H -Spin-Spin-Kopplungen ausgeschlossen werden, da es sich um ^1H -entkoppelte ^{13}C -NMR-Spektren handelt. Handelt es sich demnach um Dubletts so sind Spin-Spin-Kopplungen mit Kohlenstoff selbst oder anderen Hetero-Atomen im Molekül wahrscheinlicher.

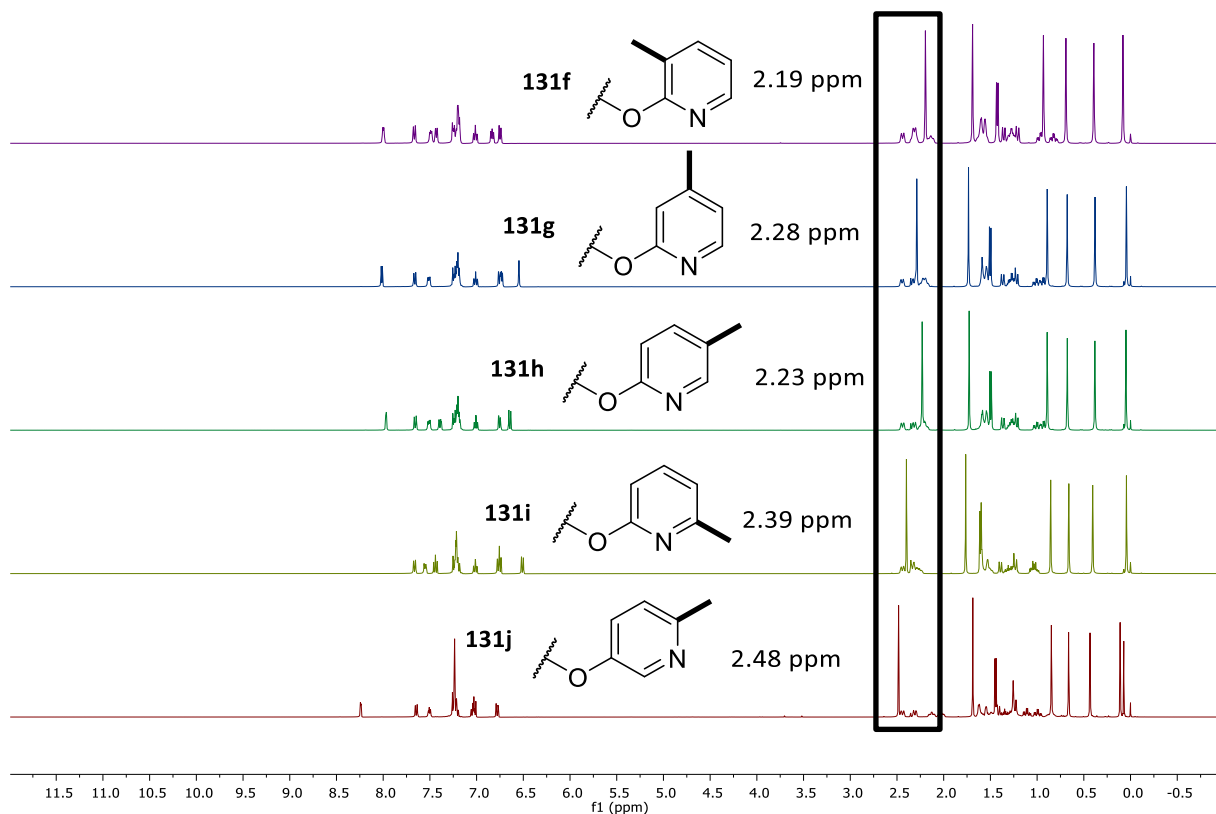


Abbildung 78: ^1H -NMR-Spektren der methylierten BIFOP-O-Pyridine **131f-j** im Bereich von 12.00 ppm–1.00 ppm.

Es konnte von dem Liganden **131g** eine Röntgenkristallstruktur erhalten werden (Abbildung 79). Es handelt sich um eine ein orthorhombisches Kristallsystem (vgl. Abschnitt 8.3.). Der Torsionswinkel von BIFOP-4-Methyl-2-O-Pyridin (**131g**) zwischen der Biarylachse (C1-C17) und dem Pyridin-Substituenten (N1-C3) beträgt hierbei -161.59° .

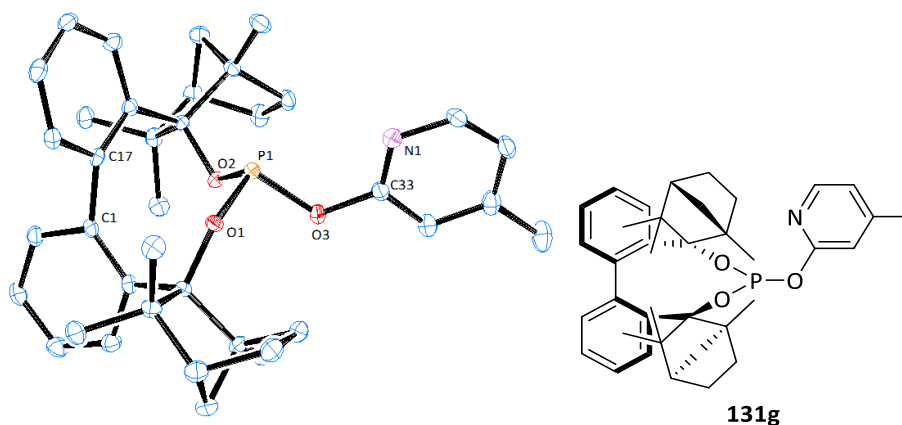


Abbildung 79: Röntgenkristallstruktur von BIFOP-4-Methyl-2-O-Pyridin (**131g**). Die Wasserstoffatome wurden ausgeblendet. Ellipsoide werden gezeigt mit 50 % Wahrscheinlichkeit.

Außerdem ist es gelungen von dem Liganden **131i** ebenfalls eine Röntgenkristallstruktur zu erhalten. Auch hier handelt es sich um ein orthorhombisches Kristallsystem (vgl. Abschnitt 8.3.). Anders als beim Liganden **131g** konnten für BIFOP-6-Methyl-2-O-Pyridin (**131i**) zwei verschiedene Torsionswinkel bestimmt werden. Grund dafür ist, dass in der gemessenen Zelle zwei verschiedene Strukturen zu finden waren (Abbildung 80). Hierbei konnte demnach ein Torsionswinkel zwischen der Biarylachse und dem Pyridin-Substituenten zum einen von 157.59° (C1-C17-C33-N1), zum anderen von -144.08° (C39-C55-C67-N2) bestimmt werden.

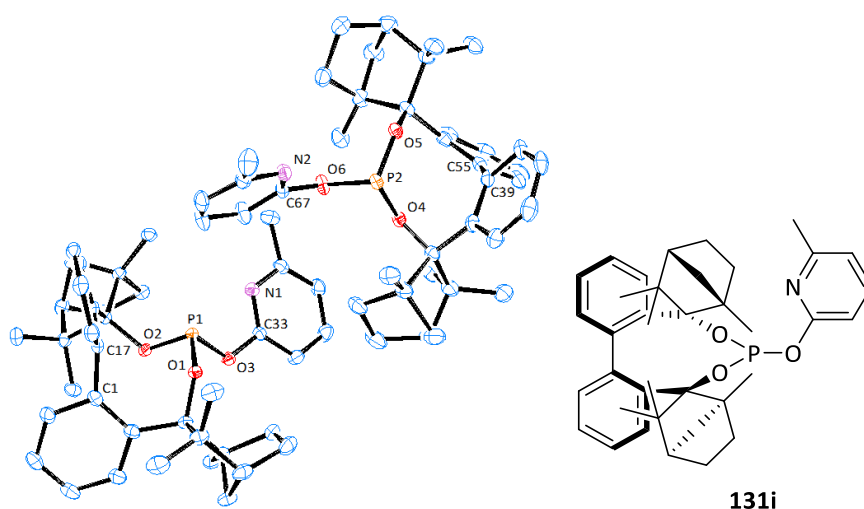


Abbildung 80: Röntgenkristallstruktur von BIFOP-6-Methyl-2-O-Pyridin (**131i**). Die Wasserstoffatome wurden ausgeblendet. Ellipsoide werden gezeigt mit 50 % Wahrscheinlichkeit.

4.3.2. BIFOP-Benzoate (**131k-o**)

Nachdem die Synthesen der vorherigen BIFOP-O-Pyridin-Liganden **131d-j** so erfolgreich waren, wurde sich im nächsten Schritt, in Anlehnung an den bereits diskutierten Liganden **131a** aus Abschnitt 4.2., mit der Synthese von BIFOP-Benzoat-OH (**131k**) beschäftigt (Abbildung 81, Tabelle 10).

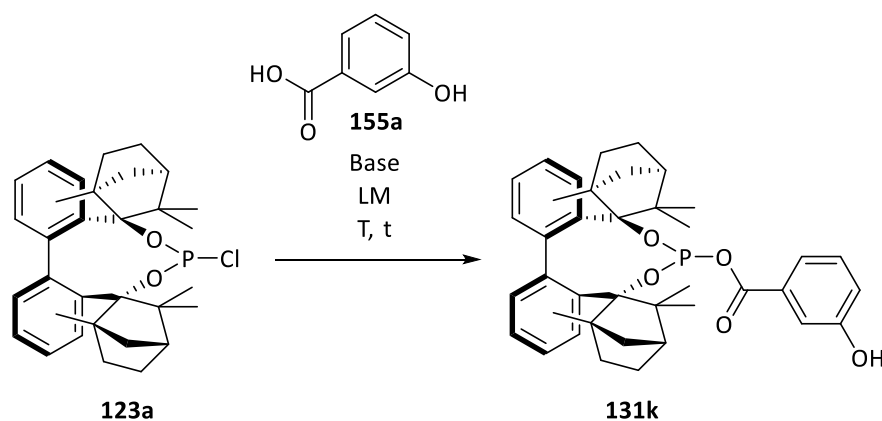


Abbildung 81: Synthese von BIFOP-Benzoat-OH (**131k**) aus BIFOP-Cl (**123a**) und 3-Hydroxybenzoesäure (**155a**).

LM = Lösungsmittel; T = Temperatur; t = Zeit.

Tabelle 10: Reaktionsbedingungen zur Synthese von BIFOP-Benzoat-OH (**131k**) aus BIFOP-Cl (**123a**) und 3-Hydroxybenzoesäure (**155a**). „LM“ steht für Lösungsmittel, „T“ steht für Temperatur, „t“ steht für Zeit, „n.P.“ steht für neuer Peak.

Eintrag	123a:155a (Äq.)	155a:Base (Äq.)	LM ¹⁾	T [°C]	t [h]	Produkt
1	(1.00:5.00)	<i>n</i> -BuLi (136) (5.00:5.00)	<i>n</i> hex	89	24 ²⁾	123g +n.P
2	(1.00:5.00)	<i>n</i> -BuLi (136) (5.00:10.0)	<i>n</i> hex	89	24	123g +n.P.
3	(1.00:1.00)	Et ₃ N (1.00:3.00)	THF	22	24 ³⁾	123a + 131k +n.P.
4	(1.00:1.00)	Et ₃ N (1.00:3.00)	THF	86	24	53 % ⁴⁾ (131k)
5	(1.00:5.00)	Et ₃ N (5.00:15.0)	THF	22	24	64 % ⁴⁾ (131k)
6	(1.00:5.00)	Et ₃ N (5.00:15.0)	THF	86	48	75 % ⁴⁾ (131k)
7	(1.00:5.00)	Et ₃ N (5.00:15.0)	Toluol	120	48	100 % ⁵⁾ (131k)

1) Es wurde sowohl trockenes und absolutiertes Lösungsmittel (THF) als auch extra trockenes Lösungsmittel (*n*hex und Toluol) genutzt. 2) Zu Anfang wurde 30 min bei 22 °C gerührt. 3) Die letzten 4 h wurde bei 86 °C gerührt. 4) Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie nicht reproduzierbar. 5) Reaktionsumsatz und nicht isolierbar.

Anhand der Einträge 1 und 2 aus Tabelle 12 ist zu entnehmen, dass die Nutzung von *n*-BuLi (**136**) als Base in *n*hex zur Bildung von BIFOP-*n*-butyl (**123g**) führte (Abbildung 82). Zudem hat sich gezeigt, dass nachdem sich an den Reaktionsbedingungen von Piarulli und Gennari et. al.^[241] orientiert wurde, kein vollständiger Reaktionsumsatz erzielt werden konnte (Tabelle 12, Eintrag 3, Abbildung 82). Hierbei handelt es sich insbesondere um das Verhältnis der Phosphorkomponente zur 3-Hydroxybenzoesäure (**155a**) (1:1) und dem

Verhältnis von **155a** zu Et₃N (1:3). Da bereits bei der untersuchten Synthese von **131d** beobachtet werden konnte, dass eine Erhöhung der Reaktionstemperatur zu einem besseren Reaktionsumsatz führt, wurde dies auch anhand der Synthese von **131k** getestet. Anhand des Eintrags 4 in Tabelle 12 ist zu entnehmen, dass somit eine Ausbeute von 53 % erzielt werden konnte. Nach Erhöhung des Anteils der 3-Hydroxybenzoesäure (**155a**) konnte bereits bei einer Reaktionstemperatur von 22 °C eine Ausbeute von 64 % und in Kombination mit einer erhöhten Reaktionstemperatur (86 °C) sogar eine von 75 % erhalten werden (Tabelle 12, Einträge 5 und 6). Mit den bereits bei den BIFOP-O-Pyridin-Liganden erfolgreich angewendeten Reaktionsbedingungen konnte ebenfalls ein vollständiger Reaktionsumsatz erzielt werden (Tabelle 12, Eintrag 7). An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass die erzielten Ausbeuten aus Tabelle 12 nicht reproduziert werden konnten. Da aber ein vollständiger Reaktionsumsatz beobachtet werden konnte, wurden die erzielten Reaktionsbedingungen an weiteren Derivaten der Benzoesäure getestet.

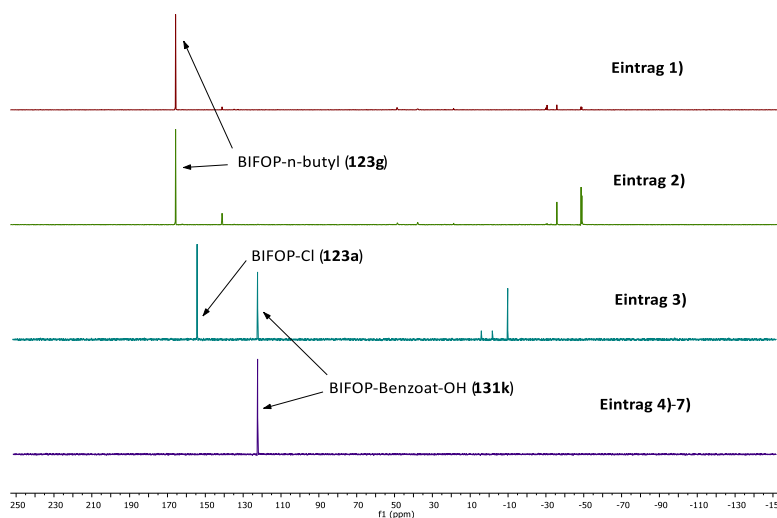


Abbildung 82: ³¹P-NMR-Spektren der in Tabelle 12 dargestellten Ergebnisse der Einträge 1-3 in einem Bereich von 190.00 ppm—70.00 ppm.

Hierzu wurde vorerst BIFOP-Benzamid (**163**) untersucht, wobei anhand von Abbildung 83 zu erkennen ist, dass in diesem Fall keinerlei Reaktionsumsatz erzielt werden konnte. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass Benzamid (**162**) einen deutlich höheren pK_s-Wert als Benzoesäure (**164**) aufweist und somit Et₃N eine zu schwache Base ist um **163** zu deprotonieren.

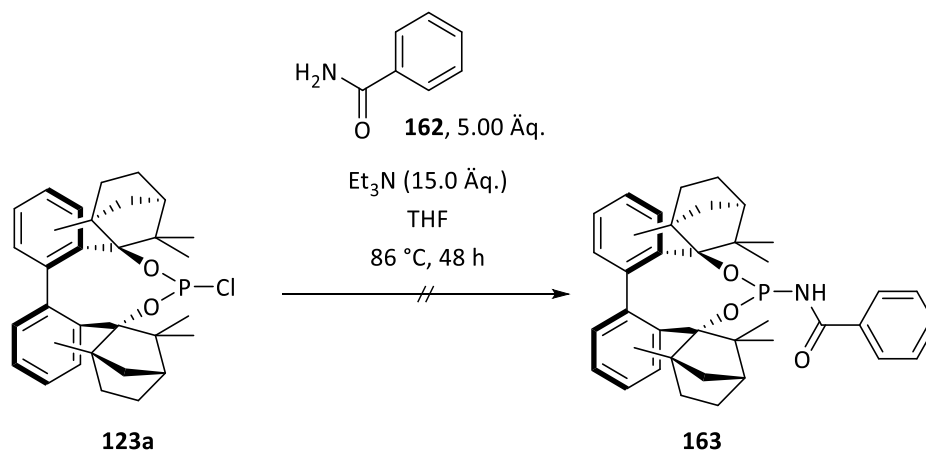


Abbildung 83: Synthese von BIFOP-Benzamid (**171**) aus BIFOP-Cl (**132a**) und Benzamin (**170**).

In diesem Zusammenhang wurde Benzoesäure (**155b**) selbst getestet, wobei ein erfolgreicher Reaktionsumsatz beobachtet werden konnte (Abbildung 84, Tabelle 11).

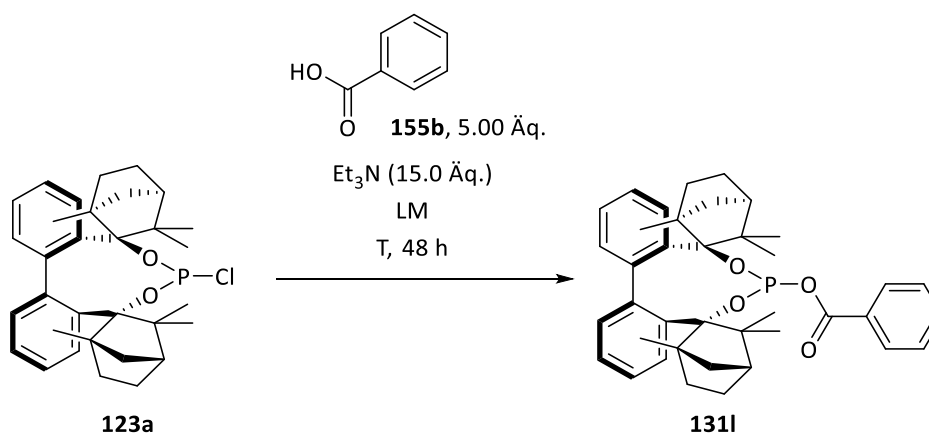


Abbildung 84: Synthese von BIFOP-Benzoat (**131I**) aus BIFOP-Cl (**123a**) und Benzoesäure (**155b**). LM = Lösungsmittel; T = Temperatur.

Tabelle 11: Reaktionsbedingungen zur Synthese von BIFOP-Benzoat (**131I**) aus BIFOP-Cl (**123a**) und Benzoesäure (**155b**). „LM“ steht für Lösungsmittel, „T“ steht für Temperatur, „t“ steht für Zeit.

Eintrag	155b (Äq.)	Base (Äq.)	LM	T [°C]	t [h]	Ausbeute ¹⁾ [%]
1	(5.00)	Et_3N (15.00)	THF	86	48	66
2	(5.00)	Et_3N (15.00)	Toluol	120	48	91

2) Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.

Anhand von Tabelle 11 ist zu erkennen, dass nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung an Kieselgel Ausbeuten von 66 % und 91 % erzielt werden konnten. Es konnte festgestellt werden, dass die Nutzung eines polareren Lösungsmittel wie THF zu einer geringeren Ausbeute von 66 % führt. Es liegt die Vermutung nahe, dass der Einsatz von THF, durch seine höhere Polarität, die Bildung von Nebenprodukten fördert. Um welche potentiellen Nebenprodukte es sich handelt, konnte nicht festgestellt werden. Da Benzoessäure (**155b**) in der Ligandensynthese erfolgreich verwendet werden konnte, wurden die Benzoessäure-Derivate **155c-155e** ebenfalls in der Ligandensynthese getestet (Abbildung 85, Tabelle 12)

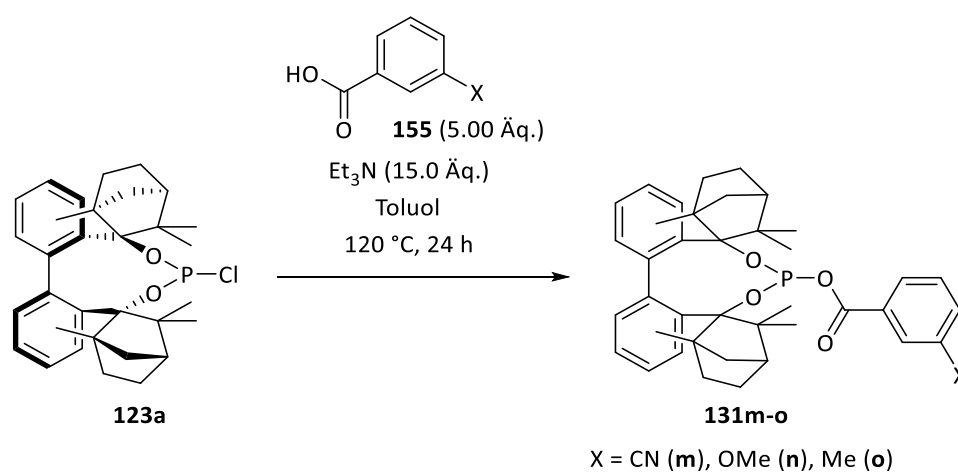


Abbildung 85: Allgemeine Synthese der BIFOP-Benzoate **131m-o** aus BIFOP-Cl (**123a**) und den Benzoessäure-Derivaten **155c-e**. X = CN (**155c/131m**), OMe (**155d/131n**), Me (**155e/131o**).

Tabelle 12: Reaktionszeiten und Ausbeuten zu den Synthesen der in Abbildung 85 dargestellten Synthesen der BIFOP-Benzoate **131m-o**. „t“ steht für Zeit.

Eintrag	Substrat	Benzoat	t [h]	Ausbeute ¹⁾ [%]
2	3-Cyanobenzoessäure (169c)	BIFOP-Benzoat-CN (131m)	24	83
3	3-Methoxybenzoessäure (169d)	BIFOP-Benzoat-OMe (131n)	24	93
4	3-Methylbenzoessäure (169e)	BIFOP-Benzoat-Me (131o)	24	/ ²⁾

1) Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie. 2) Nicht isolierbar.

Abbildung 86 und Tabelle 12 zeigen, dass neben dem Einsatz von Benzoesäure (**155b**), 3-Cyanobenzoesäure (**155c**) und 3-Methoxybenzoesäure (**155d**) ebenfalls erfolgreich mit BIFOP-Cl (**123a**) umgesetzt werden konnten. Hierbei sind Ausbeuten von 83 % für **131m** und 93 % für **131n** erzielt worden. Wie anhand von Abbildung 86 zu sehen ist konnte BIFOP-Benzooat-Me (**131o**) nicht erfolgreich isoliert werden, da es sich als sehr oxidations- und hydrolyseempfindlich herausgestellt hat.

Dies ist eine unerwartete Beobachtung, da solch ein Verhalten eher vom BIFOP-Benzooat-OMe (**131n**) erwartet wurde. Grund dafür ist, dass die Methoxygruppe im Vergleich zur Methylgruppe eine größere Elektronendichte erzeugen und somit für eine höhere Oxidations- und Hydrolyseempfindlichkeit des Phosphoratoms sorgen sollte als die Methylgruppe. Es ist zu erkennen, dass sowohl die Methoxy- als auch Methyl-Gruppe kaum einen Einfluss auf die chemische Verschiebung im ^{31}P -NMR haben, weshalb sie besser mittels ^1H -NMR-Spektren zu unterscheiden sind. Grund dafür ist, dass sich hier die Verschiebungen der Methylgruppen der Substituenten deutlich voneinander unterscheiden lassen (3.83 ppm (**131n**) und 2.42 ppm (**131o**)). Anders ist dies für BIFOP-Benzooat-CN (**131m**) zu beobachten. Aufgrund der Cyanid-Gruppe am Benzoat scheint eine leichte Entschirmung des Phosphor-Atoms stattzufinden. Gründe dafür könnten, wie bereits in Abschnitt 4.3.1. erwähnt, zum einen eine etwas geringere Elektronendichte in unmittelbarer Umgebung des Phosphor-Atoms oder eine geringere Elektronegativität der Substituenten sein^[252]. Auch hier sollte angemerkt werden, dass wie bei den BIFOP-O-Pyridinen **131d-j** nach wochenlangen Trocknen immer noch Spuren von Toluol zu finden waren. Ebenfalls wurden für die Liganden **131l-131n**, wie bereits bei den BIFOP-O-Pyridinen **131d-131j**, mehr Signale in den ^{13}C -NMR-Spektren gefunden als es Kohlenstoff-Atome im Molekül gibt. Auch hier lässt sich dies vermutlich auf Rotationsisomere oder Dubletts zurückführen, die aufgrund der Menge an Signalen ebenfalls nicht eindeutig identifiziert werden konnten. Auch hier lassen sich mögliche Dubletts wahrscheinlicher auf Spin-Spin-Kopplungen mit Kohlenstoff selbst oder anderen Hetero-Atomen im Molekül zurückführen.

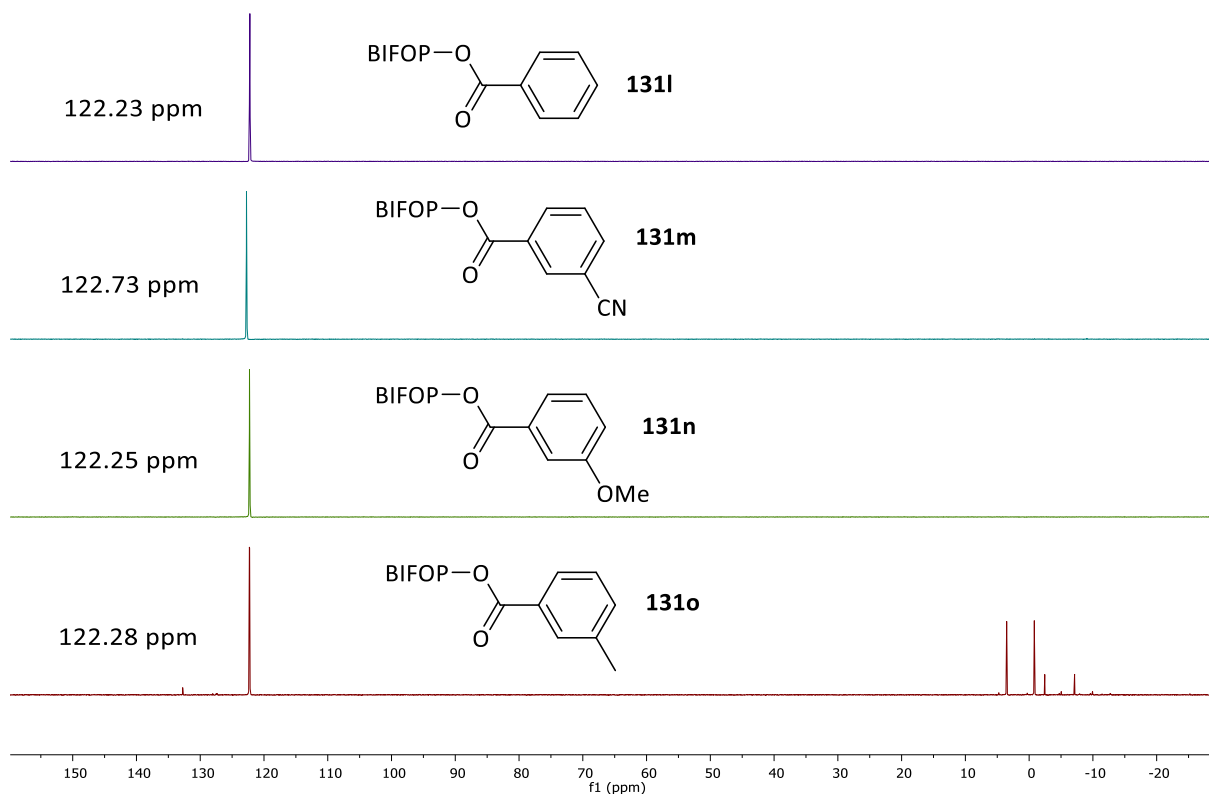


Abbildung 86: ^{31}P -NMR-Spektren der BIFOP-Benzoat-Derivate **131l-o** in einem Bereich von 160.00 ppm—30.00 ppm.

Zusätzlich zu den in Abbildung 86 dargestellten ^{31}P -NMR-Spektren ist es auch hier gelungen Kristallstrukturen zu erhalten. Neben den Kristallstrukturen von BIFOP-Benzoat-Me (**131o**) (Abbildung 87) und dem oxidierten BIFOP-Benzoat-Me (**164a**) (Abbildung 87) sind ebenfalls Kristallstrukturen von BIFOP-Benzoat (**131l**) und BIFOP-Benzoat-OH (**131k**) in Abschnitt 8.3. nachzuschlagen.

Anhand der in Abbildung 87 dargestellten Kristallstrukturen ist der Einfluss eines zusätzlichen Sauerstoff-Atoms auf die Geometrie des Liganden sehr gut zu erkennen. So ändert sich beispielsweise der Torsionswinkel der Biarylachse zum Benzoat-Substituenten von -48.92° (C1-C17-C33-O4) zu 175.39° (C2-C40-C39-O4). Außerdem lässt sich anhand der Dreieckswinkel zwischen den Sauerstoffatomen O1-O3 und dem Phosphor-Atom eine allgemeine Vergrößerung der Winkel beobachten, was eine Tendenz zu einer eher tetraedrischen statt trigonal-pyramidalen Einheit zeigt. Diese Beobachtung wird durch die Valenzschalen-Elektronenpaar-Abstoßung (VSEPR)-Theorie unterstützt, da diese besagt, dass freie Elektronenpaare wie beim Phosphor(III) mehr Platz benötigen und somit eher zu einer trigonal-pyramidalen Struktur neigen.^[253]

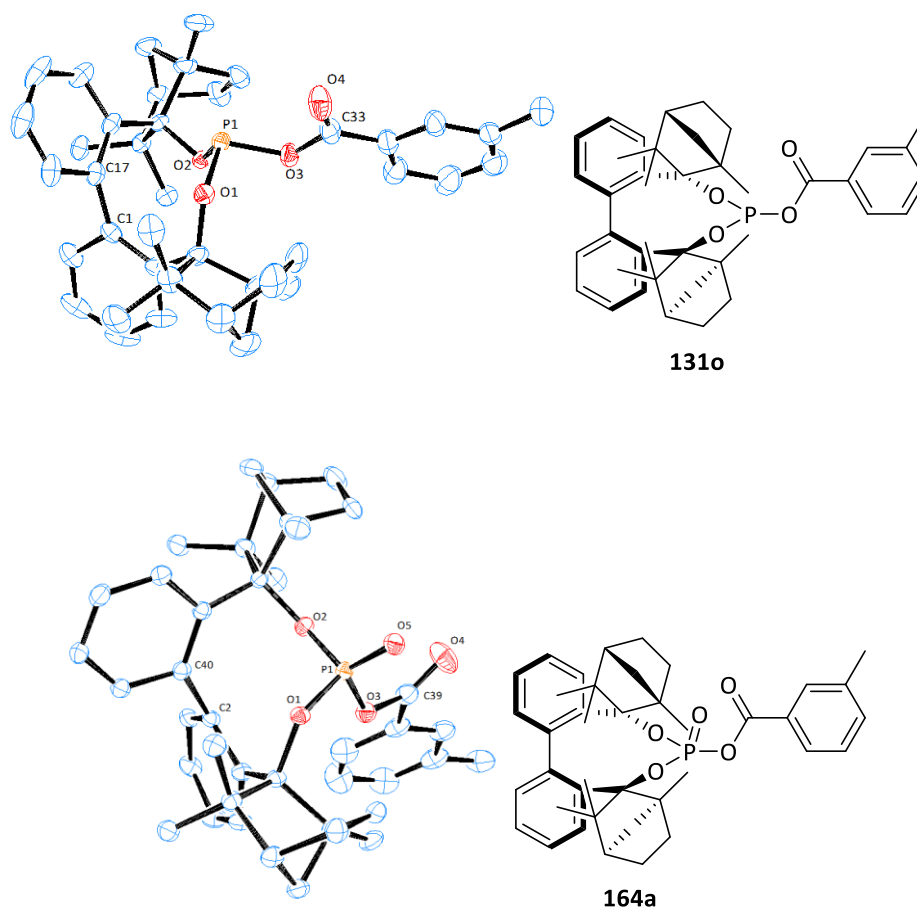


Abbildung 87: Röntgenkristallstrukturen von BIFOP-BenzoatMe (**131o**) und des oxideriten BIFOP-Benzoat-Me (**164a**). Die Wasserstoffatome wurden ausgeblendet. Ellipsoide werden gezeigt mit 50 % Wahrscheinlichkeit.

4.4. Qualitative Oxidationsstudie

Obwohl bereits bekannt ist, dass Phosphit-Liganden im Vergleich zu Phosphin-Liganden als stabiler gegenüber Sauerstoff gelten, sollte dies im Rahmen einer qualitativen Oxidationsstudie näher untersucht werden.^[82] Die geringere Oxidations- und Hydrolyseempfindlichkeit lässt sich hierbei vermutlich auf die zusätzliche P-O-Bindung zurückführen. Diese scheint aufgrund ihrer höheren Elektronegativität, im Vergleich zur P-C-Bindung bei Phosphoniten, für eine geringere Elektronendichte am Phosphoratom zu sorgen. Die geringere Elektronendichte wiederum sorgt vermutlich für eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Oxidations- und Hydrolyse-Reaktionen.

Für die Studie wurde sich an den Bedingungen nach Buchwald orientiert.^[254] Buchwald hat sich hierbei auf die Untersuchung von Phosphinverbindungen beschränkt und herausgefunden, dass eine Biarylachse aus sterischen Gründen zur Stabilität des Systems beitragen kann.^[254] In Abbildung 88 und Tabelle 13 ist zu sehen welche BIFOP-Liganden untersucht wurden.

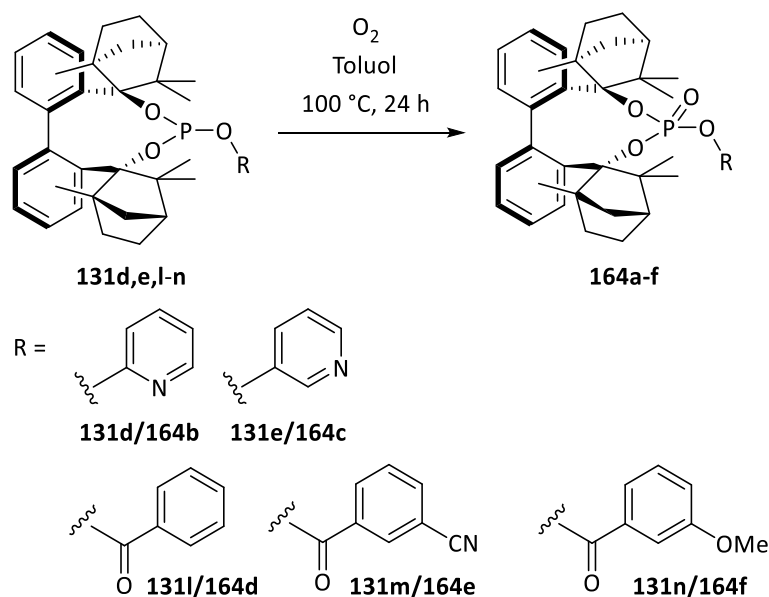


Abbildung 88: Oxidations-Reaktion der Liganden **131d-e** und **131l-n** mittels O_2 bei $100\text{ }^\circ\text{C}$ für 24 h zu **164b-164f**.

Es wurde sich hierbei zum einen für das BIFOP-2-O-Pyridin (**131d**) und das BIFOP-3-O-Pyridin (**131e**) um den eventuellen Einfluss des Stickstoff-Atoms zu untersuchen, zum anderen für die BIFOP-Benzoate **140l-n** um den Einfluss von elektronenziehenden und elektronenschiebenden Gruppen näher zu untersuchen. Wie anhand von Abbildung 88 zu sehen ist, wurde aufgrund ihrer guten Löslichkeit, für alle Liganden Toluol als Lösungsmittel gewählt. Zudem wurden nach einer Reaktionszeit von genau 24 h sofort ^{31}P -NMR-Spektren gemessen, um ein verfälschtes Ergebnis durch fortschreitende Oxidation zu vermeiden. Der oxidierte Anteil des jeweiligen Liganden wurde anschließend über Integration der entsprechenden Signale bestimmt.

Tabelle 13: Ergebnisse der in Abbildung 88 dargestellten Oxidations-Reaktion der Phosphit-Liganden **140d-e** und **140i-k** zu **164b-164f**.

Ligand	oxidiertes Anteil ¹⁾
BIFOP-2-O-Pyridin (131d)	Spuren (164b)
BIFOP-3-O-Pyridin (131e)	Spuren (164c)
BIFOP-Benzoat (131l)	Spuren (164d)
BIFOP-Benzoat-CN (131m)	100 % ²⁾ (zusätzlich hydrolysiert) oder 66-100 % ³⁾ (164e)
BIFOP-Benzoat-OMe (131n) ⁴⁾	0 % ⁴⁾ (164f)

1) wurde mittels Integration im ^{31}P -NMR-Spektrum bestimmt. 2) wurde in DMSO-d_6 aufgenommen. 3) konnte nicht reproduziert werden. 4) wurde nur einmal reproduziert.

Anhand von Tabelle 13 ist zu erkennen, dass hierbei festgestellt werden konnte, dass in Bezug auf das BIFOP-2-O-Pyridin (**131d**) und das BIFOP-3-O-Pyridin (**131e**) nur Spuren an oxidierten Liganden (**164b** oder **164c**) detektiert werden konnten (Abbildung 89). Auch für das BIFOP-Benzoesäure (**131l**) konnten nur Spuren an oxidierten Anteilen (**164d**) bestimmt werden, wobei für das BIFOP-Benzoesäure-OMe (**131n**) kein oxidiertes Produkt (**164f**) gefunden werden konnte (Tabelle 13, Abbildung 89). In allen Fällen wurde zum Vergleich eine Referenzprobe der jeweiligen Liganden untersucht, um einen bereits oxidierten Anteil auszuschließen. Unerwartet ist, dass BIFOP-Benzoesäure-CN (**131m**) der einzige Ligand ist, der unter den gegebenen Reaktionsbedingungen sichtbar oxidiert (**164e**) ist und das meistens vollständig (Abbildung 89 und Tabelle 13).

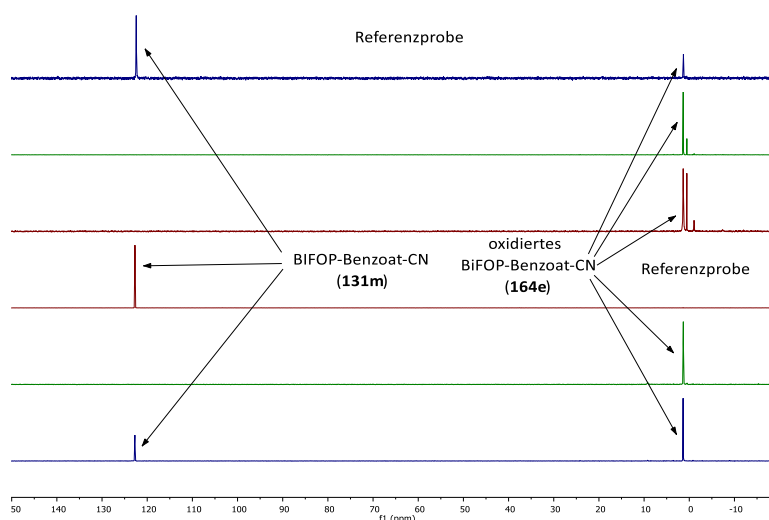


Abbildung 89: ^{31}P -NMR-Spektren der in Tabelle 13 dargestellten Ergebnisse zu den Phosphit-Liganden **131d**, **e**, **l-n** in einem Bereich von 150.00 ppm—20.00 ppm.

