

# **Entwicklung Phosphorbasierter Umpolungs- und Wasserstoffbrücken-Katalysatoren**

## **Inaugural Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Dipl. Chem. Helge Klare

aus Münster

Köln 2014

Gutachter: 1. Professor Dr. Bernd Goldfuss

2. Professor Dr. Axel Griesbeck

Datum der Einreichung: 17.11.2014

Datum der Promotion: 26.01.2015

Meiner Familie





## Danksagung

Aller Anfang startet mit dem Interesse an Chemie, daher danke ich meinen Schullehrern für hervorragenden Unterricht. Für Ihre fachliche, praktische, aber auch menschliche Unterstützung während des langen und manchmal steinigen Wegs zur Promotion möchte ich allen Personen danken, die zum Gelingen beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Bernd Goldfuß für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die sehr guten Arbeitsbedingungen, die interessanten Themenstellungen und die Möglichkeit zur Mitgestaltung der Arbeit. Herrn Prof. Dr. Axel Griesbeck danke ich für die Übernahme der Zweitbegutachtung und die gute Zusammenarbeit bei gemeinschaftlichen Projekten. Herrn Prof. Dr. Axel Klein danke ich für die Übernahme des Vorsitzes.

Allen ehemaligen und jetzigen Mitgliedern des Arbeitskreises und auch der roten Etage möchte ich für die allzeit sehr gute und solidarische Arbeitsatmosphäre während der letzten Jahre danken. Das gilt besonders für die Unterstützung durch Maria Schumacher beim Korrigieren mehrerer Manuskripte und hilfreiche fachliche Diskussionen. Zu Dank verpflichtet bin ich auch Dr. Matthias Leven für die kompetente Unterstützung im Umgang mit quantenmechanischen Rechenmethoden. Ebenfalls danken für das Korrigieren dieser Arbeit und nicht nur dafür möchte ich Falco Fox, Florian Dato, Eric Brülingen, Florian Wolf, Dr. Mirco Müller, Dr. Kai Zhang, Dr. Angela Maria Heinsch, Roshni Kalathoor, Deepak Kalathoor, Dr. Darius Paul Kranz, Dr. Elisha Krieg, Timo Griese und Dr. Alexandra Manos-Turvey. Danke auch an den Arbeitskreis für den verständnisvollen Umgang mit gleich zwei Labor-Messis auf engem Raum, sowie den Aufstieg von Kupfer nach Platin.

Mein besonderer Dank gilt auch all den „guten Geistern“ die das Institut für organische Chemie am Laufen halten und ohne die diese Dissertation nicht hätte entstehen können: Dr. Jörg Neudörfl für die zeitaufwendigen Röntgenstrukturanalysen und fachliche Diskussionen, Dr. Nils Schlörer und der NMR-Abteilung für umfangreiche NMR-Messungen, Dipl. Ing. Andreas Adler und Sarwar Aziz für HPLC-Analytik, Dr. Lars Packschies für die Unterstützung beim HPC-Computing, Dietmar Rutsch und den Werkstätten für Hilfe wenn ausnahmsweise mal etwas zu Bruch ging – Scherben bringen Glück!

Zum Schluss möchte ich meinen Freunden und meiner Familie für die Unterstützung zu jeder Zeit danken. Vor allem meinen Eltern und meinen Großeltern, aber auch meinen Geschwistern und Ihren Familien, besonders Jérôme und Camilo, bin ich zu tiefem Dank verpflichtet.



# Inhaltsverzeichnis

<b>0 Abstract .....</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung und Kenntnisstand.....</b>	<b>3</b>
1.1 Enantioselektive Katalyse .....	3
1.2 Organokatalyse .....	5
1.2.1 Einteilung.....	6
1.3 Umpolung .....	14
1.3.1 Benzoin-Reaktion .....	15
1.3.2 Enantioselektive (Kreuz)Benzoin-Reaktion .....	18
1.4 Katalysatoren auf Fenchon-Basis .....	22
1.5 Wasserstoffbrückenkatalyse .....	24
1.5.1 Grundlagen und katalytische Systeme.....	24
1.5.2 Phosphor(tri)amide in der Wasserstoffbrücken-Katalyse.....	32
1.5.3 Reaktionen und mechanistische Aspekte.....	34
1.6 Anionenrezeptoren .....	40
1.7 Cyclodiphosphazane.....	42
1.7.1 Synthese und Charakterisierung .....	42
1.7.2 Cyclodiphosphazane in der Katalyse.....	45
<b>2 Ergebnisse und Diskussion .....</b>	<b>47</b>
2.1 Umpolungskatalyse .....	47
2.1.1 Zielsetzung und Konzeption .....	47
2.1.2 Umpolungskatalyse mit Phosponaten.....	49
2.1.3 Umpolungskatalyse mit Phosphinaten.....	63
2.2 Phosphoramide als Wasserstoffbrücken-Systeme .....	67
2.2.1 Chirale Phosphordiamide in der 1,4-Addition von Indol an .....	
$\beta$ -Nitrostyren.....	67
2.2.2 Chirale Phosphoramide und Cyclodiphosph(V)azane in der .....	
1,4-Addition von 4-Hydroxy-Naphthochinon an $\beta$ -Nitrostyren..	74
2.2.3 Enantioselektive 1,4-Addition von 4-Hydroxy-Cumarin .....	
an $\beta$ -Nitrostyren .....	99
2.2.4 Cyclodiphosph(V)azane als Anionen-Rezeptoren.....	101
<b>3 Zusammenfassung .....</b>	<b>117</b>
3.1 Umpolung .....	117
3.2 Chirale Phosphordiamide in der 1,4-Addition von Indol .....	
an $\beta$ -Nitrostyren.....	119
3.3 Chirale Phosphoramide und Cyclodiphosph(V)azane in der .....	
1,4-Addition von 2-Hydroxy-Naphthochinon an $\beta$ -Nitrostyren.....	120

3.4	Enantioselektive 1,4-Addition von 4-Hydroxy-Cumarin an $\beta$ -Nitrostyren .....	123
3.5	Cyclodiphosph(V)azane als Anionen-Rezeptoren .....	124
<b>4</b>	<b>Ausblick .....</b>	<b>127</b>
<b>5</b>	<b>Experimenteller Teil.....</b>	<b>131</b>
5.1	Arbeitstechniken.....	131
5.1.1	Allgemeine Methoden .....	131
5.1.2	Analytik .....	132
5.1.3	Reagenzien.....	133
5.2	Synthesen.....	134
5.2.1	Synthese von Umpolungskatalysatoren und derer Vorstufen....	134
5.2.2	Synthese BINOL-basierter Phosphoramid-Katalysatoren .....	149
5.2.3	Synthese Chinchona-basierter Phosphoramid-Katalysatoren....	160
5.2.4	Synthese ( <i>R,R</i> )-DACH-basierter Cyclodiphosph(V)azane.....	178
5.2.5	Synthese von Anionen-Rezeptoren .....	188
5.2.6	Synthese Alkaloid-basierter Thioharnstoff-Katalysatoren .....	193
5.3	Asymmetrische Katalysen .....	196
5.3.1	Lithiummetallphosphonat-katalysierte Umpolung .....	196
5.3.2	Katalytische asymmetrische Friedel-Craft-Alkylierung .....	197
5.3.3	Asymmetrische Michael-Addition von 2-Hydroxy-Napthochinon an $\beta$ -Nitrostyren .....	198
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>201</b>
6.1	Abkürzungsverzeichnis .....	201
6.2	Batch-File TURBOMOL-6.3 .....	203
6.3	Röntgenstrukturdaten .....	204
<b>7</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>223</b>
<b>8</b>	<b>Erklärung.....</b>	<b>231</b>
8.1	Publikationen.....	231

## 0 Abstract

In the first part of the present work chiral and nonchiral phosphonates and phosphinates were synthesized as Umpolung precatalysts in the Benzoin-reaction. New or improved *ortho*-lithiation protocols were developed for the synthesis of terpenone-based diols, including novel diols with flexible biaryl-axes. Employing the phosphonates derived from these diols as precatalysts in cross-benzoin reaction enantiomeric excesses of up to 72% could be achieved. In analogy achiral and chiral phosphinates were tested in Umpolung-catalysis for the first time.

In the main part of the present work novel hydrogen bonding (HB) structural motifs were designed, synthesized and tested in multiple applications. Four novel (thio)phosphorus diamides with different substitution-patterns based on (*S*)-BINOL were evaluated as HB-catalysts in the 1,4-addition of indole to  $\beta$ -nitrostyrene. These compounds revealed good catalytic activity with isolated yields of up to 82%, albeit with low selectivity (up to 14% ee). The catalytic activity of these catalysts could be attributed to acidity of the NH-protons as a direct correlation between the downfield-shift of these protons in  $^1\text{H-NMR}$  and the isolated product-yields in catalysis was observed. Furthermore a novel class of HB-catalysts, four cyclodiphosph(V)azanes and ten phosphorus triamides were designed and synthesized. These catalysts were evaluated in the 1,4-addition of 2-hydroxy-naphthoquinone to  $\beta$ -nitrostyrene, with isolated yields of up to 98% and enantiomeric excess of up to 75%. Cyclodiphosph(V)azanes were found to act as superior catalysts, and DFT-computations on the binding of model-compound nitro benzene confirmed improved HB-donor characteristics of this structural motif when compared to standard thiourea ( $\Delta E = 7.2 \text{ kcal mol}^{-1}$  vs.  $\Delta E = 6.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ , respectively). Further DFT-computations gave insight into the mechanism of catalysis.

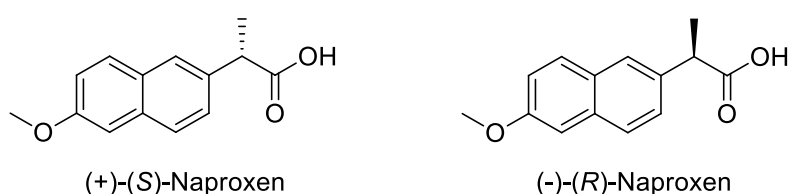
Cyclodiphosph(V)azanes were then tested as novel anion-receptors and revealed greatly improved affinity for spherical chloride ( $\log K = 5.43$ ) and equivalent affinity to trigonal acetate ( $\log K = 6.72$ ) compared to a classic urea anion-receptor ( $\log K = 4.25$  and  $\log K = 6.91$  respectively). Following experimental, crystallographic and computational studies the binding-mode of cyclodiphosph(V)azanes can be ascribed to their geometrical structure, which resembles that of squaramides. The canted cyclodiphosph(V)azane-structure results in greater substrate proximity to the  $\text{C}_\alpha\text{-H}$  on the aryl-moieties on the catalyst, which increases the effects of *meta*-substitution by  $\text{CF}_3$ -groups. The results presented in this work will be key to the design of further novel organocatalysts based on the cyclodiphosph(V)azane core.



# 1 Einleitung und Kenntnisstand

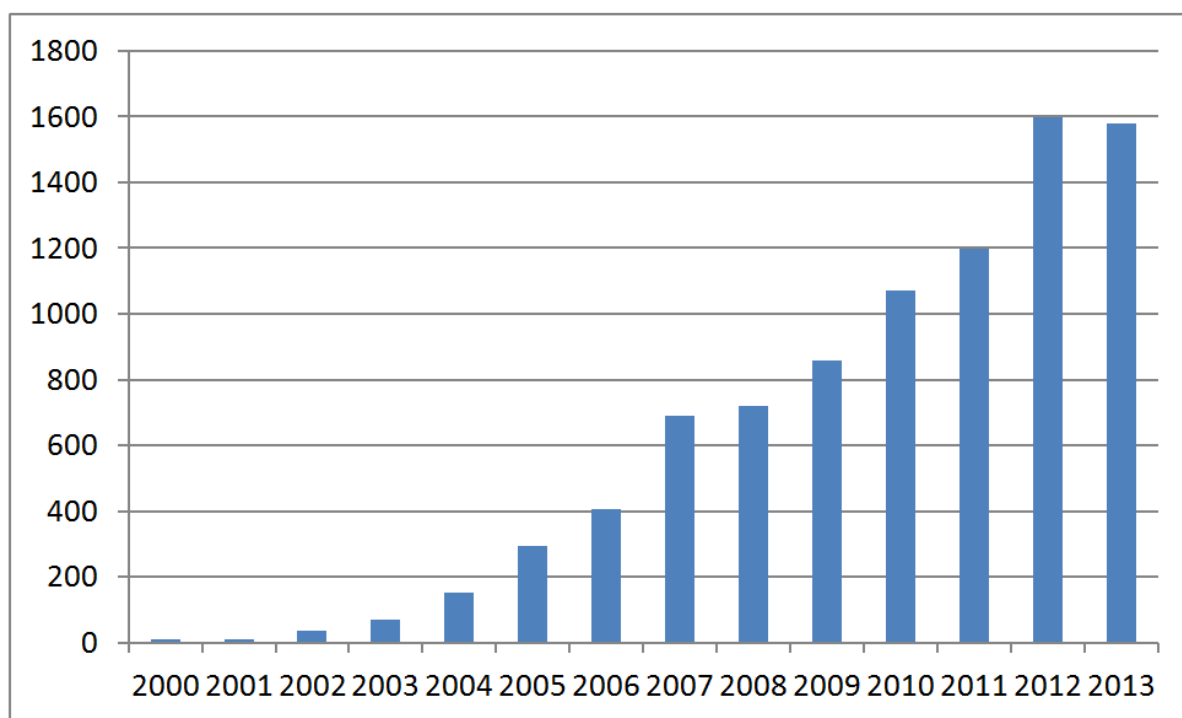
## 1.1 Enantioselektive Katalyse

In den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde das Konzept der „Green Chemistry“ sowohl in Amerika als auch in Europa initiiert. „Green Chemistry“ steht für die Entwicklung von Syntheseprozessen unter geringerer Umweltverschmutzung und Ressourcenverbrauch bei möglichst niedriger Produktion von Abfallprodukten. Hierzu hat Barry Trost 1991 den Begriff der „Atom-Ökonomie“ geprägt: Er beschreibt, wie viele Atome der an der Reaktion beteiligten Edukte im Produkt enthalten sind.<sup>[1]</sup> Eine weitere Möglichkeit zur Abschätzung der Effizienz einer Synthese ist der „E-Faktor“. Der E-Faktor einer Reaktion ist der Quotient aus  $\text{kg}_{\text{Abfall}}/\text{kg}_{\text{Produkt}}$  der Gesamtreaktion.<sup>[2]</sup> Während dieser bei Petrochemikalien  $<0.1$  liegt, beträgt er für Spezialchemikalien und Pharmazeutika ca. 20-100.<sup>[3]</sup> Eine Möglichkeit zur Verringerung anfallender Abfallprodukte besteht im Einsatz von Katalysatoren. Hierdurch kann der Verbrauch stöchiometrischer Mengen Reagentien und somit das Entstehen von Abfallprodukten vermieden werden. Gerade in der pharmazeutischen Industrie führen die ständig steigenden Anforderungen, die mit der Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung von bekannten und neuen Krankheiten verbunden sind, zu immer komplexeren Wirkstoffen um gleichzeitig hohe Wirksamkeiten, Selektivitäten und passende physikalische Eigenschaften (z.B. Löslichkeit) zu erzielen. Die Entwicklung effizienter katalytischer Synthesen ist deshalb von großer Wichtigkeit. Dabei ist die Synthese von enantiomerenreinen Verbindungen von besonderem Interesse, da die Enantiomere eines Wirkstoffes grundlegend unterschiedliche Wirkung aufweisen können.<sup>[4]</sup> Bei manchen Pharmazeutika ist nur ein Enantiomer wirksam, es würde also nur die Hälfte der effektiven Dosis benötigt, wenn statt eines Racemats nur das wirksame Enantiomer verabreicht würde. Bei anderen Pharmazeutika z.B. dem Entzündungshemmer Naproxen<sup>®</sup> ist das (*R*)-Enantiomer nicht nur unwirksam, sondern weist darüberhinaus lebertoxische Wirkung auf.<sup>[5]</sup>



**Abbildung 1:** Das (*S*)-Enantiomer wirkt schmerzlindernd und entzündungshemmend, das (*R*)-Enantiomer wirkt leberschädigend.

Es besteht somit ein hohes Interesse an der Entwicklung neuer synthetischer Methoden, um pharmakologische Wirkstoffe enantiomerenrein synthetisieren zu können. Im Jahr 2013 betrug der Marktanteil enantiomerenreiner Medikamente 40-50% des Gesamtmarktes.<sup>[2]</sup> Die Möglichkeiten zur selektiven Synthese chiraler Zielstrukturen haben sich insbesondere durch die vielfältigen Entwicklungen auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse enorm erweitert.<sup>[6]</sup> Eine herausragende Rolle für eine große Bandbreite an Prozessen spielen hierbei Komplexe auf Basis von Übergangsmetallen.<sup>[7]</sup> Allerdings sind mit der Metall-Katalyse auch Nachteile wie hohe Kosten, Toxizität und Seltenheit mancher Übergangsmetalle (z.B. Rh, Ru, Ir) verbunden.<sup>[8]</sup> Innerhalb der letzten 35 Jahre hat sich die enantioselektive Organokatalyse zu einer wertvollen Alternative zur Übergangsmetall-Katalyse entwickelt.<sup>[9]</sup> Vorteile wie günstige Ausgangsmaterialien, geringe Toxizität und Unempfindlichkeit der Katalysatoren gegenüber Feuchtigkeit und Luftsauerstoff haben zu einem sehr starken Wachstum des Felds geführt. Dies schlägt sich nieder in der entsprechend stark gestiegenen Anzahl der Publikationen, mit ca. 1600 Publikationen im letzten Jahr (Abbildung 2). Die in dieser Arbeit diskutierten Katalysekonzepte fallen unter den Oberbegriff der Organokatalyse deren Grundlagen im Folgenden erläutert werden.



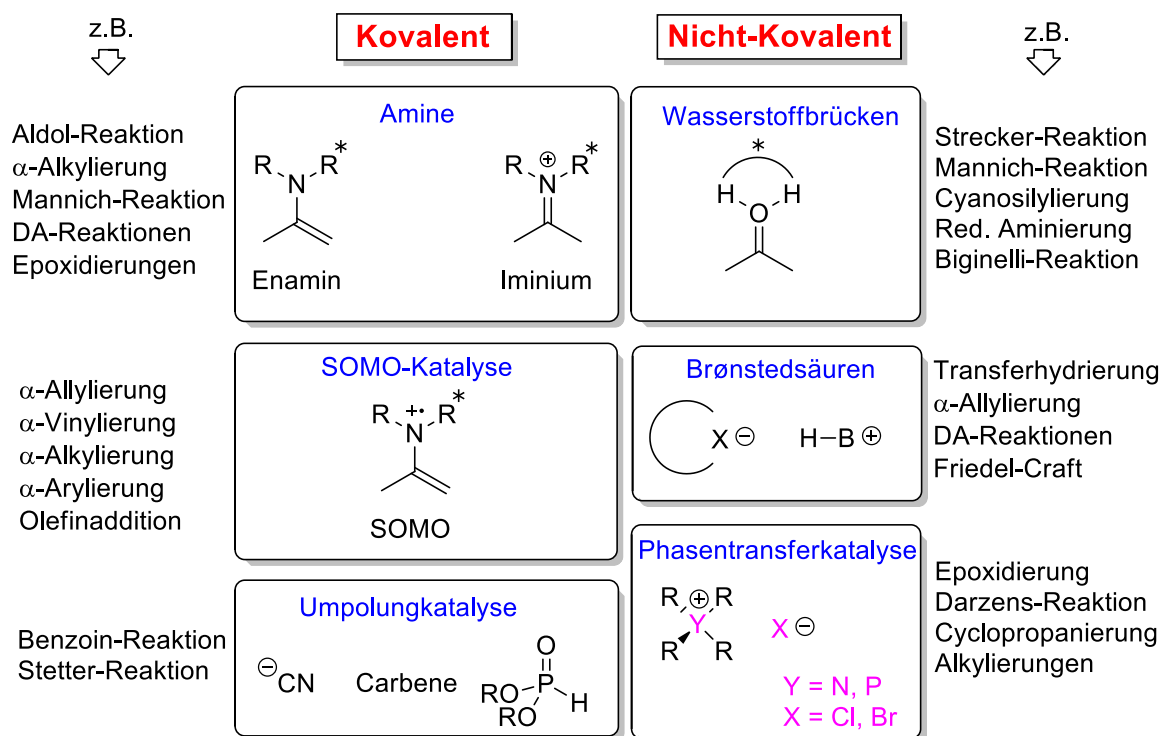
**Abbildung 2:** Anzahl der jährlichen Publikationen im Bereich der Organokatalyse von 2000-2013.



## 1.2 Organokatalyse

Die in der Organokatalyse eingesetzten Katalysatoren sind meist kleine organische Moleküle, welche vorzugsweise aus C, H, O, N, S und P-Atomen zusammengesetzt sind. Verglichen mit der (asymmetrischen) Katalyse über organometallische Komplexe ergeben sich Vorteile durch Luft- und Feuchtigkeits-Stabilität, geringe Kosten und einfache Synthese über wenige Stufen, da Edukte häufig kommerziell erhältliche Naturstoffe (Alkaloide, Aminosäuren) sind. Durch das Einsparen der Metallkomponente entfällt darüberhinaus das aufwendige Abtrennen und Wiedergewinn derselben. Durch den Verzicht auf toxische Metallverbindungen sind organokatalytische Prozesse zudem potentiell weniger umweltbelastend, obgleich die Toxizität vieler organischer Komponenten ebenso nicht völlig bekannt ist. Ein weiterer Vorteil ist die Kompatibilität mit vielen funktionellen Gruppen was die Notwendigkeit von Schutzgruppen reduziert. Reaktionen können darüber hinaus häufig bei Raumtemperatur durchgeführt werden: ein bedeutender Vorteil in der industriellen Synthese.<sup>[10]</sup> Die genannten Vorteile organokatalytischer Prozesse haben zu einem gesteigerten industriellen Interesse geführt, dem aber noch Nachteile wie häufig hohe Katalysatorbeladungen im Bereich 10-30 mol%, vergleichsweise lange Reaktionszeiten und schwierige Katalysator-Rückgewinnung entgegenstehen.<sup>[11]</sup>

Organokatalysatoren können in kovalente und nicht-kovalente Katalysatoren unterteilt werden. Als wichtige Katalyse-Strategien sind von MacMillan 2008 die Enamin-, Iminium-, SOMO-, Wasserstoffbrücken- und Ionenpaar-Katalyse benannt worden.<sup>[12]</sup> Gaunt *et al.* führen außerdem noch die Phasentransfer- und Brønstedsäuren-Katalyse an.<sup>[13]</sup> Ein Überblick über verschiedene Ansätze in der Organokatalyse die auch Umpolungskatalyse mit einschließt ist in Schema 1 gegeben. Der Übergang zwischen den unterschiedlichen Systemen ist jedoch häufig fließend, und viele Katalysatoren sind Kombinationen unterschiedlicher Konzepte. Mechanistisch weisen organokatalytische Reaktionen, verglichen mit Metallkatalysatoren, entweder einen als „tighter“ oder „looser“ definierten Übergangszustand auf, was wiederum der Unterteilung in kovalente und nicht-kovalente Katalysatoren entspricht.<sup>[9]</sup> Die kovalente Enamin-Katalyse ist das älteste intensiv erforschte Teilgebiet der asymmetrischen Organokatalyse, das 2008 durch Jacobsen eingeführte Konzept der chiralen asymmetrischen Ionenpaar-Katalyse hingegen das jüngste, wobei auch in diesem Fall die konzeptuelle Abgrenzung zu anderen Katalysen unscharf ist, da eine Stabilisierung von Ionen z.B. auch über Wasserstoffbrücken erreicht wird.<sup>[14]</sup>

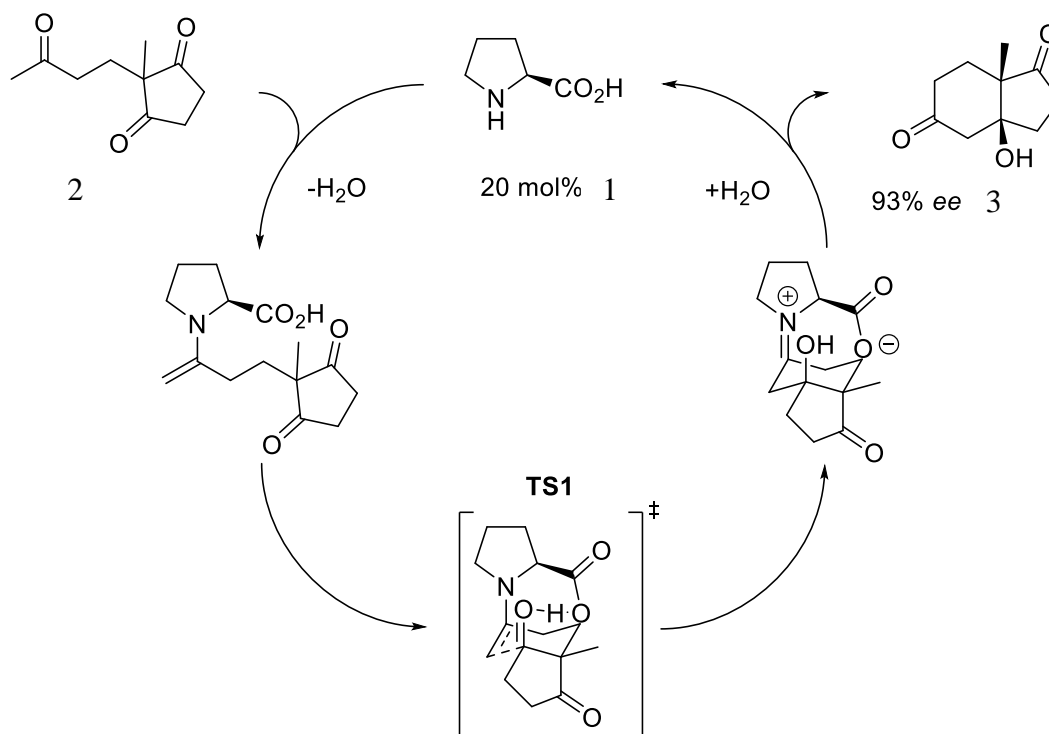


**Schema 1:** Unterschiedliche katalytische Konzepte, die unter den Oberbegriff „Organokatalyse“ fallen.

## 1.2.1 Einteilung

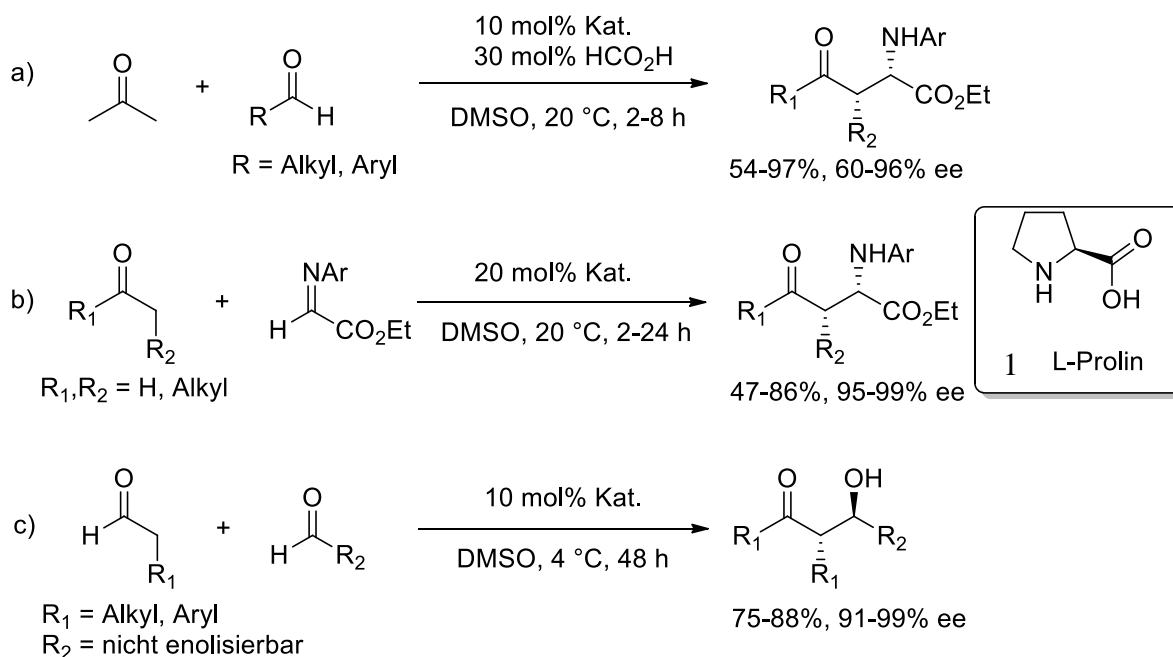
### 1.2.1.1 Enaminkatalyse

Über die erste Anwendung einer asymmetrischen organokatalytischen Reaktion wurde von Hajos und Parrish, sowie Wiechert, Eder und Sauer 1971 berichtet.<sup>[15]</sup> Diese beinhaltet die Prolin-katalysierte (1) *Robinson-Annelierung* von Keton 2 zum Kondensationsprodukt 3 (Schema 2). Der postulierte Mechanismus beinhaltet die Bildung einer Enamin-Spezies von L-Prolin 1 mit Keton 2, nach asymmetrische Annelierung erfolgt Produktbildung unter Regeneration des Katalysators.<sup>[16]</sup> Die Übertragung der stereochemischen Information erfolgt hierbei über eine doppelte Wechselwirkung des Katalysators mit dem Substrat (**TS1**, Schema 2); zum einen durch die kovalente Bildung des Enamins und zum anderen durch Protonierung der Ketofunktion durch die Carboxylfunktion. Dies begünstigt die Entstehung des (*S,S*)-Enantiomers mit sehr hohen enantiomeren Überschüssen von 93% ee. Die bifunktionale Aktivierung des Substrats ist dabei prototypisch für viele Organokatalysatoren mit hoher Selektivität. Nach diesem Meilenstein gab es auf längere Zeit keine größere Aktivität auf dem Gebiet der Enamin-Katalyse, möglicherweise weil das mechanistische Verständnis dieses Ansatzes noch nicht gegeben war. Erst durch List *et al.* wurde 2000 die erste intermolekulare Variante einer durch L-Prolin katalysierten Aldol-Reaktion publiziert.<sup>[17]</sup>



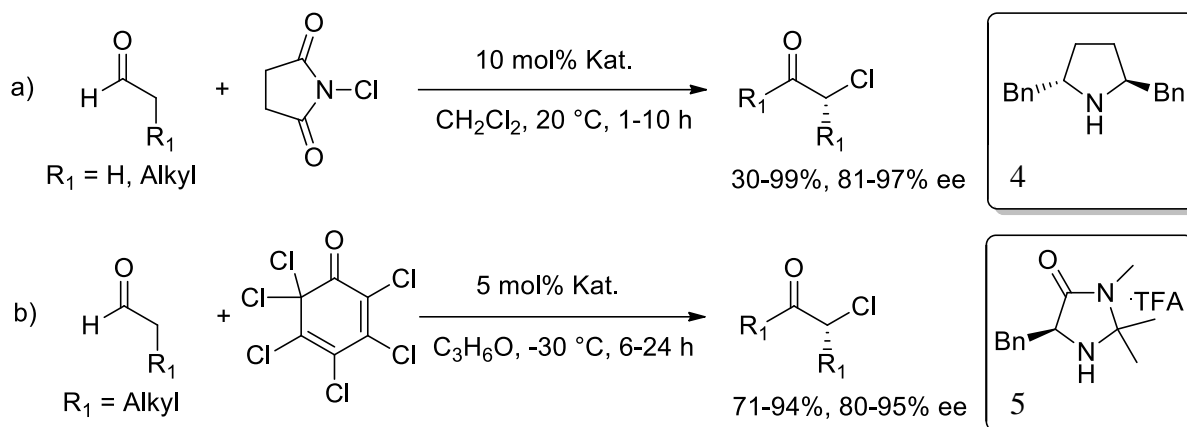
**Schema 2:** Mechanismus der L-Prolin katalysierten asymmetrischen Robinson-Annelierung nach Houk.

Hierbei konnten in der Reaktion von Aceton mit einer Auswahl verschiedener Aldehyde gute Ausbeuten (54-97%) und enantiomere Überschüsse (60-96%) erzielt werden (Schema 3). Derselbe konzeptuelle Ansatz (Schema 3) konnte von Barbas *et al.* für eine asymmetrische



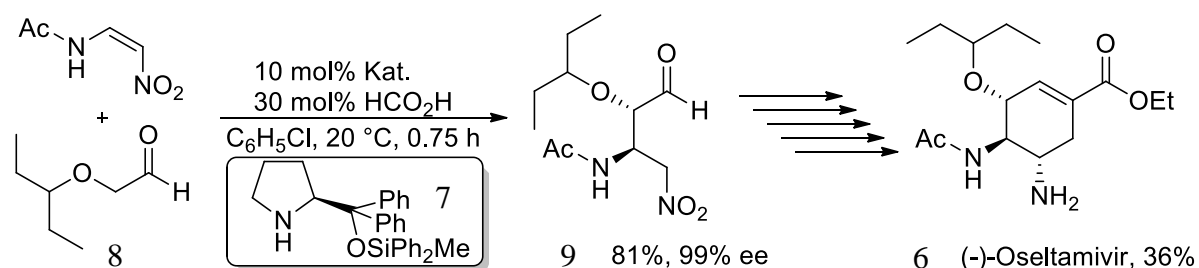
**Schema 3:** a) L-Prolin katalysierte intermolekulare Aldolreaktion nach List und Barbas, b) Asymmetrische L-Prolin katalysierte Mannich-Reaktion nach Barbas und c) Dihydroxylierung nach Notz.

Mannich-Reaktion<sup>[18]</sup> und von Notz *et al.* für die asymmetrische gekreuzte Aldoreaktion von Aldehyden<sup>[19]</sup> genutzt werden mit enantiomeren Überschüssen von bis zu 99%. Verwandte Katalysatoren wurden von Jørgensen und MacMillan entwickelt. Sowohl der C<sub>2</sub>-symmetrische Pyrrolidin-Katalysator 4 von Jørgensen als auch MacMillan's Oxazolinon-Katalysator 5 erzielen in der  $\alpha$ -Chlorierung von Aldehyden moderate bis sehr gute Ausbeuten und exzellente Enantioselektivitäten (Schema 4).<sup>[20]</sup>



**Schema 4:** Organokatalytische Chlorierung von Aldehyden in  $\alpha$ -Position durch a) Enamin- und b) Iminium-Katalyse.

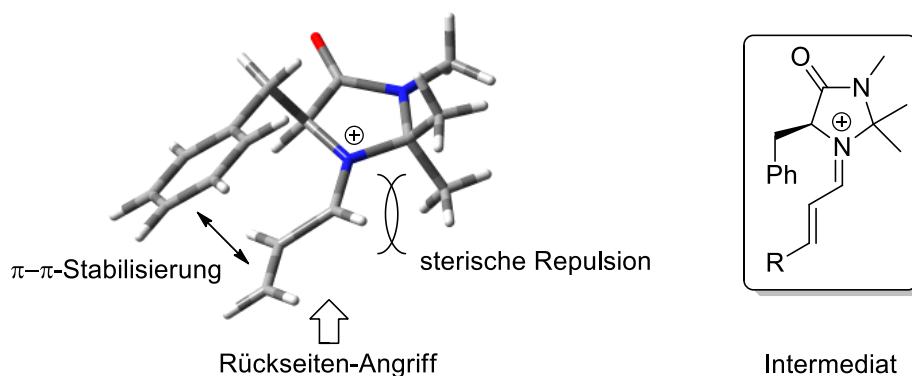
In der Folge sind eine Vielzahl an Katalysatemotiven und Anwendungen für die organokatalytische Synthese über Enamine entwickelt worden, exemplarisch für die gute Anwendbarkeit auch auf komplexere Substrate steht die Synthese von (-)-Oseltamivir 6, einem Neuramidasehemmer (Tamiflu<sup>®</sup>) durch Hayashi *et al.*<sup>[21]</sup> Schlüsselschritt der mehrstufigen Synthese ist die Bildung eines Enamins mit dem Diphenylprolinol-Katalysator 7 von Seebach<sup>[22]</sup> und Aldehyd 8. Diese erfolgt hoch isomerenspezifisch, was wiederum die Synthese der Zwischenstufe 9 durch Michael-Addition an ein Nitro-Alken in guten Ausbeuten mit ausgezeichneter Enantioselektivität und *trans*-Ständigkeit der funktionalen Gruppen zueinander ermöglicht (Schema 5).



**Schema 5:** Organokatalytische Synthese des Neuramidasehemmers (-)-Oseltamivir 6 (Tamiflu<sup>®</sup>).

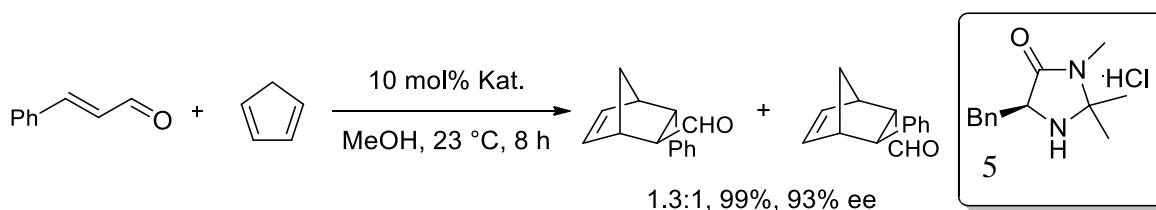
### 1.2.1.2 Iminium-Katalyse

Iminium-Katalyse basiert auf der Annahme, dass die reversible Bildung von Iminium-Ionen aus  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden und chiralen Aminen eine der Lewis-Säuren-Katalyse vergleichbare Absenkung des LUMOs ermöglicht. Hierdurch wird eine Reaktion mit geeigneten nukleophilen Substraten ermöglicht z.B. durch konjugierte Addition oder pericyclische Reaktionen. Auch hier ist der MacMillan-Katalysator **5** eines der effektivsten und meistgenutzten Katalysatormotive.<sup>[12]</sup> Der elegante Aufbau des Katalysators und die Art der Stereokontrolle sind in Abbildung 3 dargestellt: Durch  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung des Benzylrestes mit dem Substrat wird die „Vorderseite“ gegen einen nukleophilen Angriff abgeschirmt, gleichzeitig bewirkt die sterische Repulsion zwischen Methylgruppen und Substrat eine Bevorzugung der *E*-Geometrie des gebildeten Iminiums.



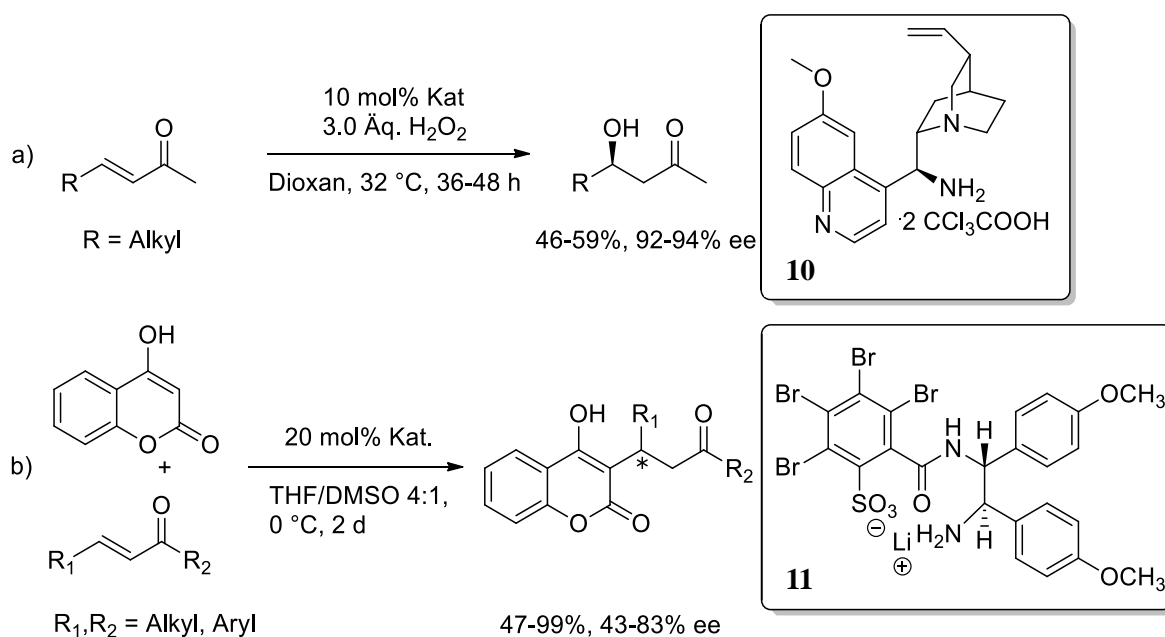
**Abbildung 3:** Stereochemische Kontrolle durch den MacMillan-Katalysator **5** mittels Iminium-Bildung mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigtem Aldehyd.<sup>[13,23,24b]</sup>

Entsprechend war die erste durch MacMillan vorgestellte Iminium-Katalyse die Diels-Alder-Reaktion zwischen Zimtaldehyd und Cyclopentadien, katalysiert durch **5**-HCl, bei der die Cyclisierungsprodukte in nahezu quantitativen Ausbeuten und mit enantiomeren Überschüssen von 93% erhalten werden können (Schema 6).<sup>[23]</sup> In der Folge sind viele weitere Systeme entwickelt worden, es können z.B. konventionelle [4+2]-Cyclisierungen und



**Schema 6:** Erste asymmetrische Iminium-katalysierte Reaktion nach MacMillan.

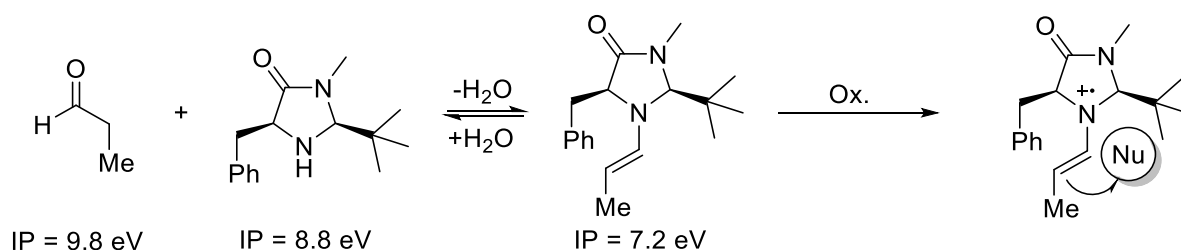
[3+2]-, sowie [4+3]-Varianten mit Nitronen oder Furanen asymmetrisch katalytisch durchgeführt werden.<sup>[24]</sup> Weitere Anwendungsmöglichkeiten bestehen in der katalytischen Epoxidierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden. List *et al.* konnten mittels Einsatz von 9-*epi*-Aminochinin **10** mit Zusatz von zwei Äquivalenten Säure und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> als Oxidationsmittel moderate Ausbeuten und sehr gute Enantioselektivitäten erzielen (Schema 7).<sup>[25]</sup> Während die meisten Iminium-Katalysen auf Basis von primären oder sekundären Aminen den Zusatz starker Säuren erfordern, was mitunter inkompatibel mit empfindlichen funktionellen Gruppen ist,<sup>[26]</sup> haben Goldfuss *et al.* chirale organokatalytische Iminium-Reaktionen in Gegenwart von Alkalimetall-Gegenionen entwickelt.<sup>[27]</sup> Der durch Dr. Matthias Leven synthetisierte Katalysator **11**<sup>[28]</sup> erzielt in der Addition von 4-Hydroxycumarin an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone hohe Umsätze und gute enantiomere Überschüsse von bis zu 83% (Schema 7). Diese Synthese bietet somit auch Zugang zu *Warfarin*, einem Vitamin-K-Antagonisten dessen reduzierte Form unter dem Handelsnamen *Marcumar*<sup>®</sup> als pharmazeutischer Wirkstoff verwendet wird.



**Schema 7:** a) Asymmetrische organokatalytische Epoxidierung mittels Iminium-Bildung nach List, b) asymmetrische Michael-Addition nach Goldfuss, R<sub>1</sub> = Ph und R<sub>2</sub> = Me entspricht *Warfarin*.

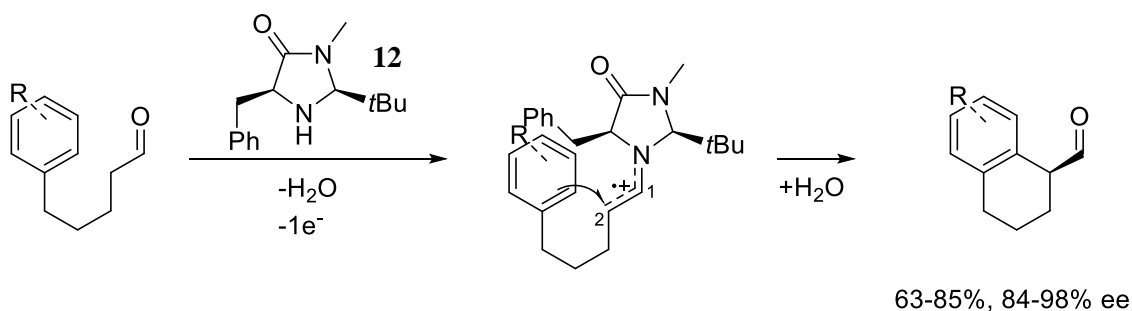
### 1.2.1.3 SOMO-Enamin-Katalyse

Die durch MacMillan 2006 eingeführte SOMO-Katalyse basiert auf der Ein-Elektronen-Oxidation von elektronenreichen Enaminen, das ursprüngliche Konzept geht jedoch auf Murakami *et al.* zurück.<sup>[29]</sup> Hierdurch wird ein reaktives kationisches Radikal mit drei  $\pi$ -Elektronen gebildet. Die Elektrophilie des SOMO erlaubt somit die Reaktion mit einer Bandbreite schwach nukleophiler Substrate am  $\alpha$ -Kohlenstoff des Enamins. Diese Reaktion kann katalytisch in Gegenwart eines Ein-Elektronen-Oxidationsmittels durchgeführt werden und ist komplementär zur „konventionellen“ Enamin-Katalyse. Wichtig ist hierbei, dass das Ionisationspotential der Enamin-Spezies geringer ist als das von Substrat oder Katalysator (Schema 8).