Diese Erkenntnis ist ungewöhnlich, da aufgrund der elektronenziehenden Eigenschaften der Cyanid-Gruppe eigentlich ein stabileres System aufgrund einer geringeren Elektronendichte erwartet wurde. Daher sollten hingegen die elektronenschiebenden Eigenschaften der Methoxy-Gruppe das System destabilisieren. Eine potenziell zusätzliche Hydrolyseempfindlichkeit des Liganden **131m** zeigte sich zudem anhand der Wahl des deuterierten Lösungsmittels, mit dem die ^{31}P -NMR-Spektren teilweise aufgenommen wurden (Abbildung 89). Hier konnten demnach bei der Nutzung von Dimethylsulfoxid- d_6 (DMSO- d_6) im Bereich von 5.00—5.00 ppm neue Signale beobachtet werden (Abbildung 89). Die Bildung des potenziellen Hydrolyse-Produktes **134** wurde hierbei auf das im DMSO- d_6 enthaltene Wasser

zurückgeführt. Grund für die Aufnahme der ^{31}P -NMR-Spektren des Liganden **131m** und **164e** in sowohl Chloroform-d (CDCl_3) als auch DMSO-d^6 ist die schlechte Löslichkeit in CDCl_3 .

4.5. Palladium-katalysierte Übergangsmetallkatalyse

In den folgenden Abschnitten werden nun die erfolgreich synthetisierten Phosphit-Liganden **131d-j** und **131l-n** im Rahmen der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung genauer analysiert. Dabei wurde sich auf zwei verschiedene Systeme beschränkt. Es handelt sich dabei um die allylische Alkylierung von Phenylallylacetat (**92b**) mit Dimethylmalonat (**91b**) unter Anwendung der BSA-Methode und die allylische Alkylierung von Diphenylallylacetat (**92a**) mit Natriumdimethylmalonat (**91a**). Es sollte hierbei der Einfluss eines symmetrischen und unsymmetrischen Substrates untersucht werden. Zuvor wird kurz auf die Synthese der Reaktanden eingegangen.

4.5.1. Reaktandensynthese

Beide Acetate (**92**) wurden ausgehen von ihren Alkohol-Vorstufen **166a** und **166b** synthetisiert. Hierbei wurde 3-Hydroxy-3-phenylpropen (**166a**), welches später zum Phenylallylacetat (**92b**) umgesetzt wurde, durch Anwendung einer Vorschrift nach Smith et. al.^[255] synthetisiert (Abbildung 90).

Hierbei wurde Benzaldehyd (**159**) mittels eines kleinen Überschusses des Grignard-Reagenz Vinylmagnesiumbromid (**165**) zu 3-Hydroxy-3-phenylpropen (**166a**) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel konnte eine Ausbeute von 69 % isoliert werden. Hierbei ist die erzielte Ausbeute im Vergleich zur Literatur (Lit.^[255]: 99 %) deutlich geringer. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass in der Literatur keine Säulenchromatographische Aufreinigung durchgeführt wurde, um eventuelle Verunreinigungen zu entfernen.

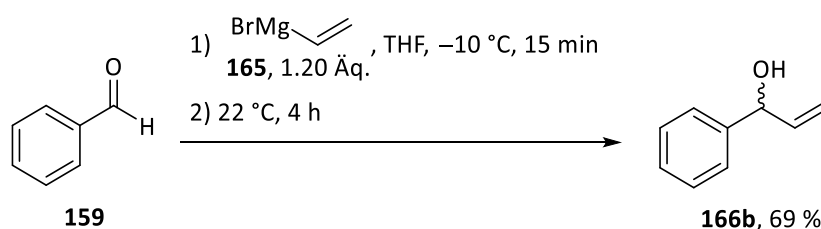


Abbildung 90: Synthese von 3-Hydroxy-3-phenylpropen (**166b**) aus Benzaldehyd (**159**) und Vinylmagnesiumbromid (**165**).^[255]

Anschließend wurden der synthetisierte Alkohol **166b** und (*E*)-1,3-Diphenyl-2-enol (**166a**) mittels einer Vorschrift nach Gouygou und Lopez-Cortes et. al.^[256] zu den Acetaten **92** umgesetzt (Abbildung 91). Hierbei wurde die Vorschrift, welche in der Literatur für die Synthese von Diphenylallylacetat (**92a**) angewendet wurde, auf die Synthese von Phenylallylacetat (**92b**) übertragen. Als Acetylierungs-Reagenz wurde Essigsäureanhydrid (**167**), Et₃N zur Deprotonierung der Hydroxygruppen und 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) als Katalysator eingesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel konnten Ausbeute von 60 % für **92b** und 69 % für **92a** isoliert werden. Auch hier sind die Ausbeute aus den gleichen Gründen, wie bei der Synthese von 3-Hydroxy-2-propenol (**166b**) bereits beschrieben wurde, geringer ausgefallen als in der Literatur.

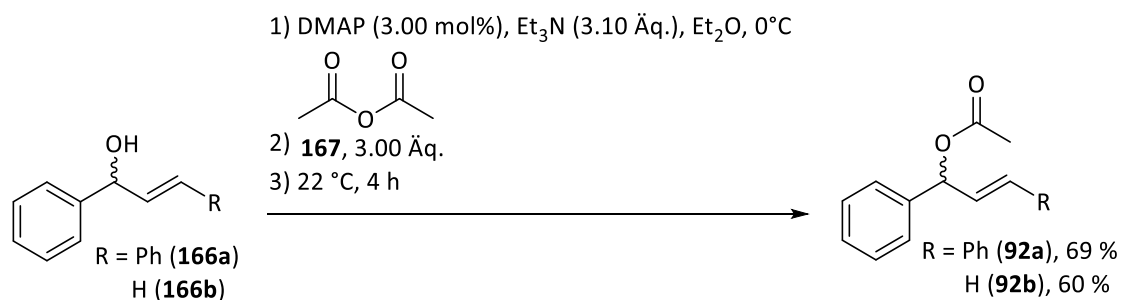


Abbildung 91: Synthese von Monophenylallylacetat (**92b**) und Diphenylallylacetat (**92a**) aus 3-Hydroxy-3-phenylpropen (**166b**) oder (*E*)-1,3-Diphenylprop-2-en-1-ol (**166a**) und Essigsäureanhydrid (**167**).^[256]
R = H (**166b/92b**), Ph (**166a/92a**).

Schließlich musste noch Natriumdimethylmalonat (**91a**) für die Umsetzung mit Diphenylallylacetat (**92a**) synthetisiert werden. Hierbei wurde eine Vorschrift von Brown et. al.^[257] angewendet (Abbildung 92). Für den Erhalt von Natriumdimethylmalonat (**91a**) wurden Methanol (MeOH) und elementares Natrium vorerst zu Natriummethanolat umgesetzt, welches schließlich mit Dimethylmalonat (**91b**) versetzt wurde. Nach Entfernung des überschüssigen MeOH wurde **91a** in einer Ausbeute von 94 % erhalten.

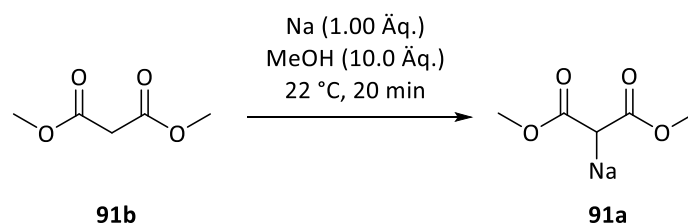


Abbildung 92: Synthese von Natriumdihmethylmalonat (**91a**) aus Dimethylmalonat (**91b**) und elementarem Natrium.^[257]

4.5.2. Allylische Alkylierung von Phenylallylacetat (**92b**) mit Dimethylmalonat (**91b**)

Nach erfolgter Synthese des Substrates **92b** wurde dieses schlie\u00dflich im Rahmen der allylischen Alkylierung zu Dimethyl-2-(1-phenylallyl)malonat (verzweigt **93b**) und Dimethyl-2-(3-phenyl-2-propenyl)malonat (linear **93b**) umgesetzt (Abbildung 93). Ausgehend von Reaktionsbedingungen nach F. E. Fortugno^[220] (Tabelle 14, Eintrag 1), wurden diese zun\u00e4chst f\u00fcr den Liganden BIFOP-2-O-Pyridin (**131d**) optimiert (Tabelle 14). In dieser Hinsicht wurde sich f\u00fcr den Liganden **131d** zur Optimierung der Reaktionsbedingungen entschieden, weil dieser die Grundstruktur aller BIFOP-O-Pyridin-Liganden **131d-j** darstellt. F\u00fcr BIFOP-Benzoat (**131i**) als Grundstruktur aller BIFOP-Benzoate **131i-n** wurde sich nicht entschieden, weil bereits erste Reaktionen, die an dieser Stelle nicht im Detail aufgef\u00fchrt sind, keinen Reaktionsumsatz gezeigt haben.

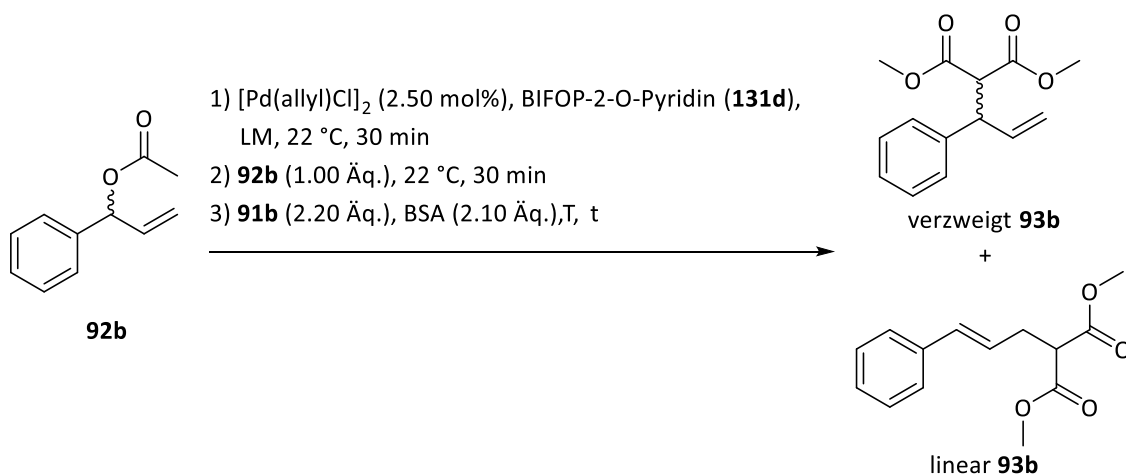


Abbildung 93: Zu optimierende Palladium-katalysierte allylische Alkylierung von Phenylallylacetat (**92b**) und Dimethylmalonat (**91b**) zu Dimethyl-2-(1-phenylallyl)malonat (verzweigt **93b**) und Dimethyl-2-(3-phenyl-2-propenyl)malonat (linear **93b**) mit BIFOP-2-O-Pyridin (**131d**) als Ligand. LM = L\u00f6sungsmittel; T = Temperatur; t = Zeit.

Tabelle 14: Reaktionsbedingungen der in Abbildung 93 zu optimierenden allylischen Alkylierung von Phenylallylacetat (**92b**) und Dimethylmalonat (**91b**) zu Dimethyl-2-(1-phenylallyl)malonat (verzweigt **93b**) und Dimethyl-2-(3-phenyl-2-propenyl)malonat (linear **93b**) mit BIFOP-2-O-Pyridin (**131d**) als Ligand. Zudem sind Informationen zur Ausbeute, dem linear/verzweigt Verhältnis zwischen linearen und verzweigten **93b** und dem Enantiomerenüberschuss des linearen **93b** zu finden. „L“ steht für Ligand, „LM“ steht für Lösungsmittel, „T“ steht für Temperatur, „t“ steht für Zeit.

	[Pd]:[L]	LM ¹⁾	T [°C]	t [d]	Ausbeute ²⁾ [%]	ee ³⁾	linear/verzweigt ⁴⁾
1	1:1 ⁵⁾	Toluol	-20	2	83	rac	89/11
2	1:2	DCE	-20	4	91	38 % (S)	85/15
3	1:1	DCE	-20	4	84	39 % (S)	86/14
4	1:3	DCE	-20	4	92	38 % (S)	86/14
5	1:1	THF	-20	4	84	44 % (S)	87/13
6	1:1	DCM	-20	4	87	38 % (S)	88/12
7	1:1	Toluol	-20	4	75	49 % (S)	89/11
8	1:1	Acetonitril	-20	4	86	22 % (S)	87/13
9	1:1	Dioxan	-20	4	82	44 % (S)	85/15
10	1:1	Toluol	22	4	77	44 % (S)	87/13
11	1:1	Toluol	-20	2	82	50 % (S)	90/10

1) Es wurde sowohl trockenes und absolutiertes Lösungsmittel (THF) als auch extra trockenes Lösungsmittel (DCE, Toluol, Acetonitril und Dioxan) eingesetzt. 2) Isolierte Ausbeute nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel. 3) Wurde über HPLC-Analyse mit einer Chiracel OJ-H bestimmt, *n*hex/*i*PrOH 97:3, 210 nm, 25 °C, 0.8 ml/min, $t_R = 26.2$ min (S), $t_R = 30.6$ min (R), zwei Signale für das lineare Produkt ($t_R = 33.7$ min, $t_R = 40.0$ min).^[258] 4) Wurde über ¹H-NMR-Spektren bestimmt. 5) Wurde mit PPh₃ als Liganden durchgeführt.

Anhand von Tabelle 14 ist zu erkennen, dass zu Anfang das Verhältnis von Pd zu Ligand näher untersucht wurde. Bei den anfänglichen Reaktionsbedingungen nach F. E. Fortugno handelt es sich um ein Verhältnis von 1:2, wobei hier der Ligand im Überschuss eingesetzt wurde (Tabelle 14, Eintrag 2).^[220] Zudem handelte es sich bei den untersuchten Liganden überwiegend um monodentate Ligandensysteme. In diesem Zusammenhang wurden demnach zusätzlich die Verhältnisse 1:1 und 1:3 untersucht (Tabelle 14, Eintrag 3 und 4). Grund für diese Entscheidung war, dass der potenziell bidentate Charakter der Liganden somit näher untersucht werden sollte. Mit dem vorliegenden System konnte schließlich festgestellt werden, dass das Verhältnis von Pd zu Ligand kaum bis keinen Einfluss auf den *ee* aufweist. Hierbei wurde mittels eines Verhältnis von 1:1 ein *ee* von 39 % und mittels der Verhältnisse 1:2 und 1:3 jeweils ein *ee* von 38 % erzielt. Es wurde sich daher für die Untersuchung der

weiteren Reaktionsbedingungen für ein Verhältnis von 1:1 entschieden. Dieses Ergebnis könnte zudem für einen potenziell bidendaten Charakter sprechen. Im nächsten Schritt wurden neben den für das Phenylallylacetat-(**92b**), aber auch für das Diphenylallylacetat-System (**92a**) häufig eingesetzte Lösungsmittel DCM^[192b, 192c, 193-194, 198, 199c, 199d, 202a, 204, 259] und THF^[194-199, 200, 202, 204] ebenfalls die Lösungsmittel Toluol^[204], Acetonitril^[199c, 199d, 204a, 204b] und Dioxan getestet (Tabelle 14, Eintrag 5-9). Für diese Auswahl an Lösungsmitteln wurde sich entschieden um deren Einfluss aufgrund ihrer polaren bis unpolaren Eigenschaften zu untersuchen. Dabei wurde Acetonitril als polarstes und Toluol als unpolares Lösungsmittel gewählt.^[248b, 248c] Erstaunlich ist, dass hierbei ein eindeutiger Polaritätstrend festgestellt werden konnte. Hierbei wurde mittels Acetonitril der niedrigste *ee*-Wert von 22 % ermittelt und konnte über DCM mit 38 %, Dichlorethan (DCE) mit 39 %, THF mit 44 % bis hin zu Toluol auf ganze 49 % gesteigert werden (Tabelle 14, Eintrag 5-8). Schon hier ist also zu erkennen, dass für die BIFOP-O-Pyridin-Systeme unpolare Lösungsmittel höhere *ee* erzielen. In Bezug auf die Ausbeuten wurde allerdings beobachtet, dass mit sinkender Polarität diese vorerst bis DCE auf ganze 92 % steigt, aber über THF mit 84 %, Dioxan mit 82 % bis hin zu Toluol auf 75 % sinkt (Tabelle 14, Eintrag 4-9). Anschließend wurde der Einfluss der Reaktionstemperatur untersucht, wobei hierbei sowohl für Dioxan als auch Toluol jeweils ein *ee* von 44 % bei 22 °C erzielt werden konnte (Tabelle 14, Eintrag 9 und 10). Höhere Temperaturen führen also scheinbar zu einer Erniedrigung des *ee*. Abschließend konnte die Reaktionszeit von vier Tagen auf zwei Tage ohne Ausbeute Verluste oder Erniedrigung des *ee* gekürzt werden (Tabelle 14, Eintrag 11). An dieser Stelle sollte kurz angemerkt werden, dass es bei den Retentionszeiten der in den HPLC-Messungen auftauchenden Signale zu Unterschieden von teilweise mehreren Minuten gekommen ist. Dies wurde auf das sehr unpolare Laufmittel (*n*hex/*iso*-Propanol (*i*PrOH) 97/3) zurückgeführt. Der sehr geringe Anteil des *i*PrOH konnte demnach sowohl händisch als auch instrumentell nicht genau genug abgemessen werden, was sich in den Ungenauigkeiten der Retentionszeiten zeigte. Zudem haben die getesteten Bedingungen kaum einen Einfluss auf das linear/verzweigt Verhältnis von **93b**. Insgesamt wird das lineare Produkt **93b** bevorzugt gebildet, welches wie bereits in Abschnitt 2.4.4. erwähnt wurde, typisch für Pd-katalysierte Reaktionen ist. Als Referenz wurde PPh₃ als Ligand eingesetzt, um bewusst ein racemisches Gemisch des verzweigten **93b** zu erhalten, welches später für die Zuordnung der HPLC-Signale dienen sollte (Tabelle 14, Eintrag 1).

Mittels der nun optimierten Reaktionsbedingungen wurden sowohl die BIFOP-O-Pyridine **131e-j** als auch die BIFOP-Benzoate **131l-n** genauer untersucht (Abbildung 94, Tabelle 15). Wie bereits in Abschnitt 4.3.1. deutlich wurde, unterscheiden sich die Liganden **131f-j** in der Position des Methyl-Substituenten am Pyridin-Ring. An diesem Punkt sollte daher kurz dargestellt werden, warum sich für diese Variation entschieden wurde. Der Hauptgrund ist, dass bisher kaum etwas über Untersuchungen der Positionen von Substituenten bezüglich P,N-Liganden bekannt ist. Zudem wurde sich in diesem Fall für die Methylgruppe als Substituenten entschieden, weil die zugehörigen Substrate kommerziell gut erhältlich waren.

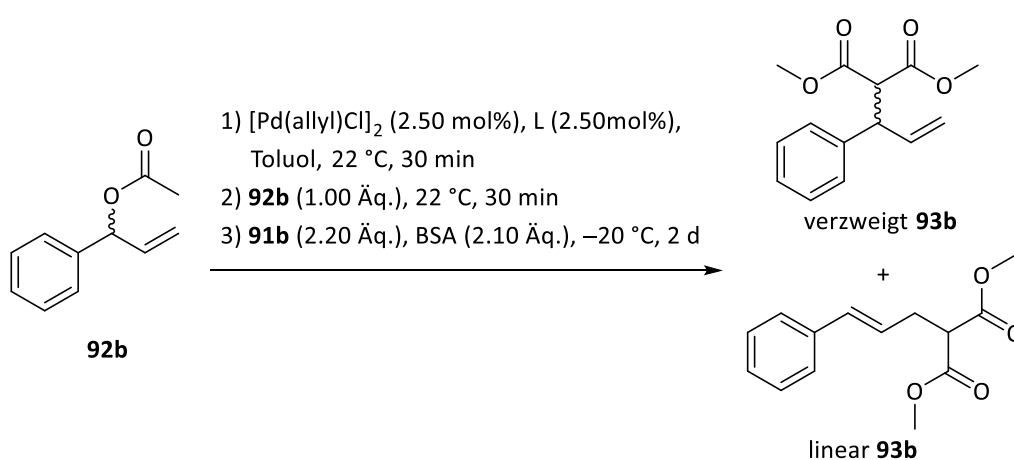


Abbildung 94: Palladium-katalysierte allylische Alkylierung von Phenylallylacetat (**92b**) und Dimethylmalonat (**91b**) zu Dimethyl-2-(1-phenylallyl)malonat (verzweigt **93b**) und Dimethyl-2-(3-phenyl-2-propenyl)malonat (linear **93b**) mit optimierten Reaktionsbedingungen. L = Ligand.

Tabelle 15: Ergebnisse der in Abbildung 94 dargestellten allylischen Alkylierung von Phenylallylacetat (**92b**) und Dimethylmalonat (**91b**) zu Dimethyl-2-(1-phenylallyl)malonat (verzweigt **93b**) und Dimethyl-2-(3-phenyl-2-propenyl)malonat (linear **93b**). Es sind Informationen zur Ausbeute, dem linear/verzweigt Verhältnis von **93b** und dem Enantiomerenüberschuss des verzweigten **93b** nach Anwendung der Phosphit-Liganden **131e-j** und **140l-n** zu finden.

	Ligand	Ausbeute ¹⁾ [%]	ee ²⁾	linear/verzweigt ³⁾
1	131f	69	45 % (<i>S</i>)	88/12
2	131g	89	48 % (<i>S</i>)	87/13
3	131h	81	48 % (<i>S</i>)	82/18
4	131i	88	7 % (<i>R</i>)	83/17
5 ⁴⁾	131i	89	21 % (<i>R</i>)	85/15
6	131l	/ ⁵⁾	/	/
7	131m	/ ⁶⁾	/	/
8	131n	/ ⁵⁾	/	/
9	131e	/ ⁵⁾	/	/
10	131j	/ ⁶⁾	/	/

1) Isolierte Ausbeute nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel. 2) Wurde über HPLC-Analyse mit einer Chiracel OJ-H bestimmt, *n*hex/*i*PrOH 97:3, 210 nm, 25 °C, 0.8 ml/min, $t_R = 26.2$ min (*S*), $t_R = 30.6$ min (*R*), zwei Signale für das lineare Produkt ($t_R = 33.7$ min, $t_R = 40.0$ min).^[258] 3) Wurde über ¹H-NMR-Spektren bestimmt. 4) DCM wurde als Lösungsmittel verwendet. 5) Keinerlei Produkt im ¹H-NMR-Spektrum zu erkennen. 6) Spuren des Produktes im ¹H-NMR-Spektrum zu erkennen.

Anhand von Tabelle 15 ist zu erkennen, dass mit BIFOP-3-Methyl-2-O-Pyridin (**131f**) die niedrigste Ausbeute von 69 % und der niedrigste *ee* von 45 % für das (*S*)-Enantiomer des verzweigten **93b** erhalten wurde (Tabelle 15, Eintrag 1). Mittels BIFOP-4-Methyl-2-O-Pyridin (**131g**) und BIFOP-5-Methyl-2-O-Pyridin (**131h**) konnten hingegen jeweils 48 % für den *ee* bestimmt werden und sowohl 89 % für **131g** als auch 81 % für **131h** an Ausbeute erzielt werden (Tabelle 15, Eintrag 2 und 3). Eine mögliche Erklärung für die allgemein niedrigeren *ee* im Vergleich zu BIFOP-2-O-Pyridin (**131d**) könnten die elektronenschiebenden Eigenschaften der Methylgruppe sein. Diese könnten dazu führen, dass der Phosphor zu einem etwas schwächeren π -Akzeptor wird. Ähnliche Beobachtungen konnten Bunt et. al.^[178c] bei dem Einsatz eines am Phenylring-substituierten *i*PrPHOX-Liganden für die Synthese von **93a** aus Diphenylallylacetat (**92a**) und Natriumdimethylmalonat (**91a**) hervorbringen. Zudem konnte anhand der in Tabelle 15 dargestellten Ergebnisse der *ee* ein sehr geringer Einfluss der Position der Methylgruppe festgestellt werden (Tabelle 15, Eintrag 1-3). Diesbezüglich konnten Bunt et. al.^[260] ebenfalls am Beispiel eines am Phenylring-substituierten *i*PrPHOX-Liganden im

Rahmen einer ^{13}C -NMR-Studie einen geringen Einfluss der Substituenten-Position feststellen. Bei dem Einsatz von BIFOP-6-Methyl-2-O-Pyridin (**131i**) konnte bei der Nutzung von sowohl Toluol als auch DCM ein Enantiomerenüberschuss zugunsten des (*R*)-Enantiomers festgestellt werden. Hierbei konnte mit einem *ee* von 21 % für DCM und 7 % für Toluol entgegen der zuvor durchgeführten Optimierungsstudie ein höherer Enantiomerenüberschuss mittels eines polarerer Lösungsmittels erzielt werden (Tabelle 15, Eintrag 4 und 5). Es wurde sich hierbei zusätzlich für den Einsatz von DCM als Lösungsmittel entschieden, um ausschließen zu können, dass der Enantiomeren-Switch Lösungsmittel bedingt ist. Der vorliegende Enantiomeren-Switch könnte folgende Ursachen haben. Es könnte beispielsweise ein Angriff des Nucleophils in *trans*-Stellung zum Stickstoff in der favorisierten *exo*-Konfiguration statt des zumeist favorisierten Angriffs in *trans*-Stellung zum Phosphor stattfinden (Abschnitt 1.4.). Eine weitere Möglichkeit könnte darin bestehen, dass ein Angriff in *trans*-Stellung zum Phosphor in der *endo*-Konfiguration stattfindet (Abschnitt 1.4.). Um eine genauere Aussage treffen zu können, müssten an dieser Stelle entweder Röntgenkristallstrukturen des Liganden **131i** in Kombination mit Pd und dem Substrat **92b** gemacht oder DFT-Berechnungen durchgeführt werden. Aufgrund der in Abschnitt 4.3.1. in Abbildung 80 dargestellten Röntgenkristallstruktur, welche bekanntlich zwei entgegengesetzte Torsionswinkel der zwei vorliegenden Strukturen aufweist, lässt in Kombination mit den vorliegenden Ergebnissen die Annahme zu, dass die Struktur mit einem Torsionswinkel von 157.59° (C1-C17-C33-N1) die thermodynamisch stabilere Struktur darstellt. Diese Annahme wird dadurch unterstützt, dass von **131i** mit 22.10° ein Drehwert mit positivem Vorzeichen gemessen werden konnte, wobei für alle anderen BIFOP-O-Pyridine ein Drehwert mit negativem Drehwert gemessen wurde. Einen eindeutigen Einfluss des linear/verzweigt-Verhältnisses konnte in Bezug auf die verschiedenen Positionen des Methyl-Substituenten nicht festgestellt werden. Anhand von Tabelle 15 ist zu erkennen, dass bei den meisten Benzoat-Liganden (**131i-n**) kein Reaktionsumsatz beobachtet werden konnte (Tabelle 15, Eintrag 6-10). Lediglich im Falle der Liganden **131m** und **131j** konnten Spuren im ^1H -NMR-Spektrum detektiert werden. Bezüglich der BIFOP-Benzoate sollte es sich alternativ um P,O-bidentate Ligandensysteme handeln. Hierfür gibt es nur vereinzelte Beispiele in der Literatur zu finden. So haben Dimitrov et. al.^[261] und Stepnicka et. al.^[262] beispielsweise Ferrocen-basierte Phosphin-Amid Ligandensysteme entwickelt die in der Palladium-katalysierten enantioselektiven allylischen Alkylierung erfolgreich eingesetzt werden konnten. Hierbei handelt es sich jeweils um die Umsetzung von

Diphenylallylacetat (**92a**) mit Dimethylmalonat (**91b**) unter Anwendung der BSA-Methode. Stepnicka et. al.^[262c] ist es sogar gelungen mittels einer Kristallstruktur den bidentaten Charakter der P,O-Einheit nachzuweisen. Da es sich bei den vorliegenden Beispielen um sieben oder höher gliedrige Bindungszustände handelt, lässt die Vermutung zu, dass es sich im Falle der BIFOP-Benzoate **131l-n** um sterische Gründe für den nicht vorhandenen Reaktionsumsatz handelt. Ein potenziell fünf-gliedriger Bindungszustand in Kombination mit dem sterisch anspruchsvollen BIFOP-Rückgrad und dem Phenyl-Rest an der Ester-Funktionalität scheinen demnach nicht genügend Platz für die Substrate **91b** und **92b** zur Verfügung zu stellen. Bezüglich der BIFOP-O-Pyridine **131e** und **131j** konnten keine eindeutigen Argumente gefunden werden, die den nicht vorhandenen Reaktionsumsatz begründen würden. Es lassen sich sogar ähnlich BINOL-basierte Systeme finden, welche erfolgreich eingesetzt werden konnten.^[263] Zudem konnte T. K. Weiershausen^[218] BIFOP-O-Ph erfolgreich in der Palladium-katalysierten enantioselektiven allylischen Alkylierung anwenden, wodurch eine sterische Hinderung zumindest ausgeschlossen werden kann.

4.5.3. Allylische Alkylierung von Diphenylallylacetat (**92a**) mit Natriumdimethylmalonat (**91a**)

Nachdem die allylische Alkylierung am Beispiel von Phenylallylacetat (**92b**) und Dimethylmalonat (**91b**) näher untersucht wurde, wurde ebenfalls die Reaktion von Diphenylallylacetat (**92a**) mit Natriumdimethylmalonat (**91a**) zu Dimethyl-(*E*)-2-(1,3-diphenylallyl)malonat (**93b**) genauer analysiert (Abbildung 15, Tabelle 16).

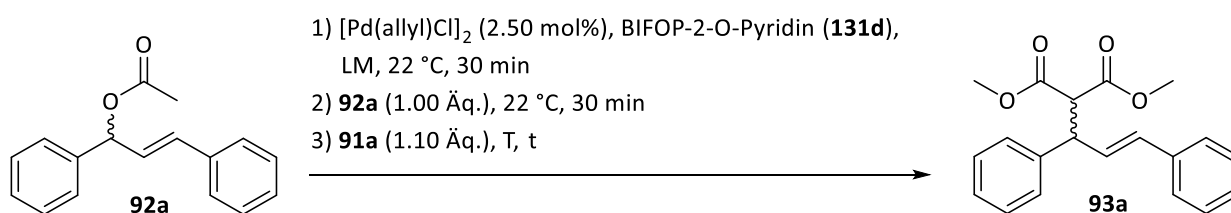


Abbildung 95: Zu optimierende Palladium-katalysierte allylische Alkylierung von Diphenylallylacetat (**92a**) und Natriumdimethylmalonat (**91a**) zu Dimethyl-(*E*)-2-(1,3-diphenylallyl)malonat (**93a**) mit BIFOP-2-O-Pyridin (**131d**) als Ligand.

LM = Lösungsmittel; T = Temperatur; t = Zeit.

Tabelle 16: Reaktionsbedingungen der in Abbildung 92 zu optimierenden allylischen Alkylierung von Diphenylallylacetat (**92a**) und Natriumdimethylmalonat (**91a**) zu Dimethyl-(*E*)-2-(1,3-diphenylallyl)malonat (**93a**) mit BIFOP-2-O-Pyridin (**131d**) als Ligand. Zudem sind Informationen zur Ausbeute und dem Enantiomerenüberschuss von **93a** zu finden. „L“ steht für Ligand, „LM“ steht für Lösungsmittel, „T“ steht für Temperatur, „t“ steht für Zeit.

	[Pd]:L	LM	T [°C]	T [d]	Ausbeute ¹⁾	ee ²⁾
1	1:2 ³⁾	DCM	22	4	72 %	rac
2⁴⁾	1:2	DCE	-20	4	22 %	/
3	1:2	DCE	22	4	68 %	28 % (S)
4	1:1	DCE	22	4	59 %	23 % (S)
5	1:3	DCE	22	4	80 %	26 % (S)
6	1:2	THF	22	4	72 %	rac
7	1:2	DCM	22	4	74 %	28 % (S)
8	1:2	Dioxan	22	4	78 %	rac
9	1:2	Acetonitril	22	4	76 %	22 % (S)
10	1:2	Toluol	22	4	70 %	24 % (S)
11	1:2	DCM	-20	4	55 %	30 % (S)
12	1:2	DCM	22	2	62 %	29 % (S)

1) Isolierte Ausbeute nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel. 2) Wurde über mittels HPLC-Analyse mit einer Chiracel AD-H, *n*hex/*i*PrOH 90:10, 255 nm, 25 °C, 1.0 ml/min, $t_R = 12.1$ min (*R*), $t_R = 16.6$ min (*S*).^[204a, 264] 3) Wurde mit PPh₃ als Liganden durchgeführt. 4) Ergebnisse konnten nicht reproduziert werden.

Anhand dem nun vorliegenden System wurden die gleichen Optimierungen, wie sie bereits im vorherigen Abschnitt 4.5.2. diskutiert wurden, vorgenommen. Zu Anfang wurde allerdings zusätzlich untersucht, ob es auch hier sinnvoll ist, die BSA-Methode aufgrund ihrer Vorteile anzuwenden. Wie in Tabelle 16 Eintrag 2 zu sehen ist, konnte die BSA-Methode nicht zuverlässig auf das vorliegende System angewendet werden. Es konnte lediglich eine Ausbeute von 22 % erzielt werden, wobei diese nicht reproduziert werden konnte. Zudem handelte es sich im Falle dieser Ausbeute um so wenig Produkt, dass eine Bestimmung des *ee* nicht möglich war. Für die Optimierung wurden auch an dieser Stelle zu Beginn Reaktionsbedingungen nach F. E. Fortugno^[220] gewählt (Tabelle 16, Eintrag 3). Nachdem ebenfalls die Verhältnisse 1:1 und 1:3 von Palladium zu Ligand getestet wurden, konnte festgestellt werden, dass diesmal mit

einem *ee* von 28 % das Verhältnis von 1:2 den besten *ee* erzielen konnte (Tabelle 16, Eintrag 3-5). Mit einem *ee* von 23 % des 1:1 Verhältnisses wurde hierbei der niedrigste *ee* erzielt (Tabelle 16, Eintrag 4). Die Tatsache, dass obwohl derselbe Ligand zur Optimierung eingesetzt wurde wie für die Synthese von **93b** und trotzdem ein anderes Verhältnis als optimal ermittelt wurde zeigt unter anderem eine gewisse Substratabhängigkeit des Liganden **131d**. Im nächsten Schritt wurden neben DCE ebenfalls die Lösungsmittel DCM, THF, Acetonitril, Dioxan und Toluol auf ihren Polaritätseinfluss untersucht. Hierbei konnte anders als bei der Synthese von **93b** kein eindeutiger Polaritätstrend festgestellt werden. Mittels Acetonitrils, dem polarsten Lösungsmittel, wurde zwar anhand dieses Beispiels mit einem Wert von 22 % ebenfalls der niedrigste *ee* bestimmt, jedoch erwies sich diesmal DCM als bestes Lösungsmittel (Tabelle 16, Eintrag 7 und 9). Hierbei konnte genauso wie mit DCE ein *ee* von 28 % ermittelt werden, wobei die Ausbeute mit 74 % etwas höher ausgefallen ist als mit 68 % für DCE (Tabelle 16, Eintrag 3 und 7). Der Einsatz von Toluol konnte also mit einem erzielten *ee*-Wert von 24 % und einer Ausbeute von 70 % zwischen Acetonitril und sowohl DCM als auch DCE eingeordnet werden (Tabelle 16, Eintrag 10). Erstaunlich ist, dass durch die Nutzung von THF und Dioxan zwar Ausbeuten von 72 % und 78 % erzielt werden konnten, aber die Analysen der *ee* lediglich den Erhalt von Racematen ergaben (Tabelle 16, Eintrag 6 und 8). Es lässt sich also aufgrund der vorliegenden Informationen folgendes ableiten. THF und Dioxan weisen scheinbar aufgrund ihrer freien Elektronenpaare gute Fähigkeiten zur Solvatisierung von Kationen auf, wodurch das entsprechende Anion, welches hier das Malonat darstellt, deutlich reaktiver ist. Diese Beobachtung lässt sich auf das Prinzip des „contact ion pairing“ zurückführen, welches in Abschnitt 1.4. ausführlich beschrieben wurde. Aufgrund der erhöhten Reaktivität kommt es zum Verlust der Enantioselektivität, da somit die bereits kleine Energiedifferenz der unterschiedlichen diastereomeren Übergangszuständen kaum noch Einfluss hat. Der nucleophile Angriff verläuft also deutlich schneller als bei weniger solvatisierenden Lösungsmitteln. Abschließend wurde in Kombination mit DCM ebenfalls eine niedrigere Reaktionstemperatur und Reaktionszeit getestet. In beiden Fällen konnte ein deutlich geringerer Reaktionsumsatz beobachtet werden, was sich in den niedrigeren Ausbeuten mit 55 % für eine Reaktionstemperatur bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 62 % für eine Reaktionszeit von zwei Tagen bemerkbar gemacht hat (Tabelle 16, Eintrag 11 und 12). Als Referenz wurde schließlich ebenfalls PPh_3 als Ligand eingesetzt, um später das erhaltene Racemat von **93a** für die Zuordnung der HPLC-Signale zu nutzen (Tabelle 16, Eintrag 1).

Die optimierten Reaktionsbedingungen sind in Abbildung 96 zusammengefasst. Im nächsten Schritt wurden die BIFOP-O-Pyridine **131e-j** und BIFOP-Benzoate **131l-n** anhand der optimierten Reaktionsbedingungen getestet und analysiert (Tabelle 17).

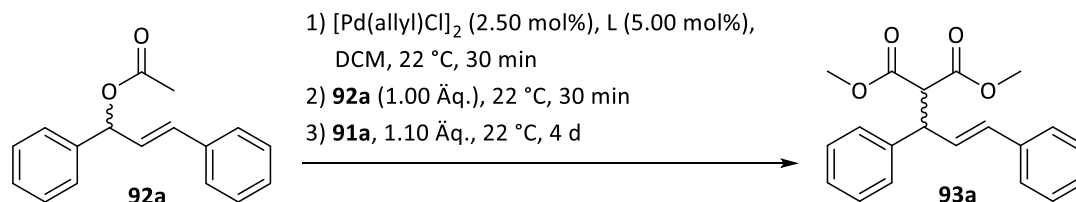


Abbildung 96: Palladium-katalysierte allylische Alkylierung von Diphenylallylacetat (**92a**) und Natriumdimethylmalonat (**91a**) zu Dimethyl-(*E*)-2-(1,3-diphenylallyl)malonat (**93a**) mit optimierten Reaktionsbedingungen. L = Ligand.

Tabelle 17: Reaktionsbedingungen der in Abbildung 96 dargestellten allylischen Alkylierung von Diphenylallylacetat (**92a**) und Natriumdimethylmalonat (**91a**) zu Dimethyl-(*E*)-2-(1,3-diphenylallyl)malonat (**93a**). Zudem sind Informationen zur Ausbeute und dem Enantiomerenüberschuss von **93a** nach Anwendung der Phosphit-Liganden **131e-j** und **131l-n** zu finden.

	Ligand	Ausbeute ¹⁾	ee ²⁾
1	131f	61 %	25 % (<i>S</i>)
2	131g	72 %	28 % (<i>S</i>)
3	131h	74 %	29 % (<i>S</i>)
4	131i	74 %	84 % (<i>R</i>) ³⁾
5 ⁴⁾	131i	61 %	35 % (<i>R</i>)
6	131l	/ ⁵⁾	/
7	131m	/ ⁵⁾	/
8	131n	/ ⁵⁾	/
9	131e	/ ⁵⁾	/
10	131j	/ ⁵⁾	/

1) Isolierte Ausbeute nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel. 2) Wurde über HPLC-Analyse mit einer Chiracel AD-H bestimmt, *n*hex/*i*PrOH 90:10, 255 nm, 25 °C, 1.0 ml/min, *t*_R = 12.1 min (*R*), *t*_R = 16.6 min (*S*).^[204a, 264] 3) Wurde nur ein Mal reproduziert Toluol wurde als Lösungsmittel verwendet. 4) Ligand wurde reisoliert.

Anhand von Tabelle 17 ist zu erkennen, dass allgemein niedrigere Ausbeuten als bei der Synthese von **93b** erzielt wurden (Tabelle 15, Eintrag 1-5). Zudem wurden für die BIFOP-O-Pyridine **131f-h** ebenfalls niedrigeren Werte für den Enantiomerenüberschuss erzielt. Beides lässt sich sehr wahrscheinlich auf den größeren sterischen Anspruch des Diphenylallylacetats (**92a**) als der des Phenylallylacetats (**92b**) zurückführen.