**Schema 8:** Ionisationspotentiale von Propanal, Katalysator und Enamin-Spezies in Elektronenvolt; Ein-Elektronen-Oxidation des Enamins ermöglicht Reaktivität mit schwachen Nucleophilen.<sup>[30]</sup>

Der radikalische Charakter solcher Reaktionen konnte von Houk *et al.* mittels DFT Rechnungen mit dem UB3LYP-Funktional anhand einer intramolekularen  $\alpha$ -Arylierungsreaktion mit MacMillan's Katalysator **12** gezeigt werden (Schema 9).<sup>[31]</sup> Der Orbitalkoeffizient des SOMOs ist am C<sub>2</sub>-Kohlenstoff und die Mulliken-Ladung an C<sub>1</sub> am größten. Obwohl die elektronische Struktur ein Hybrid ist, wird sie am besten als ein Iminium-Kation konjugiertes Alkyl-Radikal beschrieben.

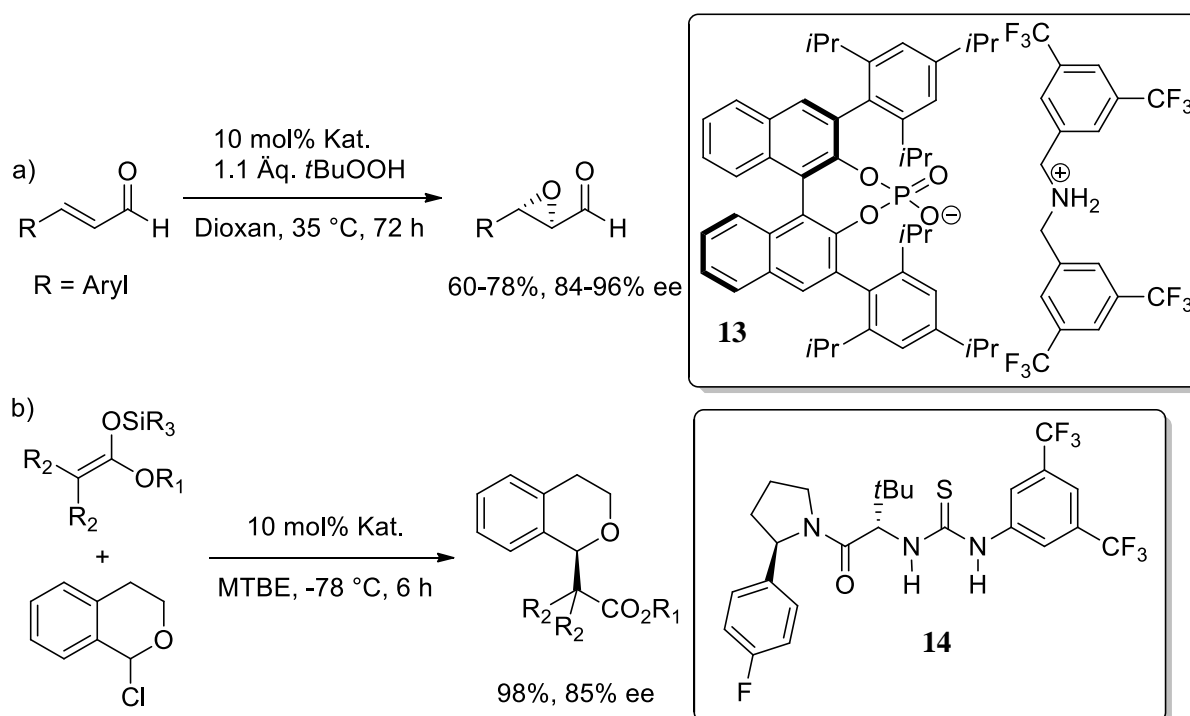


**Schema 9:** Intramolekulare  $\alpha$ -Arylierung nach MacMillan über SOMO-Enamin-Katalyse.

Durch enantioselektive Addition des Arylrests an die  $3\pi$ -Elektronen-Spezies entsteht ein bicyclisches radikalisches Kation, das mittels Abspaltung eines Protons rearomatisiert. Der Katalysator wird anschließend hydrolytisch abgespalten und das Produkt freigesetzt.

### 1.2.1.4 Ionenpaar-Katalyse

Die asymmetrische Ionenpaar-Katalyse beinhaltet stereochemische Induktion durch Bildung chiraler Ionenpaare. Es können hierbei zwei Subtypen unterschieden werden: a) Bildung eines neutralen Ionenpaares mit einem ionischen, chiralen Katalysator: „Asymmetric Counteranion-Directed Catalysis“ (ACDC)<sup>[32]</sup> nach List; b) Komplexierung eines intermediären Ionenpaares durch einen neutralen chiralen Liganden. Von herausragender Bedeutung für das ACDC-Konzept sind vor allem anionische Phosphat-Anionen auf Basis von BINOL, so können durch asymmetrische Anionen-komplexierte Iminium-Aktivierung mit **13**  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde mit hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten epoxidiert werden (Schema 10).<sup>[33]</sup> Jacobsen *et al.* haben demgegenüber 2008 neutrale Thioharnstoffbasierte Katalysatoren entwickelt.<sup>[34a,b]</sup> Katalysator **14** bildet über Wasserstoffbrücken starke Bindungen zu Halogenidionen aus. In der Reaktion von 1-Chlor-isochroman mit Silylenolethern wird die schwache Kohlenstoff-Chlor-Bindung ionisiert und ein durch den Katalysator komplexiertes Ionenpaar gebildet.



**Schema 10:** a) Asymmetrische Ionenpaarkatalyse mit ionischem Katalysator nach List und b) mit neutralem Katalysator nach Jacobsen.



Dieses chirale Ionenpaar erlaubt den nukleophilen Angriff des Silylenolethers aus einer Vorzugsrichtung. Wichtig sind hierbei nicht nur die Wechselwirkung zwischen Thioharnstoff und Halogenid, sondern auch die Stabilisierung der kationischen Spezies über den 4-Fluorophenyl-Rest. In weitergehenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Größe dieser Gruppe entscheidenden Einfluss auf die Selektivität verwandter Reaktionen haben kann.<sup>[34b]</sup> Beide vorgestellte Typen der Ionenpaar-Katalyse beinhalten bereits bekannte organokatalytische Katalysatormotive; zum einen Brønstedsäure-Katalysatoren auf BINOL-Basis die ebenfalls häufig Ionenpaare bilden, zum anderen das Thioharnstoff-Motiv, das aus der nicht-spezifischen Wasserstoffbrückenkatalyse bekannt ist. Dies zeigt, dass die strenge Einteilung in verschiedene Katalysestrategien nicht immer aufrechterhalten werden kann, da viele Organokatalysatoren unterschiedliche katalytische und strukturelle Konzepte vereinen.

#### **1.2.1.5 Umpolungskatalyse**

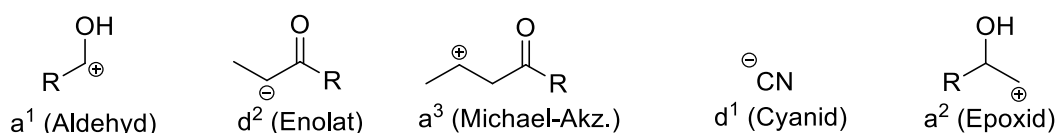
Enantioselektive Umpolungskatalyse mit chiralen Carbenen oder Phosphonaten bildet einen Teilbereich der Organokatalyse. Einige der in dieser Arbeit behandelten katalytischen Konzepte beruhen auf Umpolungs-Konzepten und werden daher eingehend in Kapitel 1.3 behandelt.

#### **1.2.1.6 Wasserstoffbrückenkatalyse**

Die Wasserstoffbrücken-Katalyse und Rezeptorsysteme bilden einen großen Teilbereich der Organokatalyse. Die in dieser Arbeit entwickelten organokatalytischen Systeme beruhen auf Wechselwirkungen durch Wasserstoffbrücken. Wasserstoffbrückenkatalyse wird daher gesondert in Kapitel 1.5 behandelt.

### 1.3 Umpolung

Der Begriff Umpolung ist ursprünglich ein Konzept der retrosynthetischen Analyse und wurde durch Corey und Seebach geprägt. Die meisten Reaktionen in der organischen Chemie sind polar<sup>[35]</sup>; es kann nach nukleophilen (*Donor*), bzw. elektrophilen (*Akzeptor*) Stellen unterschieden werden. Viele Zielmoleküle enthalten Sauerstoff oder Stickstoff als funktionelle Gruppen. Diese Heteroatome zwingen dem Kohlenstoff-Gerüst ein alternierendes Reaktivitäts-Muster auf. Konsequenz ist bei „normaler“ Reaktivität eine Limitierung auf 1,3, 1,5...1,(2n+1)-disubstituierte Produkte mit einer ungeraden Anzahl Kohlenstoffen zwischen den funktionellen Gruppen. Mit *Umpolung* ist also die Unterscheidung zwischen Reagenzien  $X(C_n)$  mit normaler Reaktivität (Akzeptor-Eigenschaften an  $C^{1,3,5}$ , Donoreigenschaften an  $C^{2,4,\dots}$ ) und solchen mit *Reaktivitäts-Umpolung* (Akzeptor-Eigenschaften an  $C^{2,4}$ , Donoreigenschaften an  $C^{1,3,5,\dots}$ , Schema 11) gemeint.

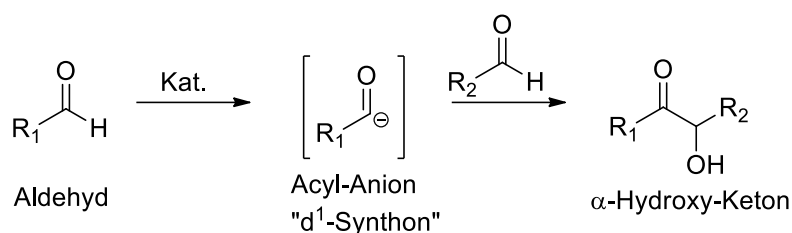


**Schema 11:** Synthons mit normaler ( $a^1$ ,  $d^2$ ,  $a^3$ ) und Umpolungs-Reaktivität ( $d^1$ ,  $a^2$ ).

Mit Umpolungs-Reaktionen können Zentren gleicher Polarität verknüpft werden. Sie sind von zentraler Bedeutung für die Synthese 1,2- bzw. 1,4-funktionalisierter Komponenten. Zwar gibt es Reaktionen, welche zu 1,2- bzw. 1,4-funktionalisierten Produkten führen (Beispielsweise: Epoxidierungen, Barton-Reaktion, Hetero-Diels-Alder, etc.), diese beinhalten jedoch keine C-C-Verknüpfung. Es gibt hierfür eine Reihe von Möglichkeiten zur stöchiometrischen Reaktivitätsumpolung. Hierunter fallen beispielsweise der Heteroatom-Austausch in der Corey-Seebach-Reaktion, Redoxreaktionen wie z.B. Pinacol-Kupplung, Acyloin-Reaktion und Grignard-Reaktion, sowie Homologisierungsreaktionen. Derartig umgepolte Reagenzien können damit zur Synthese neuer Verbindungen verwendet werden, jedoch erfolgt die Reaktion hierbei unter stöchiometrischer Verwendung von zusätzlichen Reagenzien und ist z.B. im Fall der Corey-Seebach-Reaktion mit mehreren zusätzlichen Schritten verbunden, was die Atomökonomie der Gesamtreaktion stark herabsetzt. Neben stöchiometrischen Methoden der Reaktivitätsumpolung gibt es katalytische Verfahren, die zum einen atom-ökonomischer sind und zum anderen teilweise die Möglichkeit zur enantioselektiven Synthese bieten.

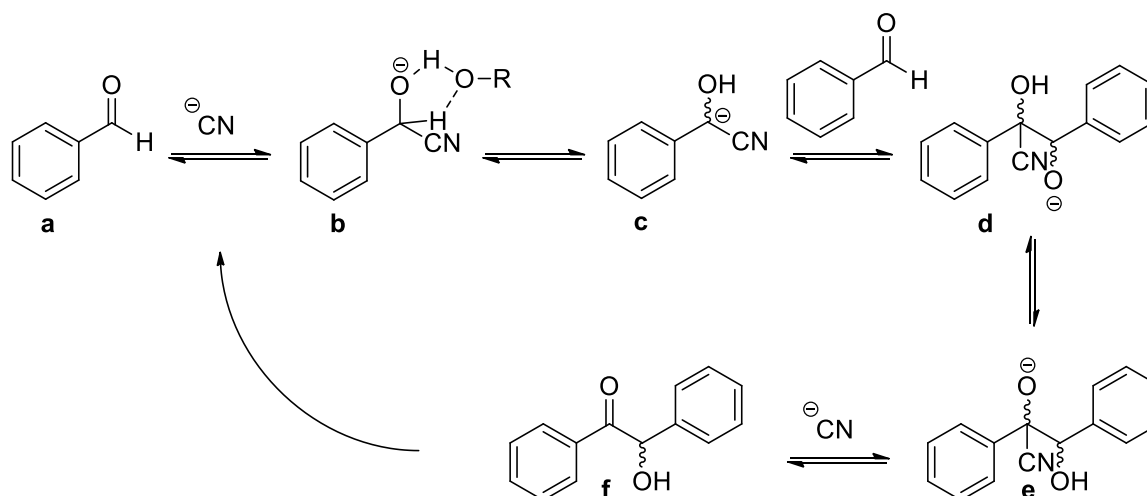
### 1.3.1 Benzoin-Reaktion

Die Benzoin-Reaktion ist die Reaktion zweier Aldehyde zu einem  $\alpha$ -Hydroxy-Keton. Historisch geht sie auf Veröffentlichungen von Liebig, Wöhler und Zinin aus dem Zeitraum von 1832-1840 zurück. Sie entdeckten, dass bei der Reaktion von Bittermandelöl mit kaustischem Kali 2-Hydroxy-1,2-diphenylethanon (Benzoin) entsteht.<sup>[36a,b]</sup> Diese Reaktion ist auf die katalytische Wirkung von Kaliumcyanid auf das hauptsächlich in Bittermandelöl enthaltene Benzaldehyd zurückzuführen (Schema 12).



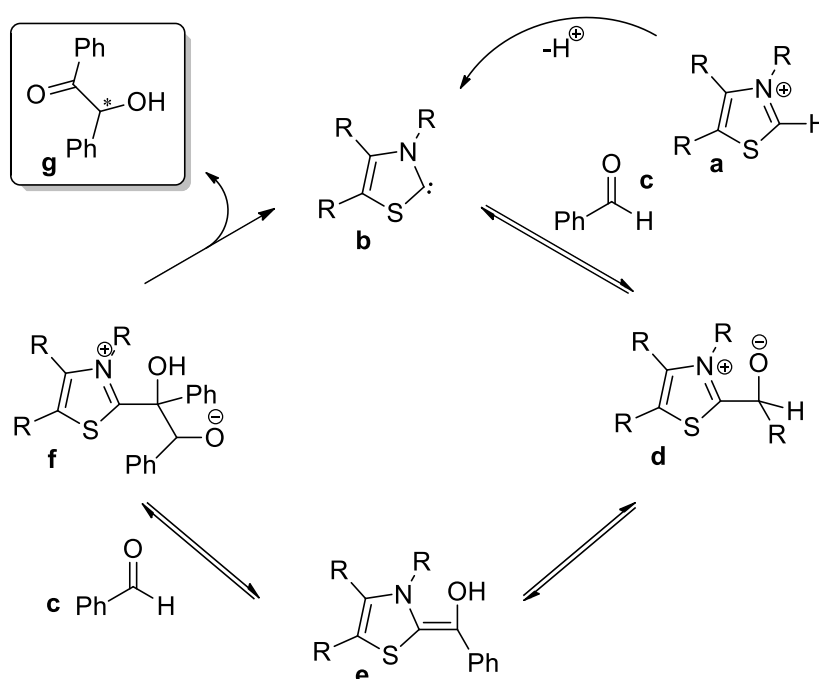
**Schema 12:** Katalytische Benzoin-Reaktion zweier Aldehyde zu  $\alpha$ -Hydroxy-Keton.

Der zugehörige Reaktionsmechanismus wurde 1903 von Lapworth postuliert (Schema 13).<sup>[37]</sup> Durch Anlagerung eines Cyanidions an die Carbonylgruppe von Benzaldehyd **a** entsteht das Anion des entsprechenden Cyanhydrins **b**, aus diesem wird nach ursprünglichen Annahmen durch einen [1,2]-H-Shift das tautomere Carbanion **c** gebildet. Neuere theoretische Modelle legen jedoch nahe, dass dieser Umpolungsschritt über Protonen-Austausch mit dem protischen Lösemittel erfolgt.<sup>[38]</sup> Das gebildete Carbanion greift nukleophil ein weiteres Aldehyd-Äquivalent an und ergibt **d**.



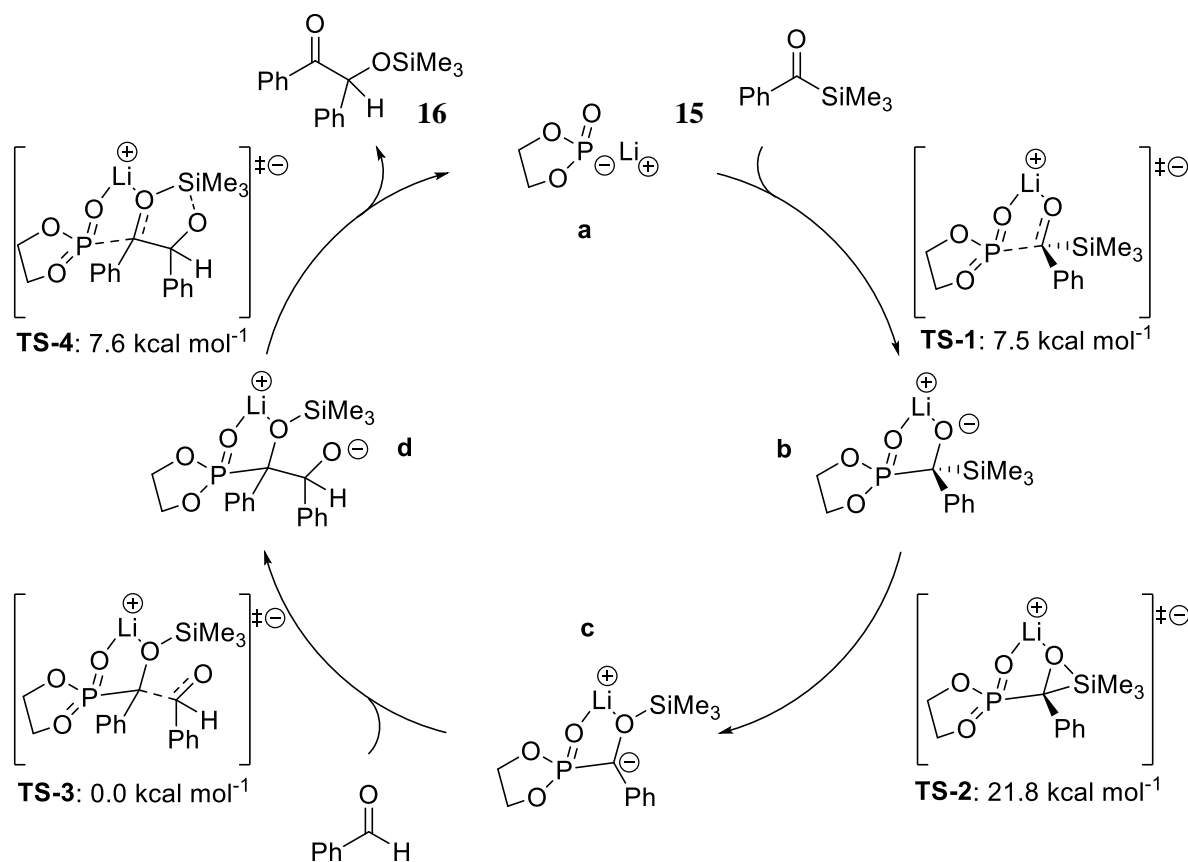
**Schema 13:** Cyanid-katalysierte Benzoin-Reaktion; Nukleophile Addition des Katalysators, Umpolung über Protonenaustausch mit Lösemittel, Addition an Benzaldehyd, Protonentransfer, Eliminierung des Kats.

Nach Protonentransfer zu **e** wird Benzoin **f** unter Abspaltung des Cyanids freigesetzt. Neben Cyanid kann diese Reaktion auch durch N-Heterocyclische Carbene (NHC) katalysiert werden. Ukai erkannte 1943, dass auch Thiazoliumsalz die Benzoin-Reaktion von Benzaldehyd katalysieren.<sup>[39]</sup> Auch das 1936 durch Williams erstmals synthetisch hergestellte Coenzym Thiamin (Vitamin B1) ermöglicht die katalytische Acylierung. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse postulierte Breslow 1958 einen Mechanismus für die Carben-katalysierte Benzoin-Reaktion (Schema 14).<sup>[40]</sup> In diesem wird das Thiazoliumsalz **a** zum Thiazol-2-yliden **b** deprotoniert, dieses greift nukleophil die Carbonylfunktion eines Aldehyds **c** an, wodurch Alkylthiazoliumsalz **d** entsteht. Durch Umprotonierung entsteht das *Breslow-Intermediat* **e**, ein resonanzstabilisiertes Hydroxyenamin. Dieses kann nun ein weiteres Äquivalent Aldehyd **c** angreifen. Das hieraus entstehende Intermediat **f** spaltet nun Benzoin **g** ab und setzt den Katalysator **b** wieder frei. Der von Breslow postulierte Mechanismus ist bis heute gültig, der Mechanismus der Umpolung von Zwitterion **d** zu Enol **e** allerdings lange nicht geklärt. Neuere theoretische Modelle legen einen Protonenaustausch katalysiert durch die zur Deprotonierung des Thiazoliumsalzes verwendete Base nahe.<sup>[41a-d]</sup> Das intermediär auftretende Enol vom Typ **e** eines verwandten Imidazolium-Aldehyd-Addukts konnte 2013 durch Berkessel *et al.* kristallographisch nachgewiesen werden.<sup>[42]</sup> Es existiert eine große Bandbreite an Carben-basierten Katalysatoren für intra- und inter-molekulare Benzoin-Reaktionen.



**Schema 14:** Katalysezyklus der Thiazolium-katalysierten Benzoin-Reaktion nach Breslow.

Nach Vorarbeiten von Zimmer und Takeda wurde durch Johnson *et al.* mit Metallphosphonaten eine weitere Katalysatorklasse für die Umpolung von Acylsilanen eingeführt.<sup>[43a-c]</sup> Der 2004 von Johnson hierzu postulierte Katalysezyklus ist in Schema 15 dargestellt: Die Energien der Übergangszustände einer Modellreaktion wurden durch Dipl. Chem. Maria Schumacher mittels DFT-Berechnungen im Rahmen Ihrer Dissertation ermittelt.<sup>[41d,44]</sup> Der Katalysezyklus beinhaltet die Addition des Metallphosphonats **a** an den Carbonylkohlenstoff von Acylsilan **15** um das Addukt **b** zu bilden. Im eigentlichen Umpolungsschritt wird über eine [1,2]-Brook-Umlagerung ein Carbanion **c** gebildet, welches ein d<sup>1</sup>-Synthon darstellt. Dieses kann wiederum nukleophil an ein Äquivalent Benzaldehyd addieren. Nach einer [1,4]-Silylwanderung und Abspaltung des Katalysators wird das  $\alpha$ -Silylenolether-Keton **16** erhalten. Weitere theoretische Untersuchungen durch Maria Schumacher konnten zeigen, dass der Umpolungsschritt mit Lithium als Gegenion gegenüber anderen Alkali-Metallen bevorzugt ist. Das Konzept von Johnson wurde zunächst mit Lithiumdiethylphosphonat getestet. Die erfolgreichen Versuche bildeten die Grundlage für die Entwicklung enantioselektiver Varianten mit chiralen Diolen als Grundgerüst.