Bezüglich des *ee* konnten auch diesmal mit 28 % für **131g** und 29 % für **131h** die höchsten Werte erhalten werden (Tabelle 17, Eintrag 2 und 3). Mittels BIFOP-6-Methyl-2-O-Pyridin (**131i**) wurde ebenfalls für die Synthese von **93a** das (*R*)-Enantiomer bevorzugt erhalten, wobei diesmal mit 84 % für den Einsatz von DCM und mit 35 % für den Einsatz von Toluol deutlich höhere Werte erzielt werden konnten (Tabelle 17, Eintrag 4 und 5). Hierbei wurde sich wie bereits bei der Synthese von **93a** für den Einsatz eines weiteren Lösungsmittels, in diesem Fall Toluol statt DCM, entschieden um das Lösungsmittel als Grund für den Enantiomeren-Switch auszuschließen. Dies lässt eine starke Beziehung zwischen der Methylgruppe in *ortho*-Position zum Stickstoff und dem zusätzlichen Phenylring des Diphenylallylacetats (**92a**) vermuten. Vermutungen, warum es zum Enantiomeren-Switch kommt, sind dieselben die bereits bei der Synthese von **93b** genannt wurden, wobei hier dieser Effekte durch den zusätzlichen Phenylring größere Auswirkungen zu haben scheinen. Hierbei handelt es sich unter anderem um einen möglichen Angriff des Nucleophils in *trans*-Stellung zum Stickstoff in der favorisierten *exo*-Konfiguration oder einem Angriff in *trans*-Stellung zum Phosphor in der *endo*-Konfiguration (Abschnitt 1.4. und Abschnitt 4.5.2.). Außerdem ist Tabelle 17 zu entnehmen, dass sowohl die BIFOP-Benzoate **131l-n** als auch die BIFOP-O-Pyridine **131e** und **131j** für die Synthese von **93a** ebenfalls keinen Reaktionsumsatz erzielen konnten. Hierbei konnte in Bezug auf die BIFOP-Benzoate **131l-n** ebenfalls die Vermutung aufgestellt werden, dass es sich um den sterischen Anspruch der Liganden handeln könnte. Eine detaillierte Begründung wurde bereits in Abschnitt 4.5.2. ausreichend diskutiert.

5. Zusammenfassung

Zusammenfassend kann an dieser Stelle gesagt werden, dass insgesamt 10 neue Phosphit-Verbindungen basierend auf BIFOP-Cl (**123a**) synthetisiert werden konnten. Ausgehend vom literaturbekannten BIFOL^[212] (**119**) wurde vorerst das ebenfalls literaturbekannte BIFOP-Cl^[212] (**123a**) über eine Deprotonierung der Hydroxygruppen und anschließende Addition von Phosphortrichlorid synthetisiert. Anschließend wurde die Phosphite **131d-n** über eine nucleophile Substitution erhalten, wobei, außer der Reaktionszeit, die gleichen Reaktionsbedingungen angewendet werden konnten (Abbildung 97).

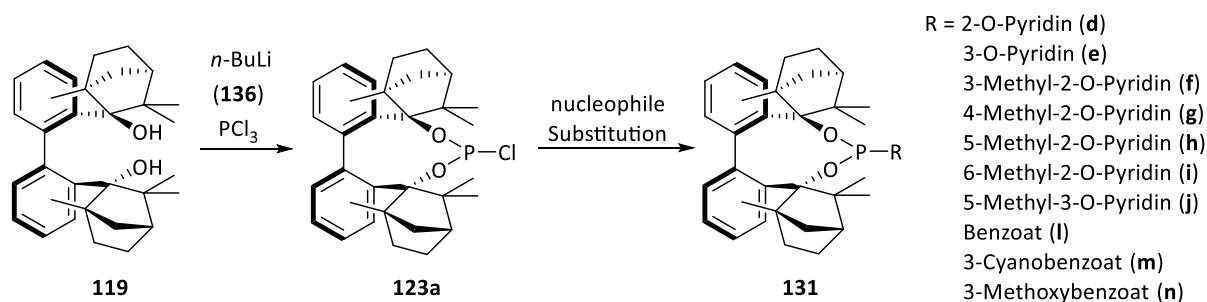


Abbildung 97: Allgemeine Syntheseroute der Phosphite **131d-n**. Im ersten Reaktionsschritt erfolgt eine Deprotonierung der Hydroxygruppen von **119** und eine anschließende Addition von Phosphortrichlorid, wodurch **123a** gebildet wird.

Anschließend findet eine nucleophile Substitution mit den entsprechenden Substraten zu den Phosphiten **131d-n** statt.

R = 2-O-Pyridin (**131d**), 3-O-Pyridin (**131e**), 3-Methyl-2-O-Pyridin (**131f**), 4-Methyl-2-O-Pyridin (**131g**),
 5-Methyl-2-O-Pyridin (**131h**), 6-Methyl-2-O-Pyridin (**131i**), 5-Methyl-3-O-Pyridin (**131j**), Benzoat (**131l**),
 3-Cyanobenzoat (**131m**), 3-Methoxybenzoat (**131n**).

Tabelle 18: ¹H-NMR Verschiebungen der Methylgruppen am Arylsubstituenten, der BIFOP-O-Pyridine **131f-j** und ³¹P-NMR Verschiebungen der BIFOP-Liganden **131d-n**.

Ligand	Verschiebung ¹ H-NMR [ppm]	Verschiebung ³¹ P-NMR [ppm]
BIFOP-2-O-Pyridin (131d)	-	124.69
BIFOP-3-O-Pyridin (131e)	-	129.03
BIFOP-3-Methyl-2-O-Pyridin (131f)	2.19	124.71
BIFOP-4-Methyl-2-O-Pyridin (131g)	2.28	124.61
BIFOP-5-Methyl-2-O-Pyridin (131h)	2.23	124.95
BIFOP-6-Methyl-2-O-Pyridin (131i)	2.39	125.46

BIFOP-6-Methyl-3-O-Pyridin (131j)	2.48	129.28
BIFOP-Benzoat (131l)	-	122.23
BIFOP-Benzoat-CN (131m)	-	122.73
BIFOP-Benzoat-OMe (131n)	-	122.25

Bei näherer Analyse konnte in Bezug auf die BIFOP-O-Pyridine **131f-j** festgestellt werden, dass mit zunehmender Entfernung des Stickstoff-Atoms eine geringe Entschirmung, jedoch mit zunehmender Nähe der Methyl-Substituenten zum Phosphor eine geringe Abschirmung stattfindet. Dies wurde unter anderem auf veränderte Elektronendichten zurückgeführt. Eine konkrete Entschirmung oder Abschirmung konnte anhand von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren nicht festgestellt werden (Tabelle 18). Bezüglich der BIFOP-Benzoate **131l-n** konnte festgestellt werden, dass elektronenziehende Gruppen wie Cyanid einen entschirmenden und elektronenschiebende Gruppen wie Methoxy kaum einen Einfluss aufweisen. Von insgesamt 7 Phosphiten konnten letztendlich Röntgenkristallstrukturen erhalten werden. Dabei handelt es sich zum einen um **131g, 131i, 131k** und **131l** mit jeweils einer orthorhombischen Struktur, zum anderen um **131n** und **164a** mit jeweils einer monoklinen Struktur, aber auch um **131o** mit einer triklinen Struktur.

Anhand von ausgewählten Phosphiten (**131d, 131e, 131l, 131m** und **131n**), wurde schließlich die allgemeine Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff untersucht. Dabei konnte, wie bereits aus der Literatur bekannt, eine allgemeine hohe Stabilität dieser beobachtet werden, was sich nach einer Reaktionszeit von 24 h in Form von Spuren an oxidierten Produkt bemerkbar gemacht hat. Lediglich für das Phosphit **131m** wurde eine vollständige Oxidation beobachtet. Hierbei wurde aufgrund der stark elektronenziehenden Eigenschaften des Cyanid-Substituenten eigentlich das Gegenteil erwartet.

In einem weiteren Schritt wurden die in Abbildung 97 dargestellten Phosphite **131d-j** und **131l-n** im Rahmen der Palladium-katalysierten enantioselektiven allylischen Alkylierung analysiert. Hierbei wurde sich für die Systeme bestehend aus Phenylallylacetat (**92b**) mit Dimethylmalonat (**91b**) unter Verwendung der BSA-Methode und Diphenylallylacetat (**91a**) mit Natriumdimethylmalonat (**92a**) unter Verwendung der Malonat-Methode entschieden.

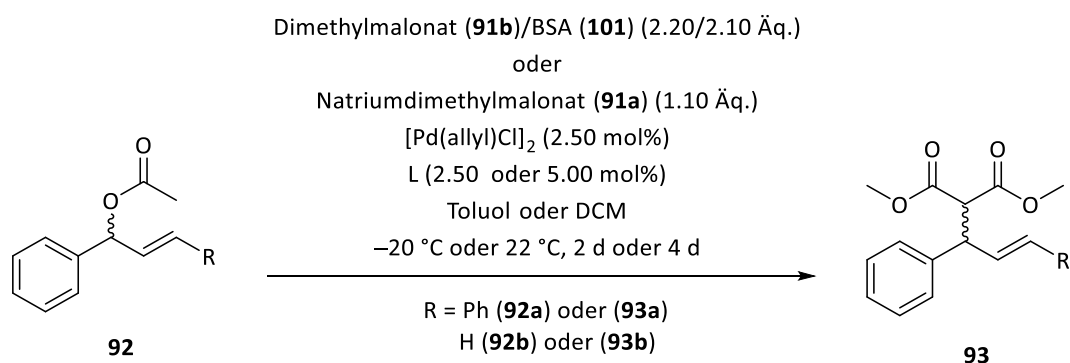


Abbildung 98: Allgemeine Reaktionsgleichung der allylischen Alkylierung von Phenylallylacetat (**92b**) mit Dimethylmalonat (**91b**)/BSA (**101**) und Diphenylallylacetat (**92a**) mit Natriumdimethylmalonat (**91a**). L = Ligand; R = H (**92b** oder **93b**), Ph (**92a** oder **93a**).

Tabelle 19: Ergebnisse der allylischen Alkylierung von Phenylallylacetat (**92b**) mit Dimethylmalonat (**91b**) und BSA (**101**) unter dem Einsatz von [Pd(allyl)Cl]₂, 2.50 mol% Ligand, Toluol, einer Reaktionstemperatur von -20 °C und einer Reaktionszeit von 2 d.

	Ligand	Ausbeute	ee	linear/verzweigt
1	BIFOP-2-O-Pyridin (131d)	82 %	50 % (S)	90/10
2	BIFOP-3-Methyl-2-O-Pyridin (131f)	69 %	45 % (S)	88/12
3	BIFOP-4-Methyl-2-O-Pyridin (131g)	89 %	48 % (S)	87/13
4	BIFOP-5-Methyl-2-O-Pyridin (131h)	81 %	48 % (S)	82/18
5	BIFOP-6-Methyl-2-O-Pyridin (131i)	88 %	7 % (R)	83/17
6 ¹⁾	BIFOP-6-Methyl-2-O-Pyridin (131i)	89 %	21 % (R)	85/15

1) Wurde in DCM durchgeführt.

Tabelle 20: Ergebnisse der allylischen Alkylierung von Diphenylallylacetat (**92a**) mit Natriumdimethylmalonat (**91a**) unter dem Einsatz von [Pd(allyl)Cl]₂, 5.00 mol% Ligand, DCM, einer Reaktionstemperatur von 22 °C und einer Reaktionszeit von 4 d.

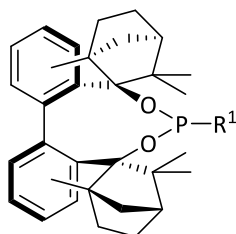
	Ligand	Ausbeute	ee
1	BIFOP-2-O-Pyridin (131d)	74 %	28 % (S)
2	BIFOP-3-Methyl-2-O-Pyridin (131f)	61 %	25 % (S)
3	BIFOP-4-Methyl-2-O-Pyridin (131g)	72 %	28 % (S)
4	BIFOP-5-Methyl-2-O-Pyridin (131h)	74 %	29 % (S)
5	BIFOP-6-Methyl-2-O-Pyridin (131i)	74 %	84 % (R) ¹⁾
6 ²⁾	BIFOP-6-Methyl-2-O-Pyridin (131i)	61 %	35 % (R)

1) Wurde nur 1x reproduziert. 2) Wurde in Toluol durchgeführt.

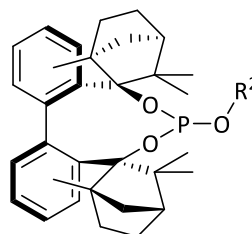
Nachdem mittels des Phosphits **131d** für beide Katalysesysteme eine Optimierung der Reaktionsbedingungen durchgeführt wurde, konnten bereits interessante Beobachtungen

gemacht werden. Für das System des Phenylallylacetats (**92b**) konnte beispielsweise ein optimales Pd zu Ligand Verhältnis von 1:1 und Toluol als optimales Lösungsmittel festgestellt werden (50 % *ee* (*S*)) (Tabelle 19, Eintrag 1). Wohingegen für das System des Diphenylallylacetats (**92a**) ein optimales Pd zu Ligand Verhältnis von 1:2 und DCM als optimales Lösungsmittel festgestellt wurde (28 % *ee* (*S*)) (Tabelle 20, Eintrag 1). Anhand dieser Ergebnisse konnte bereits eine Substratabhängigkeit festgestellt werden, aber auch der Einfluss der eingesetzten Methode. Der Einsatz von DCM als deutlich polareres Lösungsmittel als Toluol wurde darauf zurückgeführt, dass es sich in diesem Fall durch den Einsatz von Natriumdimethylmalonat (**91a**) um ein deutlich polareres Substrat als im Vergleich zu Dimethylmalonat (**91b**) handelt. Zudem konnte ein sterischer Einfluss des Diphenylallylacetat (**92a**) anhand einer längeren Reaktionszeit (4 d) und niedrigere *ee* für das (*S*)-Enantiomer und höherer *ee* für das (*R*)-Enantiomer festgestellt werden (Tabelle 19 und 20). Beim Vergleich der Positionen der Methyl-Gruppe der BIFOP-O-Pyridine **131f-i** konnte beim System des Phenylallylacetats (**92b**) eine allgemeine Erniedrigung des *ee*'s festgestellt werden, wobei mit BIFOP-4-Methyl-2-O-Pyridin (**131g**) und BIFOP-5-Methyl-2-O-Pyridin (**131h**) die höchsten *ee*'s von 48 % für das (*S*)-Enantiomer erzielt werden konnten (Tabelle 19, Eintrag 3 und 4). Für das System des Diphenylallylacetats (**92a**) konnte keine allgemeine Erniedrigung des *ee*'s festgestellt werden, wobei auch hier mit 28 % für BIFOP-4-Methyl-2-O-Pyridin (**131g**) und mit 29 % für BIFOP-5-Methyl-2-O-Pyridin (**131h**) die höchsten *ee*'s für das (*S*)-Enantiomer erzielt werden konnten (Tabelle 20, Eintrag 3 und 4). Die Position der Methylgruppe bei BIFOP-6-Methyl-2-O-Pyridin (**131i**) führte bei beiden Systemen zu einem Enantiomeren-Switch, wobei zum einen der Einfluss des Diphenylallylacetats (**92a**) deutlich größer war (84 % (*R*) in Toluol und 35 % (*R*) in DCM), zum anderen das Lösungsmittel als möglicher Grund für den Switch ausgeschlossen werden konnte (Tabelle 20, Eintrag 5 und 6). Mögliche Gründe für den Enantiomeren-Switch lieferten zum einen die erhaltene Röntgenkristallstruktur, die einen entgegengesetzten Torsionswinkel aufweisen, zum anderen der ermittelte Drehwerte, der im Vergleich zu allen anderen Phosphiten einen entgegengesetztes Vorzeichen aufwies. Außerdem wurde für beide Systeme festgestellt, dass entgegen der Optimierungsstudie DCM den höchsten *ee* mit dem Einsatz von BIFOP-6-Methyl-2-O-Pyridin (**131i**) als Liganden erbrachte (21 % (*R*) für Phenylallylacetat (**92b**) und 84 % (*R*) für Diphenylallylacetat (**92a**)).

Die in Abbildung 99 zusammengefassten Phosphonit- (**130**) und Phosphit-Systeme (**131a-c, k, o**) konnten nicht realisiert werden. Grund dafür sind zum einen unvollständige Reaktionsumsätze, zum anderen beobachtete Nebenprodukte, die nicht eindeutig identifiziert werden konnten



Phosphonit (**130**)



Phosphit (**131**)

R^1 = 2-Pyridin (**a**), 3-Pyridin (**b**),
2-Phenyldiiphenylphosphin (**c**),
2-*N,N*-Dimethylbenzylamin (**d**),

R^2 = 3-Benzoessäuremethylester (**a**), 2-Phenyldiiphenylphosphin (**b**),
Benzyl-diiphenylphosphin (**c**), 3-Hydroxybenzoat (**k**),
3-Methylbenzoat (**o**)

Abbildung 99: Strukturen der Phosphonite (**130**) und Phosphite (**131a-c, k, o**), die nicht realisiert werden konnten.

R^1 = 2-Pyridin (**130a**), 3-Pyridin (**130b**), 2-Phenyldiiphenylphosphin (**130c**), 2-*N,N*-Dimethylbenzylamin (**130d**);

R^2 = 3-Benzoessäuremethylester (**131a**), 2-Phenyldiiphenylphosphin (**131b**), Benzyl-diiphenylphosphin (**131c**),

3-Hydroxybenzoat (**131k**), 3-Methylbenzoat (**131o**).

6. Ausblick

Auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse erscheint es sinnvoll, die untersuchten Ligandensysteme im Kontext enantioselektiver Katalyse weiter zu analysieren und gezielte Modifikationen an den Liganden vorzunehmen.

Begonnen werden sollte bei den Liganden-Synthesen selbst. Hierzu sollten beispielsweise für die in Abschnitt 4.2. vorgestellten Phosphonit-Systeme weitere Reaktionsbedingungen getestet werden, um zum einen einen vollständigen Reaktionsumsatz zu erzielen, zum anderen beobachtete Nebenprodukte zu vermeiden. Hierzu wären beispielsweise deutlich niedrigere Reaktionstemperaturen für die Synthese des BIFOP-Pyridin **130a** von Vorteil, da bereits anhand der Literatur herausgefunden werden konnte, dass dies zur Vermeidung von Nebenprodukten führen kann. Zudem sollte hierbei auf den Einsatz von *n*-BuLi (**136**) zurückgegriffen werden, da sich auch hier eine Minimierung der Nebenprodukte gezeigt hat. Für die bereits erfolgreich synthetisierten BIFOP-O-Pyridine **131d** und **131f-i** würden sich weiterführende Untersuchungen zu Röntgenkristallstrukturen anbieten, um genauere Informationen über den möglichen bidentaten Charakter der Liganden zu erhalten. Hierzu würde sich beispielsweise der in den allylischen Alkylierungen eingesetzte Prekursor $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ anbieten, aber auch andere Übergangsmetalle könnten hierfür hinzugezogen werden (Abbildung 100).

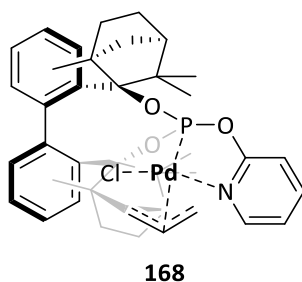
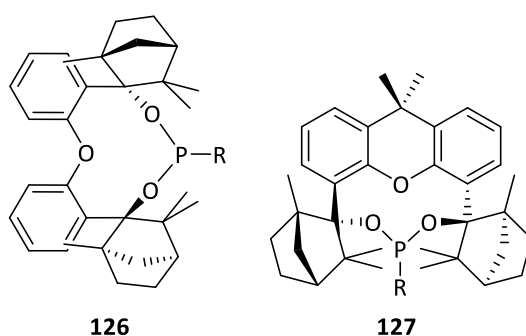


Abbildung 100: Potentielle bidentate Koordination am Beispiel des BIFOP-2-O-Pyridin (**131d**) an Pd. Als Beispiel wurde $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ als Pd-Quelle genommen.

Des Weiteren sollten Modifikationen der Substituenten der BIFOP-O-Pyridine vorgenommen werden, um nicht nur Erkenntnisse über den Einfluss der Positionen, sondern über die Substituenten selbst auf den Enantiomerenüberschuss zu erhalten. Hierbei sollte der Fokus vor allem darauf liegen wie sich elektronenziehende im Vergleich zu elektronenschiebenden Gruppen verhalten. Eine weitere Frage ist welchen Einfluss das Stickstoff-Atoms im

Aryl-Substituenten aufweist. Hierzu könnte beispielsweise ein Vergleich zum literaturbekannten BIFOP-O-Ph-Liganden^[218] unternommen werden, der sich lediglich darin unterscheidet, dass dieser anstatt eines Stickstoff-Atoms ein zusätzliches Kohlenstoffatom in seiner Struktur aufweist. Ein weiterer interessanter Vergleich würde die Modifikation der Rückgrats der Liganden darstellen. Hierfür würden sich Beispiels Diphenyletherbisfencholphosphonit (O-BIFOP, **126**)- oder auch 9,9-Dimethylxanthen-4,6-bisfencholphosphonit (Xant-BIFOP, **127**)-Systeme anbieten (Abbildung 101).



R = O-Pyridin (**d,e**), Me-O-Pyridin (**f-j**), Benzoat (**k-o**)

Abbildung 101: Potenzielle Phosphit-Liganden basierend auf O-BIFOP (**135a-d**) und Xant-BIFOP (**136a-d**).

R = O-Pyridin (**135b/136b**), Me-O-Pyridin (**135c/136c**), Benzoat (**135d/136d**).

Außerdem sollte genauer geklärt werden warum es im Falle der BIFOP-O-Pyridine **131e** oder **131g** und aller BIFOP-Benzoate **131l-n** zu keinem Reaktionsumsatz im Rahmen der allylischen Alkylierung gekommen ist. Hierzu könnten vor allem computerchemische Berechnungen hinzugezogen werden. Eine weitere Möglichkeit wäre, andere enantioselektive Katalyse zu testen, um zu überprüfen, ob es in diesem Fall zu einem anderen Reaktionsverhalten kommt. Des Weiteren sollte mittels weiterer Reaktionsbedingungen untersucht werden warum die BSA-Methode für das Diphenylallylacetat-System (**92a**) nicht zuverlässig angewendet werden konnte. In diesem Zusammenhang ist eine Überprüfung der angedeuteten Substratabhängigkeit durch weitere Allyl- oder auch Alkyl-Substrate ebenfalls von Bedeutung.

7. Experimententeil

In den folgenden Abschnitten sind Informationen über Methoden zu experimentellen Durchführungen und deren analytischen Untersuchungen zu finden. Zudem können genaue Informationen zur Herkunft von Chemikalien und Lösungsmitteln, welche zum Einsatz gekommen sind, entnommen werden. Im Anschluss sind Synthesen, die im Verlauf dieser Arbeit diskutiert wurden, im Detail beschrieben.

7.1. Allgemeine Arbeitsmethoden

Jegliche Reaktionen wurden, sofern nicht anders angegeben, in ausgeheizten Schlenkkolben oder Mehrhalskolben unter Argon-Schutzgasatmosphäre sowie unter der Septum- und Spritzentechnik durchgeführt.

7.2. Technische Daten zur Analytik

Die Säulenchromatographie erfolgte mit Kieselgel (35-70 μm , 60 \AA) von der Firma Thermo Fisher Scientific.

Bei der Durchführung der Dünnschichtchromatographie kamen kieselgelbeschichtete Aluminiumfolien (F254, 200 μm Schichtdicke, VWR, Leuven) zum Einsatz. Die Detektion erfolgte durch Verwendung von Ultravioletten (UV)-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) und zur Vollständigkeit durch anschließendes Anfärben mit Kaliumpermanganat.

^1H -, ^{13}C - und ^{31}P -NMR-Spektren wurden auf den Geräten Bruker Avance I 300 (Probenkopf: BBI 5 mm mit z-Gradient), Bruker Avance II 300 (Probenkopf: BBO ATMA 5 mm mit z-Gradient), Bruker Avance NEO 400 (Probenkopf: iProbe BBFO 5 mm mit z-Gradient) sowie Bruker Avance NEO 400 (Probenkopf: iProbe TBO 5 mm mit z-Gradient) aufgenommen. Als Lösungsmittel dienten CDCl_3 und DMSO-d^6 . Als interner Standard wurde bei der Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren das Signal von Tetramethylsilan (δ 0.00 ppm) verwendet. Bei der Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren wurde hingegen das Signal der jeweiligen Lösungsmittel genutzt (CDCl_3 , δ_c 77.23 ppm; DMSO-d^6 , δ_c 39.52 ppm). Alle ^{13}C -NMR-Spektren wurden protonenbreitbandenkoppelt sowie phosphorbreitbandenkoppelt gemessen. Die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s: Singulett; d: Dublett; t: Triplett; q:

Quartett; dd: Dublett eines Dubletts; ddd: Dublett eines Dubletts eines Dubletts; td: Triplet eines Dubletts und m: Multiplett. Zum Auswerten der Spektren wurde MestReNova 9.0 verwendet.

Massenspektren wurden auf dem Gerät Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL mit FTMS Analyser für ESI-Messungen sowie Thermo Scientific ISQ mit zusätzlichem Thermo Scientific Exactive GC mit Orbital Analyser bei 20 eV für Elektronenstoßionization (EI)-Messungen aufgenommen. Sowohl ESI- als auch EI-Messungen erfolgten mit dem Auflösungsvermögen HR, wobei die ESI-Messungen mit den Referenzsubstanzen Thymopentin (ARG-LYSASP-VAL-TYR) und MRFA (MET-ARG-PHE-ALA) als interne Kalibrierung aufgenommen wurden.

IR-Spektren wurden mit dem Fourier-Infrarot (FT-IR)-Spektrometer IRAffinity-1 der Shimadzu aufgenommen. Die Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ sind in $[\text{cm}^{-1}]$ angegeben. Die Intensitäten der Absorptionsbanden sind in s (stark), m (mittel) und w (schwach) eingeteilt.

Kristallstrukturen wurden auf einem Bruker D8 Venture mit Kappa-Geometrie, einer Kupfer Microfocus-Quelle und ein PhotonIII M14 Detektor gemessen. Die Steuerung und Datenreduktion erfolgte mit APEX3 (oder APEX 5), Absorptionskorrektur mit SADABS^[265], Strukturlösung mit Shelxt^[266] und Verfeinerung mit Shelxl^[267]. Als Frontend für die Verfeinerung wurde Shelxl^[268] verwendet und die Bilder wurden mit Platon^[269] oder mit ORTEP3 (Ver. 2020.1)^[270] erstellt.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) wurde mit dem Gerät VWR HITACHI Chromaster HPLC System, Pumpe 5160, Säulenofen 5310, Autosampler 5260, UV-Diode Array Detektor 5430 durchgeführt.

Dabei wurden die chiralen Säulen „Chiracel“ AD-H und OJ-H der Firma Daicel Chemical Industries, Ltd verwendet. Die Zuordnung der Signale erfolgte mithilfe der bekannten Literatur.^[204a, 258, 264] Die Messbedingungen sind bei den jeweiligen Katalysen aufgelistet. Die Spektren wurden mit dem Programm Chromaster System Manager ausgewertet.

Optische Drehwerte wurden auf dem Polarimeter MCP 200 des Herstellers Anton Paar (A-8054 Graz, Österreich) gemessen. Die Messungen fanden bei 20 °C statt und sind unter $[\alpha]_{589}^{20}$ angegeben.

Alle Schmelzpunkte wurden mittels dem Schmelzpunktmessgerät Mettler Toledo MP 50 mit einer Heizrate von 5 °C/min gemessen.

7.3. Lösungsmittel und Chemikalien

Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran (THF) und Diethylether (Et₂O) wurden vor deren Nutzung nach Standardvorschrift über elementarem Natrium und Benzophenon unter Argon-Schutzatmosphäre getrocknet.^[271] Trockene Lösungsmittel wurden alle von Thermo Fisher Scientific mit einem Trocknungsgrad von >99 % bezogen. Für analytische Untersuchungen wurden *n*Hexan (*n*hex) von Honeywell mit einer Reinheit von 97 % und *i*Propanol (*i*PrOH) von Fisher Scientific mit einer Reinheit von 99.5 % in Form von HPLC-Standard eingesetzt.

Alle kommerziell erhältlichen Chemikalien wurde von Baeyer, Merck, Sigma-Aldrich, Acros Organics, Thermo Fisher Scientific, BLD Pharm, TCI Chemicals, Fluka AG, Alfa Aesar bezogen und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

7.3.1. Chemikalienliste

Argon, wurde gekauft von *Air Products* (RT Ar BIP) mit der Spezifikation: O₂ <10 ppb, H₂O <20 ppb, CO+CO₂ <100 ppb, THC (as CH₄) <100 ppb, N₂ <1 ppm.

Benzoessäure, wurde gekauft von *Bayer*.

Benzaldehyd, wurde gekauft von *Merck* mit 99 % Reinheit.

Benzamid, wurde gekauft von *Sigma Aldrich* mit 99 % Reinheit.

Biphenyl, wurde gekauft von *Acros Organics* mit 99 % Reinheit.

Boran-Tetrahydrofuran Komplex (1.0 M in THF-Fraktion), wurde gekauft von *Thermo Fisher Scientific*.

2-Brompyridin, wurde gekauft von *Acros Organics* mit 99 % Reinheit.

3-Brompyridin, wurde gekauft von *Acros Organics* mit 99 % Reinheit.

2-Bromphenol, wurde gekauft von *Acros Organics* mit 98 % Reinheit.

(2-Bromphenyl)diphenylphosphin, wurde gekauft von *BLD Pharm* mit 98 % Reinheit.

BSA, wurde gekauft von *Sigma-Aldrich* mit >95 % Reinheit.

n-BuLi (2.5 M in Hexan-Fraktion), wurde gekauft von *Thermo Fisher Scientific*.

t-BuLi (1.7 M in Pentan), wurde gekauft von *Sigma-Aldrich*.

Chlordiphenylphosphin, wurde gekauft von *BLD Pharm* mit 98 % Reinheit.

3-Cyanobenzoessäure, wurde gekauft von *BLD Pharm* mit 99.8 % Reinheit.

DABCO, wurde gekauft von *TCI Chemicals* mit 98 % Reinheit.

2,6-Dibrompyridin, wurde gekauft von *Acros Organics* mit 98 % Reinheit.

N,N-Dimethylbenzylamin, wurde gekauft von *Acros Organics* mit 99 % Reinheit.

Dimethylmalonsäureester, wurde gekauft von *Acros Organics* mit 99 % Reinheit

Diphenylphosphin, wurde gekauft von *Sigma-Aldrich* mit 98 % Reinheit.

trans-1,3-Diphenylpropen-1-ol, wurde gekauft von *Sigma-Aldrich* mit >98 % Reinheit.

DMAP, wurde gekauft von *Fluka AG* mit 98 % Reinheit.

Essigsäureanhydrid, wurde gekauft von *Alfa Aesar* mit 99 % Reinheit.

(+)-Fenchon, wurde gekauft von *Thermo Fisher Scientific* mit 97 % Reinheit.

3-Hydroxybenzoessäure, wurde gekauft von *Thermo Fisher Scientific* mit 99 % Reinheit.

2-Hydroxy-3-methylpyridin, wurde gekauft von *BLD Pharm* mit 99.89 % Reinheit.

2-Hydroxy-4-methylpyridin, wurde gekauft von *BLD Pharm* mit 99.93 % Reinheit.

2-Hydroxy-5-methylpyridin, wurde gekauft von *BLD Pharm* mit 98 % Reinheit.

2-Hydroxy-6-methylpyridin, wurde gekauft von *BLD Pharm* mit 98 % Reinheit.

5-Hydroxy-2-methylpyridin, wurde gekauft von *BLD Pharm* mit 100 % Reinheit.

2-Hydroxypyridin, wurde gekauft von *Acros Organics* mit 97 % Reinheit.

3-Hydroxypyridin, wurde gekauft von *BLD Pharm* mit 99.76 % Reinheit.

Kaliumacetat (KOAc), wurde gekauft von *Acros Organics* mit 99 % Reinheit.

3-Methoxybenzoesäure, wurde gekauft von *BLD Pharm* mit 98 % Reinheit.

3-Methylbenzoesäure, wurde gekauft von *BLD Pharm* mit 99.52 % Reinheit.

N-Methylbenzamid, wurde gekauft von *BLD Pharm* mit 99.51 % Reinheit.

Palladiumallylchlorid-Dimer, wurde gekauft von *Thermo Fisher Scientific* mit 98 % Reinheit.

PCl₃, wurde gekauft von *Sigma-Aldrich* mit 99 % Reinheit.

TMEDA, wurde gekauft von *Acros Organics* mit 99 % Reinheit.

Triethylamin, wurde gekauft von *Fisher Scientific* mit 99 % Reinheit.

Vinylmagnesiumbromid (0.7 M in THF), wurde gekauft von *Thermo Fisher Scientific*.

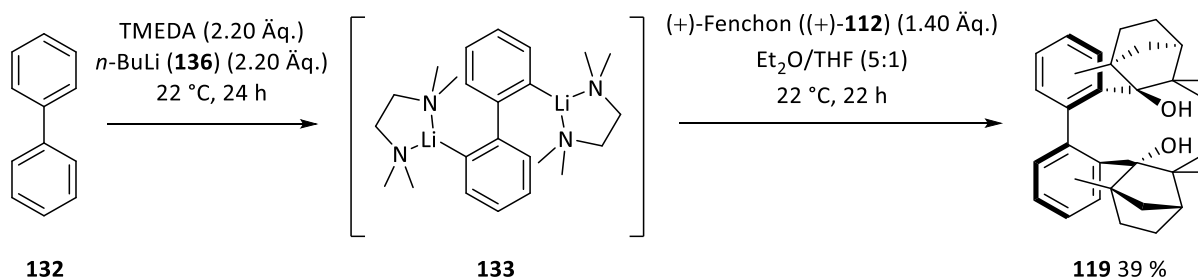
7.4. Synthesen

In den folgenden Abschnitten (7.4.1.-7.4.5.) können einzelne Synthesen und die dazugehörigen analytischen Daten im Detail eingesehen werden. Es wurden nur solche Vorschriften aufgelistet, denen mehrere analytische Daten zur zuverlässigen Charakterisierung der Substanzen vorliegen.

Alle analytischen Daten wurden auf einem Datenträger gesichert und dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Bernd Goldfuß im Department für Chemie der Universität zu Köln übergeben. Eine weitere Kopie befindet sich im Besitz des Verfassers dieser Arbeit.

7.4.1. Ligandensysteme

7.4.1.1. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol (BIFOL, **119**)

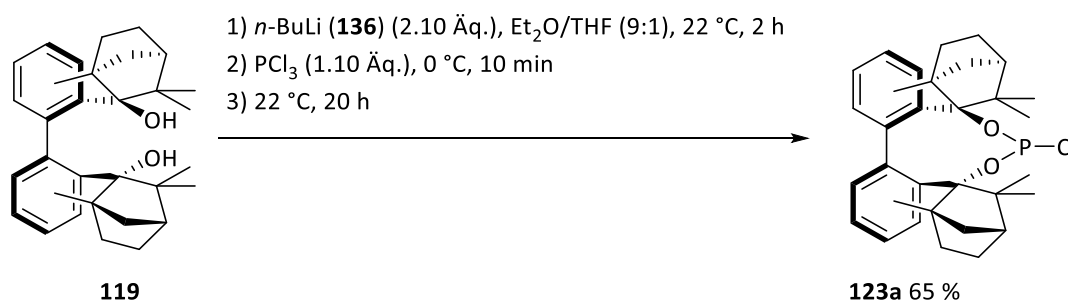


Biphenyl (**132**) (2.00 g, 13.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem Schlenkcolben vorgelegt und in TMEDA (4.32 ml, 28.6 mmol, 2.21 Äq.) gelöst. Anschließend wurde *n*-BuLi (**136**) (11.4 ml, 2.5 M in Hexan-Fraktion, 28.6 mmol, 2.21 Äq.) langsam über einen Tropftrichter hinzugegeben. Nach 24 h bei 22 °C wurde das überschüssige Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der zurückgebliebene rote Feststoff wurde in 6.5 ml trockenem und absolutierten Et₂O und 1.3 ml trockenem und absolutierten THF gelöst. Nachdem die Lösung auf 0 °C gekühlt wurde, wurde (+)-Fenchon ((+)-**112**) (2.98 ml, 18.6 mmol, 1.43 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 22 h bei 22 °C gerührt und anschließend mittels einer gesättigten NH₄Cl-Lösung gequentscht, wobei sich die Lösung von lila zu gelb verfärbte. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 10 ml DCM extrahiert. Alle kombinierten organischen Phasen wurden mit 20 ml Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Überschüssige Lösungsmittel wurden unter verminderten Druck entfernt, woraufhin ein orangenes Öl erhalten wurde. Es wurde sowohl mit MeOH und DCM umkristallisiert, woraufhin ein farbloser Feststoff als Produkt **119** in einer Ausbeute von 39 % (2.31 g, 5.04 mmol) erhalten wurde.

M(C₃₂H₄₂O₂):	458.32 g/mol.
R_f(chex/EtOAc; 10:1)	0.75.
m.p.:	242 °C.
[α]₅₈₉²⁰:	+122.7 ° (c = 0.5/100 ml, CHCl ₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):	δ [ppm] 7.60 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.10 (td, <i>J</i> = 7.4, 1.2 Hz, 2H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.41 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.70 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 4H), 1.10 (s, 6H), 1.02 (td, <i>J</i> = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 0.70 (s, 6H), 0.65 (s, 6H).
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):	δ [ppm] 144.21, 141.35, 131.25, 130.07, 124.90, 124.50, 86.28, 54.85, 49.34, 46.63, 42.66, 34.19, 30.19, 23.85, 21.36, 17.71.
HR-MS (ESI):	[M+Na] ⁺ (C ₃₂ H ₄₂ O ₂) [u] = theo.: 481.3077018; gem.: 481.30737.
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹):	3547 (w), 3406 (w), 2987 (w), 2968 (w), 2922 (m), 2872 (w).

7.4.1.2. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenolchlorphosphonit (BIFOP-Cl, **123a**)



BIFOL (**123a**) (290 mg, 0.633 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem Schlenkcolben vorgelegt und in 1.8 ml trockenem und absolutierten Et₂O und 0.2 ml trockenem und absolutierten THF gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und *n*-BuLi (**136**) (0.53 ml, 2.5 M in Hexan-Fraktion, 1.33 mmol, 2.10 Äq.) langsam hinzugegeben. Nach 2 h bei 22 °C wurde die mittlerweile schwarze Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und PCl₃ (0.06 ml, 0.686 mmol, 1.10 Äq.) langsam hinzugegeben. Anschließend wurde die gelbe Reaktionslösung bei 22 °C für 18 h gerührt. Die Reaktion wurde mittels 0.9 ml einer gesättigten NH₄Cl-Lösung gequentscht. Die wässrige Phase wurde zweimal mit 10 ml DCM extrahiert und die kombinierten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Überschüssige Lösungsmittel wurden unter verminderten Druck entfernt, wodurch ein gelber Feststoff erhalten wurde. Nach Umkristallisation mit DCM wurde das Produkt **123a** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 65 % (0.214 g, 0.410 mmol) erhalten.

M(C₃₂H₄₀ClO₂P): 522.25 g/mol.

R_f (chex/EtOAc; 10:1): 0.82.

m.p.: 141 °C.

[α]_D²⁰: +2.8 ° (c = 0.5 g/100 ml, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.31-7.19 (m, 4H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.74 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 25.7 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 26.3 Hz, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.68-1.56 (m, 4H), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.35-1.17 (m, 4H), 0.88 (s, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.35 (s, 3H), -0.02 (s, 3H).

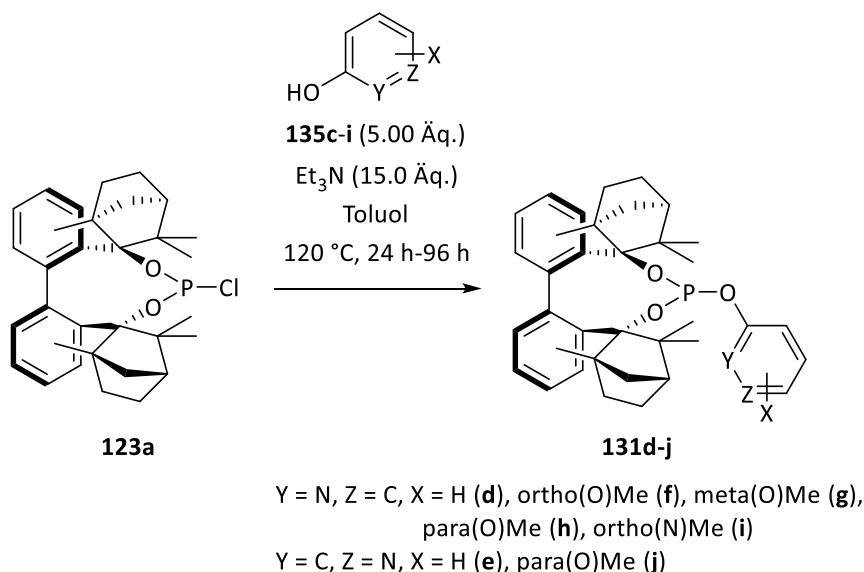
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 144.57, 144.53, 142.49, 142.25, 142.18, 139.03, 139.01, 137.08, 133.61, 128.81, 128.78, 128.47, 126.68, 125.86, 125.29, 124.07, 98.74, 98.51, 96.59, 96.44, 56.40, 56.38, 52.79, 52.76, 51.44, 51.38, 50.80, 49.03, 46.96, 46.94, 44.64, 43.96, 35.74, 35.32, 29.29, 29.27, 28.17, 24.14, 23.78, 22.94, 20.61, 20.31, 19.92, 19.46.

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 154.33 (d, *J* = 6.4 Hz).

HR-MS (ESI): [M-Cl]⁺ (C₃₂H₄₀O₂P) [u] = theo.: 487.2760435; gem.: 487.27600.

IR: ν̄ [cm⁻¹]: 2995 (w), 2937 (w), 2873 (w).

7.4.1.3. Allgemein Synthese (AS1) von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-O-pyridylphosphiten (BIFOP-O-Pyridine, 131d-j)



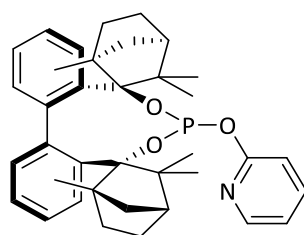
Hydroxypyridine (**135c**, **135d**) oder Hydroxymethylpyridine (**135e**, **135f**, **135g**, **135h**, **135i**) (5.00 Äq.) wurden in extra trockenem Toluol (3 ml/mmol) gelöst und Et_3N (15.0 Äq.) hinzugegeben. Nach Hinzugabe von BIFOP-Cl (**132a**) (1.00 Äq.) wurde die Reaktionslösung bei 120 °C für 24 h (für **135e**, **135f**, **135g**, **135h** und **135i**) oder 4 d (für **135c** und **135d**) gerührt. Nach Abkühlung auf 22 °C wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Toluol als Laufmittel) und nach Entfernung des überschüssigen Lösungsmittels das jeweilige Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Tabelle 21: Ansatzgröße zur Synthese der BIFOP-O-Pyridine **131d-j**.

Eintrag	Pyridin mg (mmol)	BIFOP	Aubeute mg (mmol, %)
1	2-Hydroxypyridin (135c)	BIFOP-2-O-Pyridin (131d)	534 mg (0.918 mmol,
	476 mg (5.00 mmol)		92 %)
2	3-Hydroxypyridin (135d)	BIFOP-3-O-Pyridin (131e)	221 mg (0.380 mmol,
	238 mg (2.50 mmol)		75 %)
3	2-Hydroxy-3-methylpyridin (135e)	BIFOP-3-Methyl-2-O-Pyridin (131f)	276 mg (0.464 mmol, 93 %)

4	2-Hydroxy-4-methylpyridin (135f) 273 mg (2.50 mmol)	BIFOP-4-Methyl-2-O-Pyridin (131g)	279 mg (0.469 mmol, 93 %)
5	2-Hydroxy-5-methylpyridin (135g) 273 mg (2.50 mmol)	BIFOP-5-Methyl-2-O-Pyridin (131h)	274 mg (0.460 mmol, 92 %)
6	2-Hydroxy-6-methylpyridin (135h) 273 mg (2.50 mmol)	BIFOP-6-Methyl-2-O-Pyridin (131i)	263 mg (0.442 mmol, 88 %)
7	3-Hydroxy-6-methylpyridin (135i) 273 mg (2.50 mmol)	BIFOP-6-Methyl-3-O-Pyridin (131j)	262 mg (0.440 mmol, 87 %)

7.4.1.3.1. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-2-O-pyridylphosphit (BIFOP-2-O-Pyridin, **131d**)



131d

BIFOP-2-O-Pyridin (**131d**) wurde nach **AS1** synthetisiert. Es wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Toluol) 534 mg (0.918 mmol, 92 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

M(C₃₇H₄₄O₃PN): 581.31 g/mol.

R_f (chex/EtOAc; 10:1): 0.65.

m.p.: 201 °C.

[α]_D²⁰: −3.4 ° (c = 0.5 g/100 ml, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.19-8.14 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 24.7 Hz, 4H), 7.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.78-6.71 (m, 2H), 2.45 (d,

$J = 10.1$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.26-2.16 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.61-1.53 (m, 4H), 1.51 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.37 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.31-1.20 (m, 3H), 1.05-0.91 (m, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.68 (s, 3H), 0.38 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

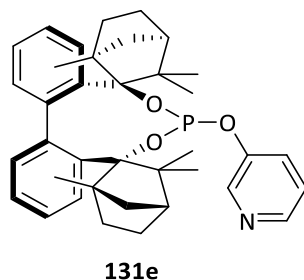
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 161.80, 161.69, 147.67, 147.66, 145.55, 145.52, 143.53, 142.24, 142.19, 140.24, 140.21, 139.25, 136.42, 133.28, 128.66, 128.64, 128.36, 125.79, 125.24, 124.76, 123.77, 117.93, 117.91, 112.55, 112.54, 96.28, 96.08, 92.65, 92.51, 56.10, 56.07, 53.38, 53.36, 51.14, 51.09, 50.56, 49.12, 47.17, 47.13, 44.83, 44.54, 35.32, 35.03, 35.01, 29.32, 29.30, 28.46, 24.22, 23.86, 22.92, 21.32, 21.01, 19.66, 19.64, 19.45.

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 124.69 (d, $J = 5.8$ Hz).

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{PNNa}$) [u] = theo.: 604.2951019;
gem.: 604.29532.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3066 (w), 3047 (w), 2974 (w), 2958 (w), 2926 (w), 2875 (w).

7.4.1.3.2. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-3-O-pyridylphosphit (BIFOP-3-O-Pyridin, **131e**)



BIFOP-3-O-Pyridin (**131e**) wurde nach **AS1** synthetisiert. Es wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Toluol) 221 mg (0.380 mmol, 75 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

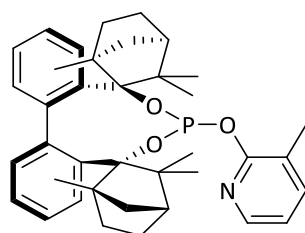
M($\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{PN}$): 581.31 g/mol.

R_f (chex/EtOAc; 10:1): 0.32.

Ausbeute: 221 mg (0.380 mmol, 75 %)

m.p.:	190 °C.
$[\alpha]_{589}^{20}$:	-1.5 ° (c = 0.5 g/100 ml, CHCl ₃).
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):	δ [ppm] 8.36 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 2.45 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 2.31 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.44 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 3H), 1.41-1.22 (m, 4H), 1.11 (td, <i>J</i> = 12.8, 5.0 Hz, 1H), 0.98 (td, <i>J</i> = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.67 (s, 3H), 0.43 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):	δ [ppm] 151.01, 150.89, 145.38, 145.36, 143.67, 143.66, 143.48, 142.34, 142.24, 141.95, 141.90, 139.86, 139.84, 136.19, 133.63, 128.56, 128.55, 128.52, 126.50, 126.38, 125.86, 125.30, 124.92, 124.06, 123.99, 123.98, 97.09, 96.89, 92.81, 92.70, 55.83, 53.65, 53.63, 50.94, 50.88, 50.33, 49.08, 47.52, 47.48, 44.88, 44.55, 36.06, 35.26, 35.23, 29.85, 29.26, 29.25, 28.52, 23.96, 23.72, 22.67, 21.67, 21.37, 19.88, 19.78.
³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃):	δ [ppm] 129.03 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz).
HR-MS (ESI):	[M+Na] ⁺ (C ₃₇ H ₄₄ O ₃ PNNa) [u] = theo.: 604.2951019; gem.: 604.29443.
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:	3001 (w), 2964 (w), 2922 (w), 2854 (w).

7.4.1.3.3. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-3-methyl-2-O-pyridylphosphit (BIFOP-3-Me-2-O-Pyridin, 131f)

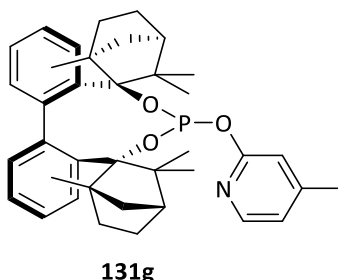


131f

BIFOP-3-Methyl-2-O-Pyridin (**131f**) wurde nach **AS1** synthetisiert. Es wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Toluol) 276 mg (0.464 mmol, 93 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

M(C₃₈H₄₆O₃PN):	595.32 g/mol.
R_f (chex/EtOAc; 10:1):	0.63.
m.p.:	169 °C.
[α]₅₈₉²⁰:	−6.9 ° (c = 0.5 g/100 ml, CHCl ₃).
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):	δ [ppm] 8.00 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 3H), 7.01 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.87-6.79 (m, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.44 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 2.31 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.63-1.53 (m, 4H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 1.33-1.23 (m, 2H), 1.21 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 1.01-0.94 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.82 (td, <i>J</i> = 12.8, 4.7 Hz, 1H), 0.69 (s, 3H), 0.39 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):	δ [ppm] 160.27, 160.17, 145.54, 144.74, 144.72, 143.57, 142.22, 140.26, 139.54, 136.44, 133.26, 128.71, 128.69, 128.38, 125.76, 125.18, 124.73, 124.73, 123.75, 121.55, 117.98, 117.97, 96.25, 96.04, 92.49, 92.34, 56.11, 53.35, 51.12, 50.54, 49.12, 47.15, 44.78, 44.46, 35.19, 35.07, 29.28, 29.27, 28.53, 24.21, 23.74, 22.98, 21.48, 21.16, 19.67, 19.66, 19.62, 16.25.
³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃):	δ [ppm] 124.71 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz).
HR-MS (ESI)	[M+Na] ⁺ (C ₃₈ H ₄₆ O ₃ PNNa) [u] = theo.: 618.3107520; gem.: 618.31124.
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹):	3001 (w), 2987 (w), 2966 (w), 2943 (w), 2927 (w), 2918 (w), 2879 (w), 2330 (w).

7.4.1.3.4. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-4-methyl-2-O-pyridylphosphit (BIFOP-4-Me-2-O-Pyridin, **131g**)



BIFOP-4-Methyl-2-O-Pyridin (**131g**) wurde nach **AS1** synthetisiert. Es wurden nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Toluol) 279 mg (0.469 mmol, 93 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

M(C₃₈H₄₆O₃PN): 595.32 g/mol.

R_f(chex/EtOAc; 10:1): 0.59.

m.p.: 224 °C.

[α]_D²⁰: -2.5 ° (c = 0.5 g/100 ml, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.01 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 4H), 7.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.78-6.71 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 2.44 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.35-2.27 (m, 4H), 2.27-2.16 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.62-1.52 (m, 4H), 1.50 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.33-1.19 (m, 3H), 1.06-0.92 (m, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.68 (s, 3H), 0.38 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

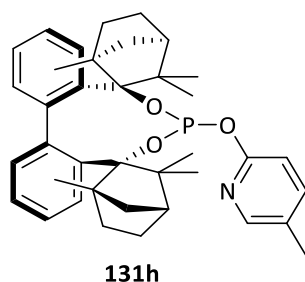
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 161.99, 161.88, 150.60, 150.60, 147.16, 147.15, 145.56, 145.54, 143.55, 142.27, 142.21, 140.30, 140.27, 136.41, 133.25, 129.17, 128.65, 128.64, 128.38, 128.36, 125.77, 125.76, 125.22, 124.73, 124.73, 123.73, 119.34, 119.33, 112.71, 112.70, 96.17, 95.97, 92.58, 92.43, 56.10, 56.07, 53.37, 53.35, 51.15, 51.09, 50.58, 49.12, 47.14, 47.10, 44.85, 44.53, 35.30, 35.03, 35.01, 29.33, 29.31, 28.47, 24.23, 23.87, 22.94, 21.32, 21.13, 21.01, 19.64, 19.63, 19.44.

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 124.61 (d, *J* = 5.9 Hz).

HR-MS (ESI) [M+Na]⁺ (C₃₈H₄₆O₃PNNa) [*u*] = theo.: 618.3107520;
gem.: 618.31121.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3057 (w), 3018 (w), 3001 (w), 2974 (w), 2964 (w), 2933 (w), 2914 (w), 2870 (w).

7.4.1.3.5. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-5-methyl-2-O-pyridylphosphit (BIFOP-5-Me-2-O-Pyridin, **131h**)



BIFOP-5-Methyl-2-O-Pyridin (**131h**) wurde nach **AS1** synthetisiert. Es wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Toluol) 274 mg (0.460 mmol, 92 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

M(C₃₈H₄₆O₃PN): 595.32 g/mol.

R_f (chex/EtOAc; 10:1): 0.63.

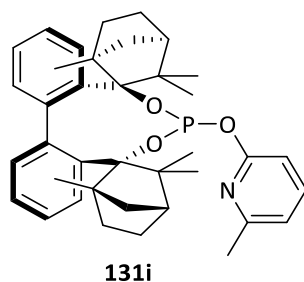
m.p.: 156 °C.

[α]_D²⁰: -11.1 ° (c = 0.5 g/100 ml, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.97 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 4H), 7.01 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.44 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.31 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.27-2.17 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.61-1.52 (m, 4H), 1.50 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.32-1.19 (m, 3H), 1.05-0.91 (m, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.68 (s, 3H), 0.38 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):	δ [ppm] 159.88, 159.76, 147.30, 147.29, 145.59, 145.56, 143.55, 142.26, 142.20, 140.30, 140.27, 140.10, 136.39, 133.25, 129.16, 128.65, 128.63, 128.36, 126.94, 126.93, 125.75, 125.21, 124.72, 124.72, 123.73, 111.89, 111.87, 96.15, 95.95, 92.54, 92.40, 56.06, 53.37, 53.35, 51.14, 51.08, 50.56, 49.11, 47.16, 47.12, 44.85, 44.54, 35.35, 35.04, 35.02, 29.32, 29.31, 28.47, 24.22, 23.86, 22.93, 21.37, 21.06, 19.66, 19.65, 19.45, 17.68.
³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃):	δ [ppm] 124.95 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz).
HR-MS (ESI):	[M+Na] ⁺ (C ₃₈ H ₄₆ O ₃ PNNa) [u] = theo.: 618.3107520; gem.: 618.31023.
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹):	3051 (w), 2991 (w), 2964 (w), 2922 (w), 2914 (w), 2877 (w).

7.4.1.3.6. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-6-methyl-2-O-pyridylphosphit (BIFOP-6-Me-2-O-Pyridin, **131i**)



BIFOP-6-Methyl-2-O-Pyridin (**131i**) wurde nach **AS1** synthetisiert. Es wurden nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Toluol) 263 mg (0.442 mmol, 88 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

M(C₃₈H₄₆O₃PN):	595.32 g/mol.
R_f (chex/EtOAc; 10:1):	0.74.
m.p.:	185 °C.
[α]₅₈₉²⁰:	+22.1 ° (c = 0.5 g/100 ml, CHCl ₃).
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):	δ [ppm] 7.66 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 4H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.79-6.72 (m, 2H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 2.44 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H),

2.36-2.22 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 5.7$ Hz, 5H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.34-1.21 (m, 3H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 0.66 (s, 3H), 0.40 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

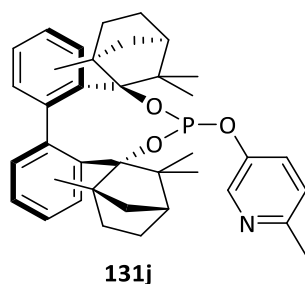
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 160.95, 160.85, 157.05, 157.03, 145.61, 145.58, 143.69, 142.28, 142.22, 140.36, 140.33, 139.18, 139.18, 136.27, 133.48, 129.17, 128.63, 128.62, 128.36, 125.65, 125.64, 125.15, 124.77, 124.76, 123.79, 117.24, 117.23, 109.28, 109.25, 96.24, 96.04, 92.43, 92.30, 56.13, 56.10, 53.52, 53.50, 51.08, 51.03, 50.49, 49.20, 47.35, 47.31, 44.92, 44.62, 35.72, 34.96, 34.94, 29.33, 29.32, 28.49, 24.16, 24.14, 23.88, 22.85, 21.18, 20.89, 19.95, 19.76, 19.75.

^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 125.46 (d, $J = 5.2$ Hz).

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{PNNa}$) [u] = theo.: 618.3107520;
gem.: 618.31105.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2997 (w), 2968 (w), 2935 (w), 2916 (w), 2866 (w).

7.4.1.3.7. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-6-methyl-3-O-pyridylphosphit (BIFOP-6-Me-3-O-Pyridin, **131j**)



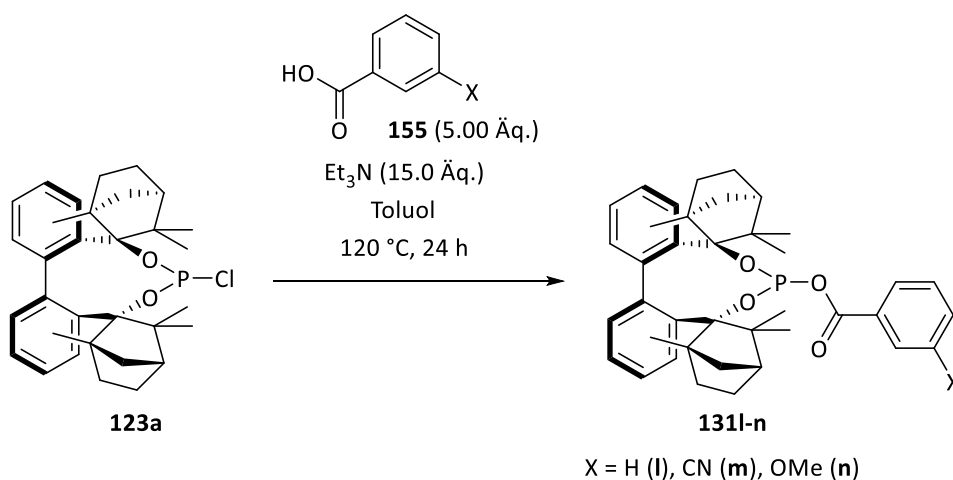
BIFOP-6-Methyl-3-O-Pyridin (**131j**) wurde nach **AS1** synthetisiert. Es wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Toluol) 262 mg (0.440 mmol, 87 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

$M(\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{PN})$: 595.32 g/mol.

$R_f(\text{chex}/\text{EtOAc}; 10:1)$: 0.35.

m.p.:	152 °C.
$[\alpha]_{589}^{20}$:	-8.9 ° (c = 0.5 g/100 ml, CHCl ₃).
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):	δ [ppm] 8.24 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 5H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 2.31 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 2.16-1.98 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 1.44 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 3H), 1.41-1.29 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 3H), 1.05 (dtd, <i>J</i> = 45.3, 12.8, 4.8 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.66 (s, 3H), 0.43 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):	δ [ppm] 152.00, 151.98, 148.83, 148.72, 145.42, 145.40, 143.52, 141.99, 141.93, 141.10, 141.00, 139.94, 139.91, 136.16, 133.60, 128.56, 128.55, 128.52, 127.04, 126.92, 125.81, 125.26, 124.88, 124.88, 124.02, 123.52, 123.52, 96.96, 96.76, 92.68, 92.57, 77.48, 77.16, 76.84, 55.84, 55.81, 53.64, 53.63, 50.93, 50.87, 50.34, 49.09, 47.52, 47.48, 44.88, 44.57, 44.57, 36.09, 36.09, 35.29, 35.26, 29.27, 29.26, 28.52, 23.96, 23.74, 23.68, 22.68, 21.70, 21.41, 19.90, 19.89, 19.79.
³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃):	δ [ppm] 129.28 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz).
HR-MS (ESI):	[M+Na] ⁺ (C ₃₈ H ₄₆ O ₃ PNNa) [u] = theo.: 618.3107520; gem.: 618.31020.
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹):	3055 (w), 2995 (w), 2964 (w), 2920 (w), 2873 (w), 2852 (w).

7.4.1.4. Allgemeine Synthese (AS2) von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-benzoatphosphiten (BIFOP-Benzoate, 140i-k)

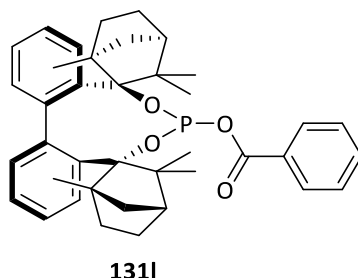


Zu einem Benzoessäure-Derivat (**155b**, **155c**, **155d**, 5.00 Äq.) Lösung in extra trockenem Toluol (3 ml/mmol) wurden Et_3N (15.0 Äq.) und BIFOP-Cl (**123a**) (1.00 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde bei 120 °C für 24 h (**155c**, **155d**) oder 48 h (**155b**) gerührt. Nach Abkühlung auf 22 °C wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Toluol als Laufmittel) und nach Entfernung des überschüssigen Lösungsmittels das jeweilige Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Tabelle 22: Ansatzgröße zur Synthese der BIFOP-O-Pyridine **131d-j**.

Eintrag	Benzoesäure mg (mmol)	BIFOP	Aubeute mg (mmol, %)
1	Benzoessäure (155b)	BIFOP-Benzoat	534 mg (0.918 mmol,
	610 mg (5.00 mmol)	(131l)	92 %)
2	3-Cyananpbenzoessäure (155c)	BIFOP-Benzoat-	263 mg (0.415 mmol,
	368 mg (2.50 mmol)	CN (131m)	83 %)
3	3-Methoxybenzoessäure (155d)	BIFOP-Benzoat-	297 mg (0.465 mmol,
	381 mg (2.50 mmol)	OMe (131n)	93 %)

7.4.1.4.1. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-benzoatphosphit (BIFOP-Benzoat, 131I)



BIFOP-Benzoat (**131I**) wurde nach **AS2** synthetisiert. Es wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Toluol) 534 mg (0.918 mmol, 92 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

M(C₃₉H₄₅O₄P): 608.31 g/mol.

R_f(chex/EtOAc; 10:1): 0.68.

m.p.: 192 °C.

[α]_D²⁰: -17.3 ° (c = 0.5 g/100 ml, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 4H), 7.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 2.43 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.33 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.64 (s, 5H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.53 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.39-1.23 (m, 4H), 1.08 (td, *J* = 12.8, 4.6 Hz, 1H), 1.03-0.95 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.38 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

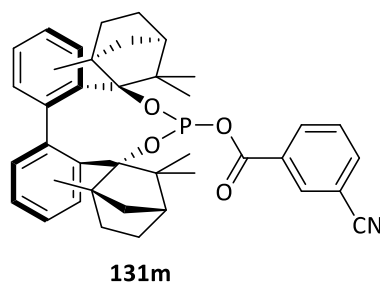
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 165.91, 165.81, 145.22, 145.19, 143.20, 142.19, 142.13, 139.59, 139.56, 136.68, 133.30, 130.70, 130.67, 130.51, 128.82, 128.80, 128.53, 128.37, 126.21, 125.46, 125.01, 124.01, 97.41, 97.20, 93.46, 93.31, 56.26, 56.24, 53.16, 53.14, 51.15, 51.10, 50.53, 48.96, 47.11, 47.07, 44.60, 44.29, 35.21, 35.07, 29.25, 29.23, 28.42, 24.30, 23.78, 22.93, 21.29, 20.97, 19.62, 19.61, 19.50.

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 122.26 (d, *J* = 5.9 Hz).

CDCl₃:

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ ($C_{39}H_{45}O_4P$) [u] = theo.: 631.2947676; gem.: 631.29464.
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3003 (w), 2978 (w), 2964 (w), 2951 (w), 2927 (w), 2885 (w), 1703 (w).

7.4.1.4.2. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-cyanobenzoatphosphit (BIFOP-Benzoat-CN, 131m)



BIFOP-Benzoat-CN (**131m**) wurde nach **AS2** synthetisiert. Es wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Toluol) 263 mg (0.415 mmol, 83 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

M($C_{40}H_{44}O_4PN$): 633.30 g/mol.
 R_f (chex/EtOAc; 10:1): 0.44.
m.p.: Nicht bestimmbar.
 $[\alpha]_{589}^{20}$: -6.0° (c = 0.5 g/100 ml, $CHCl_3$).
 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.34 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 7H), 1.53 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.41-1.25 (m, 4H), 1.10 (td, $J = 12.7, 4.6$ Hz, 1H), 0.97 (td, $J = 12.6, 4.8$ Hz, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.39 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).
 ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 164.04, 163.93, 144.99, 144.95, 143.04, 142.05, 141.99, 139.19, 139.17, 136.70, 136.33, 134.39, 133.95, 133.47, 132.16, 132.13, 129.66, 128.80, 128.78, 128.31, 126.36, 125.64, 125.16, 125.16, 124.22, 118.05, 113.17, 97.85, 97.64, 93.87, 93.72, 56.22,

56.20, 53.24, 53.22, 51.09, 51.03, 50.47, 48.93, 47.14, 47.10, 44.46, 44.22, 35.24, 35.19, 29.20, 29.18, 28.38, 24.21, 23.75, 22.82, 21.11, 20.81, 19.64, 19.63, 19.52.

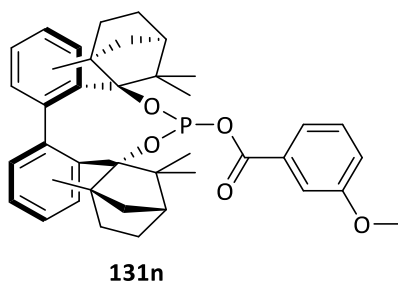
$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 122.73 (d, $J = 6.3$ Hz).

CDCl_3):

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{PNNa}$) [u] = theo.: 656.2900165;
gem.: 656.28996.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3059 (w), 2966 (w), 2933 (w), 2920 (w), 2879 (w), 2229 (w), 1705 (w).

7.4.1.4.3. Synthese von Biphenyl-2,2'-bisfenchol-methoxybenzoatphosphit (BIFOP-Benzoat-OMe, **131n**)



BIFOP-Benzoat-OMe (**131n**) wurde nach **AS2** synthetisiert. Es wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Toluol) 297 mg (0.465 mmol, 93 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

M($\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{O}_5\text{P}$): 638.32 g/mol.

R_f (chex/EtOAc; 10:1): 0.56.

m.p.: 147 °C.

$[\alpha]_{589}^{20}$: -18.5° (c = 0.5 g/100 ml, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.69-7.63 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 4H), 7.11 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.44 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.63-1.55 (m, 3H), 1.53 (d,

$J = 6.1$ Hz, 3H), 1.39-1.22 (m, 4H), 1.13-0.95 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.38 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 165.73, 165.63, 159.69, 145.23, 145.20, 143.16, 142.19, 142.12, 136.69, 133.29, 132.01, 131.98, 129.52, 128.82, 128.80, 128.37, 126.22, 125.48, 125.01, 125.00, 124.01, 123.00, 120.25, 114.49, 97.43, 97.22, 93.46, 93.31, 56.27, 56.24, 55.52, 53.14, 53.12, 51.17, 51.12, 50.53, 48.95, 47.09, 47.05, 44.63, 44.28, 35.25, 35.09, 29.23, 29.21, 28.42, 24.30, 23.76, 22.94, 21.28, 20.97, 19.58, 19.57, 19.48.

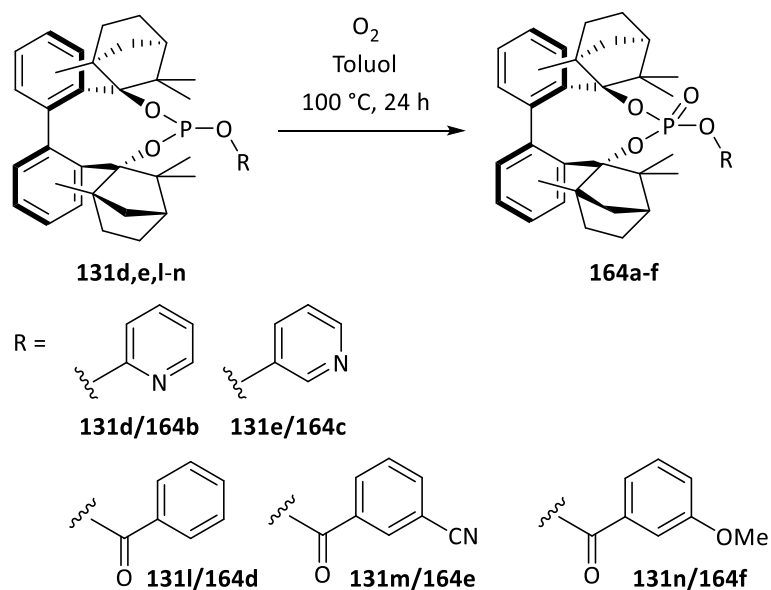
$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 122.24 (d, $J = 6.1$ Hz).

CDCl_3):

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{O}_5\text{PNa}$) [u] = theo.: 661.3053322;
gem.: 661.30643.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2962 (w), 2943 (w), 2926 (w), 2873 (w), 1703 (w).

7.4.2. Oxidationstudie



Ein ausgewählter Phosphit-Ligand (**131d**, **131e**, **131l**, **131m**, **131n**) (0.040 mmol) wurde in 0.8 ml extra trockenem Toluol gelöst und unter Sauerstoff-Atmosphäre für 24 h bei 100 °C erhitzt. Anschließend, wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Auf das Rohprodukt wurden 0.7 ml CDCl₃ gegeben und sofort ein ³¹P-NMR-Spektrum aufgenommen.

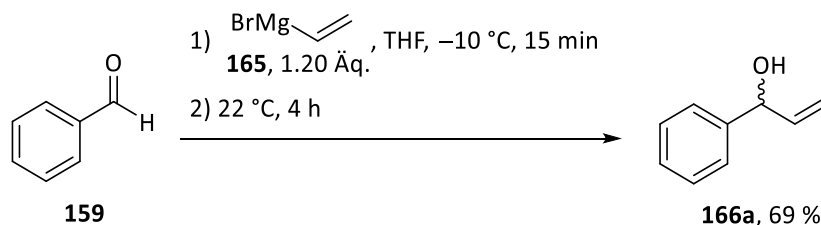
Tabelle 23: Ergebnisse der oben dargestellten Oxidations-Reaktion der Phosphit-Liganden **131d-e** und **131l-n**.

Ligand	oxidiertes Anteil
BIFOP-2-O-Pyridin (131d)	Spuren
BIFOP-3-O-Pyridin (131e)	Spuren
BIFOP-Benzoat (131l)	Spuren
BIFOP-Benzoat-CN (131m)¹⁾	100 % (zusätzlich hydrolysiert) oder 66-100 % ²⁾
BIFOP-Benzoat-OMe (131n)	0 % ³⁾

1) wurde in DMSO-d₆ aufgenommen. 2) konnte nicht reproduziert werden. 3) wurde nur einmal reproduziert.

7.4.3. Reaktandensynthesen

7.4.3.1. Synthese von 3-Hydroxy-3-phenylpropen (**166a**)



Frisch destilliertes Benzaldehyd (**159**) (2.86 ml, 28.3 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem Schlenkcolben vorgelegt und in 28.5 ml trockenem und absolutierten THF gelöst. Nach Zugabe von Vinylmagnesiumbromid (**165**) (48.6 ml, 0.7 M in THF, 34.0 mmol, 1.20 Äq.) bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$, wurde die Reaktion bei dieser Temperatur für 15 min gerührt. Nach weiteren 4 h bei $22\text{ }^\circ\text{C}$ wurde die Reaktion mittels einer gesättigten NH_4Cl -Lösung gequentscht. Die wässrige Phase wurde dreimal mittels EtOAc extrahiert. Alle vereinten organischen Phasen wurde mit einer gesättigten NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung aller überschüssigen Lösungsmittel wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (hex/EtOAc; 10:1) gereinigt. Das Produkt **166a** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 69 % (2.60 g, 19.4 mmol) erhalten.

M($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$): 134.07 g/mol.

R_f (hex/EtOAc; 10:1): 0.15.

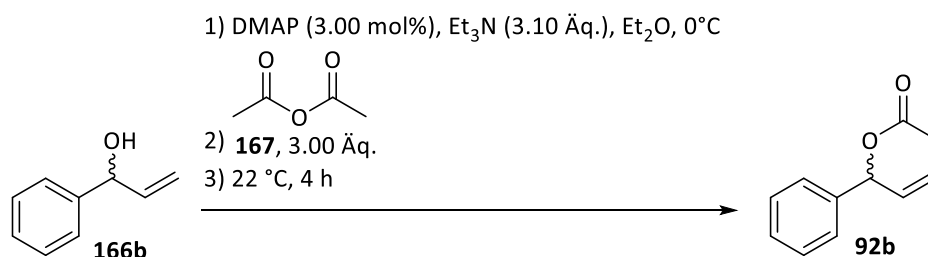
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.43-7.36 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.13-6.04 (m, 1H), 5.41-5.36 (m, 1H), 5.26-5.21 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 142.58, 140.23, 128.58, 127.77, 126.32, 115.14, 75.38.

GC-MS-HR-EI (20 eV): $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$) [u] = theo.: 134.07262; gem.: 134.0725 (12.29 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3388 (w), 3292 (w), 3278 (w), 3267 (w), 3232 (w), 3203 (w), 3086 (w), 3062 (w), 3028 (w), 2981 (w), 2868 (w).

7.4.3.2. Synthese von 1-Phenylallylacetat (**92b**)



3-Hydroxy-3-phenylpropen (**166b**) (2.50 g, 18.5 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem Schlenkkolben vorgelegt und in 39 ml trockenem und absolutierten Et₂O gelöst. Anschließend wurden DMAP (68.0 mg, 0.557 mmol, 3.00 mol%) und Et₃N (8.00 ml, 57.7 mmol, 3.10 Äq.) hinzugegeben. Nach der Zugabe von Essigsäureanhydrid (**167**) (5.30 ml, 55.8 mmol, 3.00 Äq.) bei 0 °C wurde die Reaktionslösung bei 22 °C für 4 h gerührt. Die Reaktion wurde mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung gequentscht und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung aller überschüssigen Lösungsmittel wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (chex/EtOAc; 10:1) gereinigt. Das Produkt **92b** wurde als farbloses Öl in der Ausbeute von 60 % (2.96 g, 16.8 mmol) erhalten.

M(C₁₁H₁₂O₂): 176.08 g/mol.

R_f(chex/EtOAc; 10:1): 0.44.

¹H-NMR (400 MHz, δ [ppm] 7.39-7.28 (m, 5H), 6.26 (dt, *J* = 5.9, 1.4 Hz, 1H),

CDCl₃): 6.06-5.96 (m, 1H), 5.32-5.22 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).

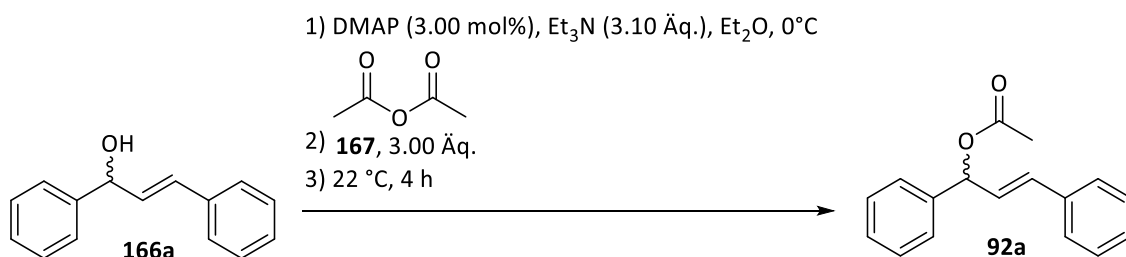
¹³C-NMR (101 MHz, δ [ppm] 170.09, 139.03, 136.42, 128.69, 128.30, 127.28, 117.04,

CDCl₃): 76.33, 21.39.

GC-MS-HR-EI (20 eV): [M]⁺ (C₁₁H₁₂O₂) [u] = theo.: 176.08318;
gem.: 176.0832 (13.94 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3088 (w), 3066 (w), 3034 (w), 1735 (s).

7.4.3.3. Synthese von (*E*)-1,3-Diphenylallylacetat (**92a**)



Zu einer Lösung aus (*E*)-1,3-Diphenylprop-2-en-ol (**166a**) (2.10 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) in 21 ml trockenem und absolutierten Et₂O wurden DMAP (37.0 mg, 0.300 mmol, 0.0300 Äq.) und Et₃N (4.30 ml, 31.0 mmol, 3.10 Äq.) gegeben. Anschließend wurde Essigsäureanhydrid (**167**) (2.80 ml, 30.0 mmol, 3.00 Äq.) bei 0 °C hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde 4 h bei 22 °C gerührt. Nachdem die Reaktion mittels NaHCO₃ gequentscht wurde, wurden die organische und die wässrige Phase voneinander getrennt. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das überschüssige Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (chex/EtOAc; 30:1) aufgereinigt. Das Produkt **92a** wurde als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 69 % (1.74 g, 6.90 mmol) erhalten.

M(C₁₇H₁₆O₂): 252.12 g/mol.

R_f(chex/EtOAc; 30:1): 0.27.

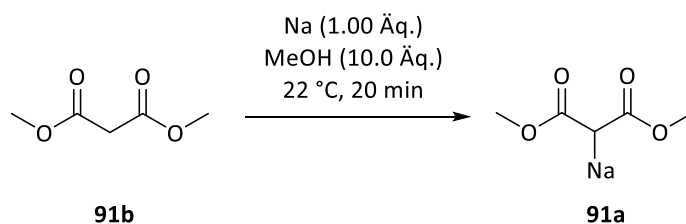
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.43-7.28 (m, 9H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 15.8, 6.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 170.17, 139.38, 136.32, 132.74, 128.77, 128.72, 128.68, 128.31, 128.20, 127.65, 127.19, 126.84, 76.29, 21.50.

GC-MS-HR-EI (20 eV): [M]⁺ (C₁₁H₁₂O₂) [u] = theo.: 252.11448;
gem.: 252.1145 (22.8 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3061 (w), 3030 (w), 1734 (s).

7.4.3.4. Synthese von Natriumdimethylmalonat (**91a**)



Natrium (0.460 g, 20.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in extra trockenem MeOH (8.10 ml, 200 mmol, 10.0 Äq.) gelöst. Die Reaktionslösung wurde für 1.5 h bei 22 °C gerührt. Nach Hinzugabe von Malonsäuredimethylester (**91b**) (2.30 ml, 20.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde für weitere 20 min bei 22 °C gerührt. Anschließend wurde das überschüssige Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und das Produkt **91a** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 94 % (2.91 g, 18.9 mmol) erhalten.

M(C₅H₇NaO₄): 154.02 g/mol.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 3.76 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.41-3.32 (m, 3H).

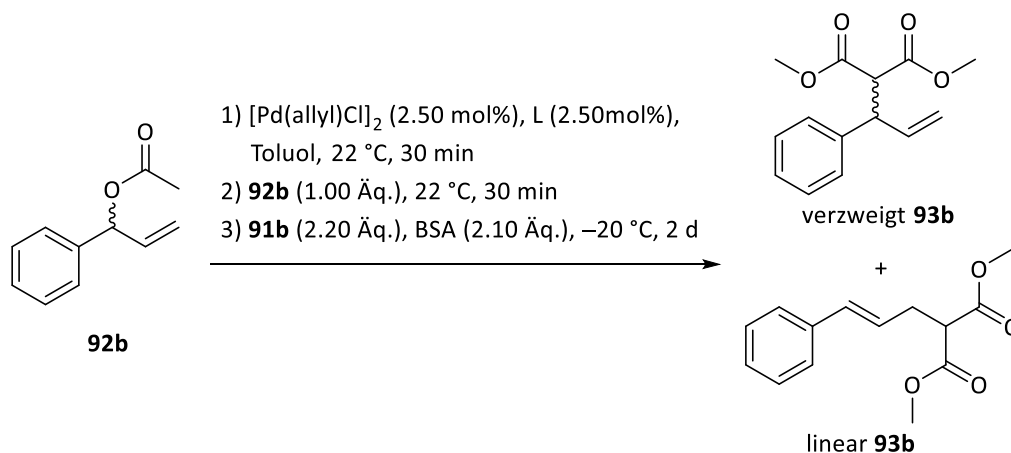
CDCl₃):

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 52.69.