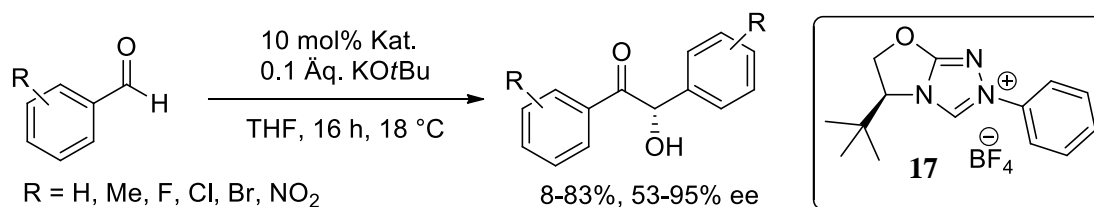


**Schema 15:** Von Dipl. Chem. Maria Schumacher berechneter Katalysezyklus für die Lithiumphosphonat-katalysierte Kreuzbenzoin-Reaktion mit Acylsilan (CPCM-B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d)).

### 1.3.2 Enantioselektive (Kreuz)Benzoin-Reaktion

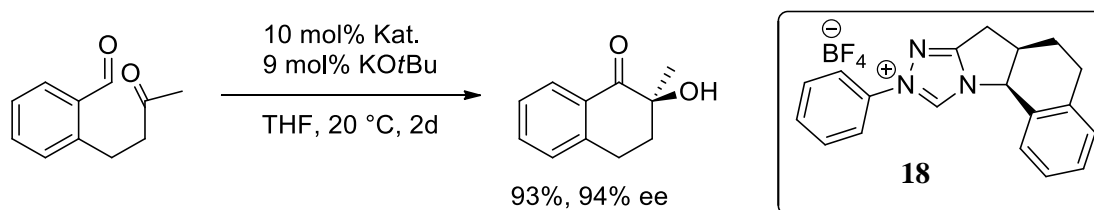
#### 1.3.2.1 Carbene als Katalysatoren

Erste Versuche zu katalytischen asymmetrischen (Homo)Benzoin-Reaktionen fanden 1966 mit chiralen Thiazolium-Salzen und Benzaldehyd statt und gehen auf Sheehan und Hunneman zurück. Hiermit konnten jedoch zunächst nur geringe enantiomere Überschüsse und Ausbeuten erzielt werden (6%, 22% ee).<sup>[45]</sup> Diese Reaktion entwickelte sich zum Benchmark und in der Folge wurde eine große Bandbreite an asymmetrischen Carben-basierten Katalysatoren hierfür entwickelt, u.a. von Tagaki, Leeper und Rawal. Die erste asymmetrische Homobenzoin-Reaktion mit sehr hohen Ausbeuten und Selektivitäten mit Triazolium(prä)katalysator **17** wurde jedoch erst 2002 von Enders *et al.* vorgestellt (Schema 16). Die katalytische Aktivität und Selektivität sind hierbei mit den elektronischen Eigenschaften des eingesetzten Aldehyds verknüpft: Elektronenreiche Substrate wie *p*-Anisaldehyd geben geringe Ausbeuten bei exzellenter Selektivität (8%, 95% ee), während elektronenarme Aldehyde wie *m*-Chlor-Benzaldehyd höhere Ausbeuten bei geringerer Selektivität ergeben (92%, 62% ee).

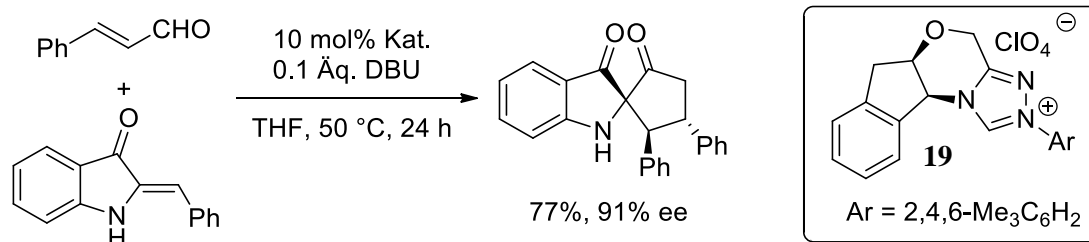


**Schema 16:** Erste hochselektive Homobenzoin-Reaktion mit Triazolium(prä)katalysator **17** nach Enders.

Seitdem hat sich dieses Teilgebiet der Katalyse explosiv entwickelt und ist um intramolekulare gekreuzte Varianten wie z.B. die asymmetrische Synthese von  $\alpha$ -Hydroxy-substituierten Tetralonen nach Enders bzw. Suzuki erweitert worden (Schema 17).<sup>[46]</sup>



**Schema 17:** Asymmetrische intramolekulare gekreuzte Benzoin Reaktion nach Enders, die gleiche Reaktion mit einem eng verwandten Katalysator ist zeitgleich von Suzuki vorgestellt worden.



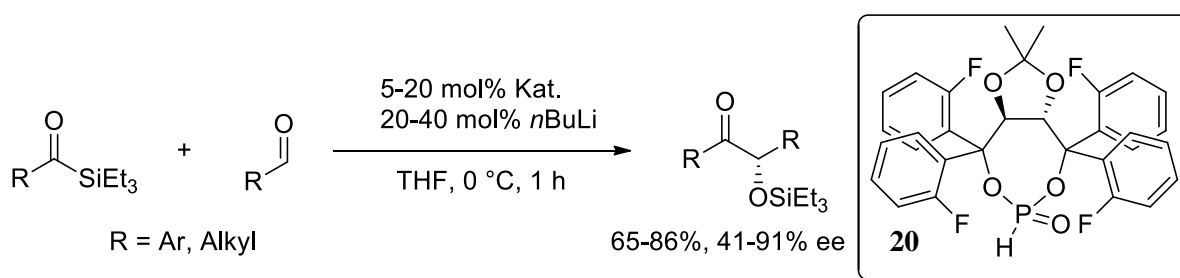
**Schema 18:** Formale [3+2]-Anellierung von Enalen zu Spiroheterozyklen nach Glorius.

Auch die Stetter-Reaktion zur Bildung von 1,4-Diketonen, 4-Ketoestern oder 4-Ketonitrilen ist ein wichtiges Anwendungsgebiet.<sup>[47]</sup> Eine neuere Applikation stellt z.B. die hoch enantioselektive formale [3+2]-Anellierung von Enalen zu Spiroheterozyklen mit quarternärem Stereozentrum mit Katalysator **19** nach Glorius dar (Schema 18).<sup>[48]</sup>

### 1.3.2.2 Metallphosphonate als Katalysatoren

Die erste Kreuzbenzoin-Reaktion von Acylsilanen mit Aldehyden unter Katalyse durch chirale Metallphosphonate wurde von Johnson *et al.* vorgestellt.<sup>[43c]</sup> Als Präkatalysatoren wurden BINOL- und TADDOL-basierte Phosphonate getestet. Interessanterweise zeigte der auf BINOL basierende Präkatalysator kaum katalytische Aktivität, obwohl die Stabilisierung des Carbanions  $\alpha$  zum Phosphor mit elektronenarmen phenolischen Substituenten besser sein sollte. Der auf einem TADDOL-Derivat aufbauende Präkatalysator **20** erzielte hingegen sehr gute Ausbeuten (bis 86%) und Selektivitäten (bis zu 91% ee, Schema 19). Dabei wurden sowohl mit aliphatischen als auch aromatischen Substraten gute Ergebnisse erzielt.

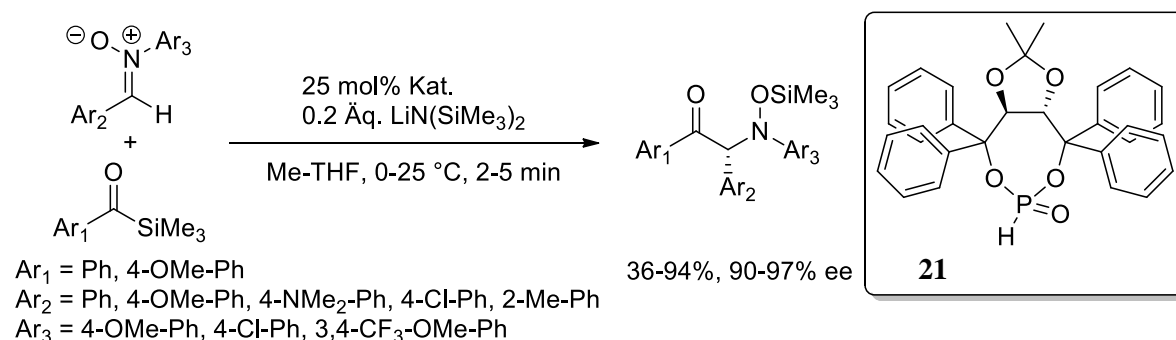
Das Umpolungs-Konzept mit Metallphosphonaten konnte in der Folge auch erfolgreich auf die Reaktion von Acylsilanen mit Michael-Akzeptoren übertragen werden.<sup>[49a]</sup> Dabei erbrachten 1,4-Additionen an Ethylcrotonether nur sehr moderate Ausbeuten (37%), mittels



**Schema 19:** Kreuzbenzoin zwischen Acylsilanen und Aldehyden mit Präkatalysator **20** nach Johnson.

Austausch durch ungesättigte Amide konnten jedoch hohe Ausbeuten (bis zu 91%) und hohe Selektivitäten (bis 74% ee und 11:1 dr) erreicht werden. Die sehr hohen Selektivitäten der Kreuzbenzoin-Reaktion konnten hier jedoch nicht erreicht werden. Erst Änderungen am TADDOL-Gerüst, genauer der Austausch von Aceton durch (-)-Menthon als Baustein im Acetal-Rückgrat des Katalysators, sowie Änderungen an der Amid-Gruppe des Michael-Akzeptors ergaben vergleichbar hohe Enantioselektivitäten (bis zu 90% ee).<sup>[49b]</sup>

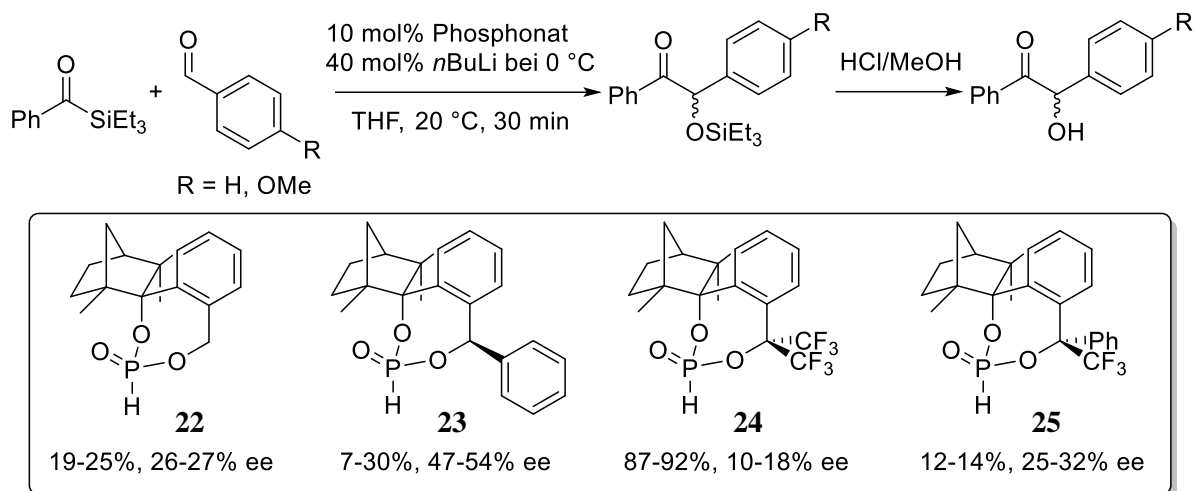
Eine weitere Variante der Metallphosphonat-katalysierten Umpolung stellt die Aza-Benzoin-Reaktion dar. Hierbei werden Acylsilane durch Metallphosphonat-Katalyse mit Nitronen umgesetzt. Johnson konnte hierbei unter Verwendung des TADDOL-Phosphonats **21** als Präkatalysator sehr hohe Ausbeuten und Selektivitäten erzielen (Schema 20).<sup>[49c]</sup> Von besonderer Wichtigkeit für den Ablauf der Reaktion stellte sich hierbei die Verwendung von 2-Methyl-THF als Lösemittel und Lithiumhexamethyldisilazan als Base heraus. Verwendung anderer Lösemittel wie z.B. THF oder anderer Basen ergab hingegen nur äußerst geringe Umsätze.



**Schema 20:** Enantioselective Lithiumphosphonat-katalysierte Reaktion von Acylsilanen mit Nitronen.

Neben den auf dem TADDOL-Gerüst aufbauenden Präkatalysatoren von Johnson sind von Goldfuss *et al.* Fenchon-basierte Phosphonate als Präkatalysatoren entwickelt worden. Diese bieten den Vorteil einer einfacheren Synthese des Phosphonats über zwei bis drei Stufen ausgehend von (-)-Fenchon verglichen mit vier Stufen ausgehend von Weinsäure. Da die den Phosphonaten zugrunde liegenden Dirole auf Basis von Fenchon  $C_1$ -Symmetrie aufweisen, werden bei der Synthese der Phosphonate Diastereomere erhalten, von denen jedoch nur das Diastereomer mit *exo*-gerichteter P=O-Einheit katalytisch aktiv ist. Insgesamt wurden sieben Phosphonate auf Basis von (-)-Fenchon in der Arbeitsgruppe Goldfuss synthetisiert: Die Synthese von **23** wurde schon im Rahmen der Diplomarbeit entwickelt,<sup>[50]</sup> ein verbessertes Synthesekonzept ist im Rahmen dieser Arbeit entwickelt und durch Dr. Anca Gliga





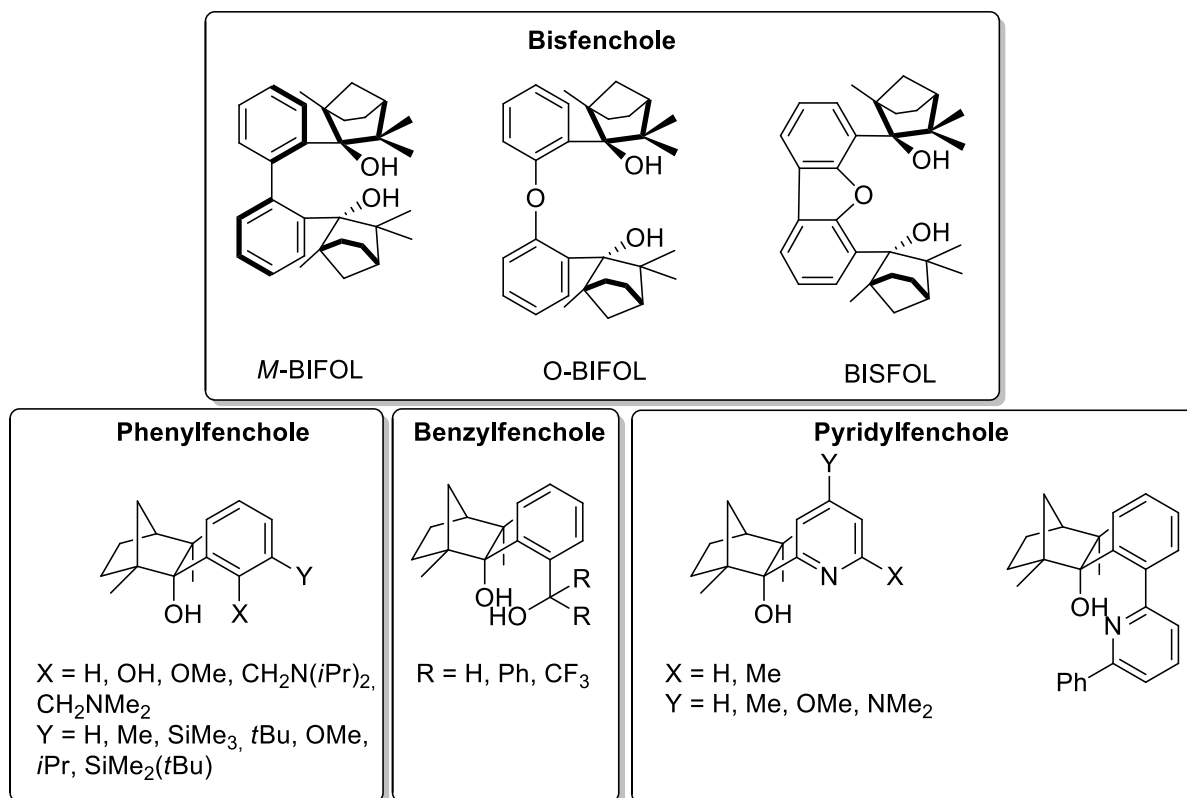
**Schema 21:** Kreuzbenzoin-Reaktion katalysiert durch (-)-Fenchon basierte Phosphonate als Präkatalysatoren.

auf die Synthese von **25** übertragen worden (Schema 21).<sup>[51]</sup> Weiterhin wurden durch Dr. Francis Soki und Dipl. Chem. Maria Schumacher einige der getesteten Phosphonate entwickelt.<sup>[52,53]</sup> Insgesamt konnten in der enantioselektiven Kreuzbenzoin-Reaktion zwischen Acylsilan und zwei verschiedenen aromatischen Aldehyden Ausbeuten von bis zu 92% und enantiomere Überschüsse von bis zu 54% erzielt werden, jedoch konnten hohe katalytische Effizienz und hohe Selektivität nicht in einem einzigen Katalysator realisiert werden. Großen Einfluss hat hierbei die Substitution in benzylicher Position am Katalysatorgerüst: Während eine zusätzliche Phenylgruppe bei **23** gegenüber **22** in der Katalyse eine signifikante Steigerung der Enantioselektivität bewirkte, zeigte der Präkatalysator **24** mit zwei elektronenziehenden CF<sub>3</sub>-Gruppen eine starke Verbesserung der katalytischen Aktivität mit isolierten Ausbeuten von bis zu 92%. Der Versuch die Selektivitäts-verbessernden Eigenschaften der zusätzlichen Phenyl-Gruppe mit der vermuteten Aktivität steigernden Wirkung der CF<sub>3</sub>-Gruppe in Katalysator **25** zu kombinieren blieb jedoch ohne Erfolg.

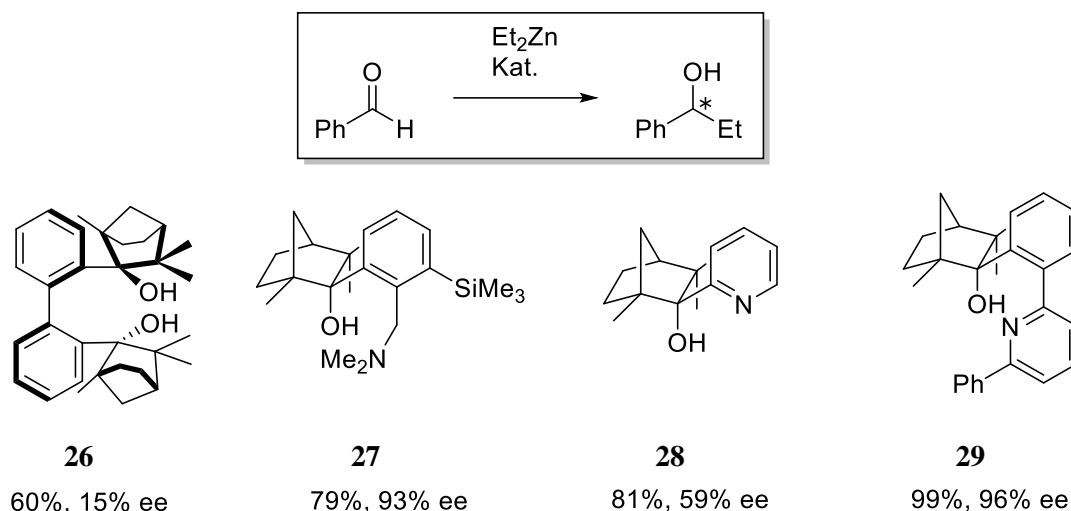
Weitergehende Untersuchungen zur Rationalisierung des Aktivitäts-steigernden Effekts von Fluor-Substitution in der Metallphosphonat-katalysierten Kreuzbenzoin-Reaktion an Hand von Modellsystemen konnten keinen systematischen Effekt der Fluor-Substitution zeigen.<sup>[54]</sup> Teilweise wurde sogar ein Abnehmen der katalytischen Aktivität festgestellt, welcher auf den induktiven Effekt der CF<sub>3</sub>-Gruppen und die dadurch verringerte Nukleophilie des Katalysator-Substrat-Addukts zurückgeführt wurde.

### 1.4 Katalysatoren auf Fenchon-Basis

Fenchon ist ein günstiger, in beiden enantiomeren Formen kommerziell erhältlich Naturstoff, der gegenüber anderen häufig eingesetzten Terpenonen wie z.B. Campher oder Menthon keine zur Ketofunktion  $\alpha$ -ständigen (aciden) Wasserstoff-Atome aufweist. Dies verhindert sowohl eine Enol(at)-Reaktivität, als auch Eliminierungsreaktionen von substituierten Folgeprodukten des Fenchons. So sind Additions-Reaktionen mit einer Bandbreite an Lithiumarylen ohne Ausbeuteverlust durch Nebenreaktionen möglich. Vorteilhaft ist weiterhin die *exo*-Selektivität bei nukleophilen Additionsreaktionen an die Carbonylfunktion des Fenchons. Durch Goldfuss *et al.* sind aufbauend auf Fenchon vier Katalysator-Klassen für unterschiedliche katalytische Anwendungen entwickelt worden (Bisfenchole, Phenylfenchole, Benzylfenchole und Pyridylfenchole, Schema 22). Alle vier Systeme sind in der enantioselektiven Addition von Zinkreagenzien an Aldehyde getestet worden (Schema 23).<sup>[69,55a-d]</sup> Während das Diol *M*-BIFOL **26** nur moderate Ausbeuten und geringe Selektivitäten in dieser Reaktion erbrachte, konnte mit Fenchol **27**, Pyridylfenchol **28**



**Schema 22:** (Prä)Katalysator-Klassen aufbauend auf Fenchon, die Synthese beruht auf Umsetzung von Fenchon mit Lithium-Arylen.