CDCl₃):

7.4.4. Katalysen

7.4.4.1. Synthese von Dimethyl-2-(1-phenylallyl)malonat (**93b**)



Eine Lösung aus $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ (2.3 mg, 12.5 μmol , 2.50 mol%) und einem Phosphit-Liganden (**131d-j**, **l-n**) (12.5 μmol , 2.50 mol%) in 1 ml extra trockenem Toluol wurde für 30 min bei 22 °C gerührt. Nach Hinzugabe von 1-Phenylallylacetat (**92b**) (88.1 mg, 0.500 mmol, 1.00 Äq.) wurde für weitere 30 min bei 22 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf -20 °C gekühlt. Zur gekühlten Lösung wurden BSA (**101**) (0.26 ml, 1.05 mmol, 2.10 Äq.), Dimethylmalonat (**91b**) (0.13 ml, 1.10 mmol, 2.20 Äq.) und KOAc (Spatelspitze) hinzugegeben. Nach 2 d bei -20 °C wurde die Reaktion mittels einer gesättigten NH_4Cl -Lösung gequentscht und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend das überschüssige Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Aus dem Rohprodukt von **93** wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Analytik das linear/verzweigt-Verhältnis bestimmt, welches danach durch Säulenchromatographie (chex/EtOAc; 5:1) aufgereinigt wurde.

M($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$): 248.10 g/mol.

R_f (chex/EtOAc; 5:1): 0.35.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, LINEAR

CDCl_3): δ [ppm] 7.34-7.26 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.48 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.18-6.09 (m, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.81 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 2H).

VERZWEIGT

δ [ppm] 7.24-7.22 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 3H), 6.04-5.95 (m, 1H), 5.11 (dt, $J = 28.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 11.0, 8.2$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): LINEAR
 δ [ppm] 169.37, 137.12, 133.06, 128.63, 127.55, 126.33, 125.49, 52.70, 51.87, 32.40.

VERZWEIGT
 δ [ppm] 168.31, 167.92, 140.05, 137.90, 128.75, 128.02, 127.24, 116.73, 57.47, 52.69, 52.51, 49.84.

GC-MS-HR-EI (20 eV): $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$) [u] = theo.: 248.10431; gem.: 248.1042 (19.80 min und 18.37 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3026 (w), 3003 (w), 2953 (w), 2918 (w), 1782 (m), 1732 (s).

Tabelle 24: Ergebnisse zur Synthese von Dimethyl-2-(1-phenylallyl)malonat (verzweigt **93b**). Es sind Informationen zur Ausbeute, dem linear/verzweigt Verhältnis von **93** und dem Enantiomerenüberschuss des verzweigten **93b** nach Anwendung der Phosphit-Liganden **131d**, **f-i** zu finden.

Ligand	eingesetzte Masse des Liganden	Ausbeute	linear/verzweigt-Verhältnis	ee
PPh₃	3.3 mg	103 mg (0.420 mmol, 83 %)	89/11	rac
131d	7.2 mg	102 mg (0.460 mmol, 82 %)	90/10	50 % (S)
131f	7.4 mg	86.2 mg (0.350 mmol, 69 %)	88/12	45 % (S)
131g	7.4 mg	111 mg (0.450 mmol, 89 %)	87/13	48 % (S)
131h	7.4 mg	101 mg (0.410 mmol, 81 %)	82/18	48 % (S)

131i

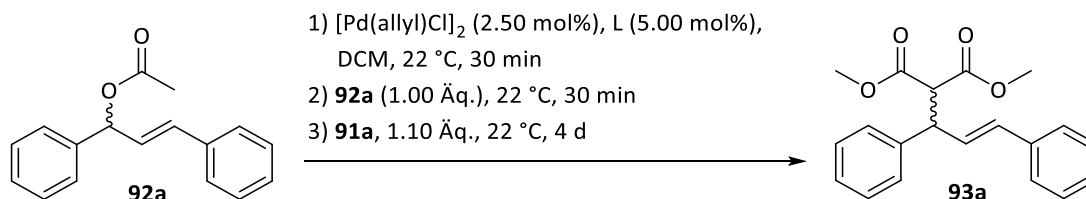
7.4 mg

109 mg (0.44 mmol,
88 %)

83/17

7 % (R)

7.4.4.2. Synthese von Dimethyl-(*E*)-2-(1,3-diphenylallyl)malonat (**93a**)



Eine Lösung aus $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ (0.6 mg, 3.50 μmol , 2.50 mol%) und einem Phosphit-Liganden (**131d-j, l-n**) (7.00 μmol , 5.00 mol%) in 1 ml extra trockenem DCM wurde für 30 min bei 22 °C gerührt. Nach Hinzugabe von (*E*)-1,3-Diphenylallylacetat (**92a**) (35.3 mg, 0.140 mmol, 1.00 Äq.) wurde für weitere 30 min bei 22 °C gerührt. Zur Reaktionslösung wurde Natriumdimethylmalonat (**91a**) (23.7 mg, 0.150 mmol, 1.10 Äq.) hinzugegeben und anschließend für 4 d bei 22 °C gerührt. Es wurde mittels einer gesättigten NH_4Cl -Lösung gequentscht und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend das überschüssige Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt von **93a** wurde mittels Säulenchromatographie (chex/EtOAc; 10:1) aufgereinigt.

M($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$): 324.14 g/mol.

R_f (chex/EtOAc; 10:1): 0.21.

(R)- $[\alpha]_{589}^{20}$:¹ +21.9 ° (c = 0.52 g/100 ml, CHCl_3).

(S)- $[\alpha]_{589}^{20}$:² -11.8 ° (c = 0.50 g/100 ml, CHCl_3).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.34-7.17 (m, 10H), 6.48 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 15.7, 8.6 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 10.8, 8.6 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 168.33, 167.91, 140.31, 136.97, 131.97, 129.26, 128.86, 128.61, 128.01, 127.71, 127.30, 126.52, 57.80, 52.76, 52.59, 49.33.

GC-MS-HR-EI (20 eV): $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$) [u] = theo.: 324.13561;
gem.: 324.1354 (23.63 min und 22.68 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3084 (w), 3059 (w), 3003 (w), 2951 (w), 2922 (w), 1755 (m),
1732 (s).

¹ Probe weist einen ee von 84 % des (*R*)-Enantiomers auf.

² Probe weist einen ee von 28 % des (*S*)-Enantiomers auf.

Tabelle 25: Ergebnisse zur Synthese von Dimethyl-(*E*)-2-(1,3-diphenylallyl)malonat (**93a**). Es sind Informationen zur Ausbeute und dem Enantiomerenüberschuss nach Anwendung der Phosphit-Liganden **131d**, **f-i** zu finden.

Ligand	eingesetzte Masse des Liganden	Ausbeute	ee
PPh₃	1.8 mg	32.7 mg (0.101 mmol, 72 %)	rac
131d	4.1 mg	33.7 mg (0.104 mmol, 74 %)	28 % (<i>S</i>)
131f	4.2 mg	27.7 mg (0.0850 mmol, 61 %)	25 % (<i>S</i>)
131g	4.2 mg	32.8 mg (0.101 mmol, 72 %)	28 % (<i>S</i>)
131h	4.2 mg	33.5 mg (0.103 mmol, 74 %)	29 % (<i>S</i>)
131i	4.2 mg	33.7 mg (0.104 mmol, 74 %)	84 % (<i>R</i>)

8. Anhang

8.1. Abkürzungsverzeichnis

ΔG^\ddagger	Freie Aktivierungsenergie
Å	Angström
acac	Acetylacetonat
AD	<i>asymmetric dihydroxylation</i> ; asymmetrische Dihydroxylierung
AG	Abgangsgruppe
AntPHOS	4-(Anthracen-9-yl)-3-(<i>tert</i> -butyl)-2,3-dihydroxybenzo[d][1,3]oxaphosphol
Äq	Äquivalent
Ar	Aryl-Rest
BIDIME	3-(<i>tert</i> -butyl)-4-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[d][1,3]oxaphosphol
BIFOL	Biphenyl-2,2'-bisfenchol
BIFOP	Biphenyl-2,2'-bisfencholphosphonit oder Biphenyl-2,2'-bisfencholphosphit
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphin)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
bite angle	Ligand-Metall-Ligand Winkel zur Klassifizierung von chelatisierenden Liganden
Bn	Benzyl-Rest
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BSA	N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid
bzw.	Beziehungsweise
chex	Cyclohexan
CHIRAPHOS	Bis(diphenylphosphino)butan
CIP	Cahn Ingold Prelog oder

contact ion pair; Kontaktionenpaar

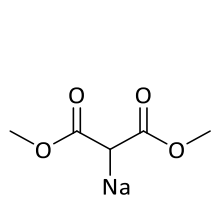
CPME	Cyclopentylmethylether
Cy	Cyclohexyl-Rest
d	<i>day</i> ; Tag
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
dba	Dibenzylidenaceton
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
(DHQ)₂PHAL	Hydrochinin-1,4-phthalazindiyl-diether
(DHQD)₂PHAL	Hydrochinidin-1,4-phthalazindiyl-diether
DIOP	O-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butan
DIPAMP	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-Bis[(2-methoxyphenyl)phenylphosphino]ethan
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> ; Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoßionization
ESI	<i>electron spray ionization</i> ; Elektronenspray Ionisierung
Et	Ethyl-Rest
et al.	<i>et alia</i> ; und andere
Et₂O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
Et₃N	Triethylamin
EWG	<i>electron withdrawing group</i> ; Elektronen ziehende Gruppe
FENOP	Fenchylphosphinit
GC	Gaschromatographie
gem.	gemessen
h	<i>hour</i> ; Stunde
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i> ; Humanes Immundefizienz-Virus
H-MOP	2-(Diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl

HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i> ; Hochleistungsflüssigkeitchromatographie
HR	<i>high resolution; hohe Auflösung</i>
hydr.	hydrolysiert
Hz	Herz
<i>i</i>Bu	<i>iso</i> -Butyl-Rest
<i>i</i>Pr	<i>iso</i> -Propyl-Rest
<i>i</i>PrOH	<i>iso</i> -Propanol
FT-IR	Furier-Infrarot
KOAc	Kaliumacetat
K_s	Säurekonstante
Lit.	Literatur
LM	Lösungsmittel
Me	Methyl-Rest
MeOH	Methanol
min	Minute
MOM	Methoxymethyl
m.p.	<i>melting point</i> ; Schmelzpunkt
MS	Massenspektrometrie
n.d.	nicht detektierbar
n.P.	neuer Peak
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilylamid
NaOtBu	Natrium- <i>tert</i> -butoxid
<i>n</i>Bu	<i>n</i> -Butyl-Rest
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
<i>n</i>hex	<i>n</i> -Hexan
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> ; Kernspinresonanz
NP	Nebenprodukt
Nu	Nucleophil
OAc	Acetat
O-BIFOL	Biphenylether-2,2'-bisfenchol
O-BIFOP	Diphenyletherbisfencholphosphonit

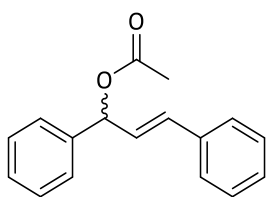
OMe-MOP	2-(Diphenylphosphino)-2'-methoxy-1,1'-binaphthyl
OTf	Triflat-Rest
Pent	Pentyl-Rest
Ph	Phenyl-Rest
PHOX	Phosphinooxazolin
pK_s	negative Logarithmus der Säurekonstante K _s und beschreibt das Säureverhalten von Säuren
ppb	<i>parts per billion</i> ; Teile pro Milliarde
ppm	<i>parts per million</i> ; Teile pro Million
Py	Pyridyl-Rest
QuinoxP	2,3-Bis(methyltertbutylphosphino)-chinoxalin
R	Rest
rac	Racemat
R_f	Retentionsfaktor
SAD	<i>Sharpless asymmetric dehydroxylation</i> ; Sharpless asymmetrische Dihydroxylierung
secBu	<i>sec</i> -Butyl-Rest
SEGPPOS	5,5'-Bis(diphenylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
SET	<i>singel electron transfer</i> ; Einelektronentransfer
SM	Startmaterial
S_N	nucleophile Substitution
SPINOL	2,2',3,3'-Tetrahydro-1,1'-spirobi[1H-inden]-7,7'-diol
SSIP	<i>solvent-seperated ion pair</i> ; Lösungsmittel getrenntes Ionenpaar
T	Temperatur
t	<i>time</i> ; Zeit
<i>t</i>-BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
<i>theo.</i>	<i>theoretisch</i>
TADDOL	α,α,α' -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
<i>t</i>Bu	<i>tert</i> -Butyl-Rest
<i>t</i>BuBr	<i>tert</i> -Butylbromid
THF	Tetrahydrofuran
THQ	Tetrahydrochinolin

THIQ	Tetrahydroisochinolin
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethyldiamin
TMS	Trimethylsilyl-Rest
Ts	Tosyl-Rest
UV	Ultraviolett
μm	Mikrometer
VSEPR	<i>valence shell electron pair replsion</i> ; Valenzschalen-Elektronenpaar-Abstoßung
WingPHOS	4,4'-Di(anthracene-9-yl)-3,3'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2',3,3'-tetrahydro-2,2'-bibenzo[d][1,3]oxaphosphol
Xant-BIFOL	9,9-Dimethylxanthen-4,6-bisfenchol
Xant-BIFOP	9,9-Dimethylxanthen-4,6-bisfencholphosphonit

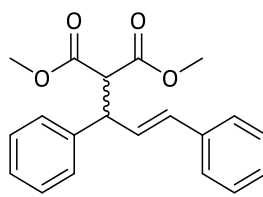
8.2. Molekülverzeichnis



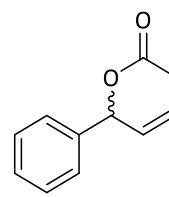
91a



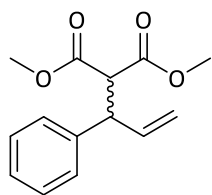
92a



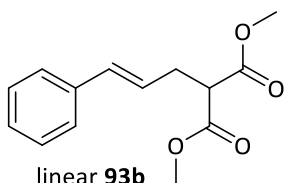
93a



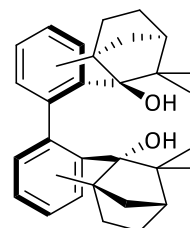
92b



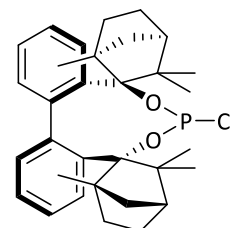
verzweigt 93b



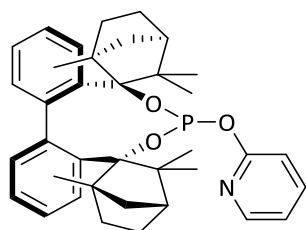
linear 93b



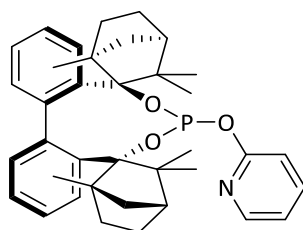
119



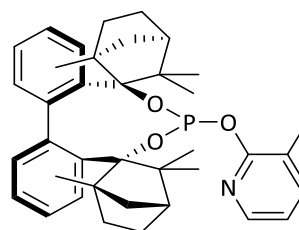
123a



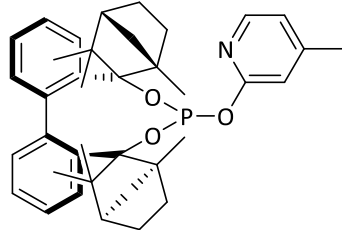
131d



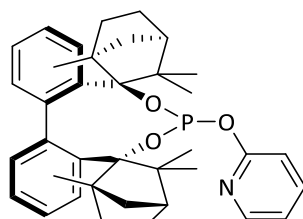
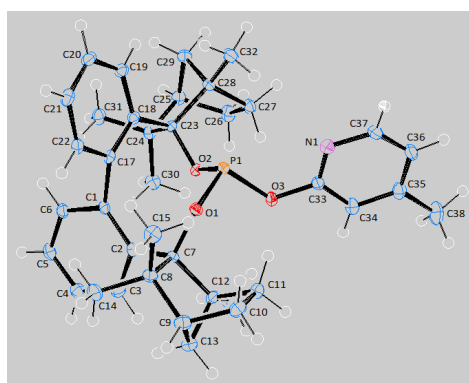
131e



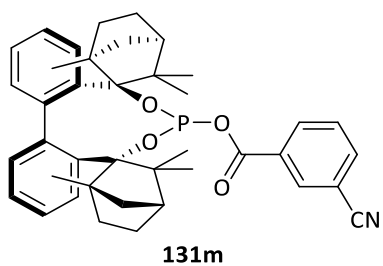
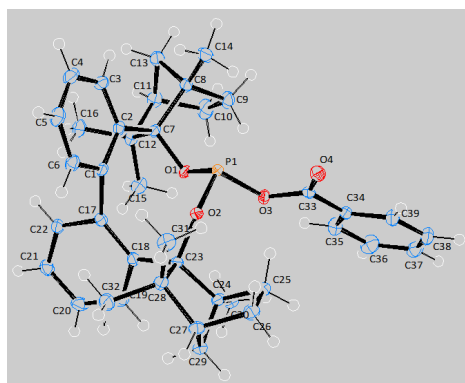
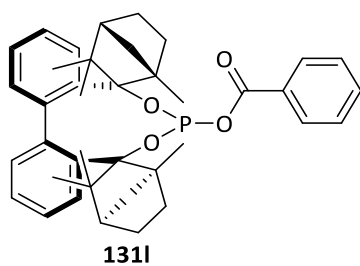
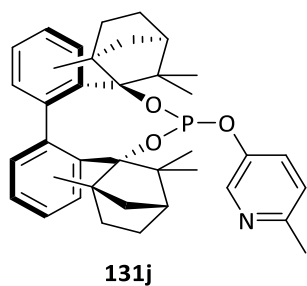
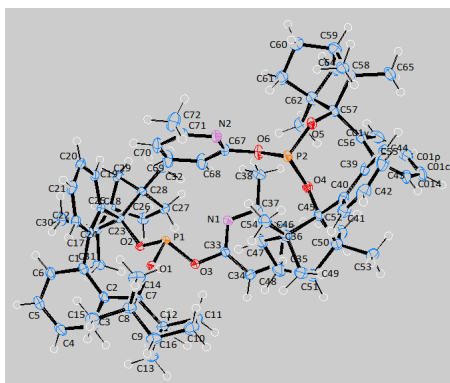
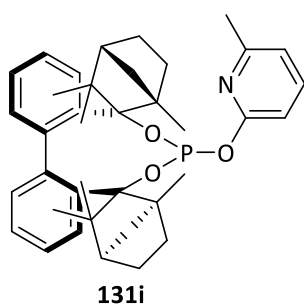
131f

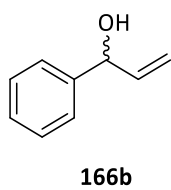
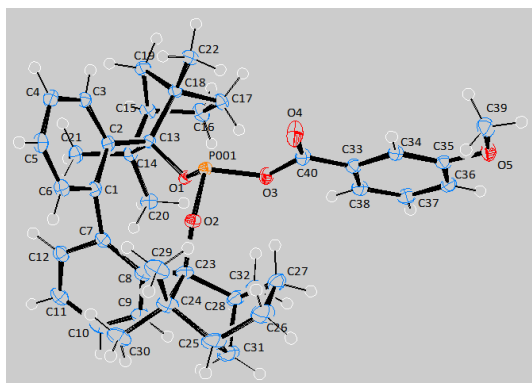
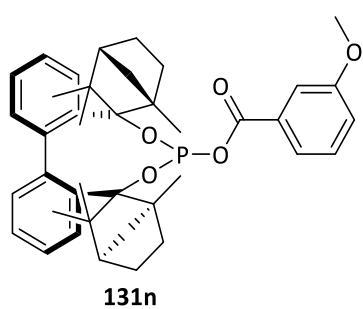


131g



131h





8.3. Kristallstrukturdaten

8.3.1. Kristallstruktur von BIFOP-4-Methyl-2-O-Pyridin (131f)

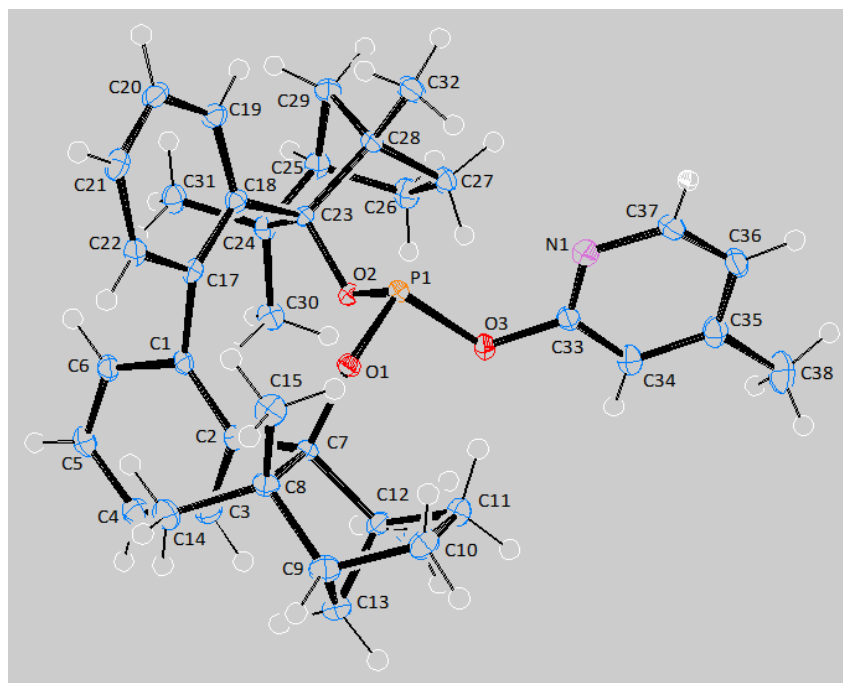


Tabelle 26: Kristallstrukturdaten und Strukturverfeinerung von BIFOP-4-Methyl-2-O-Pyridin (**131f**).

Identifikationsnummer	ndopy4_a
Summenformel	C ₃₈ H ₄₆ NO ₃ P
Strukturformel	C ₃₈ H ₄₆ NO ₃ P
Molare Masse	595.73
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	1.54178 Å
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Gitterkonstanten	a = 13.7971(9) Å α = 90° b = 14.0719(9) Å β = 90° c = 15.8752(10) Å γ = 90°
Zellvolumen	3082.2(3) Å ³
Z	4
Dichte (berechnet)	1.284 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	1.092 mm ⁻¹

F(000)	1280
Kristallgröße	0.150 x 0.100 x 0.050 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	4.198 to 72.115°
Indexgrenzen	-17<=h<=17, -17<=k<=14, -19<=l<=19
Gemessene Reflexe	85560
Unabhängige Reflexe	6066 [R(int) = 0.0706]
Vollständigkeit zu Theta = 67.679°	100.0 %
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max. / Min. Transmission	0.7536 and 0.5317
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	6066 / 0 / 395
Goodness-of-fit on F2	1.100
Finale R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0295, wR2 = 0.0771
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0303, wR2 = 0.0775
Absolute Strukturparameter	0.038(5)
Extinktionskoeffizient	n/a
Max. / Min. Restelektronendichte	0.276 and -0.386 e.Å ⁻³

8.3.2. Kristallstruktur von BIFOP-6-Methyl-2-O-Pyridin (131i)

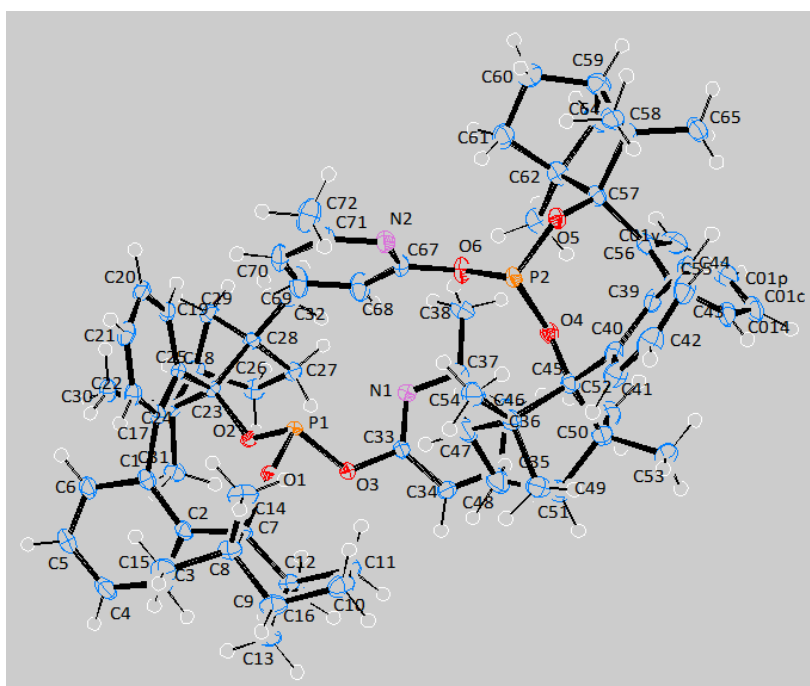


Tabelle 27: Kristallstrukturdaten und Strukturverfeinerung von BIFOP-6-Methyl-2-O-Pyridin (**131i**).

Identifikationsnummer	ndbifop_opyrme_1
Summenformel	C ₃₈ H ₄₆ NO ₃ P
Strukturformel	C ₃₈ H ₄₆ NO ₃ P
Molare Masse	595.73
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	1.54178 Å
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Gitterkonstanten	a = 12.6825(3) Å α = 90°
	b = 19.0694(5) Å β = 90°
	c = 26.1809(6) Å γ = 90°
Zellvolumen	6331.8(3) Å ³
Z	8
Dichte (berechnet)	1.250 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	1.063 mm ⁻¹
F(000)	2560
Kristallgröße	0.200 x 0.150 x 0.100 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	2.867 to 72.116°
Indexgrenzen	-15<=h<=13, -20<=k<=23, -32<=l<=32
Gemessene Reflexe	84668
Unabhängige Reflexe	12189 [R(int) = 0.1014]
Vollständigkeit zu Theta = 67.679°	98.1 %
Absorptionskorrektur	Multiscan
Max. / Min. Transmission	0.7536 and 0.6139
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	12189 / 0 / 789
Goodness-of-fit on F2	1.035
Finale R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0320, wR2 = 0.0797
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0404, wR2 = 0.0811
Absolute Strukturparameter	0.019(6)
Extinktionskoeffizient	n/a

Max. / Min. Restelektronendichte

0.200 and -0.296 e.Å⁻³

8.3.3. Kristallstruktur von BIFOP-Benzoat-OH (131k)

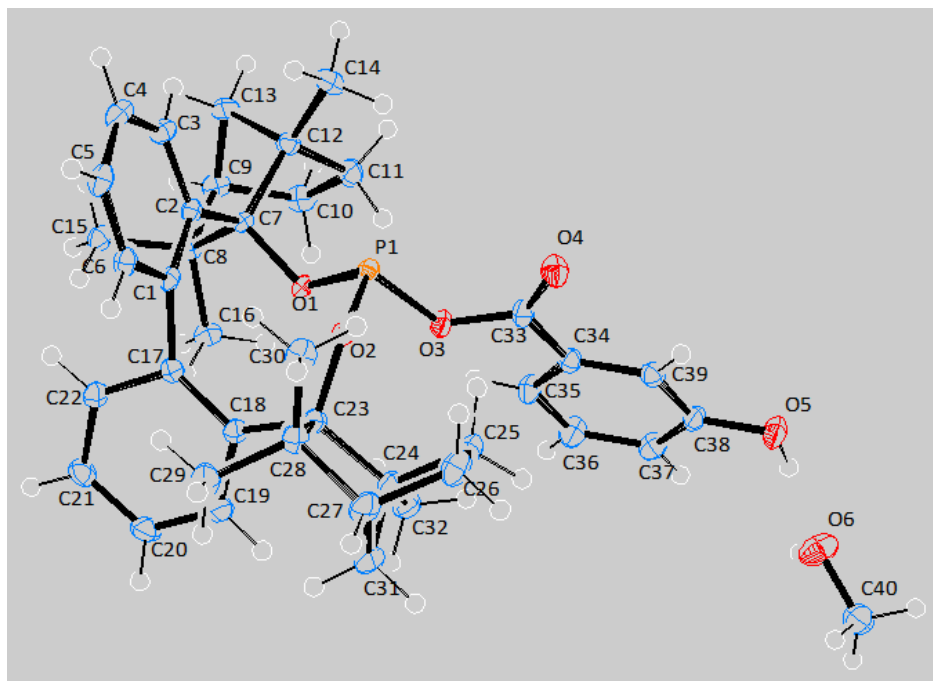


Table 28: Kristallstrukturdaten und Strukturverfeinerung von BIFOP-Benzoat-OH (131k).

Identifikationsnummer	Nd45
Summenformel	C ₄₀ H ₄₉ O ₆ P
Strukturformel	C ₃₉ H ₄₅ NO ₅ P; CH ₄ O
Molare Masse	656.76
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	1.54178 Å
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Gitterkonstanten	a = 9.2944(2) Å α = 90° b = 18.1436(5) Å β = 90° c = 20.2433(15) Å γ = 90°
Zellvolumen	3413.71(15) Å ³
Z	4
Dichte (berechnet)	1.278 Mg/m ³

Absorptionskoeffizient	1.093 mm ⁻¹
F(000)	1408
Kristallgröße	0.250 x 0.250 x 0.040 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	3.271 to 72.073°
Indexgrenzen	-11<=h<=11, -22<=k<=20, -23<=l<=24
Gemessene Reflexe	114037
Unabhängige Reflexe	6621 [R(int) = 0.0606]
Vollständigkeit zu Theta = 67.679°	98.7 %
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max. / Min. Transmission	0.7536 and 0.6116
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	6621 / 0 / 439
Goodness-of-fit on F2	1.114
Finale R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0294, wR2 = 0.0790
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0297, wR2 = 0.0792
Absolute Strukturparameter	0.029(6)
Extinktionskoeffizient	n/a
Max. / Min. Restelektronendichte	0.215 and -0.314 e.Å ⁻³

8.3.4. Kristallstruktur von BIFOP-Benzoat (131I)

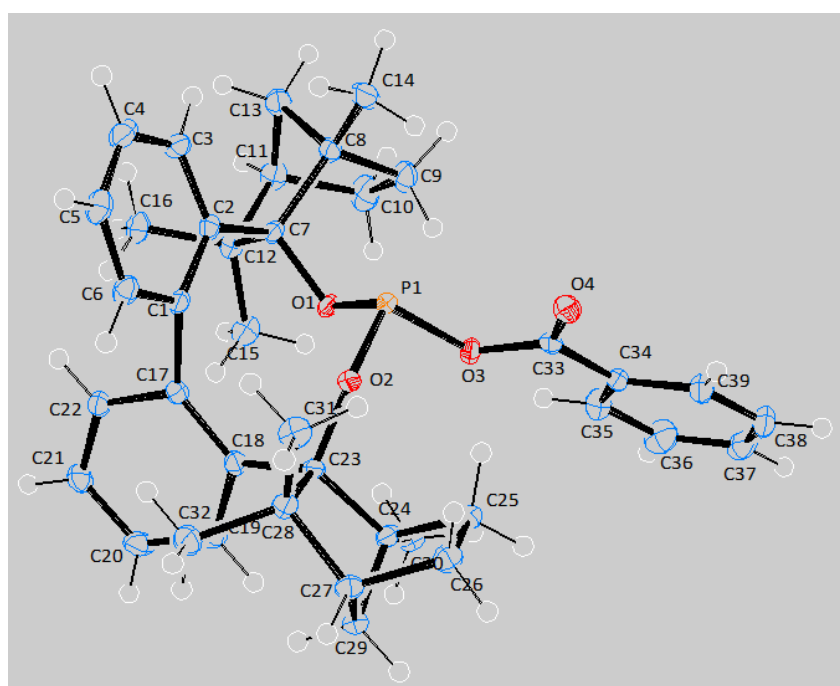


Tabelle 29: Kristallstrukturdaten und Strukturverfeinerung von BIFOP-Benzoesäure (131).

Identifikationsnummer	nd_bbh
Summenformel	C ₃₉ H ₄₅ O ₄ P
Strukturformel	C ₃₉ H ₄₅ O ₄ P
Molare Masse	608.72
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	1.54178 Å
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Gitterkonstanten	a = 10.4986(2) Å α = 90° b = 11.5303(3) Å β = 90° c = 26.0486(6) Å γ = 90°
Zellvolumen	3152.69(12) Å ³
Z	4
Dichte (berechnet)	1.282 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	1.095 mm ⁻¹
F(000)	1304
Kristallgröße	0.200 x 0.100 x 0.050 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	3.393 to 72.105°
Indexgrenzen	-12 ≤ h ≤ 10, -14 ≤ k ≤ 14, -32 ≤ l ≤ 32
Gemessene Reflexe	83983
Unabhängige Reflexe	6202 [R(int) = 0.0651]
Vollständigkeit zu Theta = 67.679°	100.0 %
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max. / Min. Transmission	0.7536 and 0.5453
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	6202 / 0 / 403
Goodness-of-fit on F²	1.042
Finale R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0264, wR2 = 0.0682
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0276, wR2 = 0.0686
Absolute Strukturparameter	0.021(4)
Extinktionskoeffizient	n/a

Max. / Min. Restelektronendichte

0.194 and -0.283 e.Å⁻³

8.3.5. Kristallstruktur von BIFOP-Benzoat-OMe (131n)

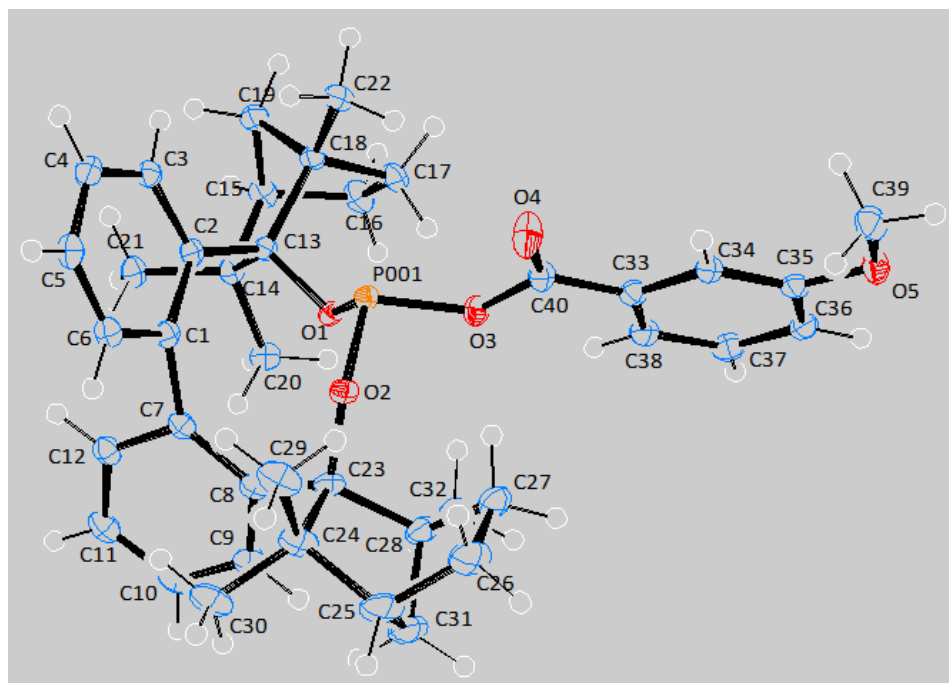


Tabelle 30: Kristallstrukturdaten und Strukturverfeinerung von BIFOP-Benzoat-OMe (131n).

Identifikationsnummer	nd_bifop_ome
Summenformel	C ₄₀ H ₄₇ O ₅ P
Strukturformel	C ₄₀ H ₄₇ O ₅ P
Molare Masse	637.74
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	1.54178 Å
Kristallsystem	Monoclin
Raumgruppe	P2 ₁
Gitterkonstanten	a = 10.3074(3) Å α = 90°
	b = 14.5681(4) Å β = 90°
	c = 11.2223(3) Å γ = 90°
Zellvolumen	1672.36(8) Å ³
Z	2
Dichte (berechnet)	1.268 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	1.080 mm ⁻¹

F(000)	684
Kristallgröße	0.250 x 0.200 x 0.070 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	3.969 to 72.293°
Indexgrenzen	-12<=h<=12, -17<=k<=17, -13<=l<=13
Gemessene Reflexe	45490
Unabhängige Reflexe	6553 [R(int) = 0.0427]
Vollständigkeit zu Theta = 67.679°	99.9 %
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max. / Min. Transmission	0.7536 and 0.6266
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	6553 / 1 / 422
Goodness-of-fit on F2	1.044
Finale R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0249, wR2 = 0.0635
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0253, wR2 = 0.0636
Absolute Strukturparameter	0.041(4)
Extinktionskoeffizient	n/a
Max. / Min. Restelektronendichte	0.177 and -0.231 e.Å ⁻³

8.3.6. Kristallstruktur von BIFOP-Benzoat-Me (1310)

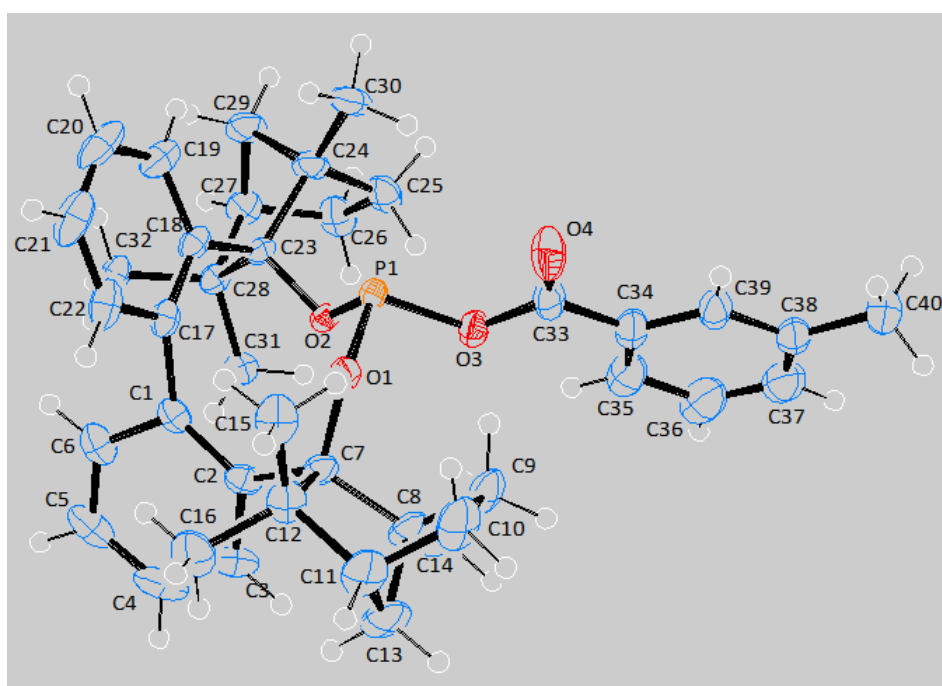


Tabelle 31: Kristallstrukturdaten und Strukturverfeinerung von BIFOP-Benzoat-Me (**131o**).

Identifikationsnummer	ndbfopme_thf
Summenformel	C ₄₀ H ₄₇ O ₄ P
Strukturformel	C ₄₀ H ₄₇ O ₄ P
Molare Masse	622.74
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	1.54178 Å
Kristallsystem	Triclin
Raumgruppe	P1
Gitterkonstanten	a = 9.2209(8) Å α = 90°
	b = 10.3219(9) Å β = 90°
	c = 11.1397(10) Å γ = 90°
Zellvolumen	834.90(13) Å ³
Z	1
Dichte (berechnet)	1.239 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	1.045 mm ⁻¹
F(000)	334
Kristallgröße	0.100 x 0.100 x 0.020 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	4.581 to 72.267°
Indexgrenzen	-11<=h<=10, -12<=k<=12, -13<=l<=13
Gemessene Reflexe	62824
Unabhängige Reflexe	6365 [R(int) = 0.0527]
Vollständigkeit zu Theta = 67.679°	100.0 %
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max. / Min. Transmission	0.7536 and 0.6563
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	6356 / 3 / 413
Goodness-of-fit on F2	1.034
Finale R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0355, wR2 = 0.0963
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0365, wR2 = 0.0966
Absolute Strukturparameter	0.060(4)
Extinktionskoeffizient	n/a

Max. / Min. Restelektronendichte

0.603 and -0.237 e.Å⁻³

8.3.7. Kristallstruktur von BIFOP-Benzoat-Me(O) (164f)

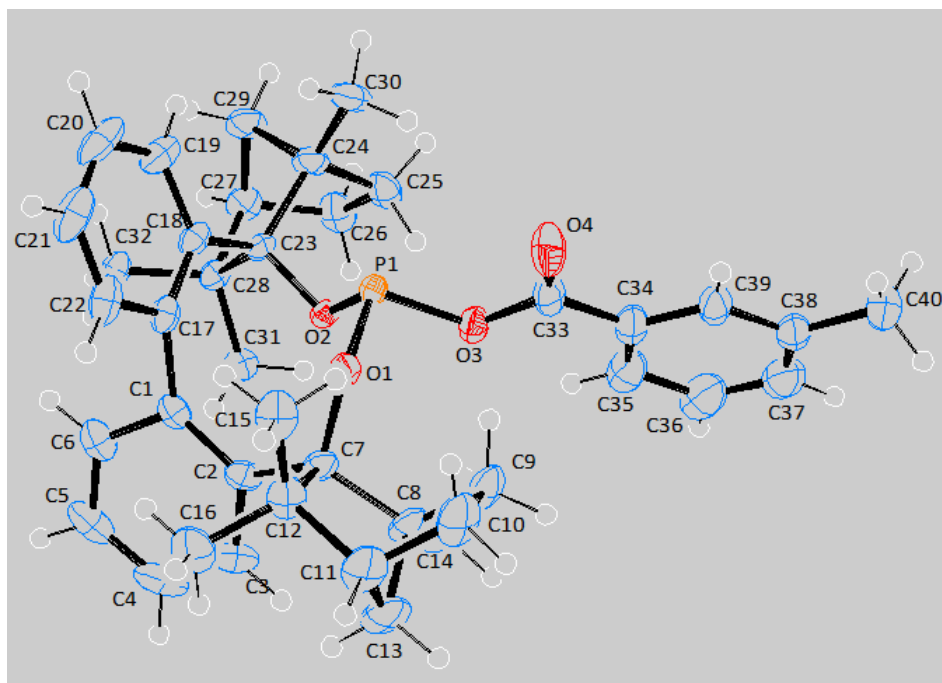


Tabelle 32: Kristallstrukturdaten und Strukturverfeinerung von BIFOP-Benzoat-Me(O) (164f).

Identifikationsnummer	ndbfopme1
Summenformel	C ₄₀ H ₄₇ O ₅ P
Strukturformel	C ₄₀ H ₄₇ O ₅ P
Molare Masse	638.74
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	1.54178 Å
Kristallsystem	Monoclin
Raumgruppe	P2 ₁
Gitterkonstanten	a = 10.5571(4) Å α = 90° b = 13.7850(4) Å β = 90° c = 11.2743(5) Å γ = 90°
Zellvolumen	1640.18(11) Å ³
Z	2
Dichte (berechnet)	1.293 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	1.101 mm ⁻¹

F(000)	684
Kristallgröße	0.150 x 0.100 x 0.010 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	3.922 to 72.269°
Indexgrenzen	-13<=h<=12, -15<=k<=17, -13<=l<=13
Gemessene Reflexe	42127
Unabhängige Reflexe	6302 [R(int) = 0.1257]
Vollständigkeit zu Theta = 67.679°	99.1 %
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalent
Max. / Min. Transmission	0.7536 and 0.5812
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	6302 / 1 / 422
Goodness-of-fit on F2	1.039
Finale R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0373, wR2 = 0.0901
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0496, wR2 = 0.0926
Absolute Strukturparameter	0.073(13)
Extinktionskoeffizient	n/a
Max. / Min. Restelektronendichte	0.286 and -0.236 e.Å ⁻³

8.4. Literaturverzeichnis

- [1] a) A. Wollrab, *Organische Chemie: Eine Einführung für Lehramt- und Nebenfachstudenten*, 3. Aufl., Springer, Dordrecht Heidelberg London New York, **2009**, Kap. 8. ; b) P. Y. Bruice, *Organic Chemistry*, 4. Aufl., Pearson, **2004**, Kap. 5; c) K. Standhartinger, *Organische Chemie: Für Ahnungslose* 1. Aufl., Hirzel, Stuttgart, **2010**, Kap. 21.-22; d) K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organic Chemistry: Structure and Function*, 6. Aufl., W. H. Freeman and Company, New York, **2009**, Kap. 5.
- [2] a) F. A. Carey, R. J. Sunberg, *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms* 5. Aufl., Springer, New York, **2007**, Kap. 2; b) E. Breitmaier, G. Jung, *Organische Chemie: Grundlagen, Verbindungsklassen, Reaktionen, Konzepte, Molekülstrukturen, Naturstoffe* 6. Aufl., Thieme, Stuttgart New York, **2009**, Kap. 18; c) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, 2. Aufl., Oxford University Press, New York, **2012**, Kap. 14; d) J. Buddrus, B. Schmidt, *Grundlagen der Organischen Chemie*, 4. Aufl., De Gruyter, Berlin New York, **2011**, Kap. 5; e) M. S. Lechner, K. Gehrke, E. H. Nordmeier, *Makromolekulare Chemie: Ein Lehrbuch für Chemiker, Physiker, Materialwissenschaftler und Verfahrenstechniker*, 4. Aufl., Birkhäuser, Basel Boston Berlin, **2010**, Kap. 4; f) L. G. Wade Jr., *Stereochemistry*, 6. Aufl., Pearson, Upper Saddle River, **2005**, Kap. 5.
- [3] a) L. Gattermann, H. Wieland, T. Wieland, W. Sucrow, *Die Praxis des organischen Chemikers*, 43. Aufl., de Gruyter, Berlin New York, **1982**; b) A. Hädener, H. Kaufmann, *Grundlagen der organischen Chemie*, 11. Aufl., Birkhäuser, Basel Boston Berlin, **2006**, Kap. 3; c) H. P. Latscha, U. Kazmaier, H. A. Klein, *Organische Chemie: Chemie-Basiswissen II*, 6. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg, **2008**, Kap. 25; d) R. Bruckner, *Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms*, 1. Aufl., Academic Press **2001**, Kap. 3; e) B. Schrader, P. Rademacher, *Kurzes Lehrbuch der Organischen Chemie*, 3. Aufl., de Gruyter, Berlin New York, **2009**, Kap. 1; f) W. Legrum, *Riechstoffe zwischen Gestank und Duft: Vorkommen, Eigenschaften und Anwendung von Riechstoffen und deren Gemischen*, 1. Aufl., Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden, **2011**, Kap. 3.
- [4] D. Hellwinkel, *Die systematische Nomenklatur der organischen Chemie: Eine Gebrauchsanweisung*, 5. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg, **2006**, Kap. 5.-6.

- [5] R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, "Rational Designing of Efficient Chiral Reducing Agents. Highly Enantioselective Reduction of Aromatic Ketones by Binaphthol-Modified Lithium Aluminum Hydride Reagents", *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709-6716.
- [6] a) S. Kousar, F. Nadeem, O. Khan, A. Shahzadi, "Chemical Synthesis of Various Limonene Derivatives – A Comprehensive Review", *IJCBS* **2017**, *11*, 102-112; b) M. Aissou, Z. Chemat-Djenni, E. Yara-Varón, A.-S. Fabiano-Tixier, F. Chemat, "Limonene as an agro-chemical building block for the synthesis and extraction of bioactive compounds", *C. R. Chim.* **2017**, *20*, 346-358.
- [7] a) J. M. Drazen, E. Israel, H. A. Boushey, V. M. Chinchilli, J. V. Fahy, J. E. Fish, S. C. Lazarus, R. F. Lemanske, R. J. Martin, S. P. Peters, C. Sorkness, S. J. Szeffler, "Comparison of regulary scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma", *N. Engl. J. Med.* **1996**, *335*, 841-847; b) C. P. Page, J. Morley, "Contrasting properties of albuterol stereoisomers", *J. Allergy Clin. Immunol.* **1999**, *104*, 31-41; c) D. W. Boulton, J. P. Fawcett, "Enantioselective Disposition of Albuterol in Humans", *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **1996**, *14*, 115-138.
- [8] a) Y. Wen, Y. Yuan, H. Chen, D. Xu, K. Lin, W. Liu, "Effect of Chitosan on the Enantioselective Bioavailability of the Herbicide Dichlorprop to *Chlorella pyrenoidosa*", *Environ. Sci. Technol.* **2010**, *44*, 4981-4987; b) C. Zipper, C. Bolliger, T. Fleischmann, M. J.-F. Suter, W. Angst, M. D. Müller, H.-P. E. Kohler, "Fate of the herbicides mecoprop, dichlorprop, and 2,4-D in aerobic and anaerobic sewage sludge as determined by laboratory batch studies and enantiomer-specific analysis", *Biodegradation* **1999**, *10*, 271-278.
- [9] J. A. Moulijn, P. W. N. M. van Leewen, R. A. van Santen, *Catalysis An Integrated Approach to Homogeneous, Heterogeneous and Industrial Catalysis*, 79. Aufl., Elsevier, **1993**, Kap. 1.
- [10] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*, 5. Aufl., Springer, New York, **2007**, Kap. 3.
- [11] P. Y. Bruice, *Organicy Chemistry*, 4. Aufl., Pearson, **2004**, Kap. 24.
- [12] a) H.-D. Belitz, W. Grosch, P. Schieberle, *Lehrbuch der Lebensmittelchemie*, 6. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg, **2007**, Kap. 2; b) J. F. Hartwig, *Organotransition Metal*

- Chemistry: From Bonding to Catalysis*, 2010th Aufl., University Science Books, Sausalito, **2010**, Kap. 14.
- [13] P. E. McGovern, in *Alcohol and Humans: A Long and Social Affair*, 1. Aufl., K. Hockings, R. Dunbar, Oxford University Press, Oxford, **2019**, Kap. 6.
- [14] E. Buchner, "Alkoholische Gärung ohne Hefezellen", *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1897**, *30*, 117-124.
- [15] a) J. W. Döbereiner, "Neu entdeckte merkwürdige Eigenschaften des Platinsuboxyds, des oxydirten Schwefel-Platins und des metallischen Platins-Staubes", *Ann. Phys.* **1823**, *74*, 269-273; b) J. W. Döbereiner, *Zur Chemie des Platins in wissenschaftlicher und technischer Beziehung*, 1. Aufl., Balzsche Buchhandlung, Stuttgart, **1836**, Kap. 11.
- [16] J. Dohmann, *Experimentelle Einführung in die Elektrochemie: Grundlagen, Konzepte, Theorie*, 1. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg, **2020**, Kap. 2.
- [17] a) Payen, Anselme, Persoz, "Ueber die Diastase und das Dextrin, und über die gewerbliche Anwendung dieser Substanzen", *Ann. Phys.* **1834**, *108*, 174-193; b) H. Sahm, G. Antranikian, K.-P. Stahmann, R. Takors, *Industrielle Mikrobiologie*, 1. Aufl., Springer Spektrum, Berlin Heidelberg, **2013**, Kap. 10; c) M. Dixon, in *The Chemistry of Life: Lectures on the History of Biochemistry*, 2. Aufl., R. Hill, M. Dixon, E. F. Gale, K. Dixon, F. G. Young, L. J. Harris, M. Teigh, S. R. Peters, J. Needham, Cambridge University Press, London New York, **1971**, Kap. 2; d) W. Kühne, "Ueber das Verhalten verschiedener organisirter und sog. ungeformter Fermente", *FEBS Lett.* **1976**, *62*, E4-E7.
- [18] a) M. Berzelius, "Scientific Intelligence", *Dubl. J. Med. Sci.* **1836**, *10*, 337-340; b) J. Wisniak, "The History of Catalysis. From the Beginning to Nobel Prizes", *Educ. quim.* **2010**, *21*, 60-69.
- [19] a) J. Van Houten, "A Century of Chemical Dynamics Traced through the Nobel Prizes", *J. Chem. Educ.* **2002**, *79*, 146-148; b) W. Fratzscher, "Wilhelm Ostwald: 100 Jahre Nobelpreis", *Chem. Ing. Tech.* **2009**, *81*, 1553-1563.
- [20] a) K. B. Sharpless, "Searching for New Reactivity (Nobel Lecture)", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032; b) K. B. Sharpless, "Auf der Suche nach neuer Reaktivität (Nobel-Vortrag)", *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126-2135.

- [21] a) W. S. Knowles, "Asymmetric Hydrogenations (Nobel Lecture) ", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007; b) W. S. Knowles, "Asymmetrische Hydrierung (Nobel-Vortrag)", *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096-2107.
- [22] R. Noyori, "Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture 2001)", *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15-32.
- [23] R. F. Heck, "Cobalt and Palladium Reagents in Organic Synthesis: The Beginning", *Synlett* **2006**, *2006*, 2855-2860.
- [24] a) E.-I. Negishi, "Magical Power of Transition Metals: Past, Present, and Future (Nobel Lecture)", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738-6764; b) E.-I. Negishi, "Die magische Kraft der Übergangsmetalle: Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft (Nobel-Aufsatz)", *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6870-6897.
- [25] a) A. Suzuki, "Cross-Coupling Reactions Of Organoboranes: An Easy Way To Construct C-C Bonds (Nobel Lecture)", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6723-6737; b) A. Suzuki, "Kreuzkupplungen von Organoboranen: ein einfacher Weg zum Aufbau von C-C Bindungen (Nobel-Aufsatz)", *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6854-6869.
- [26] a) P. Ahlberg, "Advanced information on the Nobel Prize in Chemistry 2001 Catalytic asymmetric synthesis", *RSAS* **2001**, 1-12; b) Nobel Prizes 2010: Richard F. Heck / Ei-ichi Negishi / Akira Suzuki", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8300; c) Nobelpreise 2010: Richard F. Heck / Ei-ichi Negishi / Akira Suzuki", *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8478.
- [27] F. Haber, R. Le Rossignol, **1916**, "Production of Ammonia", *1,202,995*, United States
- [28] a) J. W. Erisman, M. A. Sutton, J. Galloway, Z. Klimont, W. Winiwarter, "How a century of ammonia synthesis changed the world", *Nat. Geosci.* **2008**, *1*, 636-639; b) N. Erfani, L. Baharudin, M. Watson, "Recent advances and intensifications in Haber-Bosch ammonia synthesis process", *Chem. Eng. Process.* **2024**, *204*, 1-16.
- [29] F. Haber, "The synthesis of ammonia from its elements", *RSAS* **1920**, 326-340.
- [30] C. Bosch, "The development of the chemical high pressure method during the establishment of the new ammonia industry", *RSAS* **1932**, 197-241.
- [31] a) G. Ertl, "Reactions at Surfaces: From Atoms to Complexity (Nobel Lecture)", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3524-3535; b) G. Ertl, "Reaktionen an Oberflächen: vom Atomaren zum Komplexen (Nobel-Vortrag)", *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3578-3590.
- [32] a) F. Fischer, H. Tropsch, "Über die Synthese höherer Glieder der aliphatischen Reihe aus Kohlenoxyd", *Ber. Dtsch. Chem. Ges. (A und B)* **1923**, *56*, 2428-2443; b) F. Fischer,

- H. Tropsch, "Über die direkte Synthese von Erdöl-Kohlenwasserstoffen bei gewöhnlichem Druck. (Erste Mitteilung)", *Ber. Dtsch. Chem. Ges. (A und B)* **1926**, *59*, 830-831.
- [33] a) P. Buchenberg, T. Addanki, D. Franzmann, C. Winkler, F. Lippkau, T. Hamacher, P. Kuhn, H. Heinrichs, M. Blesl, "Global Potentials and Costs of Synfuels via Fischer-Tropsch Process", *Energies* **2023**, *16*, 1-18; b) S. Bube, S. Voß, G. Quante, M. Kaltschmitt, "Cost analysis of kerosene production from power-based syngas via the Fischer-Tropsch and methanol pathway", *Fuel* **2025**, *384*, 1-14.
- [34] a) F. Asinger, *Methanol-Chemie- und Energierohstoff: Die Mobilisation der Kohle*, 1. Aufl., Springer Berlin, Heidelberg, **1986**, Kap. 1.-2; b) M. Pier, in *Matthias Pier Ehrenbürger von Nackenheim*, 16. Aufl., W. Lang, Nackenheimer Heimatkundliche Schriftenreihe, Nackenheim am Rhein, **1982**, Kap. 36-42; c) K. Becker, "Die Geburt der Hochdruckchemie und das Leuna Werk: Ein Stück Geschichte der technischen Chemie – Teil 1", *Chem. Ing. Tech.* **2013**, *85*, 1824-1834.
- [35] a) S. Wu, R. Snajdrova, J. C. Moore, K. Baldenius, U. T. Bornscheuer, "Biocatalysis: Enzymatic Synthesis for Industrial Applications", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 88-119; b) S. Wu, R. Snajdrova, J. C. Moore, K. Baldenius, U. T. Bornscheuer, "Biokatalyse: Enzymatische Synthese für industrielle Anwendungen", *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 89-123.
- [36] O. García Mancheno, M. Waser, "Recent Developments and Trends in Asymmetric Organocatalysis", *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, 1-8.
- [37] a) A. Fanourakis, P. J. Docherty, P. Chuentragool, R. J. Phipps, "Recent Developments in Enantioselective Transition Metal Catalysis Featuring Attractive Noncovalent Interactions between Ligand and Substrate", *ACS Catal.* **2020**, *10*, 10672-10714; b) P. S. Steinlandt, L. Zhang, E. Meggers, "Metal Stereogenicity in Asymmetric Transition Metal Catalysis", *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 4764-4794; c) L. Süsse, B. M. Stoltz, "Enantioselective Formation of Quaternary Centers by Allylic Alkylation with First-Row Transition-Metal Catalysts", *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4084-4099; d) O. Pamies, J. Margalef, S. Canellas, J. James, E. Judge, P. J. Guiry, C. Moberg, J. E. Backvall, A. Pfaltz, M. A. Pericas, M. Dieguez, "Recent Advances in Enantioselective Pd-Catalyzed Allylic Substitution: From Design to Applications", *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4373-4505.

- [38] Y.-P. Xue, C.-H. Cao, Y.-G. Zheng, "Enzymatic asymmetric synthesis of chiral amino acids", *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1516-1561.
- [39] R. N. Patel, "Biocatalytic Synthesis of Chiral Alcohols and Amino Acids for Development of Pharmaceuticals", *Biomolecules* **2013**, *3*, 741-777.
- [40] a) P. I. Dalko, L. Moisan, "Enantioselective Organocatalysis", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748; b) P. I. Dalko, L. Moisan, "Asymmetrische Organokatalyse", *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840-3864; c) P. I. Dalko, L. Moisan, "In the Golden Age of Organocatalysis", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175; d) P. I. Dalko, L. Moisan, "Im Goldenen Zeitalter der Organokatalyse", *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248-5286.
- [41] a) B. List, "Asymmetric organocatalysis", *RSAS* **2021**, 69-80; b) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, "Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- [42] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, "New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- [43] I. Hargittai, "The 2021 chemistry Nobel laureates and asymmetric organocatalysis", *Struct. Chem.* **2022**, *33*, 303-305.
- [44] a) R. Noyori, "Facts are the Enemy of Truth - Reflections on Serendipitous Discovery and Unforeseen Developments in Asymmetric Catalysis", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 79-92; b) R. Noyori, "Fakten sind der Feind der Wahrheit – Betrachtungen über Zufallsentdeckungen und ungeahnte Entwicklungen der asymmetrischen Katalyse", *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 83-98.
- [45] K. Takabe, T. Katagiri, J. Tanaka, T. Fujita, S. Watanabe, K. Suga, "Addition of Dialkylamines to Myrcene: N,N-Diethylgeranylamine", *Org. Synth. Coll.* **1993 + 1989**, *8+67*, 188+144.
- [46] a) K. Tani, T. Yamagata, S. Otsuka, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, "Cationic Rhodium(I) Complex-catalyzed Asymmetric Isomerisation of Allylamines to Optically Active Enamines", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 600-601; b) M. Yamakawa, R. Noyori, "Ab Initio Molecular Orbital Study on Rhodium(I)-Catalyzed Isomerization of Allylic Amines to Enamines",

- Organometallics* **1992**, *11*, 3167-3169; c) S. Otsuka, K. Tani, "Catalytic Asymmetric Hydrogen Migration of Allylamines", *Synthesis* **1991**, 665-680.
- [47] K. Tani, T. Yamagata, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, S. Otsuka, "Highly Enantioselective Isomerization of Prochiral Allylamines Catalyzed by Chiral Diphosphine Rhodium(I) Complexes. Preparation of Optically Active Enamines", *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5208-5217.
- [48] Y. Nakatani, K. Kawashima, "A Highly Stereoselective Preparation of l-Isopulegol", *Synthesis* **1978**, 147-148.
- [49] G. P. Kamatou, I. Vermaak, A. M. Viljoen, B. M. Lawrence, "Menthol: A simple monoterpene with remarkable biological properties", *Phytochemistry* **2013**, *96*, 15-25.
- [50] D. Dylong, P. J. C. Hausoul, R. Palkovits, M. Eisenacher, "Synthesis of (-)-menthol: Industrial synthesis routes and recent development", *Flavour Frag. J.* **2022**, *37*, 195-209.
- [51] a) W. S. Knowles, "Application of Organometallic Catalysis to the Commercial Production of L-DOPA", *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 222-225; b) W. S. Knowles, in *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, 1. Aufl., H. U. Blaser, S. E., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Kap. 1.
- [52] a) P. Riederer, R. Horowski, "L-DOPA-therapy in Parkinson's disease: some personal reflections on L-DOPA therapy from Vienna and Berlin", *J. Neural. Transm.* **2023**, *130*, 1323-1335; b) S. Happe, K. Stiasny-Kolster, in *Enzyklopädie der Schlafmedizin*, 2. Aufl., H. Peter, T. Penzel, J. H. Peter, J. G. Peter, Springer, Berlin Heidelberg, **2025**, S. 835-841, 961-967; c) B. A. Stuck, A. Heidbreder, J. T. Maurer, A. A. Schlarb, M. Schredl, H.-G. Weeß, *Praxis der Schlafmedizin: Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie bei Erwachsenen und Kindern*, 4. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg, **2025**, Kap. 8.
- [53] a) Y. Ogino, H. Chen, H.-L. Kwong, K. B. Sharpless, "On the timing of hydrolysis / reoxidation in the osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation of olefins using potassium ferricyanide as the reoxidant", *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3965-3968; b) K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, C. G. A., J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, "The Osmium-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation: A New Ligand Class and a Process Improvement", *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2766-2771; c) A. Mushtaq, A. F. Zahoor, M. Bilal, S. M. Hussain, M. Irfan, R. Akhtar, A. Irfan, K. Kotwica-Mojzych, M. Mojzych, "Sharpless Asymmetric Dihydroxylation: An

- Impressive Gadget for the Synthesis of Natural Products: A Review", *Molecules* **2023**, *28*, 1-58; d) T. Katsuki, K. B. Sharpless, "The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation", *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976-5978; e) J. S. M. Wai, I. Marko, J. S. Svendsen, M. G. Finn, E. N. Jacobsen, K. B. Sharpless, "A Mechanistic Insight Leads to a Greatly Improved Osmium-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation Process", *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1123-1125; f) M. M. Heravi, T. B. Lashaki, N. Poorahmad, "Applications of Sharpless asymmetric epoxidation in total synthesis", *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 405-495.
- [54] a) Sigma-Aldrich, "Sicherheitsdatenblatt AD-Mix-alpha", **2024**; b) Sigma-Aldrich, "Sicherheitsdatenblatt AD-Mix-beta", **2024**; c) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, "Catalytic Asymmetric Dihydroxylation", *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- [55] A. Yajima, S. Urao, R. Katsuta, T. Nukada, "Concise Syntheses and Biological Activities of Ganomycin I and Fornicin A", *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 731-738.
- [56] a) K. Wang, L. Bao, N. Zhou, J. Zhang, M. Liao, Z. Zheng, Y. Wang, C. Liu, J. Wang, L. Wang, W. Wang, S. Liu, H. Liu, "Structural Modification of Natural Product Ganomycin I Leading to Discovery of a α -Glucosidase and HMG-CoA Reductase Dual Inhibitor Improving Obesity and Metabolic Dysfunction in Vivo", *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3609-3625; b) K. Winska, W. Maczka, K. Gabryelska, M. Grabarczyk, "Mushrooms of the Genus Ganoderma Used to Treat Diabetes and Insulin Resistance", *Molecules* **2019**, *24*, 1-18; c) B. Chen, J. Tian, J. Zhang, K. Wang, L. Liu, B. Yang, L. Bao, H. Liu, "Triterpenes and meroterpenes from *Ganoderma lucidum* with inhibitory activity against HMGs reductase, aldose reductase and α -glucosidase", *Fitoterapia* **2017**, *120*, 6-16; d) K. Wang, L. Bao, K. Ma, J. Zhang, B. Chen, J. Han, J. Ren, H. Luo, H. Liu, "A novel class of α -glucosidase and HMG-CoA reductase inhibitors from *Ganoderma leucocontextum* and the anti-diabetic properties of ganomycin I in KK-Ay mice", *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *127*, 1035-1046.
- [57] P. T. Tran, N. T. Dat, N. H. Dang, P. Van Cuong, S. Lee, C. Hwangbo, C. Van Minh, J.-H. Lee, "Ganomycin I from *Ganoderma lucidum* attenuates RANKL-mediated osteoclastogenesis by inhibiting MAPKs and NFATc1", *Phytomedicine* **2019**, *55*, 1-8.
- [58] a) B. M. Trost, T. R. Verhoeven, "Allylic Substitutions with Retention of Stereochemistry", *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3215-3216; b) B. M. Trost, T. R.

- Verhoeven, "New Synthetic Reactions. Catalytic vs. Stoichiometric Allylic Alkylation. Stereocontrolled Approach to Steroid Side Chain", *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 630-632.
- [59] B. M. Trost, P. E. Strege, "Asymmetric Induction in Catalytic Allylic Alkylation", *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649-1651.
- [60] a) K. S. Egorova, V. P. Ananikov, "Which Metals are Green for Catalysis? Comparison of the Toxicities of Ni, Cu, Fe, Pd, Pt, Rh, and Au Salts", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12150-12162; b) K. S. Egorova, V. P. Ananikov, "Welche Katalysatormetalle sind harmlos, welche giftig? Vergleich der Toxizitäten von Ni-, Cu-, Fe-, Pd-, Pt-, Rh- und Au-Salzen", *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 12334-12347.
- [61] a) K. Muniz, "High-Oxidation-State Palladium Catalysis: New Reactivity for Organic Synthesis", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9412-9423; b) K. Muniz, "Katalyse mit Palladium in hoher Oxidationsstufe: neue Reaktivität für die organische Synthese", *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9576-9588; c) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, "Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489; d) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, "Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen in der Totalsynthese", *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516-4563; e) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspective for the 21st Century*, 1. Aufl., John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, **2004**, Kap. 1.-10; f) P. Espinet, A. M. Echavarren, "The Mechanisms of the Stille Reaction", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734; g) S. Z. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison, "Recent advances in homogeneous nickel catalysis", *Nature* **2014**, *509*, 299-309; h) J. B. Dicciani, T. Diao, "Mechanisms of Nickel-Catalyzed CrossCoupling Reactions", *Trends Chem.* **2019**, *1*, 830-844.
- [62] J. D. Bell, J. A. Murphy, "Recent advances in visible light-activated radical coupling reactions triggered by (i) ruthenium, (ii) iridium and (iii) organic photoredox agents", *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 9540-9685.
- [63] a) T. Naota, H. Takaya, S.-I. Murahashi, "Ruthenium-Catalyzed Reactions for Organic Synthesis", *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599-2266; b) T. Koike, M. Akita, in *Ruthenium in Catalysis*, 1. Aufl., C. Bruneau, P. H. Dixneuf, Springer Cham, Heidelberg New York Dordrecht London, **2014**, S. 371-396.
- [64] a) R. X. Liang, Y. X. Jia, "Aromatic pi-Components for Enantioselective Heck Reactions and Heck/Anion-Capture Domino Sequences", *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 734-745;

- b) L. Z. Zhang, P. C. Zhang, Q. Wang, M. Zhou, J. Zhang, "Enantioselective Heck/Tsuji-Trost reaction of flexible vinylic halides with 1,3-dienes", *Nat. Commun.* **2025**, *16*, 1-7;
- c) S. Wu, M. Li, J. Lu, C. Yang, Y. Huang, A. Lin, "Enantioselective Synthesis of Hydrindanes via Palladium-Catalyzed Asymmetric Desymmetrization of Cyclohexadiene Derivatives", *Org. Lett.* **2025**, *27*, 1422-1427.
- [65] a) S. Q. Qiu, Y. Chen, X. J. Peng, S. J. He, J. K. Cheng, Y. B. Wang, S. H. Xiang, J. Song, P. Yu, J. Zhang, B. Tan, "Asymmetric Construction of an Aryl-Alkene Axis by Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling Reaction", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202211211; b) S. Q. Qiu, Y. Chen, X. J. Peng, S. J. He, J. K. Cheng, Y. B. Wang, S. H. Xiang, J. Song, P. Yu, J. Zhang, B. Tan, "Asymmetric Construction of an Aryl-Alkene Axis by Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling Reaction", *Angew. Chem.* **2022**, *134*, e202211211; c) L. Wu, C. Ge, M. Wang, Z. Shi, "Phosphorus(III)-Compatible Asymmetric Suzuki-Miyaura Cross-Coupling (P-ASMC) Reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, *147*, 20657-20666.
- [66] a) K. Xie, B. R. Kong, C. Q. Wang, Z. C. Chen, W. Du, Y. C. Chen, "Palladium(0)-Catalyzed Asymmetric Cross Inverse-Electron-Demand Diels-Alder Reaction between Distinct Electron-Deficient Dienes", *Org. Lett.* **2025**, *27*, 7058-7063; b) X.-X. Yang, X.-L. Zhao, Q. Ouyang, W. Du, Y.-C. Chen, "Palladium-catalysed diastereodivergent inverse-electron-demand oxa-Diels-Alder reactions of in situ formed cyclopentadienones via ligand-control", *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 1364-1369.
- [67] a) H. Xu, H.-X. Yu, A.-J. Wen, F.-Y. Ling, F. Ye, L. Li, F. Y. Kwong, L.-W. Xu, "General ppm-level Pd-catalysed asymmetric diarylalkyne hydrosilylation to access structurally diverse Si-stereogenic vinylsilanes", *Org. Chem. Front.* **2025**, *12*, 106-114; b) Y. F. Wang, Y. H. He, Y. Su, Y. Ji, R. Li, "Asymmetric Hydrosilylation of beta-Silyl Styrenes Catalyzed by a Chiral Palladium Complex", *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 2831-2844.
- [68] a) B.-X. Liu, X.-T. Qin, S.-C. Li, L. Zhu, Q. Ouyang, W. Du, Y.-C. Chen, "Palladium-catalysed asymmetric regioselective hydroamination of dienoates", *Org. Chem. Front.* **2025**, *12*, 3998-4005; b) A. Hu, M. Ogasawara, T. Sakamoto, A. Okada, K. Nakajima, T. Takahashi, W. Lin, "Palladium-Catalyzed Intermolecular Asymmetric Hydroamination with 4,4'-Disubstituted BINAP and SEGPHOS", *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2051-2056.

- [69] Z. Wang, S. Guo, Z. Shen, R. Wei, R. Jiang, G. Liu, Q. Zhou, K. Du, W. Tang, "Enantioselective palladium-catalyzed α -arylation of primary alkylamines", *Chem. Catal.* **2025**, *5*, 1-11.
- [70] a) J. Huang, C. Pei, H. Yang, B. Wu, W. Tang, "Enantioselective Palladium-Catalyzed α -Arylation of Acyclic Esters", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2025**, *64*, e202505458; b) J. Huang, C. Pei, H. Yang, B. Wu, W. Tang, "Enantioselective Palladium-Catalyzed α -Arylation of Acyclic Esters", *Angew. Chem.* **2025**, *137*, e202505458; c) D. A. Culkin, "Palladium-Catalyzed α -Arylation of Carbonyl Compounds and Nitriles", *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234-245.
- [71] a) A. W. Weston, W. B. Brownell, "Antispasmodics. Derivatives of 3-Phenyl-2-benzofuranone", *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 653-656; b) H. G. Holck, K. K. Kimura, T. E. Kimura, "Comparison of analgetic activity of 67 arylalkamines with that of morphine and meperidine by the mouse hot plate method", *J. Am. Pharm. Assoc.* **1950**, 354-359.
- [72] a) H. P. Latscha, M. Mutz, *Chemie der Elemente: Chemie-Basiswissen IV*, 1. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg **2011**, S. 241-254; b) M. C. Biagini, M. Ferrari, M. Lanfranchi, L. Marchio, M. A. Pellinghelli, "Chirality in mononuclear square planar complexes", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1575-1580; c) E. Giorgi, F. Binacchi, M. Mannelli, D. Cirri, A. Cesari, M. Boldrini, C. Marotta, C. Ghelarducci, D. Corvaglia, F. Bellina, T. Gamberi, A. Pratesi, C. Gabbiani, "Trans-Pd(II) complexes: A different approach for the development of promising anticancer drugs", *Inorg. Chim. Acta* **2025**, *581*, 1-10.
- [73] a) R. Alfasser, C. Janiak, T. M. Klapötke, H.-J. Meyer, *Moderne Anorganische Chemie*, 3. Aufl., de Gruyter, Berlin New York, **2007**, Kap. 3; b) G. E. Coates, M. L. H. Green, P. Powell, K. Wade, *Principles of Organometallic Chemistry*, 2. Aufl., Methuen & Co Ltd, London, **1971**, Kap. 5.
- [74] a) C. E. Mortimer, U. Müller, *Chemie*, 10. Aufl., Thieme, Stuttgart New York, **2010**, Kap. 30; b) U. Müller, *Anorganische Strukturchemie*, 6. Aufl., Vieweg + Teubner, Wiesbaden, **2008**, Kap. 13.
- [75] F. McMurry, R. C. Fay, *Chemistry*, 4. Aufl., Pearson, **2003**, Kap. 20.
- [76] a) M. T. Reetz, "Combinatorial Transition-Metal Catalysis: Mixing Monodentate Ligands to Control Enantio-, Diastereo-, and Regioselectivity", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2556-2588; b) M. T. Reetz, "Kombinatorische Übergangsmetallkatalyse: Mischungen

- einzähliger Liganden zur Kontrolle der Enantio-, Diastereo- und Regioselektivität", *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2592-2626.
- [77] a) Y. Zhang, C. Peng, X. Li, X. Liu, L. Ding, G. Zhong, J. Zhang, "N,N- and N,O-Bidentate-Chelation-Assisted Alkenyl C–H Functionalization", *Molecules* **2025**, *30*, 1-28; b) V. Gómez, M. Corbella, "Versatility in the Coordination Modes of n-Chlorobenzoato Ligands: Synthesis, Structure and Magnetic Properties of Three Types of Polynuclear MnII Compounds", *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 4471-4482; c) K. I. Hadjiivanov, "Identification of Neutral and Charged NxOySurface Species by IR Spectroscopy", *Catal. Rev.* **2000**, *42*, 71-144.
- [78] a) P. Braunstein, F. Naud, "Hemilability of Hybrid Ligands and the Coordination Chemistry of Oxazoline-Based Systems", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 680-699; b) P. Braunstein, F. Naud, "Hemilabilität von Hybridliganden und die Koordinationschemie von Oxazolinliganden", *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 702-722.
- [79] a) P. A. Ulmann, C. A. Mirkin, A. G. DiPasquale, L. M. Liable-Sands, A. L. Rheingold, "Reversible Ligand Pairing and Sorting Processes- Leading to Heteroligated Palladium(II) Complexes with Hemilabile Ligands", *Organometallics* **2009**, *28*, 1068-1074; b) R. Lindner, B. van den Bosch, M. Lutz, J. N. H. Reek, J. I. van der Vlugt, "Tunable Hemilabile Ligands for Adaptive Transition Metal Complexes", *Organometallics* **2011**, *30*, 499-510.
- [80] a) J. F. Teichert, B. L. Feringa, "Phosphoramidites: Privileged Ligands in Asymmetric Catalysis", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486-2528; b) J. F. Teichert, B. L. Feringa, "Phosphoramidite: privilegierte Liganden in der asymmetrischen Katalyse", *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2538-2582.
- [81] H. Fernández-Pérez, P. Etayo, A. Panossian, A. Vidal-Ferran, "Phosphine-Phosphinite and Phosphine-Phosphite Ligands: Preparation and Applications in Asymmetric Catalysis", *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2119-2176.
- [82] P. W. van Leeuwen, P. C. Kamer, C. Claver, O. Pamies, M. Dieguez, "Phosphite-containing ligands for asymmetric catalysis", *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2077-2118.
- [83] R. Hulst, N. K. de Vries, B. L. Feringa, "alpha-Phenylethylamine based chiral phospholidines; new agents for the determination of the enantiomeric excess of chiral alcohols, amines and thiols by means of ³¹P NMR", *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, *5*, 699-708.