**Schema 23:** Verschiedene Präkatalysatoren für die Addition von Diethylzink an Benzaldehyd auf Basis von Fenchon.

und insbesondere mit dem von Dr. Matthias Leven synthetisierten Katalysator **29** mit flexibler Biaryl-Achse sowohl exzellente Ausbeuten als auch hohe enantiomere Überschüsse erzielt werden. Durch quantenchemische Berechnungen (BP-86/def-SV(P)) konnte gezeigt werden, dass die sterische Induktion hierbei aus der Fixierung der Biarylachse in einer Vorzugskonformation durch Komplexierung mit Zink entsteht. Darüberhinaus ist von Phenylfencholen und Pyridylfencholen eine Neigung zur Selbstaggregation des Zink-Katalysator-Komplexes bekannt, welche die Aktivität des Katalysators herabsetzen könnte.<sup>[69,56]</sup> Die sterische Abschirmung der funktionellen Gruppen durch die sehr großen Arylreste setzt bei **29** vermutlich die Neigung zur Aggregation herab und erklärt somit die hohen Ausbeuten.

Weitere Anwendungen für Fenchon-basierte Liganden bestehen in der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Diethylzink an Cyclohexenon mittels auf BIFOL aufbauender Phosphite (bis zu 68%, 65% ee),<sup>[57a]</sup> in Palladium-katalysierten allylischen Substitutionen (bis zu 31%, 83% ee),<sup>[57b]</sup> als Liganden in der Aluminium-vermittelten Methylierung von Aldehyden (bis zu 73%, 62% ee)<sup>[57c]</sup> oder in der Alkyl-Aryl-Kreuzkupplung (bis zu 88%, 64% ee).<sup>[57d]</sup> Neueste Anwendungen für Fenchon-basierte Ligandensysteme stellen beispielsweise die „Frustrated-Lewis-Pair“-Katalyse<sup>[58]</sup> und die Synthese cyclopalladierter Komplexe dar.<sup>[59]</sup>

## 1.5 Wasserstoffbrückenkatalyse

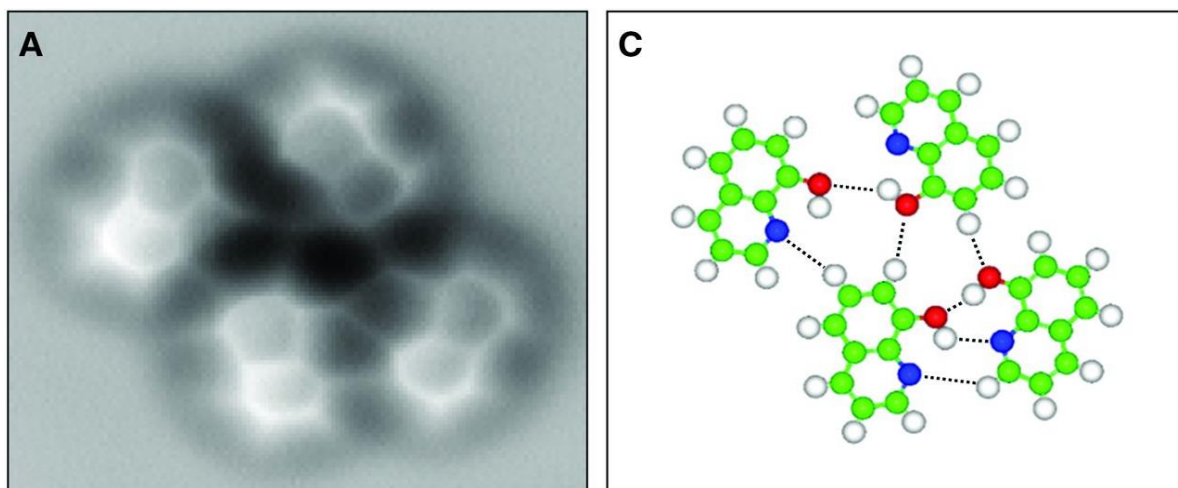
### 1.5.1 Grundlagen und katalytische Systeme

#### 1.5.1.1 Definition der Wasserstoffbrücke

Eine Wasserstoffbrücke wurde 2005 von der IUPAC wie folgt definiert:

„The hydrogen bond is an attractive interaction between a hydrogen atom from a molecule or a molecular fragment X–H in which X is more electronegative than H, and an atom or a group of atoms in the same or a different molecule, in which there is evidence of bond formation.”

Die Energie von Wasserstoffbrücken liegt zwischen ca. 0.5 bis 40 kcal mol<sup>-1</sup>, die stärksten Wasserstoffbrücken sind stabiler als die schwächsten kovalenten Bindungen und schwache Wasserstoffbrücken sind kaum von Van-der-Waals-Wechselwirkungen zu unterscheiden.<sup>[60]</sup> Jeffrey unterteilte Wasserstoffbrückenbindungen in schwache mit Donor-Akzeptor-Distanzen von 3.2-4.0 Å und Bindungsenergien < 4 kcal mol<sup>-1</sup>, mittlere mit Donor-Akzeptor-Distanzen von 2.5-3.2 Å und Bindungsenergien zwischen 4-15 kcal mol<sup>-1</sup> und starke Bindungen mit Donor-Akzeptor-Distanzen von 2.2-2.5 Å und Bindungsenergien zwischen 15-40 kcal mol<sup>-1</sup>, wobei letztere kovalenten Charakter aufweisen.<sup>[61]</sup>



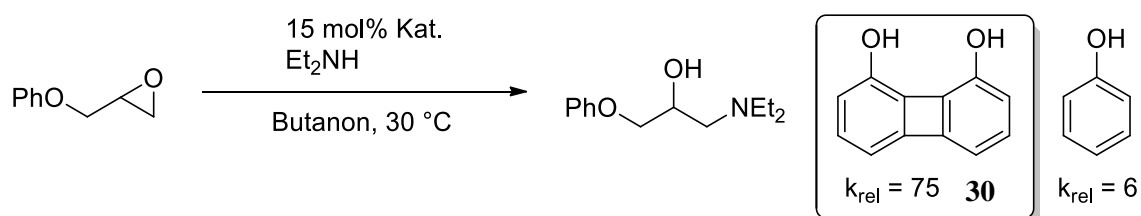
**Abbildung 4:** Aufnahme eines durch Wasserstoffbrücken verknüpften Komplexes von 8-Hydroxychinolin mittels AFM-Mikroskopie.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Aus: „Real-Space Identification of Intermolecular Bonding with Atomic Force Microscopy“ *Science* **2013**, 342, 611-614.

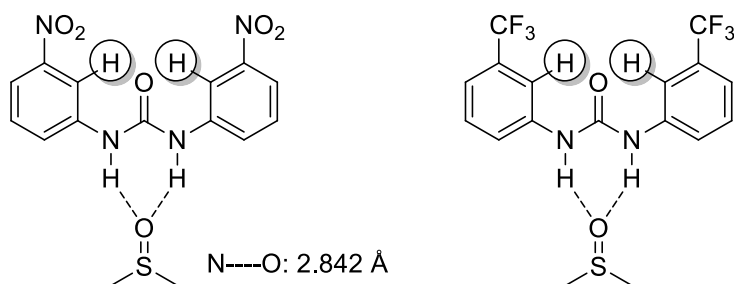
Wichtig für die Stärke der Wechselwirkung ist neben dem Donor-Akzeptor-Abstand der A-H $\cdots$ B-Winkel. Wasserstoffbrücken-verknüpfte Systeme streben Linearität an, was als Folge der dann maximalen  $n_B \rightarrow \sigma_{AH}^*$ -Überlappung verstanden werden kann.<sup>[62]</sup> Tatsächlich werden für sehr starke Wasserstoffbrückenbindungen A-H $\cdots$ B-Winkel von 175-180° angenommen, für mittlere ein Winkel von 130-180° und für schwache Winkel von 90-180°. Annähernde Linearität der Wasserstoffbrücke ist also eine notwendige Voraussetzung für sehr starke Wasserstoffbrücken. Dieser Einordnung liegt eine systematische Untersuchung von kristallographischen Daten aus der Cambridge Structural Database durch Watson *et al.* zugrunde.<sup>[63]</sup> Die Bindung selber kann nach neueren Erkenntnissen als Mischung aus elektrostatischer und kovalenter Wechselwirkung beschrieben werden, ein Übersichtsartikel von Grabowski enthält den aktuellen Stand experimenteller und theoretischer Arbeiten hierzu.<sup>[79]</sup>

### 1.5.1.2 Entwicklung bidentater Wasserstoffbrücken-Systeme

Die ersten asymmetrischen Katalysen, welche Wasserstoffbrücken als Kern des katalytischen Konzepts nutzen, gehen auf Arbeiten in den 1980er Jahren von Wynberg, Inoue und Grabowski mit Cinchona-Alkaloiden zurück.<sup>[64a-c]</sup> Obwohl in diesen Katalysen schon hohe Selektivitäten (bis zu 90% ee) erzielt werden konnten, wurde die Bedeutung des zugrunde liegenden Konzepts zunächst nicht erkannt: Wasserstoffbrücken wurden als zu schwach in der Aktivierung von Substraten und zu ungerichtet eingeschätzt.<sup>[12]</sup> Durch Hine *et al.* konnten jedoch *meta*- und *para*-substituierte 1,8-Biphenyldiole als geeignete Katalysatoren für die Addition von Diethylamin an Glycidolphenylether identifiziert werden (Schema 24).<sup>[65a-c]</sup> Hierbei konnte gezeigt werden, dass 1,8-Biphenyldiol **30** gegenüber einfachem Phenol eine stark gesteigerte katalytische Aktivität aufweist, was mit einer bidentaten Aktivierung des Substrats durch den Katalysator begründet wurde.<sup>[65c]</sup>



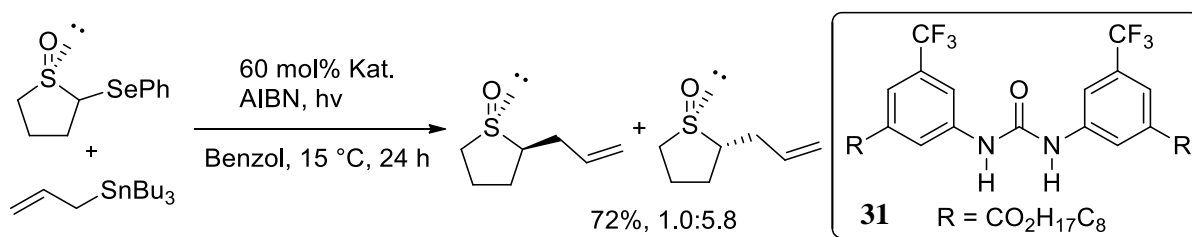
**Schema 24:** Durch 1,8-Biphenyldiol **30** katalysierte nukleophile Epoxid-Öffnung.



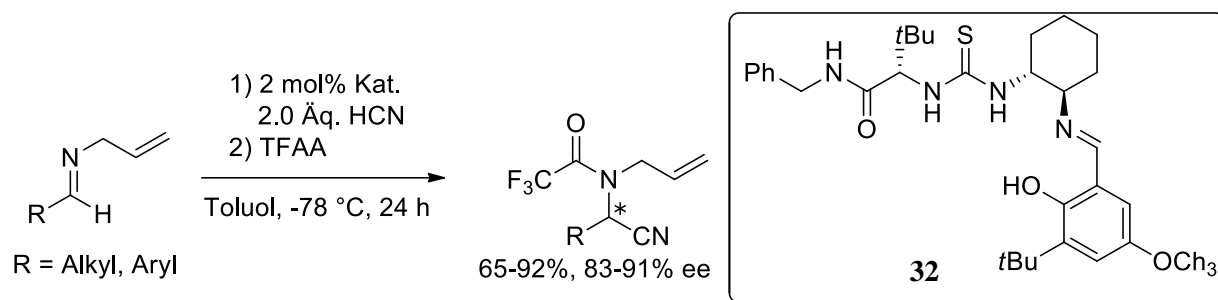
**Schema 25:** Anordnung der Co-Kristalle von Bis-(3-(NO<sub>2</sub>)-phenyl)- und Bis-(3-(CF<sub>3</sub>)-phenyl)-Harnstoff mit DMSO als Gast und Abständen zwischen Donor und Akzeptor. Die hervorgehobenen *ortho*-Protonen bilden eine schwache Wasserstoffbrücke zur Carbonyleinheit.<sup>[66]</sup>

Etter *et al.* konnten 1990 die gute Co-Kristallisierbarkeit von verschiedenen Lewis-Basen wie DMSO und Ethern mit *meta*-substituierten Diaryl-Harnstoffen zeigen.<sup>[66]</sup> Stark elektronenziehende Substituenten in *meta*-Position stellten sich als essentiell für die Kristallisierbarkeit der Diaryl-Harnstoffe mit Lewis-Basen heraus. Es wird angenommen, dass die höhere Acidität der *ortho*-Protonen eine schwache intramolekulare Wasserstoffbrücke CH-O zur Harnstoff-Einheit ermöglicht. Diese bewirkt zum einen eine geringere Tendenz zur Bildung von intermolekularen Aggregaten mit weiteren Harnstoff-Einheiten und zum anderen eine Fixierung der Harnstoff-Geometrie (Schema 25).

Aufbauend hierauf konnten Curran *et al.* 1994 demonstrieren, dass Diaryl(Thio)Harnstoff **31** radikalische Allylierungsreaktionen mit zyklischen  $\alpha$ -Sulfinyl-Radikalen katalysiert (Schema 26).<sup>[67]</sup> Dabei konnte vor allem eine deutlich verbesserte *cis*-/*trans*-Selektivität erzielt werden. Der eingesetzte Katalysator **31** weist mit elektronenziehenden Substituenten – insbesondere der CF<sub>3</sub>-Gruppe - am Aryl-Rest in *meta*-Position schon ein wichtiges Merkmal vieler „moderner“ Wasserstoffbrückenkatalysatoren auf. Erst 1998-1999 wurde durch Jacobsen und Corey unabhängig voneinander mit der enantioselektiven Hydrocyanierung von Iminen (Schema 27) die erste asymmetrische Katalyse durch (Thio)Harnstoffe publiziert.<sup>[68a,b]</sup>



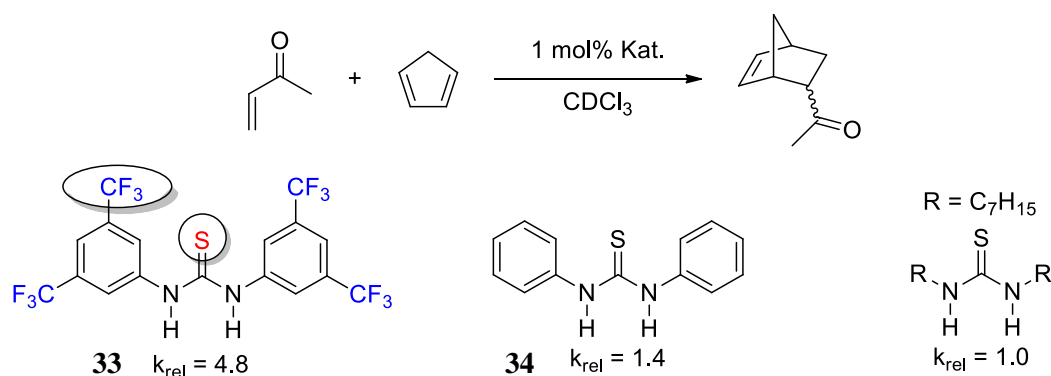
**Schema 26:** Diastereoselektive Allylierung von cyclischen Sulfinyl-Radikalen katalysiert durch **31**.



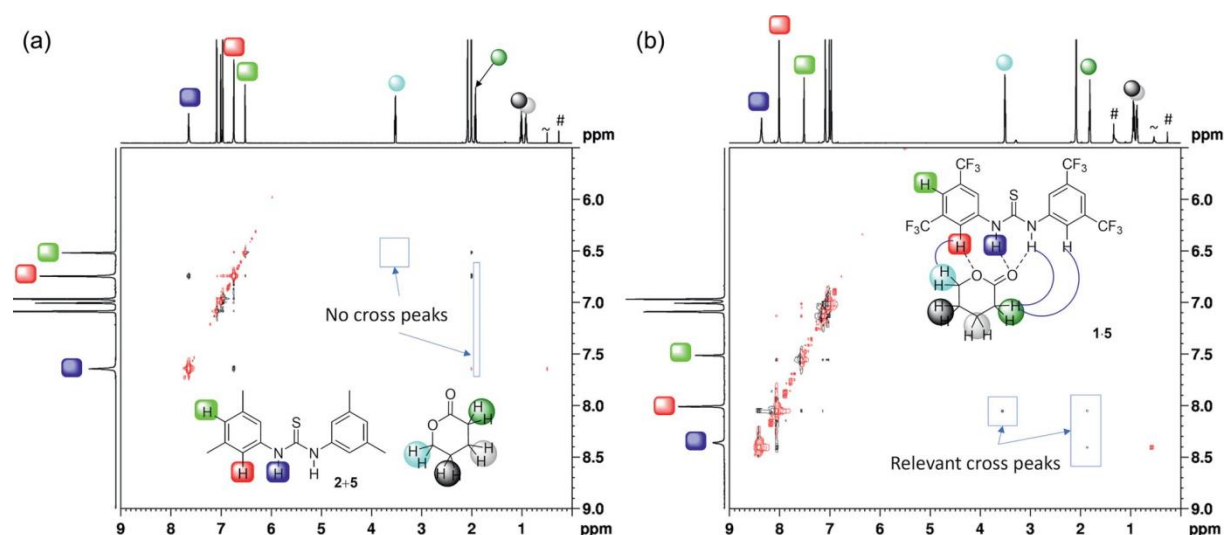
**Schema 27:** Enantioselektive Hydrocyanierung von 1998 mit Thioharnstoff **32** nach Jacobsen.

Der von Jacobsen hierfür entwickelte Katalysator **32** wurde ursprünglich als Schiff-Basen-Komplex mit Metallen konzipiert. Während der Liganden-Entwicklung erwies sich jedoch der als variables Strukturmotiv enthaltene Harnstoff zur Aktivierung des Substrats als ausreichend, die katalytische Aktivität konnte durch Verwendung eines Thioharnstoff-Motivs nochmals gesteigert werden.

Durch Schreiner *et al.* konnte 2001 das Konzept der (achiralen) Katalyse durch Thioharnstoffe entscheidend verbessert werden.<sup>[69a-c]</sup> Bei detaillierten Untersuchungen zur optimalen Katalysator-Struktur anhand der Diels-Alder-Reaktion zwischen Methylvinylketon und Cyclopentadien erzielte der heute als „Schreiner’s catalyst“ bekannte Thioharnstoff **33** die höchste katalytische Aktivität (Schema 28).<sup>[69b]</sup> Die überproportional große Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit durch **33** wurde hierbei auf verschiedene Effekte zurückgeführt. So ist die Rotationsbarriere der Aryl-Reste für **33** (3.4 kcal mol<sup>-1</sup>) nach theoretischen Berechnungen (B3LYP/6-31G\*) deutlich höher als für den Diphenylthioharnstoff **34** (+1.5 kcal mol<sup>-1</sup>).



**Schema 28:** Organokatalytische Diels-Alder Reaktion von Methylvinylketon mit Cyclopentadien. CF<sub>3</sub>-Substitution (blau) und die acidere Thiocarbonyleinheit (rot) bewirken erhöhte katalytische Aktivität.



**Abbildung 5:** Ausschnitte von NOESY-Spektren der 1:1-Mischungen von Thioharnstoff-Derivaten und Penta-1,5-Lakton, nur bei b) kommt es zu NOE-Kontakten zwischen *ortho*-ständigen Protonen des Katalysators und Protonen des Substrats.<sup>2</sup>

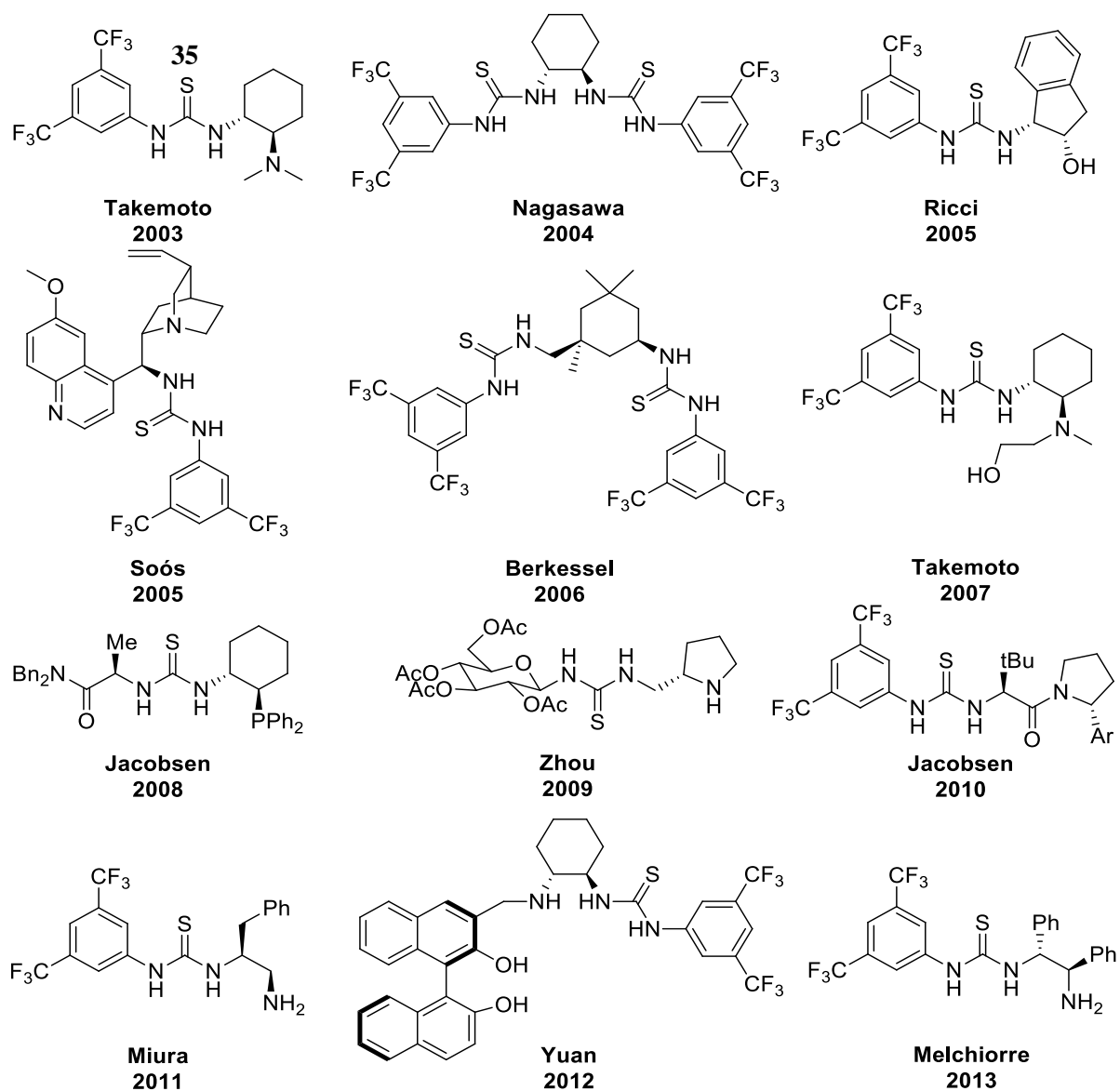
Dies wurde – vergleichbar den Harnstoff-Komplexen von Etter *et al.*<sup>[66]</sup> – durch attraktive Wechselwirkungen zwischen den bei **33** gegenüber **34** acideren *ortho*-Protonen und dem Schwefel der Thiocarbonyleinheit begründet. Die Folge ist ein geringerer Entropieverlust beim Binden von Substraten über Wasserstoffbrücken. Weiterhin sind Thioharnstoffe acider als Harnstoffe,<sup>[70.]</sup> was auf die stärkere Polarisierung der C=S-Bindung zurückgeführt wird, und die Selbstaggregation des Katalysatormotivs ist aufgrund der schlechteren Wasserstoffbrücken-Akzeptor-Eigenschaften des Schwefels geringer.<sup>[71]</sup> In folgenden Untersuchungen zum Aktivierungsmechanismus von Substraten durch **33** konnte als weiterer Effekt der CF<sub>3</sub>-Gruppen-Substitution eine Beteiligung der *ortho*-ständigen Protonen an der Bindung von Lewis-basischen Substraten festgestellt werden (Abbildung 5).<sup>[69c,72]</sup> Zahlreiche racemische Katalysen durch **33** sind beschrieben.<sup>[73]</sup>

Diese Erkenntnisse spiegeln sich auch in dem 2003 durch Takemoto *et al.* entwickelten „Takemoto's catalyst“ **35** wieder, dem ersten chiralen bifunktionale Thioharnstoff mit CF<sub>3</sub>-substituiertem Aryl-Rest.<sup>[74]</sup> In der Michael-Addition von Malonsäurediethylester an  $\beta$ -Nitrostyren konnten hiermit sehr hohe Ausbeuten und enantiomere Überschüsse erzielt

<sup>2</sup> Aus: „Hydrogen-Bonding Thiourea Organocatalysts: The Privileged 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl Group“ *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919-5927 [69b].