- [84] a) Y. Yang, B. Zhu, L. Zhu, Y. Jiang, C. L. Guo, J. Gu, Q. Ouyang, W. Du, Y. C. Chen, "Combining palladium and ammonium halide catalysts for Morita-Baylis-Hillman carbonates of methyl vinyl ketone: from 1,4-carbodipoles to ion pairs", *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 11399-11405; b) R.-J. Yan, Y. Hu, L. Zhu, J. Zhang, Q. Wang, J.-Y. Huang, Z.-C. Chen, Q. Ouyang, W. Du, Y.-C. Chen, "Pd(0)-Catalyzed Enantioselective and Regiodivergent Annulations of 1-Heterodienes and Racemic Allenes", *ACS Catal.* **2024**, *14*, 12824-12832.
- [85] a) A. Roblin, N. Casaretto, A. Archambeau, "Diastereo- and Enantioselective Palladium-Catalyzed Cycloadditions of 5-Vinyloxazolidine-2,4-diones with Electrophilic Imines", *Org. Lett.* **2023**, *25*, 6453-6458; b) H. W. Zhao, N. N. Feng, J. M. Guo, J. Du, W. Q. Ding, L. R. Wang, X. Q. Song, "Diastereoselective and Enantioselective Synthesis of Barbiturate-Fused Spirotetrahydroquinolines via Chiral Palladium(0)/Ligand Complex Catalyzed [4 + 2] Cycloaddition of Vinyl Benzoxazinones with Barbiturate-Based Olefins", *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9291-9299.
- [86] a) H.-R. Tong, S. Zheng, X. Li, Z. Deng, H. Wang, G. He, Q. Peng, G. Chen, "Pd(0)-Catalyzed Bidentate Auxiliary Directed Enantioselective Benzylic C-H Arylation of 3-Arylpropanamides Using the BINOL Phosphoramidite Ligand", *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11502-11512; b) L. Liu, A. A. Zhang, R. J. Zhao, F. Li, T. J. Meng, N. Ishida, M. Murakami, W. X. Zhao, "Asymmetric synthesis of planar chiral ferrocenes by enantioselective intramolecular C-H arylation of N-(2-haloaryl)ferrocenecarboxamides", *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5336-5338.
- [87] a) R. Imbos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, "Monodentate phosphoramidites; versatile ligands in catalytic asymmetric intramolecular Heck reactions", *Dalton. Trans.* **2003**, 2017-2023; b) W.-E. Gan, J. Cao, L.-W. Xu, "Palladium-catalyzed enantioselective domino ring-opening/Hiyama coupling of cyclobutanones: development and application to the synthesis of (+)-herbertene-1,14-diol", *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 5798-5801.
- [88] a) X.-C. Qiao, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou, "From allylic alcohols to chiral tertiary homoallylic alcohol: palladium-catalyzed asymmetric allylation of isatins", *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1254-1261; b) X.-C. Qiao, S.-F. Zhu, W.-Q. Chen, Q.-L. Zhou, "Palladium-catalyzed asymmetric umpolung allylation of imines with allylic alcohols", *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1216-1220; c) S.-F. Zhu, Y. Yang, L.-X. Wang, B. Liu, Q.-L. Zhou, "Synthesis and Application of Chiral Spiro Phospholane Ligand in

- Pd-Catalyzed Asymmetric Allylation of Aldehydes with Allylic Alcohols", *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2333-2335.
- [89] Y. Uozumi, A. Tanahashi, S.-Y. Lee, T. Hasahi, "Synthesis of Optically Active 2-(Diarylphosphino)-1,1'-binaphthyls Efficient Chiral Monodentate Phosphine Ligands", *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1945-1948.
- [90] a) S. Y. Cho, M. Shibasaki, "The asymmetric synthesis of cyclopentane derivatives by palladium-catalyzed coupling of prochiral alkylboron compounds", *Tetrahedron* **1998**, *9*, 3751-3754; b) J. T. Fleming, C. Wills, P. G. Waddell, R. W. Harrington, L. J. Higham, "A comparison of MOP-phosphonite ligands and their applications in Rh(I)- and Pd(II)-catalysed asymmetric transformations", *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 15660-15670; c) H. Brath, M. Mešková, M. Putala, "Suzuki Cross-Coupling at the Chiral Groove of 1,1'-Binaphthyl: Stereoconservation versus Deracemization Pathway", *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 3315-3318.
- [91] a) D. Seebach, M. Hayakawa, J.-i. Sakaki, W. B. Schweizer, "Derivatives of alpha, alpha, alpha', alpha'-Tetraaryl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (TADDOL) Containing Nitrogen, Sulfur, and Phosphorus Atoms. New Ligands and Auxiliaries for Enantioselective Reactions.", *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1711-1724; b) J.-i. Sakaki, W. B. Schweizer, D. Seebach, "193. Catalytic Enantioselective Hydrosilylation of Aromatic Ketones Using Rhodium Complexes of TADDOL-Derived Cyclic Phosphonites and Phosphites", *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2654-2665.
- [92] a) S. Zhao, J. Liu, X. Xu, X. Chen, T. Kato, Z. Wang, Y. Liu, K. Maruoka, "Enantioselective Synthesis of P-Chiral Phosphine Oxides Bearing an All-Carbon Quaternary Stereogenic Center via Palladium-Catalyzed Domino Heck–Suzuki Reaction", *ACS Catal.* **2024**, *14*, 14762-14768; b) H. Zhou, Y. Xue, X. Zhou, H. Yao, A. Lin, "Palladium-Catalyzed Asymmetric Desymmetrization for the Simultaneous Construction of Chiral Phosphorus and Quaternary Carbon Stereocenters", *Org. Lett.* **2024**, *26*, 5934-5939; c) A. Kondo, H. Takano, H. Shinokubo, "Catalytic construction of stereogenic boron center on BODIPY via enantioselective Suzuki–Miyaura coupling", *Chem. Lett.* **2025**, *54*.
- [93] a) B. A. Hopkins, Z. J. Garlets, J. P. Wolfe, "Development of Enantioselective Palladium-Catalyzed Alkene Carboalkoxylation Reactions for the Synthesis of Tetrahydrofurans", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13390-13392; b) B. A. Hopkins, Z. J. Garlets, J. P. Wolfe, "Development of Enantioselective Palladium-Catalyzed Alkene

- Carboalkoxylation Reactions for the Synthesis of Tetrahydrofurans", *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 13588-13590.
- [94] T. Imamoto, "P-Stereogenic Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis", *Chem. Rev.* **2024**, *124*, 8657-8739.
- [95] a) W. Tang, S. Keshipeddy, Y. Zhang, X. Wei, J. Savoie, N. D. Patel, N. K. Yee, C. H. Senanayake, "Efficient Monophosphorus Ligands for Palladium-Catalyzed Miyaura Borylation", *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1366-1369; b) G. Xu, M. Li, S. Wang, W. Tang, "Efficient synthesis of P-chiral biaryl phosphonates by stereoselective intramolecular cyclization", *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1342-1345.
- [96] a) N. Hu, K. Li, Z. Wang, W. Tang, "Synthesis of Chiral 1,4-Benzodioxanes and Chromans by Enantioselective Palladium-Catalyzed Alkene Aryloxyarylation Reactions", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5044-5048; b) N. Hu, K. Li, Z. Wang, W. Tang, "Synthesis of Chiral 1,4-Benzodioxanes and Chromans by Enantioselective Palladium-Catalyzed Alkene Aryloxyarylation Reactions", *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 5128-5132.
- [97] a) Z. Cao, K. Du, J. Liu, W. Tang, "Synthesis of triptoquinone H and its C-5 epimer via efficient asymmetric dearomative cyclization", *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1782-1786; b) K. Du, H. Yang, P. Guo, L. Feng, G. Xu, Q. Zhou, L. W. Chung, W. Tang, "Efficient syntheses of (-)-crinine and (-)-aspidospermidine, and the formal synthesis of (-)-minfiensine by enantioselective intramolecular dearomative cyclization", *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6247-6256.
- [98] a) D. Gao, L. Jiao, "Construction of Indoline/Indolenine Ring Systems by a Palladium-Catalyzed Intramolecular Dearomative Heck Reaction and the Subsequent Azasemipinacol Rearrangement", *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 5727-5743; b) H. Hu, T. Yu, S. Cheng, J. Li, C. Gan, S. Luo, Q. Zhu, "Palladium-catalyzed tandem Heck/carbonylation/aminocarbonylation en route to chiral heterocyclic α -ketoamides", *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 939-945.
- [99] a) M. Zhang, P. S. Lee, C. Allais, R. A. Singer, J. P. Morken, "Desymmetrization of Vicinal Bis(boronic) Esters by Enantioselective Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 8308-8313; b) Y. Yang, C. Wu, J. Xing, X. Dou, "Developing Biarylhemiboronic Esters for Biaryl Atropisomer Synthesis via Dynamic Kinetic Atroposelective Suzuki-Miyaura Cross-Coupling", *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 6283-6293.

- [100] S. Y. Liang, T. Y. Zhang, Z. C. Chen, W. Du, Y. C. Chen, "Functional-Group-Directed Regiodivergent (3 + 2) Annulations of Electronically Distinct 1,3-Dienes and 2-Formyl Arylboronic Acids", *Org. Lett.* **2024**, *26*, 1483-1488.
- [101] a) A. E. Martell, in *Werner Centennial*, 62. Aufl., G. B. Kaufmann, American Chemical Society, **1967**, Kap. 19; b) G. Chauhan, K. K. Pant, K. D. P. Nigam, "Chelation technology: a promising green approach for resource management and waste minimization", *Environ. Sci.: Processes Impacts* **2015**, *17*, 12-40; c) G. Schwarzenbach, "291. Der Chelateffekt", *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 2344-2359; d) L. Sagresti, L. Benedetti, K. M. Merz Jr., G. Brancato, "Simulating Metal Complex Formation and Ligand Exchange: Unraveling the Interplay between Entropy, Kinetics, and Mechanisms on the Chelate Effect", *J. Chem. Theory Comput.* **2025**, *21*, 8950-8962.
- [102] a) R. J. van Haaren, C. J. M. Drujven, G. P. F. van Strijdonck, H. Oevering, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, "Bite angle effect of bidentate P–N ligands in palladium catalysed allylic alkylation", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 1549-1554; b) P. W. N. M. Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, "Ligand Bite Angle Effects in Metal-catalyzed C–C Bond Formation", *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741-2769.
- [103] T. P. Dang, H. B. Kagan, "The Asymmetric Synthesis of Hydratropic Acid and Amino-acids by Homogeneous Catalytic Hydrogenation", *J. Chem. Soc. D* **1971**, 481.
- [104] a) N. S. Caminiti, M. B. Goodstein, I. N. M. Leibler, B. S. Holtzman, Z. B. Jia, M. L. Martini, N. C. Nelson, R. C. Bunt, "Reversible nucleophilic addition can lower the observed enantioselectivity in palladium-catalyzed allylic amination reactions with a variety of chiral ligands", *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5445-5448; b) I. N. Leibler, M. B. Goodstein, C. A. Easton, A. D. Gemme, B. S. Holtzman, N. S. Caminiti, M. L. Martini, Z. B. Jia, S. A. Hetzel, G. M. Mendolia, S. B. Nodder, N. C. Nelson, J. A. Fox, E. T. Roberts, M. S. Costanza-Robinson, R. C. Bunt, "Reversibility and Enantioselectivity of Palladium-Catalyzed Allylic Aminations: Ligand, Base-Additive, and Solvent Effects", *J. Org. Chem.* **2025**, *90*, 7031-7042.
- [105] a) P. Pongrácz, A. A. Seni, L. T. Mika, L. Kollár, "Palladium-catalysed enantioselective hydroaryloxyacylation of styrenes by 4-substituted phenols", *Mol. Catal.* **2017**, *438*, 15-18; b) A. Abu Seni, L. Kollár, P. Pongrácz, "Palladium-catalysed intramolecular asymmetric cyclohydroaryloxyacylation of 2-allylphenol derivatives. Synthesis of chiral lactones via cycloacylation", *Mol. Catal.* **2020**, *482*, 1-6.

- [106] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, "Asymmetric Hydrogenation with a Complex of Rhodium and a Chiral Bisphosphine", *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567-2568.
- [107] M. D. Fryzuk, B. Bosnich, "Asymmetric Synthesis. Production of Optically Active Amino Acids by Catalytic Hydrogenation", *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262-6267.
- [108] a) P. Ramírez-López, A. Ros, B. Estepa, R. Fernández, B. Fiser, E. Gómez-Bengoa, J. M. Lassaletta, "A Dynamic Kinetic C–P Cross–Coupling for the Asymmetric Synthesis of Axially Chiral P,N Ligands", *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3955-3964; b) K. Akiyama, K. Wakabayashi, K. Mikami, "Enantioselective Heck-Type Reaction Catalyzed by tropo-Pd(II) Complex with Chiraphos Ligand", *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1569-1575.
- [109] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, "Synthesis of 2,2/-Bis(diphenylphosphino)-1,1/-binaphthyl (BINAP), an Atropisomeric Chiral Bis(triaryl) phosphine, and Its Use in the Rhodium(I)-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of α -(Acylamino)acrylic Acids", *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934.
- [110] a) Q. Chen, C. Liu, F. Guo, L. Li, "A palladium-catalyzed arylation of N-acyl-N,O-acetals with arylboronic reagents: synthesis of diarylmethylamines protected by easily removable acyl group", *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5337-5340; b) A. Burke, C. Marques, S. Lawrence, "Pd-Catalyzed One-Pot Borylation/Intramolecular Asymmetric Arylation on α -Ketiminoamides: Innovative Approach to Chiral 3-Amino-2-oxindoles", *Synlett* **2018**, *29*, 497-502.
- [111] a) J. J. Suo, J. Du, Q. R. Liu, D. Chen, C. H. Ding, Q. Peng, X. L. Hou, "Highly Diastereo- and Enantioselective Palladium-Catalyzed [3 + 2] Cycloaddition of Vinyl Epoxides and α,β -Unsaturated Ketones", *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6658-6661; b) C. Xia, D.-C. Wang, G.-R. Qu, H.-M. Guo, "Palladium-catalyzed enantioselective [5 + 4] annulation of ortho-quinone methides and vinyl ethylene carbonates", *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1474-1480; c) B. M. Trost, Z. Zuo, "Regiodivergent Synthesis of Spirocyclic Compounds through Pd-Catalyzed Regio- and Enantioselective [3+2] Spiroannulation", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5806-5810; d) B. M. Trost, Z. Zuo, "Regiodivergent Synthesis of Spirocyclic Compounds through Pd-Catalyzed Regio- and Enantioselective [3+2] Spiroannulation", *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 5870-5874; e) M. Li, Y. Liu, Y. J. Zhang, "Route to Chiral Tetrahydrofuran Acetals via Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic

- Cycloaddition of Vinyl Epoxides with beta-Keto Enol Ethers", *Org. Lett.* **2022**, *24*, 6716-6721.
- [112] a) Z. L. Liu, J. L. Yan, K. Chen, H. Y. Xiang, H. Yang, "Enantioselective 1,2-Carboamination of 1,3-Dienes with N-Hydroxyphthalimide (NHP) Esters Enabled by a Photoinduced Pd Catalysis", *Org. Lett.* **2024**, *26*, 8762-8767; b) H. Xie, H. Chen, U. Dutta, Y. Lan, B. Breit, "Photochemical Asymmetric Palladium-Catalyzed Allylation Reaction: Expedient Entry to Chiral 1,2-Amino Alcohols and 1,2-Diamines", *ACS Catal.* **2024**, *14*, 13352-13361.
- [113] T. Saito, T. Yokozawa, T. Ishizaki, T. Moroi, N. Sayo, T. Miura, H. Kumobayashi, "New Chiral Diphosphine Ligands Designed to have a Narrow Dihedral Angle in the Biaryl Backbone", *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 264-267.
- [114] a) Y. Imada, M. Nishida, T. Naota, "Sequential asymmetric homoallylation of primary amines with a palladium catalyst", *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4915-4917; b) Q. Li, C. Fu, S. Ma, "Catalytic Asymmetric Allenylation of Malonates with the Generation of Central Chirality", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 11783-11786; c) Q. Li, C. Fu, S. Ma, "Catalytic Asymmetric Allenylation of Malonates with the Generation of Central Chirality", *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11953-11956; d) C. You, M. Shi, X. Mi, S. Luo, "Asymmetric alpha-allylic allenylation of beta-ketocarboxyls and aldehydes by synergistic Pd/chiral primary amine catalysis", *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 1-7.
- [115] a) X. Zhang, C. Zhang, B. Jiang, Y. Gao, X. Xu, Z. Miao, "Ligand-Controlled Palladium-Catalyzed Asymmetric [4+3] and [2+3] Annulation Reactions of Spirovinylcyclopropyl Oxindoles with o-Quinone Methides", *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3097-3101; b) X. Zhang, Y. Gao, Z. Miao, "Palladium-Catalyzed Asymmetric [4+3] Cycloadditions of Indene-2-carbaldehydes with 4-Vinylbenzoxazinones Toward Polycyclic 5H-Benzo[b]azepines", *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 381-387; c) K. Zhang, P. You, S. Zuo, Y. Tao, F.-e. Chen, "Asymmetric palladium-catalyzed decarboxylative [3 + 2] cycloaddition: straightforward construction of chiral spiro-heterocyclic scaffolds", *Org. Chem. Front.* **2024**, *11*, 1479-1483.
- [116] a) Z.-P. Chen, S.-B. Hu, J. Zhou, Y.-G. Zhou, "Synthesis of Chiral Trifluoromethyl-Substituted Hydrazines via Pd-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation and Reductive Amination", *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6086-6089; b) M.-W. Chen, Z. Deng, Q. Yang, J. Huang, Y. Peng, "Enantioselective synthesis of trifluoromethylated dihydroquinoxalinones via

- palladium-catalyzed hydrogenation", *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 746-750; c) Z. Wang, C. Yang, J. Chen, F. Yang, R. Khan, Y. Yang, X. Qiao, Z. Su, B. Fan, "Asymmetric Transfer Hydrogenation of Trifluoromethylated Imines to Chiral α -Trifluoromethylated Amines With Alcohol as The Hydrogen Source", *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1530-1535.
- [117] T. Imamoto, K. Sugita, K. Yoshida, "An Air Stable P-chiral Phosphine Ligand for Highly Enantioselective Transition-Metal-Catalyzed Reactions", *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11934-11935.
- [118] a) L. Prieto, V. Rodriguez, J. L. Vicario, E. Reyes, V. Hornillos, "Enantioselective transannular reactions by palladium-catalysed conjugate addition of aryl boronic acids", *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 6514-6517; b) H. Sun, C. L. Yu, Y. Q. Zheng, P. F. Shu, Z. Dong, Y. C. Xia, W. B. Liu, "Pd-catalyzed enantioselective access to hydrocarbazolones containing contiguous quaternary and tertiary stereocenters", *Chem. Sci.* **2025**, *16*, 6425-6433.
- [119] a) S. Hayouni, C. Michon, D. Morvan, V. Bellière-Baca, F. Agbossou-Niedercorn, "Homogeneous palladium-catalyzed enantioselective hydrogenation of 5-methylenhydantoin for the synthesis of L-Valine", *J. Organomet. Chem.* **2020**, *929*, 1-5; b) J. Chen, F. Li, F. Wang, Y. Hu, Z. Zhang, M. Zhao, W. Zhang, "Pd(OAc)₂-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of α -Iminoesters", *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9060-9065; c) J. Chen, Z. Zhang, B. Li, F. Li, Y. Wang, M. Zhao, I. D. Gridnev, T. Imamoto, W. Zhang, "Pd(OAc)₂-catalyzed asymmetric hydrogenation of sterically hindered N-tosylimines", *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1-10.
- [120] a) Y. P. He, H. Wu, Q. Wang, J. Zhu, "Palladium-Catalyzed Enantioselective Cacchi Reaction: Asymmetric Synthesis of Axially Chiral 2,3-Disubstituted Indoles", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2105-2109; b) Y. P. He, H. Wu, Q. Wang, J. Zhu, "Palladium-Catalyzed Enantioselective Cacchi Reaction: Asymmetric Synthesis of Axially Chiral 2,3-Disubstituted Indoles", *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 2121-2125; c) M. Zhu, Q. Zhang, W. Zi, "Diastereodivergent Synthesis of beta-Amino Alcohols by Dual-Metal-Catalyzed Coupling of Alkoxyallenes with Aldimine Esters", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 6545-6552; d) M. Zhu, Q. Zhang, W. Zi, "Diastereodivergent Synthesis of beta-Amino Alcohols by Dual-Metal-Catalyzed Coupling of Alkoxyallenes with Aldimine Esters", *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 6619-6626.

- [121] a) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, "Asymmetric Ligands for Transition-Metal-Catalyzed Reactions: 2-Diphenylphosphinobenzoyl Derivatives of C₂-Symmetric Diols and Diamines", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 228-230; b) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, "Asymmetrische Liganden für Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen: 2-Diphenylphosphino-benzoylderivate C₂-symmetrischer Diole und Diamine", *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 194-196.
- [122] a) B. M. Trost, B. Breit, S. Peukert, J. Zambrano, J. W. Ziller, "A New Platform for Designing Ligands for Asymmetric Induction in Allylic Alkylations", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2386-2388; b) B. M. Trost, B. Breit, S. Peukert, J. Zambrano, J. W. Ziller, "Ein neues Konzept für das Design von chiralen Liganden für die asymmetrische Alkylierung von Allylverbindungen", *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2577-2579.
- [123] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, C. Bingel, "A Modular Approach for Ligand Design for Asymmetric Allylic Alkylations via Enantioselective Palladium-Catalyzed Ionizations", *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327-9343.
- [124] a) B. M. Trost, A. C. Krueger, R. C. Bunt, J. Zambrano, "On the Question of Asymmetric Induction with Acyclic Allylic Substrates. An Asymmetric Synthesis of (+)-Polyoxamic Acid", *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6520-6521; b) B. M. Trost, G. M. Schroeder, J. Kristensen, "Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation of α -Aryl Ketones", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3492-3495; c) B. M. Trost, G. M. Schroeder, J. Kristensen, "Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation of α -Aryl Ketones", *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3642-3645.
- [125] B. M. Trost, B. Breit, M. G. Organ, "On the Nature of the Asymmetric Induction in a Palladium Catalyzed Allylic Alkylation", *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5817-5820.
- [126] B. M. Trost, R. C. Bunt, R. C. Lemoine, T. L. Calkins, "Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation of Diene Monoepoxides: A Practical Asymmetric Synthesis of Vinylglycinol, Vigabatrin, and Ethambutol", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5968-5976.
- [127] a) B. M. Trost, D. J. Michaelis, J. Charpentier, J. Xu, "Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation of Carboxylic Acid Derivatives: N-Acyloxazolinones as Ester Enolate Equivalents", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 204-208; b) B. M. Trost, D. J. Michaelis, J. Charpentier, J. Xu, "Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation of Carboxylic Acid Derivatives: N-Acyloxazolinones as Ester Enolate Equivalents", *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 208-212.

- [128] B. M. Trost, S. R. Pulley, "Asymmetric Total Synthesis of (+)-Pancratistatin", *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10143-10144.
- [129] a) B. M. Trost, O. Dirat, J. J. Dudash, E. J. Hembre, "An Asymmetric Synthesis of C-2-epi-Hygromycin A", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*; b) B. M. Trost, O. Dirat, J. J. Dudash, E. J. Hembre, "An Asymmetric Synthesis of C-2-epi-Hygromycin A", *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3770-3372; c) F. Horeischi, C. Guttroff, B. Plietker, "The enantioselective total synthesis of (+)-clusianone", *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2259-2261.
- [130] M. Sofiadis, D. Xu, A. J. Rodriguez, B. Nissl, S. Clementson, N. N. Petersen, P. S. Baran, "Convergent Total Synthesis of (-)-Cycloamine", *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 21760-21765.
- [131] a) G. C. Lloyd-Jones, A. Pfaltz, "Chiral Phosphanodihydrooxazoles in Asymmetric Catalysis: Tungsten-Catalyzed Allylic Substitution", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 462-464; b) G. C. Lloyd-Jones, A. Pfaltz, "Chrale Phosphanodihydrooxazole in der asymmetrischen Katalyse: Wolfram-katalysierte allylische Substitution", *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 534-536.
- [132] J. Sprinz, G. Helmchen, "Phosphinoaryl- and Phosphinoallyloxazolines as New Chiral Ligands for Enantioselective Catalysis: Very High Enantioselectivity in Palladium Catalyzed Allylic Substitutions", *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769-1772.
- [133] G. J. Dawson, J. M. J. Williams, S. J. Coote, "Palladium Catalysed Allylic Substitution Reactions of Prochiral and Racemic Allyl Acetates", *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 461-462.
- [134] A. C. Humphries, A. Pfaltz, in *Stimulation Concepts in Chemistry*, 36. Aufl., V. F., J. F. Stoddart, M. Shibasaki, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, Kap. 7.
- [135] A. Pfaltz, W. J. Drury III, "Design of chiral ligands for asymmetric catalysis: From C2-symmetric P,P- and N,N-ligands to sterically and electronically nonsymmetrical P,N-ligands", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5723-5726.
- [136] a) J. Padevet, M. G. Schrems, R. Scheil, A. Pfaltz, "NeoPHOX – a structurally tunable ligand system for asymmetric catalysis", *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1185-1195; b) R. A. Craig II, B. M. Stoltz, "Synthesis and exploration of electronically modified (R)-5,5-dimethyl-(p-CF₃)₃-i-PrPHOX in palladium-catalyzed enantio- and diastereoselective allylic alkylation: a practical alternative to (R)-(p-CF₃)₃-t-BuPHOX", *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4670-4673.

- [137] F. Tian, D. Yao, Y. J. Zhang, W. Zhang, "Phosphine-oxazoline ligands with an axial-unfixed biphenyl backbone: the effects of the substituent at oxazoline ring and P phenyl ring on Pd-catalyzed asymmetric allylic alkylation", *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9609-9615.
- [138] M. P. Carroll, P. J. Guiry, J. M. Brown, "Meta-analysis in asymmetric catalysis. Influence of chelate geometry on the roles of PN chelating ligands", *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4591-4601.
- [139] M. Biosca, D. Tarr, O. Pamies, M. Dieguez, "The Evolution of Phosphite-Oxazoline Ligands for the Pd-Allylic Substitution and Their Application in Building Chiral Molecules", *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, 1-10.
- [140] a) C. A. Müller, A. Pfaltz, "Mass Spectrometric Screening of Chiral Catalysts by Monitoring the Back Reaction of Quasienantiomeric Products: Palladium-Catalyzed Allylic Substitution", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3363-3366; b) C. A. Müller, A. Pfaltz, "Mass Spectrometric Screening of Chiral Catalysts by Monitoring the Back Reaction of Quasienantiomeric Products: Palladium-Catalyzed Allylic Substitution", *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3411-3414.
- [141] a) N. End, C. Stoessel, U. Berens, P. di Pietro, P. G. Cozzi, "HetPHOX: a new class of easily prepared modular chiral ligands", *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2235-2239; b) Y. Wang, A. Hämäläinen, J. Tois, R. Franzen, "Preparation of indole-phosphine oxazoline (IndPHOX) ligands and their application in allylic alkylation", *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2376-2384; c) M. Biosca, J. Salto, M. Magre, P.-O. Norrby, O. Pamies, M. Dieguez, "An Improved Class of Phosphite-Oxazoline Ligands for Pd-Catalyzed Allylic Substitution Reactions", *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6033-6048; d) A. Karapetyan, L. Borrel, V. Ratovelomanana-Vidal, P. Phansavath, T. Ayad, D. Virieux, "Design and synthesis of Indol-PHOX: a new class of modular phosphine-oxazoline ligands for palladium-catalyzed enantioselective decarboxylative allylation", *RSC Adv.* **2025**, *15*, 34334-34339; e) A. J. Zoll, C. S. Cerione, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, "Formation of vicinal secondary and all-carbon quaternary stereocenters in enantioenriched diazenes via branched-selective Pd-catalyzed allylic alkylation", *Tetrahedron Lett.* **2025**, *165-166*, 1-4; f) Z. Hu, Y. Li, K. Liu, Q. Shen, "Bis(perfluoroalkyl) Phosphino-Oxazoline: A Modular, Stable, Strongly pi-Accepting Ligand for Asymmetric Catalysis", *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7957-7967; g) O. Pamies, M. Dieguez, C. Claver, "New

- Phosphite-Oxazoline Ligands for Efficient Pd-Catalyzed Substitution Reactions", *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3646-3647.
- [142] a) O. Loiseleur, M. Hayashi, M. Keenan, N. Schmees, A. Pfaltz, "Enantioselective Heck reactions using chiral P,N-ligands", *J. Org. Chem.* **1999**, *576*, 16-22; b) M. O. Fitzpatrick, A. G. Coyne, P. J. Guiry, "The Application of HETPHOX Ligands to the Intramolecular Asymmetric Heck Reaction", *Synlett* **2006**, *18*, 3150-3154; c) Z. Mazloomi, M. Magre, E. Del Valle, M. A. Pericas, O. Pamies, P. W. N. M. van Leeuwen, M. Dieguez, "Synthesis, Application and Kinetic Studies of Chiral PhosphiteOxazoline Palladium Complexes as Active and Selective Catalysts in Intermolecular Heck Reactions", *Adv. Synt. Catal.* **2018**, *360*, 1650-1664.
- [143] a) P. Schnider, G. Koch, R. Pretot, G. Wang, F. M. Bohnen, C. Krüger, A. Pfaltz, "Enantioselective Hydrogenation of Imines with Chiral (Phosphanodihydrooxazo1e)iridium Catalysts", *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 887-892; b) A. Pfaltz, J. Blankenstein, R. Hilgraf, E. Hörmann, S. McIntyre, F. Menges, M. Schönleber, S. P. Smidt, B. Wüstenberg, N. Zimmermann, "Iridium-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Olefins", *Adv. Synt. Catal.* **2003**, *345*, 33-43; c) A. Beaza, A. Pfaltz, "Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Imines", *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4003-4009; d) M. Biosca, P. de la Cruz-Sanchez, J. Margalef, E. Salomo, A. Riera, X. Verdaguer, J. Ferre, F. Maseras, M. Besora, O. Pamies, M. Dieguez, "P-Stereogenic Ir-MaxPHOX: A Step toward Privileged Catalysts for Asymmetric Hydrogenation of Nonchelating Olefins", *ACS Catal.* **2023**, *13*, 3020-3035.
- [144] a) M. O. Fitzpatrick, H. Muller-Bunz, P. J. Guiry, "The Synthesis of New HetPHOX Ligands and Their Application to the Intermolecular Asymmetric Heck Reaction", *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1889-1895; b) M. Rubina, W. M. Sherrill, A. Y. Barkov, M. Rubin, "Rational design of cyclopropane-based chiral PHOX ligands for intermolecular asymmetric Heck reaction", *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1536-1548; c) T. G. Kilroy, P. G. Cozzi, N. End, P. J. Guiry, "The Application of HETPHOX Ligands to the Asymmetric Intermolecular Heck Reaction of 2,3-Dihydrofuran and 2,2-Disubstituted-2,3-Dihydrofurans", *Synthesis* **2004**, *11*, 1879-1888.
- [145] a) P. Rojo, M. Molinari, A. Cabre, C. Garcia-Mateos, A. Riera, X. Verdaguer, "Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of 2,3-Diaryllallyl Amines with a Threonine-Derived P-Stereogenic Ligand for the Synthesis of Tetrahydroquinolines and

- Tetrahydroisoquinolines", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202204300; b) P. Rojo, M. Molinari, A. Cabre, C. Garcia-Mateos, A. Riera, X. Verdaguer, "Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of 2,3-Diarylallyl Amines with a Threonine-Derived P-Stereogenic Ligand for the Synthesis of Tetrahydroquinolines and Tetrahydroisoquinolines", *Angew. Chem.* **2022**, *134*, e202204300.
- [146] a) P. Jenner, R. Katzenschlager, "Apomorphine - pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease", *Parkinsonism Relat. Disord.* **2016**, *33*, S13-S21; b) F. Agbo, S. H. Isaacson, R. Gil, Y.-Y. Chiu, "Pharmacokinetics and Comparative Bioavailability of Apomorphine Sublingual Film and Subcutaneous Apomorphine Formulations in Patients with Parkinson's Disease and "OFF" Episodes: Results of a Randomized, Three-Way Crossover, Open-Label Study", *Neurol Ther* **2021**, *10*, 693-709.
- [147] a) E. Salomó, S. Orgué, A. Riera, X. Verdaguer, "Highly Enantioselective Iridium-Catalyzed Hydrogenation of Cyclic Enamides", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7988-7992; b) E. Salomó, S. Orgué, A. Riera, X. Verdaguer, "Highly Enantioselective Iridium-Catalyzed Hydrogenation of Cyclic Enamides", *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 8120-8124.
- [148] a) V. Raeder, I. Boura, V. Leta, P. Jenner, H. Reichmann, C. Trenkwalder, L. Klingelhofer, K. R. Chaudhuri, "Rotigotine Transdermal Patch for Motor and Non-motor Parkinson's Disease: A Review of 12 Years' Clinical Experience", *CNS Drugs* **2021**, *35*, 2015-2231; b) D. Scheller, C. Ullmer, R. Berkels, M. Gwarek, H. Lübbert, "The in vitro receptor profile of rotigotine: a new agent for the treatment of Parkinson's disease", *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2009**, *379*, 73-86.
- [149] a) Q. Cheng, J.-H. Xie, Y.-C. Weng, S.-L. You, "Pd-Catalyzed Dearomatization of Anthranils with Vinylcyclopropanes by [4+3] Cyclization Reaction", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5739-5743; b) Q. Cheng, J.-H. Xie, Y.-C. Weng, S.-L. You, "Pd-Catalyzed Dearomatization of Anthranils with Vinylcyclopropanes by [4+3] Cyclization Reaction", *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 5795-5799; c) H. Xie, L. Chen, Z. Han, Z. Yang, J. Sun, H. Huang, "Pd-Catalyzed Ligand-Directed Divergent Cycloaddition of Cyclic 1-Azadienes with Oxo-1,4-dipoles", *Org. Lett.* **2023**, *25*, 5011-5016; d) Y. Gao, Y. Mao, Z. Miao, "Enantioselective 1,3-Dipolar (5+3) Cycloadditions of Oxidopyrylium Ylides and Vinylcyclopropanes toward 9-Oxabicyclononanes", *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3064-3068.
- [150] a) N. J. Adamson, E. Hull, S. J. Malcolmson, "Enantioselective Intermolecular Addition of Aliphatic Amines to Acyclic Dienes with a Pd-PHOX Catalyst", *J. Am. Chem. Soc.* **2017**,

- 139, 7180-7183; b) S. Park, S. J. Malcolmson, "Development and Mechanistic Investigations of Enantioselective Pd-Catalyzed Intermolecular Hydroaminations of Internal Dienes", *ACS Catal.* **2018**, *8*, 8468-8476.
- [151] Y. Du, S. Duan, S. Huang, T. Liu, H. Zhang, P. J. Walsh, X. Yang, "Enantioselective Synthesis of Aminals Via Nickel-Catalyzed Hydroamination of 2-Azadienes with Indoles and N-Heterocycles", *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 30947-30957.
- [152] Q. Cheng, H.-J. Zhang, W.-J. Yue, S.-L. You, "Palladium-Catalyzed Highly Stereoselective Dearomative [3 + 2] Cycloaddition of Nitrobenzofurans", *Chem.* **2017**, *3*, 428-436.
- [153] a) A.-n. Ajo, A. N. Moteetee, "Psorospermum febrifugum Spach (Hypericaceae): Ethnomedicine, phytochemistry, and pharmacological activity of an underexplored plant", *Scientific African* **2023**, *22*, 1-17; b) M. Abou-Shoer, K. Suwanborirux, A.-A. M. Habib, C.-J. Chang, J. M. Cassady, "Xanthonenes and vismiones from Psorospermum febrifugum", *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1413-1420.
- [154] E. Park, C.-H. Cheon, "Total Syntheses of rac- and (+)-Goniomitine", *Adv. Synt. Catal.* **2019**, *361*, 4888-4892.
- [155] a) F. De Simone, J. Gertsch, J. Waser, "Catalytic Selective Cyclizations of Aminocyclopropanes: Formal Synthesis of Aspidospermidine and Total Synthesis of Goniomitine", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5767-5770; b) F. De Simone, J. Gertsch, J. Waser, "Catalytic Selective Cyclizations of Aminocyclopropanes: Formal Synthesis of Aspidospermidine and Total Synthesis of Goniomitine", *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5903-5906; c) M. Mizutani, F. Inagaki, T. Nakanishi, C. Yanagihara, I. Tamai, C. Mukai, "Total Syntheses of (-)- and (+)-Goniomitine", *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1796-1799.
- [156] J. Tsuji, H. Takahashi, "Organic Syntheses by Means of Noble Metal Compounds. XII. Reaction of the Cyclooctadiene-Palladium Chloride Complex with Ethyl Malonate", *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3275-3276.
- [157] a) B. M. Trost, T. J. Fullerton, "New Synthetic Reaction. Allylic Alkylation", *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292-294; b) B. M. Trost, T. J. Dietsche, "New Synthetic Reactions. Asymmetric Induction in Allylic Alkylations", *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8200-8201.
- [158] a) B. M. Trost, X. Li, "Pd-catalyzed asymmetric allylic alkylations via C-H activation of N-allyl imines with glycinates", *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6815-6821; b) K. N. Gavrilov, I. V. Chuchelkin, I. D. Firsin, V. M. Trunina, V. K. Gavrilov, S. V. Zheglov, D. A. Fedorov, V. A. Tafeenko, I. A. Zamilatskov, V. S. Zimarev, N. S. Goulioukina, "TADDOL-based P,S-

- bidentate phosphoramidite ligands in palladium-catalyzed asymmetric allylic substitution", *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22*, 538-549; c) N. Kvasovs, J. Fang, F. Kliuev, V. Gevorgyan, "Merging of Light/Dark Palladium Catalytic Cycles Enables Multicomponent Tandem Alkyl Heck/Tsuji–Trost Homologative Amination Reaction toward Allylic Amines", *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 18497-18505; d) S. Z. Ali, B. G. Budaitis, D. F. A. Fontaine, A. L. Pace, J. A. Garwin, M. C. White, "Allylic C–H amination cross-coupling furnishes tertiary amines by electrophilic metal catalysis", *Science* **2022**, *376*, 276-283; e) K. P. S. Cheung, J. Fang, K. Mukherjee, A. Mihranyan, V. Gevorgyan, "Asymmetric intermolecular allylic C–H amination of alkenes with aliphatic amines", *Science* **2022**, *378*, 1207-1213.
- [159] a) S. Akkarasamiyo, S. Sawadjoon, A. Orthaber, J. S. M. Samec, "Tsuji–Trost Reaction of Non-Derivatized Allylic Alcohols", *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3488-3498; b) F. Ye, Z.-J. Zheng, L. Li, K.-F. Yang, C.-G. Xia, L.-W. Xu, "Development of a Novel Multifunctional N,P Ligand for Highly Enantioselective Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Etherification of Alcohols and Silanols", *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15452-15457; c) S. H. M. Kaster, L. Zhu, W. L. Lyon, R. Ma, S. E. Ammann, M. C. White, "Palladium-catalyzed cross-coupling of alcohols with olefins by positional tuning of a counteranion", *Science* **2024**, *385*, 1067-1076.
- [160] J. J. Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*, 5. Aufl., Springer Cham, Heidelberg New York Dordrecht London, **2014**, Kap. S. 605-607.
- [161] a) B. M. Trost, J. E. Schultz, "Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation Strategies for the Synthesis of Acyclic Tetrasubstituted Stereocenters", *Synthesis* **2019**, *51*, 1-30; b) B. M. Trost, M. R. Machacek, A. Aponick, "Predicting the Stereochemistry of Diphenylphosphino Benzoic Acid (DPPBA)-Based Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation Reactions: A Working Model", *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 747-760; c) B. M. Trost, M. L. Crawley, "Asymmetric Transition-Metal-Catalyzed Allylic Alkylations: Applications in Total Synthesis", *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943.
- [162] a) H.-J. Gais, O. Bondarev, R. Hetzer, "Palladium-catalyzed asymmetric synthesis of allylic alcohols from unsymmetrical and symmetrical racemic allylic carbonates featuring C–O-bond formation and dynamic kinetic resolution", *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6279-6283; b) E. J. Alexy, H. Zhang, B. M. Stoltz, "Catalytic Enantioselective Synthesis of

- Acyclic Quaternary Centers: Palladium-Catalyzed Decarboxylative Allylic Alkylation of Fully Substituted Acyclic Enol Carbonates", *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10109-10112;
- c) B. M. Trost, J. Xu, T. Schmidt, "Palladium-Catalyzed Decarboxylative Asymmetric Allylic Alkylation of Enol Carbonates", *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18343-18357;
- d) J. Huang, T. Keenan, F. Richard, J. Lu, S. E. Jenny, A. Jean, S. Arseniyadis, D. C. Leitch, "Chiral, air stable and reliable Pd(0) precatalysts applicable to asymmetric allylic alkylation chemistry", *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 1-12.
- [163] a) J. W. B. Fyfe, O. M. Kabia, C. M. Pearson, T. N. Snaddon, "Si-directed regiocontrol in asymmetric Pd-catalyzed allylic alkylations using C1-ammonium enolate nucleophiles", *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5383-5391; b) M. M. McGuire, A. C. Bach, M. Pink, T. N. Snaddon, "En Route to Enantioenriched Quaternary Stereocenters via Lewis Base/Palladium Cooperative Catalysis", *Helv. Chim. Acta* **2024**, *107*, 1-7.
- [164] a) W. Kinouchi, R. Saeki, H. Kawashima, Y. Kobayashi, "Palladium-catalyzed allylic substitution of secondary allylic esters with ketone enolates", *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2265-2268; b) Y. Imada, M. Fujii, Y. Kubota, S.-I. Murahashi, "Palladium-Catalyzed Asymmetric Alkoxyacylation of Allyl Phosphates", *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8227-8230; c) V. Liepins, A. S. E. Karlström, H.-E. Bäckvall, "Allylic Phosphates and Allylic Phosphinates as Electrophiles in Efficient Silylcupration Reactions of Acetylenes", *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2136-2143.
- [165] a) B. M. Trost, R. C. Bunt, "Asymmetric Induction in Allylic Alkylations of 3-(Acyloxy)cycloalkenes", *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4089-4090; b) G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, "Memory Effects in Pd-Catalysed Allylic Alkylation: Stereochemical Labelling through Isotopic Desymmetrization", *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2539-2549.
- [166] a) B. M. Trost, M. J. Krische, R. Radinov, G. Zononi, "On Asymmetric Induction in Allylic Alkylation via Enantiotopic Facial Discrimination", *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6297-6298; b) B. M. Trost, C. B. Lee, "Geminal Dicarboxylates as Carbonyl Surrogates for Asymmetric Synthesis. Part I. Asymmetric Addition of Malonate Nucleophiles", *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3671-3686; c) B. M. Trost, D. A. Thaisrivongs, "Strategy for Employing Unstabilized Nucleophiles in Palladium-Catalyzed Asymmetric Alkylations", *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14092-14093.
- [167] a) B. Goldfuss, *Mechanismus & Synthese in der Organischen Chemie: Eine Einführung in die Organische Chemie*, 1. Aufl., Köln, **2018**, Kap. 3; b) L. Lv, H. Qian, "Developments

- and applications of allyl-(aza)allyl coupling reactions", *Green Synth. Catal.* **2023**, *4*, 190-205; c) S.-C. Sha, J. Zhang, P. J. Carroll, P. J. Walsh, "Raising the pKa Limit of "Soft" Nucleophiles in Palladium-Catalyzed Allylic Substitutions: Application of Diarylmethane Pronucleophiles", *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17602-17609; d) M. Braun, "(S)-(-)-2-Allylcyclohexanone (2-Allylcyclohexan-1-one)", *Org. Synth.* **2020**, *97*, 79-95; e) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, "Asymmetric Transition Metal-Catalyzed Allylic Alkylations", *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422.
- [168] a) K. E. McPherson, M. P. Croatt, A. T. Morehead Jr., A. L. Sargent, "DFT Mechanistic Investigation of an Enantioselective Tsuji–Trost Allylation Reaction", *Organometallics* **2018**, *37*, 3791-3802; b) A. Q. Cusumano, B. M. Stoltz, W. A. Goddard, "Reaction Mechanism, Origins of Enantioselectivity, and Reactivity Trends in Asymmetric Allylic Alkylation: A Comprehensive Quantum Mechanics Investigation of a C(sp³)–C(sp³) Cross-Coupling", *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13917-13933; c) J. A. Keith, D. C. Behenna, N. Sherden, J. T. Mohr, S. Ma, S. C. Marinescu, R. J. Nielsen, J. Oxgaard, B. M. Stoltz, W. A. Goddard, "The Reaction Mechanism of the Enantioselective Tsuji Allylation: Inner-Sphere and Outer-Sphere Pathways, Internal Rearrangements, and Asymmetric C–C Bond Formation", *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19050-19060.
- [169] D. J. Galvin, P. J. Guiry, "Enantioselective Synthesis of Sterically Hindered α -Allyl- α Aryl Lactams via Palladium-Catalysed Decarboxylative Asymmetric Allylic Alkylation", *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, 1-6.
- [170] J. T. Mohr, B. M. Stoltz, "Enantioselective Tsuji Allylations", *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1476-1491.
- [171] a) B. M. Trost, "Metal Catalyzed allylic alkylation: its development in the Trost laboratories", *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5708-5733; b) C.-C. Tsai, C. Sandford, T. Wu, B. Chen, M. S. Sigman, F. D. Toste, "Enantioselective Intramolecular Allylic Substitution via Synergistic Palladium/Chiral Phosphoric Acid Catalysis: Insight into Stereoinduction through Statistical Modeling", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 14647-14655; c) C.-C. Tsai, C. Sandford, T. Wu, B. Chen, M. S. Sigman, F. D. Toste, "Enantioselective Intramolecular Allylic Substitution via Synergistic Palladium/Chiral Phosphoric Acid Catalysis: Insight into Stereoinduction through Statistical Modeling", *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 14755-14763.