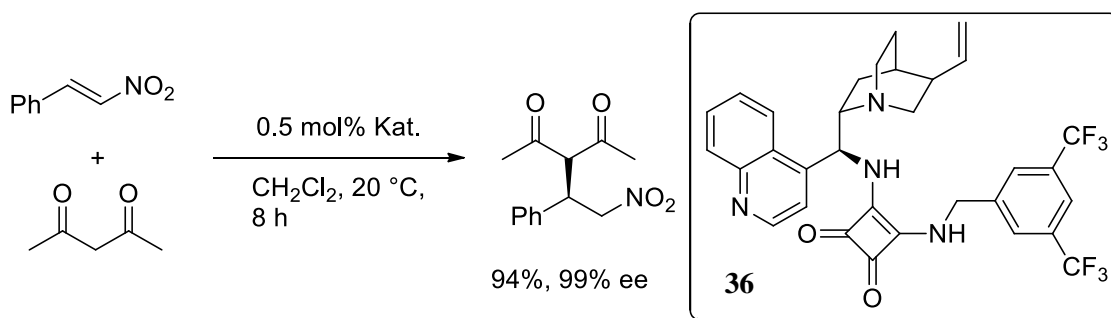
werden (95%, 93% ee). Dabei erwies sich ein sonst analoger Katalysator ohne CF<sub>3</sub>-Substitution sowohl als deutlich weniger aktiv als auch selektiv (58%, 80% ee). Aufbauend auf diesen grundlegenden Vorarbeiten wurde eine große Bandbreite an verwandten Thioharnstoffkatalysatoren für unterschiedliche asymmetrische Reaktionen entwickelt (Schema 29).<sup>[75]</sup> Diese beinhalten z.B. die (Morita-)Baylis-Hilman-Reaktion (bis zu 90/96% ee),<sup>[75a/d]</sup> Friedel-Crafts-Alkylierungen von Indol (bis zu 89% ee),<sup>[75b]</sup> Henry-Nitro-Aldol-Reaktion (bis zu 98% ee),<sup>[75c]</sup> Petasis-Reaktion (bis zu 98% ee),<sup>[75e/j]</sup> Imin-Allen-[3+2]-Cycloadditionen (bis zu 96% ee),<sup>[75f]</sup> Aldolreaktion (bis zu 98% ee),<sup>[75g]</sup> kationische Polycyclisierung (bis zu 94% ee),<sup>[75h]</sup> Michael-Addition an Maleimide durch Aldehyde (bis zu 96% ee)<sup>[75i]</sup> oder vinyloge Aldolreaktionen (bis zu 94% ee)<sup>[75k]</sup> und sind bis heute Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen.



**Schema 29:** Verschiedene auf Thioharnstoff basierende Organokatalysatoren aus dem Zeitraum 2003-2013.

Für viele katalytische Anwendungen existieren verschiedene auf Thioharnstoff oder anderen Wasserstoffbrücken-Motiven basierende Katalysatoren, eine Abfrage nach „Thiourea organocatalysis“ bei *SciFinder*<sup>®</sup> ergibt allein zu diesen Stichworten 506 Treffer (Stand September 2014). (Thio)Harnstoffe sind somit zwar die wahrscheinlich verbreitetsten Struktur motive in der Wasserstoffbrückenkatalyse, jedoch sind auch andere Struktur motive entwickelt worden, welche auf eine bidentate Aktivierung des Substrats über Wasserstoffbrücken abzielen. Hierzu gehören u.a. Sulfonamide,<sup>[76]</sup> Harnstoff-N-Sulfoxide,<sup>[77]</sup> Guanine,<sup>[78]</sup> Ammonium-Salze,<sup>[79]</sup> 2-Aminopyridinium-Salze,<sup>[80]</sup> Guanidinium-Salze<sup>[81]</sup> und Silandiole.<sup>[82]</sup>

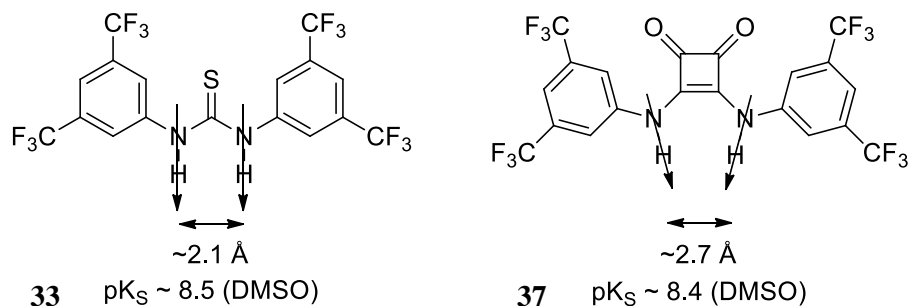
### 1.5.1.3 Squaramide in der Wasserstoff-Brücken-Katalyse



**Schema 30:** Konjugierte Addition von 2,4-Pentandion an  $\beta$ -Nitrostyren katalysiert durch Squaramid **36**.

Durch Rawal konnte 2008 ein weiteres wichtiges bidentates Strukturmotiv in der asymmetrischen Wasserstoffbrücken-Katalyse etabliert werden: Das Squaramid **36** katalysiert die konjugierte Addition von 2,4-Pentandion an  $\beta$ -Nitrostyren mit exzellenten Ausbeuten und Enantioselektivitäten bei äußerst geringer Katalysatorbeladung (Schema 30).<sup>[83]</sup> Squaramide haben sich mittlerweile zu einem zu (Thio)Harnstoff komplementären Strukturmotiv entwickelt.<sup>[84]</sup> Unterschiede ergeben sich vor allem aus der Geometrie der NH-Einheiten; bei (Thio)Harnstoffen sind diese annähernd parallel, bei Squaramiden hingegen leicht nach innen geneigt (Schema 31). Weiterhin beträgt bei (Thio)Harnstoffen der Abstand der NH-Protonen etwa 2.1 Å, während dieser bei Squaramiden etwa 2.7 Å beträgt.<sup>[85]</sup> Bei Koordination an nur ein Akzeptor-Atom ermöglicht dies bei Squaramiden eine linearere und damit günstigere Geometrie der Wasserstoffbrücken, bei zwei Akzeptor-Atomen wie z.B. einer R-NO<sub>2</sub>-Gruppe ist die Anordnung hingegen bei (Thio)Harnstoffen günstiger. Schließlich wird aufgrund des pseudo-aromatischen Charakters von Squaramiden<sup>[86]</sup> mit stärkerer Delokalisierung des lone pairs von einer höheren Polarisierung der NH-Einheit des Squaramid-Strukturmotivs

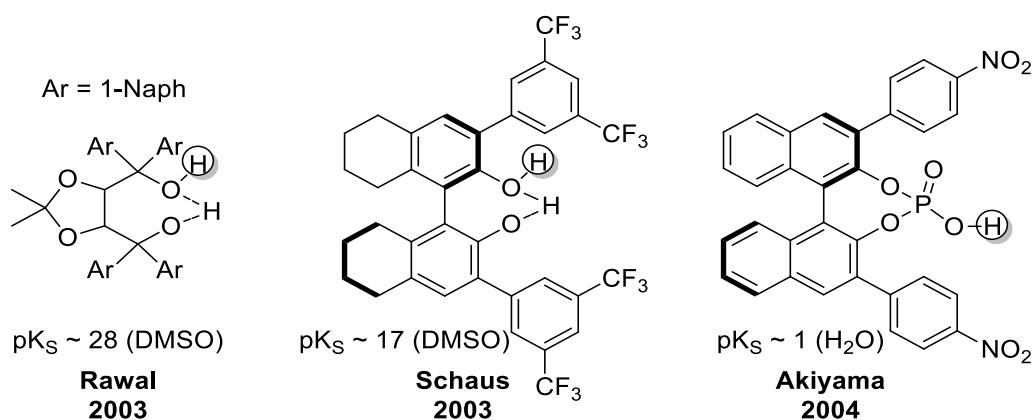
gegenüber (Thio)Harnstoffen ausgegangen.<sup>[85,87]</sup> Vergleichende Messungen des  $pK_s$ -Wertes von **33**<sup>[88]</sup> gegenüber **37**<sup>[89]</sup> und weiteren Systemen in DMSO ergaben jedoch nur moderate Unterschiede (Schema 31).



**Schema 31:** Thioharnstoff und Squaramid unterscheiden sich in in NH-Abständen und NH-Winkel, die Acidität der jeweiligen NH-Protonen ist vergleichbar.

#### 1.5.1.4 Monodentate Wasserstoffbrücken-Systeme

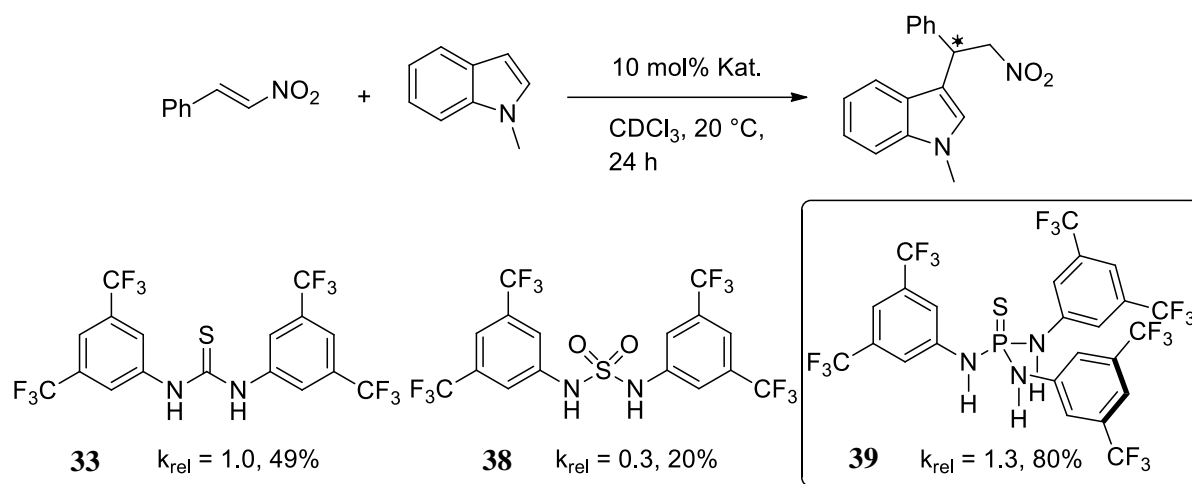
Neben den bidentaten Wasserstoffbrücken-Strukturmotiven wurde durch Rawal 2003 ein TADDOL-Derivat für die enantioselective Hetero-Diels-Alder-Reaktion (bis zu 97%, 98% ee) vorgestellt (Schema 32).<sup>[90]</sup> Ein von BINOL abgeleitetes Strukturmotiv von Schaus katalysiert die asymmetrische Morita-Baylis-Hillman-Reaktion mit hohen Umsätzen und Selektivitäten (bis zu 88%, 96% ee).<sup>[91]</sup> Beiden Diol-Katalysatoren ist die monodentate Aktivierung der Substrate über eine Wasserstoffbrücke gemein: Es liegt eine interne Wasserstoffbrücke einer Hydroxy-Gruppe auf die andere vor wodurch die Struktur fixiert und die Acidität der anderen Hydroxy-Gruppe erhöht wird.



**Schema 32:** Struktur motive mit Aktivierung des Substrats über eine Wasserstoffbrücke durch hervorgehobenes H-Atom mit  $pK_s$ -Werten.<sup>[92]</sup>

Ebenfalls nur eine „Wasserstoffbrücke“ ausbilden kann der 2004 von Akiyama vorgestellte chirale Phosphorsäure-Katalysator mit 3,3'-substituiertem BINOL als Rückgrat. In einer asymmetrischen Mannich-Reaktion konnten hiermit Umsätze von bis zu 100% und enantiomere Überschüsse von bis zu 96% erreicht werden.<sup>[93]</sup> Dieses Strukturmotiv weist einen sehr niedrigen  $pK_S$ -Wert auf, so dass es der spezifischen Säurekatalyse zugerechnet wird. Das Konzept wurde seit 2005 durch List<sup>[94]</sup> und andere stark weiterentwickelt und bildet eine eigene Katalysatorklasse.<sup>[95]</sup>

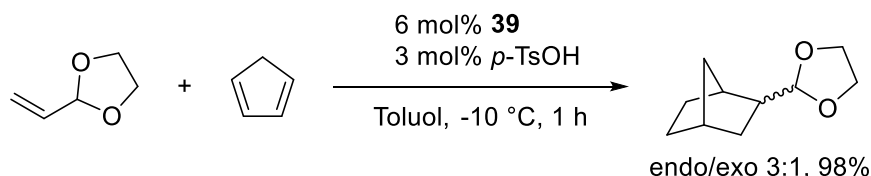
### 1.5.2 Phosphor(tri)amide in der Wasserstoffbrücken-Katalyse



**Schema 33:** Vergleich verschiedener Katalysatormotive in der Friedel-Crafts-Alkylierung von *N*-Methyl-Indol mit  $\beta$ -Nitrostyren mit isolierten Ausbeuten: Phosphortriamid **39** zeigt die höchste katalytische Aktivität.

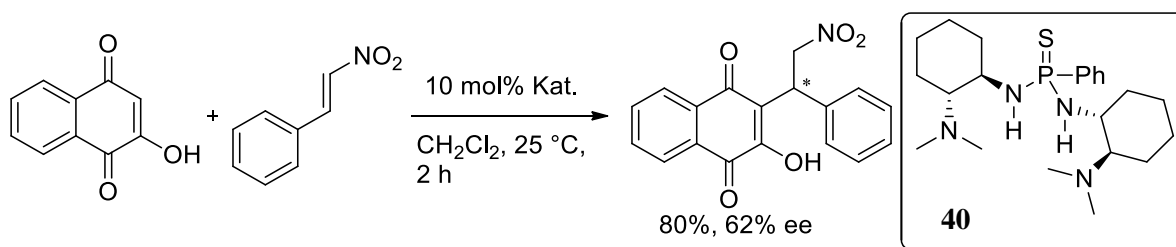
Durch Shea *et al.* wurden 2009 mit dem bidentaten Sulfamid **38** und dem tridentaten Thiophosphortriamid **39** neuartige achirale Wasserstoffbrücken-Katalysatoren entwickelt und im Vergleich mit Thioharnstoff-Katalysator **33** getestet.<sup>[96]</sup> Hierbei zeigte das Phosphortriamid **39** gegenüber **33** eine deutlich höhere katalytische Aktivität in der Friedel-Crafts-Alkylierung von *N*-Methyl-Indol (Schema 33). Höhere katalytische Aktivität konnte auch in der katalytischen Baylis-Hillman-Reaktion zwischen Methylacrylat und Benzaldehyd gemessen werden. Eine aktuelle UV/Vis-Untersuchung von Kozłowski *et al.* zur LUMO-Absenkung eines organischen Chromophors durch eine große Bandbreite Wasserstoffbrücken-Motive konnte zeigen, dass Thiophosphortriamid **39** hier einen stärkeren Effekt aufweist als Schreiner's catalyst **33**.<sup>[97]</sup> Die Studie konnte zudem eine sehr gute Korrelation zwischen der Absenkung des LUMOs durch die WB-Struktur motive und der experimentell gemessenen Reaktivität von Carbonyl- und Nitro-Elektrophilen in der Katalyse zeigen.

Eine Untersuchung der Anionenbindung durch Thiophosphortriamid **39** ergab nur eine moderate Bindung von Halogenidionen in MeCN (vgl. Kapitel 1.6), jedoch eine sehr starke Bindung von  $\text{SO}_4^{2-}$ -Ionen, was durch die günstige Bindungsgeometrie durch drei parallele Wasserstoffbrücken zum Sulfat erklärt wurde.<sup>[98]</sup>



**Schema 34:** Thiophosphoramid **39** als Co-Katalysator für die Brønsted-Säuren katalysierte Diels-Alder-Reaktion.

Dies konnte in einer organokatalytischen ionischen Diels-Alder-Reaktion genutzt werden in der **39** als Co-Katalysator *p*-Toluol-Sulfonsäure aktiviert (Schema 34), *Schreiner's catalyst 33* zeigte hierbei keine und das analoge Squaramid **37** nur geringe Aktivität.<sup>[99]</sup> Trotz der guten katalytischen Eigenschaften der Phosphortriamide wurden keine chiralen Varianten dieses Strukturmotivs entwickelt. Monodentate Phosphoramide für die organokatalytische asymmetrische Strecker-Reaktion (bis zu 72%, 74% ee)<sup>[100]</sup> und Michael-Reaktion von Oxindolen (bis zu 96%, 98% ee)<sup>[101]</sup> wurden von Zhou *et al.* vorgestellt. Ein bidentater Phosphordiamid-Katalysator **40**, ebenfalls von Zhou *et al.*, wurde in der Michael-Addition von 2-Hydroxy-Naphthochinon an  $\beta$ -Nitrostyren eingesetzt (Schema 35).<sup>[102]</sup> Derivate von Katalysator **40** wurden in der als Organokatalysator für die Addition von Malononitril an  $\beta$ -Nitrostyren (87%, 84% ee)<sup>[103]</sup> und als Ligand für die hoch selektive Addition von Diethylzink an Benzaldehyd eingesetzt (98%, 98% ee).<sup>[104]</sup>



**Schema 35:** Enantioselektive Addition von 2-Hydroxy-Naphthochinon an  $\beta$ -Nitrostyren katalysiert durch **40**.

### 1.5.3 Reaktionen und mechanistische Aspekte

#### 1.5.3.1 Mechanismen von 1,4-Additionen mit bifunktionalen Wasserstoffbrücken-Amin-Katalysatoren

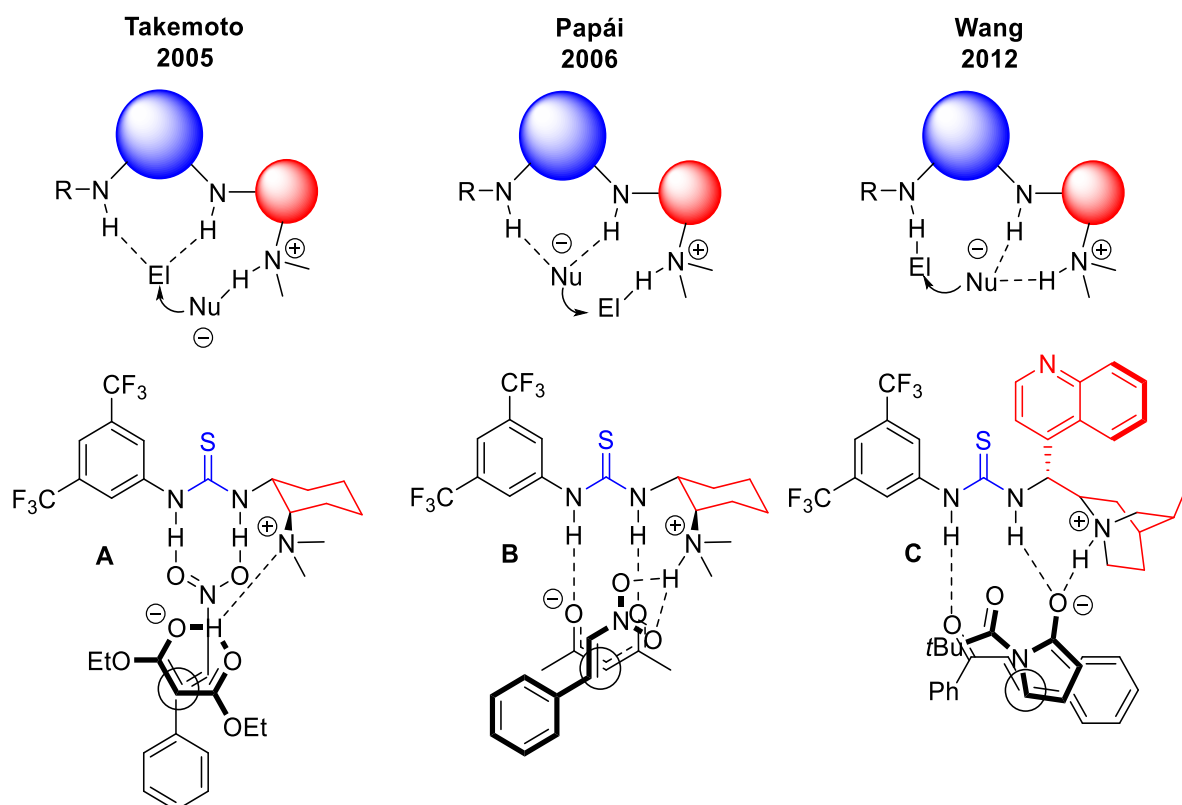
“For the ee of an asymmetric synthesis to be improved, knowledge of the structures of both transition-state complexes of the configuration-determining step (one leading to the *R* enantiomer and one leading to the *S* enantiomer) is essential. This knowledge permits rational synthesis of improved catalysts. Studies toward a detailed mechanism of a catalytic asymmetric reaction, including elucidation of transition-state geometries, are difficult in view of the very small free-energy differences involved; [...] The choice of a chiral catalyst is still mostly a matter of trial and error.”<sup>3</sup>

Dieses Zitat von Wynberg aus einer der ersten Veröffentlichungen zu organokatalytischen WB-Katalysatoren beschreibt treffend die Schwierigkeiten bei der Bestimmung von Reaktionsmechanismen unter Beteiligung von WB-Katalysatoren: Durch die schwachen Wechselwirkungen zwischen Katalysator und Substrat sind die energetischen Unterschiede zwischen verschiedenen Reaktionspfaden oftmals gering und eine genaue Ermittlung schwierig. Daher sind trotz der stetig steigenden Anzahl nicht-kovalenter Organokatalysatoren die zugehörigen Mechanismen meistens nicht genau bekannt. Eine Vielzahl an Publikationen im Bereich der Organokatalyse beschränkt sich darauf „chemisch intuitive“ Mechanismen vorzuschlagen deren Aussagekraft in vielen Fällen jedoch gering sein dürfte. So bestehen erhebliche Unsicherheiten bezüglich des exakten Katalyse-Mechanismus durch Wasserstoffbrücken-Amin-Katalysatoren wie „*Takemoto's catalyst*“ **35**.