- [172] C. Johansson, G. C. Lloyd-Jones, P.-O. Norrby, "Memory and dynamics in Pd-catalyzed allylic alkylation with P,N-ligands", *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1585-1592.
- [173] T. Hayashi, M. Kawatsura, Y. Uozumi, "Regio- and enantio-selective allylic alkylation catalysed by a chiral monophosphine–palladium complex", *Chem. Commun.* **1997**, 561-562.
- [174] B.-S. Kim, M. M. Hussain, P.-O. Norrby, P. J. Walsh, "Breaking conjugation: unusual regioselectivity with 2-substituted allylic substrates in the Tsuji–Trost reaction", *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1241-1250.
- [175] B. M. Trost, H. C. Shen, L. Dong, J.-P. Surivet, C. Sylvain, "Synthesis of Chiral Chromans by the Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation (AAA): Scope, Mechanism, and Applications", *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11966-11983.
- [176] a) B. M. Trost, H. C. Shen, L. Dong, J.-P. Surivet, "Unusual Effects in the Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylations: Synthesis of Chiral Chromans", *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9276-9277; b) B. M. Trost, G. M. Schroeder, "Palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation of ketone enolates", *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 174-184; c) B. M. Trost, D. R. Fandrick, D. C. Dinh, "Dynamic Kinetic Asymmetric Allylic Alkylations of Allenes", *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14186-14187.
- [177] a) H. Steinhausen, M. Reggelin, G. Helmchen, "Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation with Phosphinoaryldihydrooxazole Ligands: First Evidence and NMR Spectroscopic Structure Determination of a Primary Olefin-Pd⁰ Complex", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2108-2110; b) H. Steinhausen, M. Reggelin, G. Helmchen, "Pd-Komplex-katalysierte allylische Alkylierung mit Phosphanylaryldihydrooxazol-Liganden: erster Nachweis und NMR-spektroskopische Strukturbestimmung eines primären Olefin-Pd₀-Komplexes", *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2199-2202; c) D. L. Romero, F. E. L., "The Palladium Catalyzed Allylic Alkylation of Bis(trimethylsilyl) Substituted Propenyl Acetates or Carbonates in the Presence of Chiral Ligands", *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8659-8662; d) G. Helmchen, "Enantioselective palladium-catalyzed allylic substitutions with asymmetric chiral ligands", *J. Org. Chem.* **1999**, *576*, 203-214.
- [178] a) J. M. J. Williams, "The Ups and Downs of Allylpalladium Complexes in Catalysis", *Synlett* **1996**, 705-710; b) F. M. Geisler, G. Helmchen, "Chiral Phosphinooxazolines with a Pentamethylferrocene Backbonesynthesis and Use as Ligands in Asymmetric Catalysis", *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2486-2492; c) R. N. Constantine, N. Kim, R. C.

- Bunt, "Hammett Studies of Enantiocontrol by PHOX Ligands in Pd-Catalyzed Allylic Substitution Reactions", *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2279-2282.
- [179] G. Helmchen, S. Kudis, P. Sennhenn, H. Steinhagen, "Enantioselective catalysis with complexes of asymmetric P, N-chelate ligands", *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 513-518.
- [180] M. Dieguez, O. Pamies, "Biaryl Phosphites: New Efficient Adaptative Ligands for Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution Reactions", *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 312-322.
- [181] M. Kollmar, H. Steinhagen, J. P. Janssen, B. Goldfuss, S. A. Malinovskaya, J. Vazquez, F. Rominger, G. Helmchen, "(η^3 -Phenylallyl)(phosphanyloxazoline)palladium Complexes: X-Ray Crystallographic Studies, NMR Investigations, and Ab Initio/DFT Calculations", *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3103-3114.
- [182] a) A. Macchioni, "Ion Pairing in Transition-Metal Organometallic Chemistry", *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2039-2073; b) P. S. Pregosin, "NMR spectroscopy and ion pairing: Measuring and understanding how ions interact", *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 615-633; c) C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, Kap. 2.
- [183] P. J. Dyson, P. G. Jessop, "Solvent effects in catalysis: rational improvements of catalysts via manipulation of solvent interactions", *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 3302.
- [184] B. M. Trost, R. C. Bunt, "On the Effect of the Nature of Ion Pairs as Nucleophiles in a Metal-Catalyzed Substitution Reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 70-79.
- [185] L. M. Jackman, B. C. Lange, "Structure and reactivity of alkali metal enolates", *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2737-2769.
- [186] a) B. M. Trost, F. D. Toste, "Regio- and Enantioselective Allylic Alkylation of an Unsymmetrical Substrate: A Working Model", *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4545-4554; b) Y. Dong, P. Teesdale-Spittle, J. O. Hoberg, "Regioselective palladium-catalyzed allylic alkylations", *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 353-355.
- [187] a) S. K. Mandal, G. A. N. Gowda, S. S. Krishnamurthy, C. Zheng, S. Li, N. S. Hosmane, "Diastereomerism in palladium(II) allyl complexes of P,P-, P,S- and S,S-donor ligands, $\text{Ph}_2\text{P}(\text{E})\text{N}(\text{R})\text{P}(\text{E}')\text{Ph}_2$ [R=CHMe₂ or (S)-*CHMePh; E=E'=lone pair or S]: solution behaviour, X-ray crystal structure and catalytic allylic alkylation reactions", *J. Org. Chem.* **2003**, *676*, 22-37; b) S. K. Mandal, G. A. N. Gowda, S. S. Krishnamurthy, M. Nethhaji, "Palladium(II) allyl complexes of chiral diphosphazane ligands: ambident

- coordination behaviour and stereodynamic studies in solution", *Dalton Trans.* **2003**, 1016-1027.
- [188] a) R. Pretot, G. C. Lloyd-Jones, A. Pfaltz, "Enantio- and regiocontrol in palladium- and tungsten-catalyzed allylic substitutions", *Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1035-1040; b) F. Fernández, M. Gomez, S. Jansat, G. Muller, E. Martin, L. Flores-Santos, P. X. Garcia, A. Acosta, A. Aghmiz, M. Gimenez-Pedros, A. M. Masdeu-Bulto, M. Dieguez, C. Claver, M. A. Maestro, "Allylic Alkylations Catalyzed by Palladium Systems Containing Modular Chiral Dithioethers. A Structural Study of the Allylic Intermediates", *Organometallics* **2005**, *24*, 3946-3956; c) A. Gual, S. Castillon, O. Pamies, M. Dieguez, C. Claver, "C1-Symmetric carbohydrate diphosphite ligands for asymmetric Pd-allylic alkylation reactions. Study of the key Pd-allyl intermediates", *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 2852-2860; d) M. D. K. Boele, P. C. J. Kamer, M. Lutz, A. L. Spek, J. G. de Vries, P. W. N. M. Leeuwen, G. P. F. van Strijdonck, "Bulky Monodentate Phosphoramidites in Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation Reactions: Aspects of Regioselectivity and Enantioselectivity", *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6232-6246.
- [189] R. Hilgraf, A. Pfaltz, "Chiral Bis(N-sulfonylamino)phosphine- and TADDOL-Phosphite-Oxazoline Ligands: Synthesis and Application in Asymmetric Catalysis", *Adv. Synt. Catal.* **2005**, *347*, 61-77.
- [190] a) B. Bartels, G. Helmchen, "Ir-catalysed allylic substitution: mechanistic aspects and asymmetric synthesis with phosphorus amidites as ligands", *Chem. Commun.* **1999**, 741-742; b) S. Spiess, C. Welter, G. Franck, J.-P. Taquet, G. Helmchen, "Iridium-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitutions—Very High Regioselectivity and Air Stability with a Catalyst Derived from Dibenzo[a,e]cyclooctatetraene and a Phosphoramidite", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7652-7655; c) S. Spiess, C. Welter, G. Franck, J.-P. Taquet, G. Helmchen, "Iridiumkatalysierte asymmetrische allylische Substitutionen-sehr hohe Regioselektivitäten und Luftstabilitäten mit einem Katalysator auf der Basis von Dibenzo[a,e]cyclooctatetraen und einem Phosphoramidit", *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7764-7767; d) R. Takeuchi, M. Kashio, "Highly Selective Allylic Alkylation with a Carbon Nucleophile at the More Substituted Allylic Terminus Catalyzed by an Iridium Complex: An Efficient Method for Constructing Quaternary Carbon Centers", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 263-265; e) R. Takeuchi, M. Kashio, "Hochselektive, Iridiumkomplex-katalysierte allylische Alkylierung mit Kohlenstoffnucleophilen am hoher substituierten

- Allylende: eine effektive Methode zum Aufbau von quartären Kohlenstoffzentren", *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 268-270; f) G. Helmchen, A. Dahnz, P. Dübon, M. Schelwies, R. Weihofen, "Iridium-catalysed asymmetric allylic substitutions", *Chem. Commun.* **2007**, 675-591; g) K. Selvakumar, M. Valentini, P. S. Pregosin, "Chiral Phosphito-Thioether Complexes of Palladium(0). Comments on the Pd, Rh, and Ir Regioand-Enantioselective Allylic Alkylations of PhCH=CHCH(OAc)R, R= H, Me, Et", *Organometallics* **1999**, *18*, 4591-4597.
- [191] S. T. Madrahimov, Q. Li, A. Sharma, J. F. Hartwig, "Origins of Regioselectivity in Iridium Catalyzed Allylic Substitution", *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14968-14981.
- [192] a) Z.-W. Lai, R.-F. Yang, K.-Y. Ye, H. Sun, S.-L. You, "Synthesis of 1-[bis(trifluoromethyl)phosphine]-1'-oxazolinylferrocene ligands and their application in regio- and enantioselective Pd-catalyzed allylic alkylation of monosubstituted allyl substrates", *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1261-1266; b) R. Prétot, A. Pfaltz, "New Ligands for Regio- and Enantiocontrol in Pd-Catalyzed Allylic Alkylations", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 323-325; c) R. Prétot, A. Pfaltz, "Neue Liganden für die Steuerung der Regio- und Enantioselektivität von Pd-katalysierten allylischen Alkylierungen", *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 337-339.
- [193] G. Chelucci, A. Saba, F. Soccolini, "Chiral 2-(2-diphenylphosphinophenyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolines: new P-N ligands for asymmetric catalysis", *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9989-9996.
- [194] S.-g. Lee, H. L. Lee, C. E. Song, B. Chung, Y., "Novel phosphinobioxazines as chiral ligands in palladium-catalyzed enantioselective allylic substitution", *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1795-1802.
- [195] T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, Y. Ito, "Modification of optically active ferrocenylphosphine ligands for palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation", *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 191-194.
- [196] M. Ogasawara, K. Yoshida, H. Kamci, K. Kato, Y. Uozumi, T. Hayashi, "Synthesis and application of novel chiral phosphino-oxazoline ligands with 1,1'-binaphthyl skeleton", *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1779-1787.
- [197] H. Inoue, Y. Nagaoka, K. Tomioka, "A New Methodology for Synthesis of a Chiral Phosphinocarboxylic Acid through Michael Cyclization-Aldol Tandem Reaction of Chiral

- r,²,²,ψ--Unsaturated Bisphosphine Oxide and Application in Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation", *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5864-5867.
- [198] I. Abdellah, N. Debono, Y. Canac, L. Vendier, R. Chauvin, "Resolution of the Atropochiral Bimnap Ligand and Application in Asymmetric Catalysis", *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1225-1231.
- [199] a) G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. J. Williams, S. J. Coote, "Asymmetric Palladium Catalysed Allylic Substitution Using Phosphorus Containing Oxazoline Ligands", *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149-3150; b) J. Uenishi, M. Hamada, "Preparation of new chiral pyridine-phosphine ligands and their Pd-catalyzed asymmetric allylic alkylations", *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2999-3006; c) J. P. Cahill, D. Cunneen, P. J. Guiry, "trans-2,5-Dialkylpyrrolidiny-containing phosphinamines. Synthetic and mechanistic studies in Pd-catalysed asymmetric allylic alkylation", *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4157-4173; d) A. Farrell, R. Godddard, P. J. Guiry, "Preparation of Ferrocene-Containing Phosphinamine Ligands Possessing Central and Planar Chirality and Their Application in Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation", *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4209-4217.
- [200] A. Yamazaki, T. Morimoto, K. Achiwa, "Synthesis and application of chiral bisphosphine ligands containing a hetereo-functional group", *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 2287-2290.
- [201] O. Hoarau, H. Ait-Haddou, J.-C. Daran, D. Cramailere, G. G. A. Balavoine, "Asymmetric Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation Using Bis(Oxazoline) Ligands: Phenomenal Reversal of Enantioselectivity with a Single Chiral Backbone", *Organometallics* **1999**, *18*, 4718-4723.
- [202] a) G. J. Dawson, C. G. Frost, C. J. Martin, J. M. J. Williams, "Sulfides Tethered to Oxazolines: Ligands for Enantioselective Catalysis", *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7793-7796; b) C. G. Frost, J. M. J. Williams, "Enantioselective Palladium Catalysed Allylic Substitution with Thienyl Oxazoline Ligands", *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2015-2018; c) C. G. Frost, J. M. J. Williams, "Enantioselective Palladium Catalysed Allylic Substitution with Sulfur-Containing Oxazoline Ligands", *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 1785-1788.
- [203] a) A. Claraz, "N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamide", *Synlett* **2013**, *24*, 657-658; b) E. Alberico, S. Gladiali, R. Taras, K. Junge, M. Beller, "Expanding the scope of

- atropisomeric monodentate P-donor ligands in asymmetric catalysis. Asymmetric allylic alkylation of 1,3-diphenylpropenyl-1-esters by Pd/BINEPINE catalysts", *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1406-1410; c) M. T. El Gihani, H. Heaney, "The Use of Bis[trimethylsilyl]acetamide and Bis[trimethylsilyl]urea for Protection and as Control Reagents in Synthesis", *Synthesis* **1998**, *29*, 357-375.
- [204] a) M. Majdecki, J. Jurczak, T. Bauer, "Palladium-Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution in the Presence of Monodentate Furanoside Phosphoramidites", *ChemCatChem* **2015**, *7*, 799-807; b) H. Y. Cheung, W.-Y. Yu, T. T. L. Au-Yeung, Z. Zhou, A. S. C. Chan, "Effective Chiral Ferrocenyl Phosphine-Thioether Ligands in Enantioselective Palladium-Catalyzed Allylic Alkylations", *Adv. Synt. Catal.* **2009**, *351*, 1412-1422; c) M. Dieguez, O. Pamies, C. Claver, "Furanoside thioether-phosphinite ligands for Pd-catalyzed asymmetric allylic substitution reactions: Scope and limitations", *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2257-2262.
- [205] H. Nakano, Y. Okuyama, H. Hongo, "New chiral phosphinooxathiane ligands for palladium-catalyzed asymmetric allylic substitution reactions", *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4615-4618.
- [206] R. Bellini, M. Magre, M. Biosca, P.-O. Norrby, O. Pamies, M. Dieguez, C. Moberg, "Conformational Preferences of a Tropos Biphenyl Phosphinooxazoline-a Ligand with Wide Substrate Scope", *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1701-1712.
- [207] a) P. G. Cozzi, N. Zimmermann, R. Holgrad, S. Schaffner, A. Pfaltz, "Chiral Phosphinopyrrolyl-Oxazolines: A New Class of Easily Prepared, Modular P,N-Ligands", *Adv. Synt. Catal.* **2001**, *343*, 450-454; b) D. Popa, C. Puigjaner, M. Gomez, J. Benet-Buchholz, A. Vidal-Ferran, M. A. Pericas, "Phosphinooxazolines Derived from 3-Amino-1,2-diols: Highly Efficient Modular P-N Ligands", *Adv. Synt. Catal.* **2007**, *349*, 2265-2278.
- [208] H. Nakano, Y. Okuyama, M. Yanagida, H. Hongo, "Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution Reactions Using New Chiral Phosphinooxathiane Ligands", *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 620-625.
- [209] a) A. Rosas-Hernandez, E. Vargas-Malvaez, E. Martin, L. Crespi, J. C. Bayon, "Modular chiral diphosphite derived from L-tartaric acid. Applications in metal-catalyzed asymmetric reactions", *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *328*, 68-75; b) L. Rovira, H. Fernández-Perez, A. Vidal-Ferran, "Palladium-Based Supramolecular Regulated Catalysts for Asymmetric Allylic Substitutions", *Organometallics* **2016**, *35*, 528-533.

- [210] a) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, 2. Aufl., Oxford University Press, New York, **2012**, Kap. 41; b) Z. G. Brill, M. L. Condakes, C. P. Ting, T. J. Maimone, "Navigating the Chiral Pool in the Total Synthesis of Complex Terpene Natural Products", *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11753-11795.
- [211] K.-G. Fahlbusch, F.-J. Hammerschmidt, J. Panten, W. Pickenhagen, D. Schwatkowski, K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 15 Aufl., B. Elvers, Wiley-VCH, **2003**.
- [212] E. Brüllingen, "P-biphenyl-2,2'-bisfenchol phosphite (P-BIFOP-X) based palladium-, copper- and iron-catalysts in enantioselective C–C couplings", *Dissertation*, Universität zu Köln, **2020**.
- [213] G. Rüedi, D. N. Laikov, H.-J. Hansen, "An Unusual Domino Tetro-Ene-Conia Reaction: Regio- and Stereoselective One-Carbon Ring Expansion of Fenchol Derivatives", *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1990-2021.
- [214] E. Weber, P. P. Korkas, M. Czugler, W. Seichter, "Synthesis and Crystalline Inclusion Behavior of New Dumb-Bell-Shaped Hosts", *Supramolecular Chemistry* **2004**, *16*, 217-226.
- [215] a) J. M. Coxon, P. J. Steel, "A Study of Cations Derived from exo-2-Aryl-1,2,3- and exo-2-Aryl-1,5,5-trimethylbicyclo[2,2,1]heptan-endo-2-ols", *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2441-2453; b) B. Goldfuss, M. Steigelmann, S. I. Khan, K. N. Houk, "Rationalization of Enantioselectivities in Dialkylzinc Additions to Benzaldehyde Catalyzed by Fenchone Derivatives", *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 77-82; c) B. Goldfuss, M. Steigelmann, F. Rominger, H. Urtel, "Chiral Modular n-Butyllithium Aggregates: nBuLi Complexes with Anisyl Fencholates", *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4456-4464; d) M. Steigelmann, Y. Nisar, F. Rominger, B. Goldfuss, "Homo- and Heterochiral Alkylzinc Fencholates: Linear or Nonlinear Effects in Dialkylzinc Additions to Benzaldehyde", *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5211-5218; e) B. Goldfuss, M. Steigelmann, T. Löschmann, G. Schilling, F. Rominger, "A Dispensable Methoxy Group? Phenyl Fencholates as a Chiral Modifier of n-Butyllithium", *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4019-4023; f) V. Grote, J.-M. Neudörfl, B. Goldfuss, "Enantiopure Methl- and Phenyllithium: Mixed (Carb-)Anionic Anisyl Fencholate-Aggregates", *Organometallics* **2019**, *38*, 771-779; g) B. Goldfuss, T. Löschmann, F. Rominger, "Ligand Bite Governs Enantioselectivity: Electronic and

- Steric Control in Pd-Catalyzed Allylic Alkylations by Modular Fenchyl Phosphinites (FENOPs)", *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5422-5431.
- [216] R. B. Trillo, M. Leven, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss, "Electronegativity Governs Enantioselectivity: Alkyl-Aryl Cross-Coupling with Fenchol-Based Palladium-Phosphorus Halide Catalysts", *Adv. Synt. Catal.* **2012**, *354*, 1451-1465.
- [217] B. Goldfuss, T. Löschmann, T. Kop-Weiershausen, J. Neudörfl, F. Rominger, "A superior P-H phosphonite. Asymmetric allylic substitutions with fenchol-based palladium catalysts", *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*, 1-6.
- [218] K. T. Kop-Weiershausen, "Biphenylbisfenchol-Phosphan-Systeme (BIFOPs): Synthesen, strukturelle Studien & Einsatz in enantioselektive Katalyse", *Dissertation*, Universität zu Köln, **2005**.
- [219] F. S. K. Luzolo, "Synthese und Charakterisierung neuartiger Fencholate und deren Einsatz als Chiralitätsvermittler in enantioselektiven C-C-Knüpfungsreaktionen", *Dissertation*, Universität zu Köln, **2008**.
- [220] F. E. Fortugno, "Design und Synthese von Biphenyl- und Dimethylxanthenbisfenchol-Phosphonit -Systemen zur Anwendung in der asymmetrischen Katalyse", *Disseration*, Universität zu Köln, **2024**.
- [221] a) T. Kop-Weiershausen, J. Lex, J. M. Neudorfl, B. Goldfuss, "An exceptional P-H phosphonite: biphenyl-2,2'-bisfenchylchlorophosphite and derived ligands (BIFOPs) in enantioselective copper-catalyzed 1,4-additions", *Beilstein J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 1-10; b) R. B. Trillo, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss, "An unusually stable chlorophosphite: What makes BIFOP-Cl so robust against hydrolysis?", *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 313-322.
- [222] a) U. Schubert, W. Neugebauer, P. von Rague Schleyer, "Symmetrical Double Lithium Brdiging in 2,2'-Di(lithium-tmeda)biphenyl (tmeda = Me₂NCH₂CH₂NMe₂) : Experimental Confirmation of Theoretical Predictions", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1184-1185; b) D. B. Collum, "Is N,N,N,N-Tetramethylethylenediamine a Good Ligand for Lithium?", *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448-454; c) H. J. Reich, "Role of Organolithium Aggregates and Mixed Aggregates in Organolithium Mechanisms", *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7130-7178; d) M. A. Nichols, P. G. Williard, "Solid-State Structures of «-Butyllithium-TMEDA, -THF, and -DME Complexes", *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1568-1572.

- [223] S. Hanf, R. Garcia-Rodriguez, S. Feldmann, A. D. Bond, E. Hey-Hawkins, D. S. Wright, "Multidentate 2-pyridyl-phosphine ligands - towards ligand tuning and chirality", *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 814-824.
- [224] S. Hanf, R. Garcia-Rodriguez, A. D. Bond, E. Hey-Hawkins, D. S. Wright, "Sterically-constrained tripodal phosphorus-bridged tris-pyridyl ligands", *Dalton Trans.* **2013**, *45*, 276-283.
- [225] P. Pierrat, P. Gros, Y. Fort, "Unusual t-BuLi Induced Ortholithiation versus Halogen-Lithium Exchange in Bromopyridines: Two Alternative Strategies for Functionalization", *Synlett* **2004**, *13*, 2319-2322.
- [226] D. E. Applequist, D. F. O. Brien, "Equilibria in Halogen-Lithium Interconversions", *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 743-748.
- [227] a) W. F. Bailey, J. J. Patricia, "The mechanism of the lithium - halogen Interchange reaction: a review of the literature", *J. Org. Chem.* **1988**, *352*, 1-46; b) H. R. Rogers, J. Houk, "Preliminary Studies of the Mechanism of Metal-Halogen Exchange. The Kinetics of Reaction of n-Butyllithium with Substituted Bromobenzenes in Hexane Solution", *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 522-525.
- [228] D. Seebach, H. Neumann, "Brom-Lithium-Austausch an Vinyl- und Aryl-bromiden mit tert-Butyllithium Zur Ringerweiterung über Dibromcarbenaddukte", *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 847-853.
- [229] a) Y. Tagawa, K. Hama, Y. Goto, M. Hamana, "Electrophilic Reaction of Quinoline 1-Oxide through Base-induced Deprotonation", *Heterocycles* **1992**, *34*, 2243-2246; b) G. R. Newkome, D. C. Hager, "On the Reaction of Lithium Diisopropylamide with pi-Deficient Heteroaromatics. A Single Electron Transfer Mechanism", *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 599-601; c) H. Gilman, S. M. Spatz, "Pyridyllithium Compounds", *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1485-1494.
- [230] J. J. M. de Pater, E. P. Malyaars, E. de Wolf, M. Lutz, A. L. Spek, B.-J. Deelman, C. J. Elsevier, G. Van Koten, "(Perfluoro)alkylsilyl-Substituted 2-[Bis(4-aryl)phosphino]pyridines: Synthesis and Comparison of Their Palladium Complexes in Methoxycarbonylation of Phenylacetylene in Regular Solvents and Supercritical CO₂", *Organometallics* **2005**, *24*, 5299-5310.
- [231] R. D. Brown, M. L. Heffernan, "The pi-Electron distribution in Pyridine and the molecular-orbital parameters for nitrogen", *Aust. J. Chem.* **1957**, *10*, 211-217.

- [232] A. Sen, R. Kumar, S. Pandey, K. V. Raj, P. Kumar, K. Vanka, S. H. Chikkali, "Mechanistically Guided One Pot Synthesis of Phosphine-Phosphite and Its Implication in Asymmetric Hydrogenation", *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2022, e202101447.
- [233] A. M. Christianson, F. P. Gabbai, "Synthesis and Coordination Chemistry of a Phosphine-Decorated Fluorescein: "Double Turn-On" Sensing of Gold(III) Ions in Water", *Inorg. Chem.* **2016**, 55, 5828-5835.
- [234] M. Xue, J. Li, J. Peng, Y. Bai, G. Zhang, W. Xiao, G. Lai, "Effect of triarylphosphane ligands on the rhodium-catalyzed hydrosilylation of alkene", *Appl. Organometal. Chem.* **2014**, 28, 120-126.
- [235] M. W. Tripp, "Synthese partiell fluorierter Acene, DNTTs und Monomere für on-surface-Synthesen", *Dissertation*, Philipps-Universität Marburg, **2021**.
- [236] L. E. Manzer, "Paramagnetic Organometallic Compounds of the Early Transition Metals Stabilized by Chelating Benzyl and Phenyl Ligands", *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 8068-8073.
- [237] A. Brück, K. Ruhland, "Investigation of the Dynamic Solution Behavior of Chloro(diene)rhodium(I) Phosphine Complexes with a Pendant Unsaturated Heterocycle at Phosphorus (2-pyridyl, 2-imidazolyl; diene = COD, NBD)", *Organometallics* **2009**, 28, 6383-6401.
- [238] R. Gericke, J. Wagler, "Ruthenium complexes of diphenylphosphino derivatives of carboxylic amides: Synthesis and characterization of bidentate P,N- and P,O-chelate ligands and their reactivity towards $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ ", *Polyhedron* **2016**, 120, 134-141.
- [239] X. Gao, I. A. Townsend, M. J. Krische, "Enhanced anti-Diastereo- and Enantioselectivity in Alcohol-Mediated Carbonyl Crotylation Using an Isolable Single Component Iridium Catalyst", *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2350-2354.
- [240] T.-Y. Zhang, Y. Deng, K. Wei, Y.-R. Yang, "Enantioselective Iridium-Catalyzed Allylic Alkylation of Racemic Branched Alkyl-Substituted Allylic Acetates with Malonates", *Org. Lett.* **2021**, 23, 1086-1089.
- [241] L. Pignataro, B. Lynikaite, J. Cvengroš, M. Marchini, U. Piarulli, C. Gennari, "Combinations of Acidic and Basic Monodentate Binaphtholic Phosphites as Supramolecular Bidentate Ligands for Enantioselective Rh-Catalyzed Hydrogenations", *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 2539-2547.

- [242] a) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*, 5. Aufl., Springer, New York, **2007**, Kap. 4; b) M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reaction, Mechanisms and Structure*, 6. Aufl., Wiley, Hoboken, **2007**, Kap. 8.
- [243] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, 2. Aufl., Oxford University Press, New York, **2012**, Kap. 10.
- [244] P. C. B. Page, Y. Chan, A. H. N. Armyllis, M. Alahmdi, "Asymmetric epoxidation of chromenes mediated by iminium salts: Synthesis of mollugin and (3S,4R)-trans-3,4-dihydroxy-3,4-dihydromollugin", *Tetrahedron* **2016**, *72*, 8406-8416.
- [245] J. Velder, T. Robert, I. Weidner, J.-M. Neudörfl, J. Lex, H.-G. Schmalz, "Modular Synthesis of Chiral Phosphine-Phosphite-Ligands from Phenolic Precursors: A New Approach to Bidentate Chelate Ligands Exploiting a P=O to P=C Migration Rearrangement", *Adv. Synt. Catal.* **2008**, *350*, 1309-1315.
- [246] a) T. Robert, Z. Abiri, J. Wassenaar, A. J. Sandee, S. Romanski, J.-M. Neudörfl, H.-G. Schmalz, J. N. H. Reek, "Asymmetric Hydroformylation Using Taddol-Based Chiral Phosphine-Phosphite Ligands", *Organometallics* **2010**, *29*, 478-483; b) A. Falk, L. Fiebig, J.-M. Neudörfl, A. Adler, H. G. Schmalz, "Rhodium-Catalyzed Enantioselective Intramolecular [4+2] Cycloaddition using a Chiral Phosphine-Phosphite Ligand: Importance of Microwave-Assisted Catalyst Conditioning", *Adv. Synt. Catal.* **2011**, *353*, 3357-3362; c) A. Falk, A. L. Goderz, H. G. Schmalz, "Enantioselective Nickel-Catalyzed Hydrocyanation of Vinylarenes Using Chiral Phosphine-Phosphite Ligands and TMS-CN as a Source of HCN", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1576-1580; d) A. Falk, A. L. Goderz, H. G. Schmalz, "Enantioselective Nickel-katalysierte Hydrocyanierung von Vinylarenen unter Verwendung von chiralen Phosphin-Phosphit-Liganden und TMS-CN als Quelle von HCN", *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1617-1621; e) Q. Du, J.-M. Neudörfl, H. G. Schmalz, "Chiral Phosphine-Phosphite Ligands in Asymmetric Gold Catalysis: Highly Enantioselective Synthesis of Furo[3,4-d]Tetrahydropyridazine Derivatives through [3+3]-Cycloaddition", *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 2379-2383; f) S. Movahhed, J. Westphal, A. Kempa, C. E. Schumacher, J. Sperlich, J.-M. Neudörfl, N. Teusch, M. Hochgürtel, H.-G. Schmalz, "Total Synthesis of (+)-Erogorgiaene and the Pseudopterosin A-F Aglycone via Enantioselective Cobalt-Catalyzed Hydrovinylation", *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 11574-11579; g) J. P. Strache, L. Münzer, A. Adler, D. Blunk, H.-G. Schmalz, "Enantioselective

- Nickel-Catalyzed Hydrocyanation of Homostilbenes", *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, 1-7;
- hM. Dindaroglu, A. Falk, H.-G. Schmalz, "A Scalable Synthesis of Chiral Modular Phosphine–Phosphite Ligands", *Synthesis* **2013**, *45*, 527-535.
- [247] K. Maegawa, H. Tanimoto, S. Onishi, T. Tomohiro, T. Morimoto, K. Kakiuchi, "Taming the reactivity of alkyl azides by intramolecular hydrogen bonding: site-selective conjugation of unhindered diazides", *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5793-5803.
- [248] a) S. Spange, N. Weiß, C. H. Schmidt, K. Schreiter, "Reappraisal of Empirical Solvent Polarity Scales for Organic Solvents", *Chem. Methods* **2021**, *1*, 42-60; b) C. Reichardt, "Empirical Parameters of Solvent Polarity as Linear Free-Energy Relationships", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 98-110; c) C. Reichardt, "Empirische Parameter der Lösungsmittelpolarität als lineare "Freie Enthalpie"-Beziehungen", *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 119-131.
- [249] a) V. Gutmann, "Solvent effects on the reactivities of organometallic compounds", *Coord. Chem. Rev.* **1976**, *18*, 225-255; b) M. Hakansson, C.-H. Ottosson, A. Boman, D. Johnels, "A Crystallographic and Computational Study of a Diethyl Ether Complex of Fluorenyllithium", *Organometallics* **1998**, *17*, 1208-1214.
- [250] G. Muller, D. Sainz, "Synthesis of monohydroxy -methyl- and -ethyl-phosphines PPh₂CHROH", *J. Organomet. Chem.* **1995**, *495*, 103-111.
- [251] Y. Nishikawa, S. Nakano, Y. Tahira, K. Terazawa, K. Yamazaki, C. Kitamura, O. Hara, "Chiral Pyridinium Phosphoramidate as Dual Brønsted Acid Catalyst for Enantioselective Diels-Alder Reaction", *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2004-2007.
- [252] C. Tantardini, A. R. Ohanov, "Thermochemical electronegativities of the elements", *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1-9.
- [253] C. E. Housecroft, E. C. Constable, *Chemistry*, 3. Aufl., Pearson Prentice Hall, Harlow London New York Boston San Francisco Toronto Sydney Singapore Hong Kong Tokyo Seoul Taipei Neu Dehli Kapstadt Madrid Mexico City Amsterdam München Paris Milan, **2006**, Kap. 6.
- [254] T. B. Barder, S. L. Buchwald, "Rationale Behind the Resistance of Dialkylbiaryl Phosphines toward Oxidation by Molecular Oxygen", *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5096-5101.
- [255] S. S. M. Spoehrle, T. H. West, J. E. Taylor, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith, "Tandem Pd and Isothiourea Relay Catalysis: Enantioselective Synthesis of α -Amino Acid Derivatives via

- Allylic Amination and [2,3]-Sigmatropic Rearrangement", *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11895-11902.
- [256] E. P. Sánchez-Rodríguez, F. Hochberger-Roa, R. Corona-Sánchez, J. E. Barquera-Lozada, R. A. Toscano, M. Urrutigoity, M. Gouygou, M. C. Ortega-Alfaro, J. G. López-Cortés, "Chiral bidentate [N,S]-ferrocene ligands based on a thiazoline framework. Synthesis and use in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation", *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 1510-1519.
- [257] J. M. Brown, J. E. MacIntyre, "Allylic Alkylation catalysed by Platinum Complexes; Structure and Reactivity of Intermediates, and the Overall Stereoselectivity", *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1985**, *11*, 961-970.
- [258] C. Gnamm, S. Förster, N. Miller, K. Brödner, G. Helmchen, "Enantioselective Iridium-Catalyzed Allylic Alkylations – Improvements and Applications Based on Salt-Free Reaction Conditions", *Synlett* **2007**, *5*, 790-794.
- [259] M. Dieguez, O. Pamies, C. Claver, "Modular Furanoside Diphosphite Ligands for Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution Reactions: Scope and Limitations", *Adv. Synt. Catal.* **2005**, *347*, 1257-1266.
- [260] P. B. Armstrong, E. A. Dembicer, A. J. DesBois, J. T. Fitzgerald, J. K. Gehrman, N. C. Nelson, A. L. Noble, R. C. Bunt, "Investigation of the Electronic Origin of Asymmetric Induction in Palladium-Catalyzed Allylic Substitutions with Phosphinooxazoline (PHOX) Ligands by Hammett and Swain–Lupton Analysis of the ¹³C NMR Chemical Shifts of the (π-Allyl)palladium Intermediates", *Organometallics* **2012**, *31*, 6933-6946.
- [261] I. Philipova, G. Stavrakov, V. Dimitrov, "Camphane-based phosphino-carboxamide ligands as P,O-chelates in Pd-catalyzed enantioselective allylic alkylation", *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 927-930.
- [262] a) M. Lamac, I. Cisarova, P. Stepnicka, "Preparation, coordination and catalytic use of planar-chiral monocarboxylated dppf analogues", *New. J. Chem.* **2009**, *33*, 1549-1562; b) J. Tauchman, I. Cisarova, P. Stepnicka, "Chiral phosphinoferrocene carboxamides with amino acid substituents as ligands for Pd-catalysed asymmetric allylic substitutions. Synthesis and structural characterisation of catalytically relevant Pd complexes", *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11748-11757; c) M. Lamac, I. Cisarova, P. Stepnicka, "Synthesis, Coordination and Catalytic Utility of Novel Phosphanyl– ferrocenecarboxylic Ligands Combining Planar and Central Chirality", *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2274-2287.

- [263] a) M. Ferrer, A. Gallen, M. Martinez, M. Rocamora, R. Puttreddy, K. Rissanen, "Homo- and heterometallic chiral dynamic architectures from allyl-palladium(II) building blocks", *Dalton Trans* **2022**, 51, 5913-5928; b) V. F. Slagt, M. Röder, P. C. J. Kamer, P. W. van Leeuwen, J. N. H. Reek, "Supraphos: A Supramolecular Strategy To Prepare Bidentate Ligands", *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4056-4057.
- [264] R. Sebesta, A. Skvorcova, "Influence of structural changes in ferrocene phosphane aminophosphane ligands on their catalytic activity", *J. Org. Chem.* **2009**, 694, 1898-1902.
- [265] L. Krause, R. Herbst-Irmer, G. M. Sheldrick, D. Stalke, "Comparison of silver and molybdenum microfocus X-ray sources for single-crystal structure determination", *J. Appl. Cryst.* **2015**, 48, 3-10.
- [266] G. M. Sheldrick, "SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination", *Acta Cryst.* **2015**, 71, 3-8.
- [267] G. M. Sheldrick, "Crystal structure refinement with SHELXL", *Acta Cryst.* **2015**, 71, 3-8.
- [268] C. B. Hübschle, G. M. Sheldrick, B. Dittrich, "ShelXle: a Qt graphical user interface for SHELXL", *J. Appl. Cryst.* **2011**, 44, 1281-1284.
- [269] a) A. L. Spek, "Structure validation in chemical crystallography", *Acta Cryst.* **2009**, 65, 148-155; b) A. L. Spek, "PLATON SQUEEZE: a tool for the calculation of the disordered solvent contribution to the calculated structure factors", *Acta Cryst.* **2015**, 71, 9-18.
- [270] L. J. Farrugia, "WinGX and ORTEP for Windows: an update", *J. Appl. Cryst.* **2012**, 45, 849-854.
- [271] H. G. Becker, W. Berger, G. Domschke, E. Fanghänel, J. Faust, M. Fischer, F. Gentz, K. Gewalt, R. Gluch, R. Mayer, K. Müller, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schollberg, K. Schwetlick, E. Seiler, G. Zeppenfeld, R. Beckert, W. D. Habicher, P. Metz, *Organikum, Organisch-Chemisches Grundpraktikum*, 24. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 749, 761.