Es wurden in der Vergangenheit drei verschiedene generelle Modelle postuliert (Schema 36): Modell **A** wurde 2005 von Takemoto für die (asymmetrische) Addition von Malonsäurediethylester an  $\beta$ -Nitrostyren katalysiert durch „*Takemoto's catalyst*“ **35** vorgeschlagen.<sup>[105,106a-c]</sup> Es beinhaltet die bidentate Aktivierung des Elektrophils (E1) durch die Thioharnstoff-Einheit und Koordination des Nucleophils (Nu) an die konjugierte Säure der basischen Funktionalität des Katalysators.

---

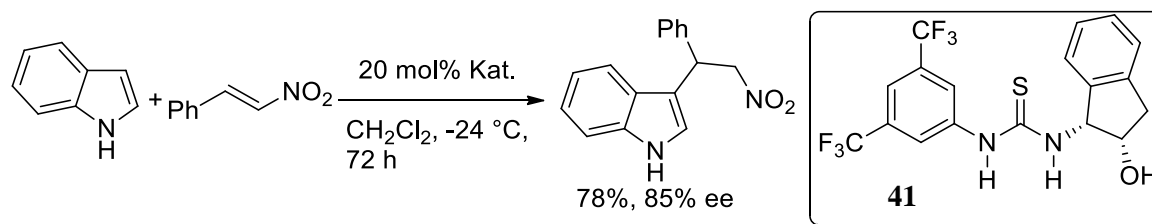
<sup>3</sup> Aus: „Addition of aromatic thiols to conjugated cycloalkenones, catalyzed by chiral  $\beta$ -hydroxy amines. A mechanistic study of homogenous catalytic asymmetric synthesis.” *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 417-430 [64a].



**Schema 36:** Aktivierungsmodelle von  $\beta$ -Nitrostyren mit Diethylmalonat (**A**) bzw. 2,4-Propadion (**B**) oder  $\gamma$ -Butyrolaktam mit Chalkon (**C**) durch Thioharnstoff-Amine nach Takemoto,<sup>[105]</sup> Papai<sup>[107]</sup> und Wang.<sup>[109]</sup>

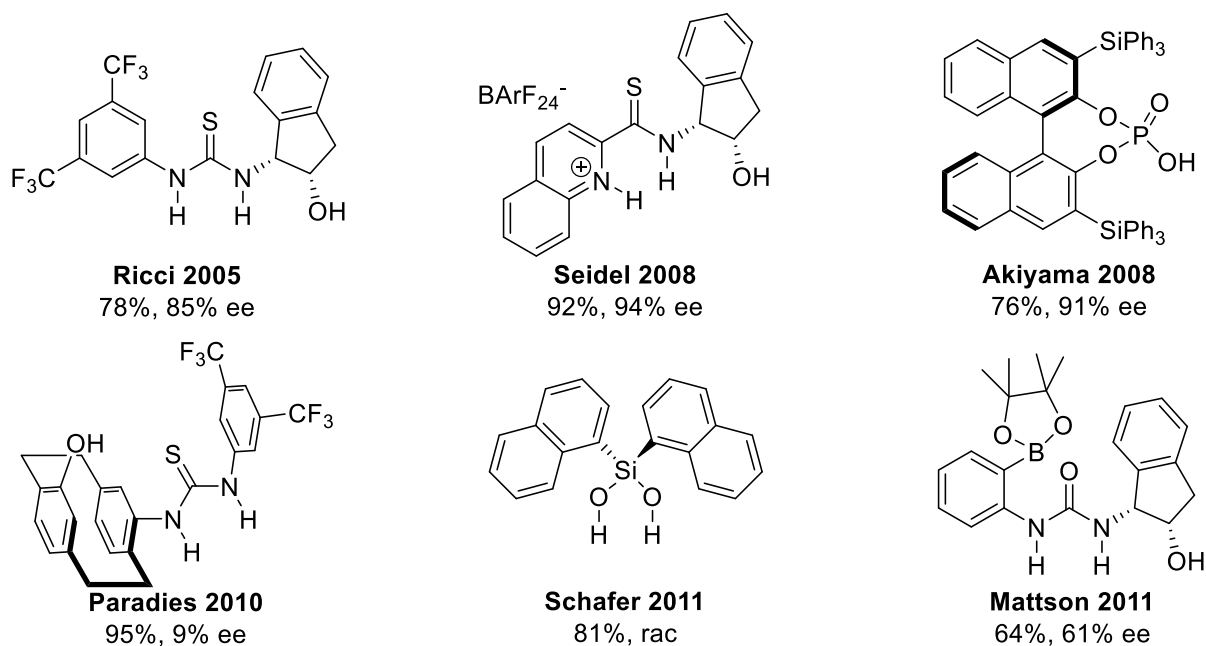
Von Papai *et al.* wurden 2006 für die 1,4-Addition von Acetylaceton an  $\beta$ -Nitrostyren, katalysiert durch „Takemoto's catalyst“ **35**, DFT-Berechnungen des Reaktionspfades durchgeführt.<sup>[107]</sup> Es erwies sich ein alternatives Modell **B** gegenüber dem von Takemoto postuliertem generellen Modell **A** als günstiger. Das nukleophile Anion wird hierbei durch die Thioharnstoff-Einheit gebunden, während das Elektrophil an das protonierte Amin koordiniert ist. Dieser Reaktionspfad konnte später für ähnliche katalytische Systeme durch weitere theoretische und experimentelle Arbeiten gestützt werden.<sup>[72,108a-c]</sup>

Der dritte Reaktionspfad **C**, in dem das Nukleophil vom protonierten Amin sowie der vicinalen NH-Gruppe koordiniert und das Elektrophil von der benachbarten NH-Gruppe aktiviert wird, wurde 2012 von Wang *et al.* für die 1,4-Addition von  $\alpha,\beta$ -ungesättigtem  $\gamma$ -Butyrolaktam an Chalkon postuliert.<sup>[109]</sup> Die DFT-Berechnung für zwei unterschiedliche 1,4-Additionen katalysiert durch ein bifunktionales Squaramid-Amin unter Berücksichtigung der Reaktionspfade **A-C** durch Papai ergab keine klare Bevorzugung eines Reaktionspfades.<sup>[110]</sup> Zwar konnte Modell **C** für die gewählten Reaktionen ausgeschlossen werden, jedoch liegen Modell **A** und **B** teils zu dicht beieinander, demnach ist der Reaktionspfad insgesamt von den Substraten und nicht ausschließlich vom gewählten Katalysator abhängig.

1.5.3.2 1,4-Addition von Indol an  $\beta$ -Nitrostyren

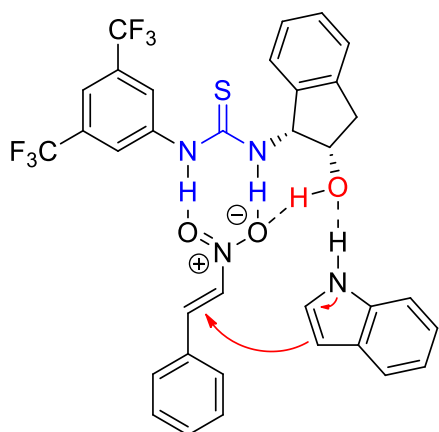
**Schema 37:** Enantioselective Addition von Indol an  $\beta$ -Nitrostyren katalysiert durch **41**.

Die Addition von Indol an elektronenarme Olefine bietet direkten Zugang zu substituierten Indolen, welche das Grundgerüst vieler Naturstoffe darstellen und Anwendungsmöglichkeiten als Bausteine pharmakologischer Wirkstoffe bieten.<sup>[111]</sup> Daher ist die (asymmetrische) Synthese dieser strukturellen Motive von großem Interesse. Die erste enantioselective Synthese von 3-substituierten Indolen wurde 2005 von Ricci *et al.* entwickelt.<sup>[75b]</sup> Hierbei konnten mit dem Thioharnstoff-Alkohol **41** gute Ausbeuten (78%) und hohe enantiomere Überschüsse (85%) erzielt werden (Schema 37). Neben metall-organischen Katalysatoren<sup>[112]</sup> sind weitere Organokatalysatoren für diese Reaktion entwickelt worden (Schema 38). Diese schließen verschiedene Struktur motive wie spezifische Säurekatalysatoren oder Organosilanole ein.<sup>[82a,113a-d]</sup>



**Schema 38:** Verschiedene in der enantioselectiven Addition von Indol an  $\beta$ -Nitrostyren eingesetzte Organokatalysatoren.



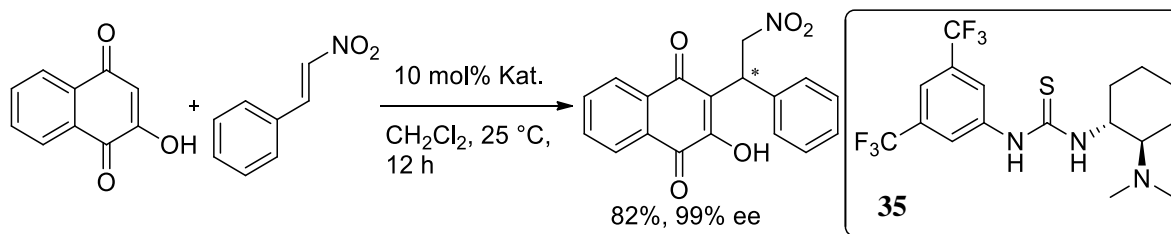


**Schema 39:** Von Herrera *et al.* auf Grundlage von DFT-Berechnungen postulierter Mechanismus.

und zeigen, dass die OH-Funktionalität sowohl als WB-Akzeptor für Indol als auch als WB-Donor zum  $\beta$ -Nitrostyren fungiert (Schema 39).<sup>[114]</sup> Weiterhin konnte die experimentell festgestellte schlechte Selektivität für Epimere von **41** durch eine für diese bevorzugte intramolekulare Wasserstoff-Brücke R-OH $\cdots$ S=R rationalisiert werden.

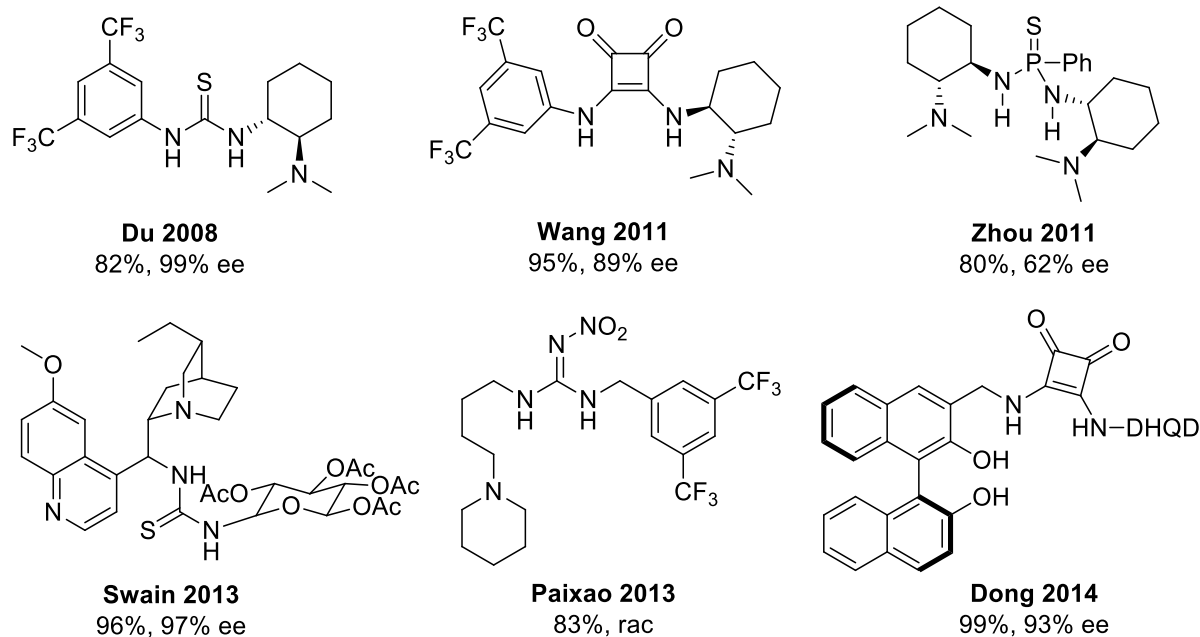
Alle asymmetrischen (nicht-spezifischen) WB-Katalysatoren weisen eine Hydroxylfunktion als weitere funktionelle Gruppe auf. Diese fungiert nach dem von Ricci *et al.* 2005 vorgeschlagenen Mechanismus als WB-Akzeptor für Indol, während  $\beta$ -Nitrostyren über die NH-Funktionalität koordiniert und aktiviert wird. Dieser Mechanismus entspricht somit dem von Takemoto vorgeschlagenen Mechanismus für die bifunktionale Aktivierung durch Thioharnstoff-Amine (vgl. 1.5.3.1). DFT-Berechnungen (M06-2X/6-311G(d,p)) von Herrera *et al.* konnten 2014 diesen Mechanismus für **41** stützen

### 1.5.3.3 1,4-Addition von 2-Hydroxy-1,4-Naphthochinon an $\beta$ -Nitrostyren

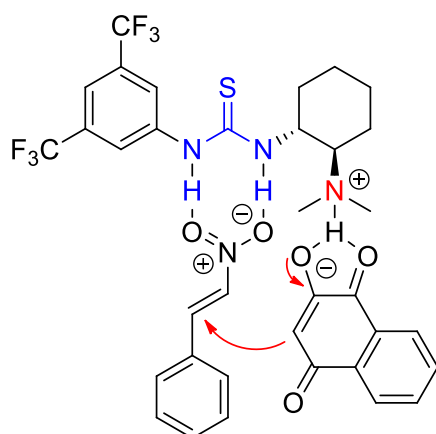


**Schema 40:** Enantioselektive Addition von 2-Hydroxy-Naphthochinon an  $\beta$ -Nitrostyren katalysiert durch **35**.

Chinone und Naphthochinone sind wichtige Struktur motive in vielen Naturprodukten wie z.B. den K-Vitaminen und an einer Vielzahl von biologischen Prozessen beteiligt. Naphthochinone werden darüber hinaus in der Industrie in großem Maßstab als Farbstoffe eingesetzt. Als struktureller Bestandteil von Zytostatika wie *Doxorubicin*, *Ametantron* oder *Mitoxantron* gehören Naphthochinone mit zur Gruppe der effektivsten anti-Tumor-Wirkstoffe mit breiter Anwendbarkeit in der Behandlung von verschiedenen Formen der Leukämie und Lymphome.<sup>[115]</sup> Es gibt daher ein gesteigertes Interesse Derivate diese Verbindungen herzustellen, hierfür ist die Michael-Addition an Nitroalkene als C-C-Verknüpfungsreaktion eine sehr effektive Reaktion.



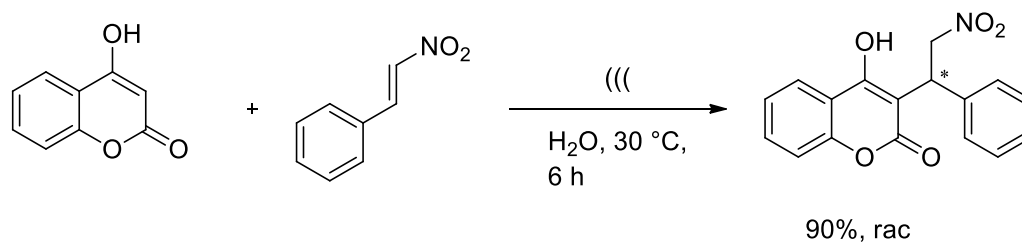
**Schema 41:** Auswahl von für die Addition von 2-Hydroxy-Naphthochinon an  $\beta$ -Nitrostyren publizierten Katalysatoren.



**Schema 42:** Von Du *et al.* vorgeschlagener Reaktions-Mechanismus.

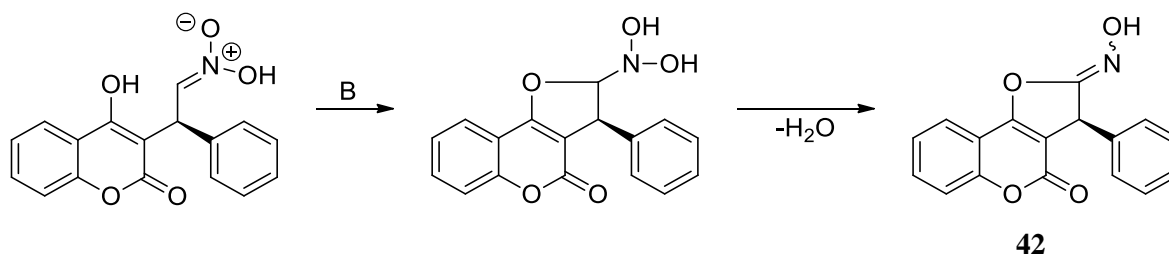
Die Nitro-alkylierten Produkte sind nützliche synthetische Vorstufen, die in Folge-Reaktionen (z.B. Reduktionen) weiter funktionalisiert werden können. Die asymmetrische Reaktion von 2-Hydroxy-1,4-Naphthochinon mit  $\beta$ -Nitrostyren ist erstmals 2008 vorgestellt worden.<sup>[116]</sup> Der von Du *et al.* verwendete „Takemoto's catalyst“ **35** erbrachte hierbei gute Ausbeuten (82%) und sehr gute enantiomere Überschüsse (bis zu 99%, Schema 40). In der Folge ist eine Reihe von weiteren Katalysatoren für diese Reaktion entwickelt worden, welche sowohl Thioharnstoffe,<sup>[117]</sup> Squaramide,<sup>[118a,b]</sup> Phosphoramide<sup>[102]</sup> und andere<sup>[119]</sup> inklusive Polymergebundener<sup>[120]</sup> Struktur motive umfassen (Schema 41) und damit einen guten Benchmark für Reaktionen mit WB-Katalysatoren darstellen. Alle Katalysatoren weisen eine Form von WB-Donor und eine basische Funktionalität auf. Der von Du für diese Reaktion postulierte Mechanismus (Schema 42), entspricht dem von Takemoto vorgeschlagenen Konzept der bifunktionalen Aktivierung durch Thioharnstoff-Amine (vgl. 1.5.3.1). Dieses Modell ist auch in nachfolgenden Publikationen für die Reaktion übernommen worden, wurde jedoch bisher in keiner Form durch experimentelle oder theoretische Untersuchungen substantiiert.

### 1.5.3.4 1,4-Addition von 4-Hydroxy-Cumarin an $\beta$ -Nitrostyren



**Schema 43:** Sonochemische Addition von 4-Hydroxy-Cumarin an  $\beta$ -Nitrostyren.

Cumarin ist ein häufig in Naturprodukten, biologisch aktiven Substanzen und Pharmazeutika anzutreffendes Strukturmotiv. In 3-Position substituierte Cumarine sind z.B. struktureller Bestandteil von HIV-Medikamenten,<sup>[121]</sup> Anti-Malaria-Wirkstoffen,<sup>[122]</sup> Antibiotika<sup>[123]</sup> und dem Antikoagulant Warfarin.<sup>[124]</sup> Die Michael-Reaktion von 4-Hydroxy-Cumarin mit  $\beta$ -Nitrostyren ist durch Yao *et al.* 2011 erstmals beschrieben worden.<sup>[125]</sup> Durch Reaktion im Ultraschallbad konnten beide Edukte ohne Katalysator mit sehr guten Ausbeuten direkt zum Produkt umgesetzt werden (Schema 43). Das Katalyseprodukt wird in diesem Fall jedoch als Racemat erhalten. Eine asymmetrische Variante dieser Reaktion wurde 2013 erstmals von Wang *et al.* vorgestellt, jedoch wird das Produkt durch eine nachfolgende Cyclisierung als 2,3-Dihydrofuro[3,2]-Cumarin **42** erhalten, die Konfiguration des Stereozentrums bleibt hierbei bestehen (Schema 44).<sup>[126]</sup> Diese Art Ringschluss ist ebenso für die Reaktion zwischen 2-Chloro- $\beta$ -Nitrostyren und 4-Hydroxy-Cumarin mit KF beschrieben worden wobei hier durch Eliminierung von Chlorid die Nitro-Funktionalität erhalten bleibt.<sup>[127]</sup> Wang *et al.* machen keine Angaben zur *E/Z*-Konfiguration des Oxims **42**, die angegebenen Strukturformeln stellen das Produkt in *E*-Konfiguration mit Ausbeuten von 53-75% dar.

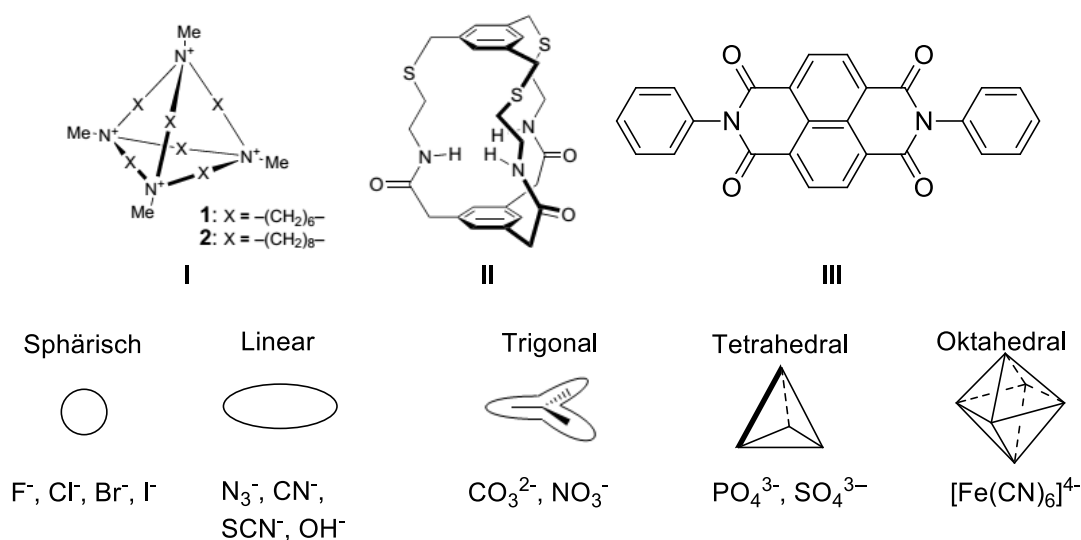


**Schema 44:** Basen-katalysierte Cyclisierung durch Addition, Dehydratation und Nitroso-Oxim-Tautomerisation.

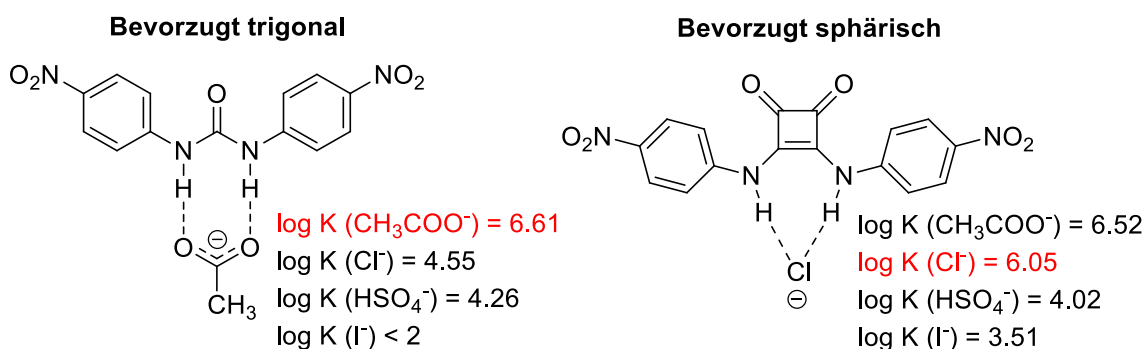
Eine Einsicht der hinterlegten NMR- und HPLC-Spektren legt jedoch nahe, dass das Produkt in den meisten Fällen als Mischung seiner *E/Z*-Isomere erhalten und nicht (auf)getrennt wurde, somit beziehen sich die angegebenen Ausbeuten auf isomere Produktmischungen.

## 1.6 Anionenrezeptoren

Verglichen mit Rezeptoren für Kationen wie den durch Pedersen 1967 entwickelten Kronenethern<sup>[128]</sup> ist die Koordination von Anionen erst in den letzten 30 Jahren intensiv erforscht worden. Anionen spielen in mannigfaltiger Weise in biologischen Systemen eine wichtige Rolle, ebenso in medizinischen und industriellen Anwendungen.<sup>[129]</sup> Ebenso ist die Koordination von Anionen ein wachsender Teilbereich der (enantioselektiven) Organokatalyse.<sup>[130]</sup> Synthetische Rezeptoren für Anionen bauen meist auf elektrostatischen **(I)**,<sup>[131]</sup> Wasserstoffbrücken- **(II)**<sup>[132]</sup> und/oder Anion- $\pi$ -Wechselwirkungen **(III)**<sup>[133]</sup> auf (Schema 45).<sup>[129,134]</sup> Die genutzten Struktur motive beinhalten u.a. Guanid(inium), Imidazolium, Amide, Sulfonamide, Carbamate, (Thio)Harnstoffe, Squaramide, Indole, Calixarene und Phenylhydrazone.<sup>[135a-j]</sup> Die hiervon heute in der nicht-kovalenten Organokatalyse weit verbreiteten Struktur motive Harnstoff und Squaramid wurden schon vorher als Anionenrezeptoren eingesetzt.<sup>[136,137]</sup> Der Grund für diese duale Nutzbarkeit liegt in den vergleichbaren Anforderungen: Die Koordination negativ geladener Substrate durch Anionenrezeptoren entspricht der Fähigkeit, sich entwickelnde negative Partialladungen im enantiodeterminierenden Schritt einer Reaktion zu stabilisieren.<sup>[130]</sup> Die Affinität zu bestimmten Anionen ist hierbei auch von der Geometrie des Anions abhängig. (Thio)Harnstoffe sind als Anionen-Rezeptoren häufig genutzte neutrale Struktur motive, sie bilden stabile Komplexe vor allem mit trigonalen Anionen wie Carboxylaten, aber auch mit sphärischen oder linearen Anionen.<sup>[135f]</sup>



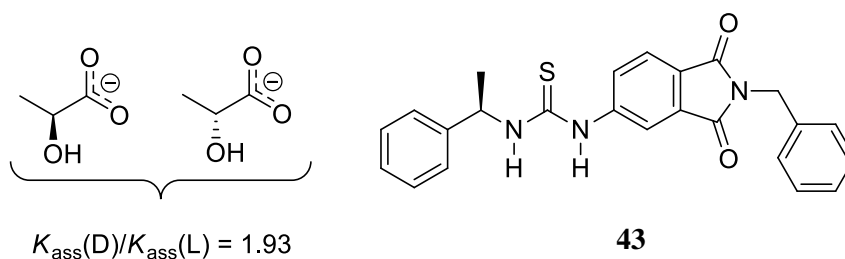
**Schema 45:** Oben: Macrozyklischer Rezeptor **I** von Schmidtchen, Rezeptor auf Amid-Basis **II** von Pascal und Anion- $\pi$ -Rezeptor **III** von Matile. Unten: Verschiedene Geometrien von Anionen.



**Schema 46:** Gleichgewichtskonstanten für Komplexe zwischen verschiedenen Anionen und Harnstoff/Squaramid (bestimmt durch UV-Titration in MeCN).<sup>[135g]</sup>

Squaramide bilden sehr viel stabilere Komplexe mit sphärischen Anionen als Harnstoffe (Schema 46), während bei der Komplexbildung von trigonalen Anionen Thioharnstoffe im Gleichgewicht ähnliche oder sogar höhere Komplexierungskonstanten aufweisen, was gut mit der Rezeptorgeometrie erklärt werden kann.<sup>[135g,138]</sup> Jedoch muss beachtet werden, dass derart nur die enthalpische und nicht die entropische Komponente betrachtet wird, wobei letztere einen größeren Anteil (bis zu ~30-50%) aufweisen kann.<sup>[139]</sup>

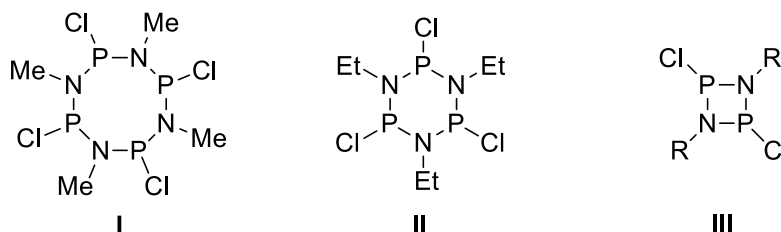
Chemische Sensoren zur selektiven Erkennung von (chiralen) Anionen sind von großem Interesse in der Analytik und in mechanistischen Untersuchungen. Hierbei ist bei einem typischen Aufbau ein geeignetes Chromophor mit einem Strukturmotiv zur selektiven Erkennung des gewünschten Anionen-Fragments verknüpft.<sup>[140a,b]</sup> Ist dieses asymmetrisch, können hiermit auch chirale Anionen unterschieden werden. Ein Beispiel hierfür ist der Rezeptor **43**, welcher eine moderate chirale Diskriminierung von D- und L-Laktat aufweist (Schema 47).<sup>[140b]</sup>



**Schema 47:** Chiraler Phthalimid-Thioharnstoff-Sensor **43** zur enantioselektiven Diskriminierung von Laktat nach Griesbeck.

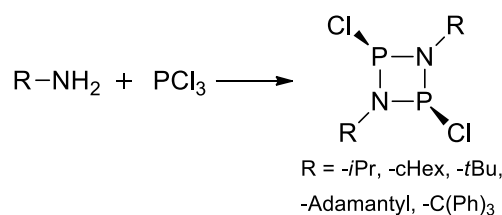
## 1.7 Cyclodiphosphazane

### 1.7.1 Synthese und Charakterisierung

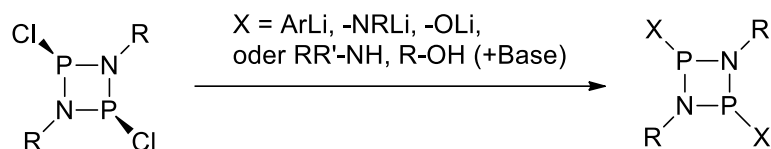


**Schema 48:** Verschiedene Typen von Cyclophosphazanen, die gebildete Ringgröße ist hauptsächlich abhängig vom sterischen Anspruch der Amin-Substituenten.

Cyclodiphosphazane sind gesättigte viergliedrige  $P_2N_2$ -Heterozyklen und eine der Hauptklassen der cyclischen Phosphazane. Die ersten Synthesen stammen von Michaelis und Schroeter aus dem ausgehenden 19. Jahrhundert.<sup>[141a-c]</sup> Die vollständige Charakterisierung erfolgte 1961/63<sup>[142]</sup> und erst 1971 konnten kristallographische Untersuchungen den zentralen (P-N)<sub>2</sub>-Ring bestätigen.<sup>[143]</sup> Für die Synthese von Cyclodiphosphazanen sind Dichlorocyclodiphosphazane wichtige Vorstufen, da durch nukleophile Substitution am Phosphor leicht eine große Bandbreite an Verbindungen zugänglich ist. Dichlorocyclodiphosph(III)azane werden synthetisiert durch Reaktion von  $PCl_3$  mit primären Aminen oder deren Hydrochloriden. Obwohl die Bildung verschiedener Ringgrößen zum Teil von der Stöchiometrie und den Reaktionsbedingungen abhängt, wird sie maßgeblich durch die Wahl des primärenamins bestimmt. Hauptsächlich zyklische Tetramere vom Typ **I** und Trimere vom Typ **II** werden bei Reaktion von Methyl- und Ethyl-Amin gebildet, während die Reaktion von sterisch anspruchsvolleren Aminen wie *t*Butylamin oder  $Ar-NH_2$  die zyklischen Dimere vom Typ **III** ergibt (Schema 48). Mittlerweile ist eine große Bandbreite von Dichlorocyclodiphosph(III)azanen bekannt, die aus  $PCl_3$  und  $R-NH_2$  synthetisiert werden können, dies beinhaltet z.B.  $R = iPr, tBu, Adamantyl, Triphenylmethan, cHex, Ph$  oder Sauerstoff-geschützten chiralen Aminoalkohol (Schema 49).<sup>[144a-f]</sup>



**Schema 49:** Synthese von Dichlorocyclodiphosphazanen aus primären Aminen und  $PCl_3$ .

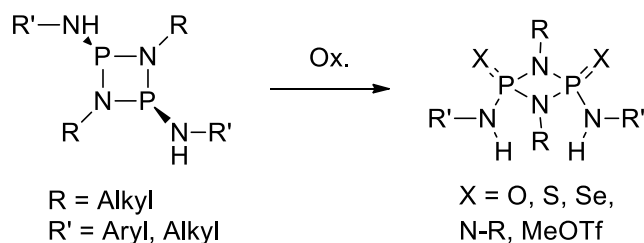


**Schema 50:** Substitution von Dichlorocyclodiphosph(III)azanen mit Nucleophilen, die Produkt-Konfiguration ist abhängig von R (= Alkyl, Aryl) und der Art des Nucleophils.

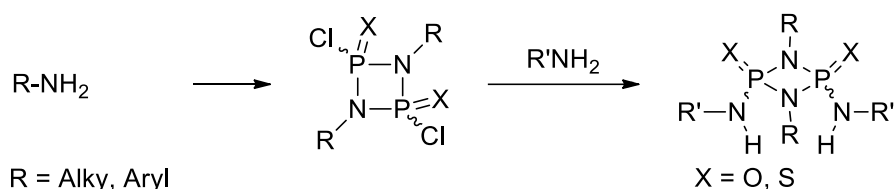
Dichlorocyclodiphosph(III)azane sind hierbei immer *cis*-konfiguriert,<sup>[145]</sup> allerdings kann mit sehr kleinen R-Substituenten in Lösung *cis*-/*trans*-Isomerie beobachtet werden.<sup>[146]</sup> Die Substitution von Dichlorocyclodiphosph(III)azanen kann mit verschiedenen Nucleophilen erfolgen (Schema 50), die meisten bekannten Verbindungen beruhen auf Substitution mit H-Aciden Verbindungen wie Aminen oder Alkoholen, entweder in Form ihrer Metallsalze oder in Gegenwart von organischen Basen wie Et<sub>3</sub>N.<sup>[145]</sup> Die Konfiguration des *cis*-Dichlorocyclodiphosph(III)azans bleibt dabei nicht immer erhalten, für die Substitution mit Aminen – der für diese Arbeit relevanten Reaktion – wurden durch Norman<sup>[147]</sup> zwei empirische Regeln aufgestellt:

- A) 1,3-Diaryl-2,4-bis(amino)cyclodiphosph(III)azane weisen *cis*-Konfiguration auf, solange einer der beiden P-Substituenten ein primäres Amin ist.
- B) 1,3-Dialkyl-2,4-bis(amino)cyclodiphosph(III)azane weisen immer *cis*-Konfiguration auf.

Bis-Amino-substituierte Cyclodiphosph(III)azane lassen sich leicht mit verschiedenen Oxidationsmitteln zu Cyclodiphosph(V)azanen oxidieren (Schema 51). Hierzu zählen Chalcogene,<sup>[144d]</sup> Azide<sup>[144d,148]</sup> sowie Methyl-Iodid/-Triflat<sup>[149]</sup> mit denen Salze gebildet werden. Die Konfiguration des Cyclodiphosph(III)azans bleibt nicht immer erhalten, bei Einsatz schwacher Oxidationsmittel wie Selen wird häufig die *trans*-Konfiguration erhalten.



**Schema 51:** Oxidation von 1,3-Dialkyl-2,4-bis(amino)cyclodiphosph(III)azanen, die Retention der *cis*-Konfiguration ist abhängig vom Oxidationsmittel.



**Schema 52:** Synthesen von Cyclodiphosph(V)azanen ausgehend von  $P(X)Cl_3$  oder  $PCl_5$  ergeben das Produkt als Mischung seiner *cis-/trans*-Isomere.

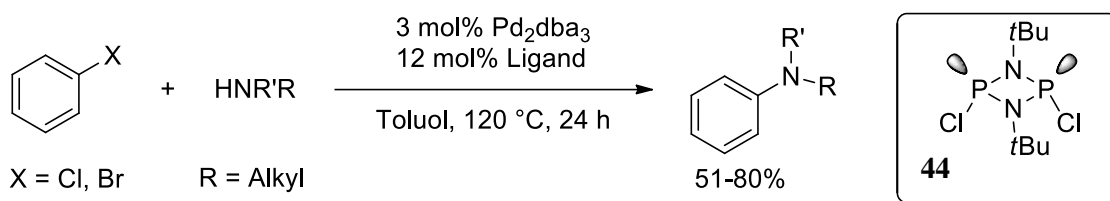
Bei Oxidation mit Aziden oder Sauerstoff bzw. dessen Peroxiden bleibt die Konfiguration jedoch bestehen.<sup>[150]</sup> Eine alternative Methode zur Synthese von substituierten Cyclodiphosph(V)azanen besteht in der Umsetzung von  $P(X)Cl_3$  oder  $PCl_5$  mit primären Aminen und anschließender Reaktion mit Nukleophilen (Schema 52). Diese Reaktionen ergeben das Produkt und Zwischenstufen jedoch immer als Mischung seiner *cis-/trans*-Isomere.

Die Bestimmung der Konfiguration von Cyclodiphosphazanen erfolgt fast immer über Röntgenkristallographie. In manchen Fällen ist eine Unterscheidung der *cis*- von der *trans*-Konfiguration auch per  $^1H$ -NMR möglich.<sup>[151a,b]</sup>

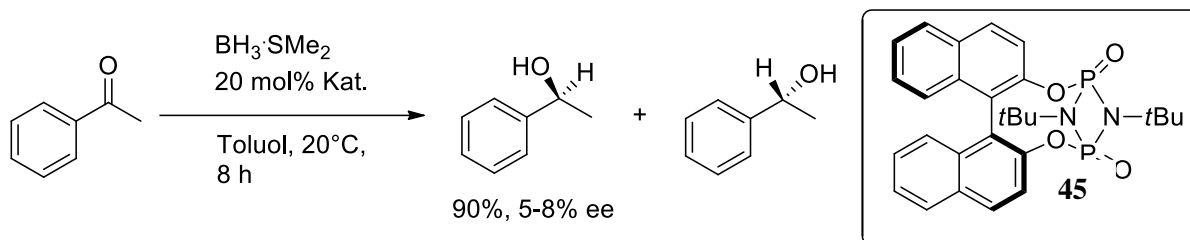


### 1.7.2 Cyclodiphosphazane in der Katalyse

Cyclodiphosphazane haben Anwendung fast ausschließlich in wenigen achiralen Metall-Katalysen gefunden. Hierzu zählen die Palladium-katalysierte Aminierung von Aryl-Halogeniden (Schema 53), Suzuki-Kupplung, Mitsunobu- und Heck-Reaktion.<sup>[152a-d]</sup> Chelatisierende, dianionische Diamidocyclodiphosph(III)azane wurden von Stahl entwickelt und haben Anwendung als Polymerisations-Katalysatoren gefunden.<sup>[145,148b,153a-d]</sup> Für enantioselektive Katalysen mit Cyclodiphosphazanen sind bisher jedoch nur zwei Beispiele literaturbekannt. Chakravarty *et al.* testeten 2010 das mit BINOL *ansa*-verbrückte Cyclodiphosph(V)azan **45** in der asymmetrischen Reduktion von Acetophenon mit  $\text{BH}_3$ .



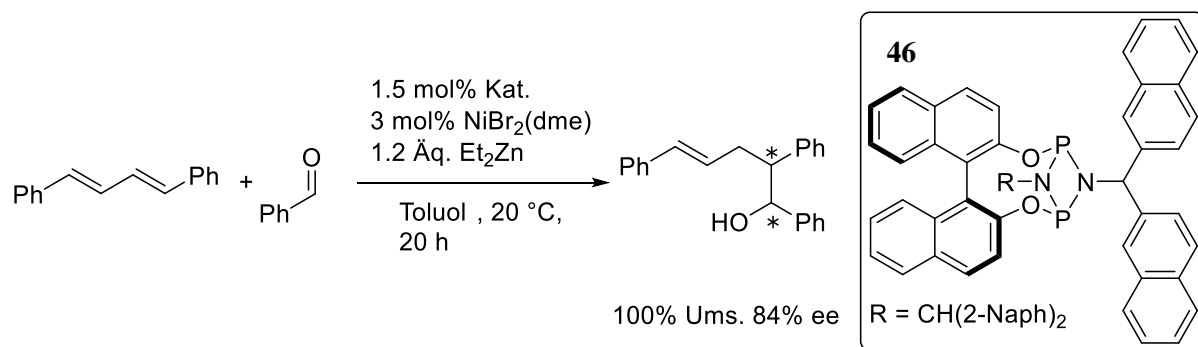
**Schema 53:** Palladium-katalysierte Aminierung von Aryl-Halogeniden mit Cyclodiphosph(III)azan **44** als Ligand.



**Schema 54:** Reduktion von Acetophenon mit Cyclodiphosph(V)azan **45** als Katalysator.

Es konnten jedoch nur geringe enantiomere Überschüsse erzielt werden (Schema 54), was auf teilweise Zersetzung des gespannten bicyclischen Katalysatorsystems zurückgeführt wurde.<sup>[152c]</sup> Die erste erfolgreiche Anwendung von Cyclodiphosph(III)azanen in der enantioselektiven Katalyse mit guten Selektivitäten wurde 2013 von Gade *et al.* vorgestellt.<sup>[144f]</sup> Auch hier wurden *ansa*-verbrückte Katalysatoren auf Basis von 3,3'-substituiertem BINOL ähnlich Katalysator **45** entwickelt, jedoch ohne Oxidation des Phosphors. Durch Variation der Substituenten am endocyclischen Stickstoff und des BINOL-Rückgrats wurde eine große Bibliothek an chiralen Cyclodiphosph(III)azan-Liganden erstellt. Mit Ligand **46** konnten in der Mori-Tamaru-3-Komponenten-Reaktion quantitative Umsätze und gute enantiomere Überschüsse von bis zu 84% erzielt werden (Schema 55).

Darüberhinaus sind bisher keine Anwendungen für Cyclodiphosphazane in der asymmetrischen Katalyse oder Synthese bekannt.



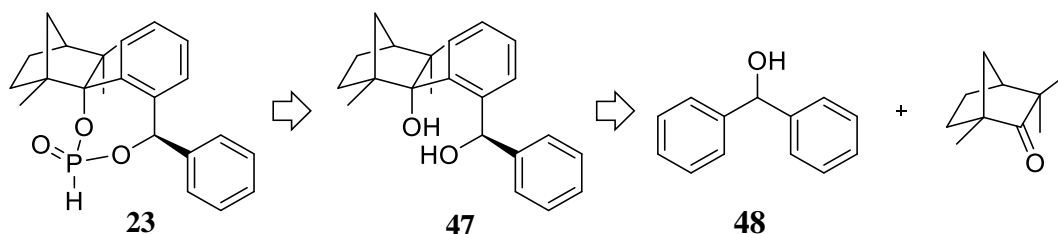
**Schema 55:** Nickel-katalysierte Homo-Allylierung von Benzaldehyd mit 1,4-Diphenylbutadien und Diethylzink katalysiert durch **46**.

## 2 Ergebnisse und Diskussion

### 2.1 Umpolungskatalyse

#### 2.1.1 Zielsetzung und Konzeption

Im Arbeitskreis entwickelte C<sub>1</sub>-symmetrische Fenchon-basierte Diole bilden, nach Umsetzung zum Phosphonat, das chirale Rückgrat von Lithiumphosphonaten in der Umpolungs-Katalyse mit Acylsilanen (vgl. 1.3.2.2). Das Strukturmotiv mit der höchsten Stereoselektivität stellt hierbei das Phosphonat **23** abgeleitet von Diol **47** dar (Schema 56).

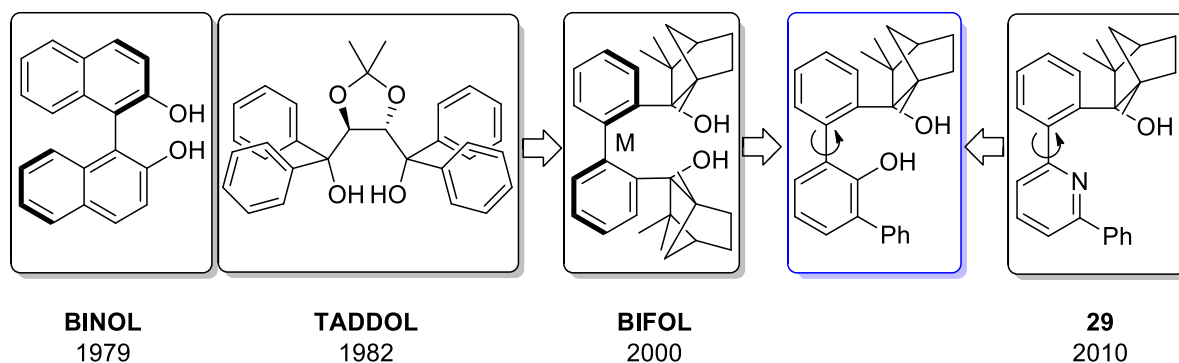


**Schema 56:** Phosphonat **23** mit der höchsten Enantioselektivität aller (-)-Fenchon-basierten Phosphonate in der Umpolungsreaktion von Acylsilan mit Benzaldehyd und das zugrunde liegende Diol **47**.

Die zugrunde liegende Synthese von **47** wurde schon während der Diplomarbeit<sup>[50]</sup> entwickelt. Das Konzept der (Mono)Lithiierung von Benzhydrol **48** mit *tert*-Butyllithium und anschließender Umsetzung mit (-)-Fenchon hat jedoch zwei Nachteile: A) Geringe isolierte Gesamtausbeuten unter 20% und B) Das Produkt wird als skalemische Mischung mit geringen enantiomeren Überschüssen erhalten (20-40%). Es sollte zunächst eine verbesserte Synthese entwickelt werden, die sowohl höhere Ausbeuten als auch eine höhere Enantiomerenreinheit der Diol-Vorstufe **47** ermöglicht.

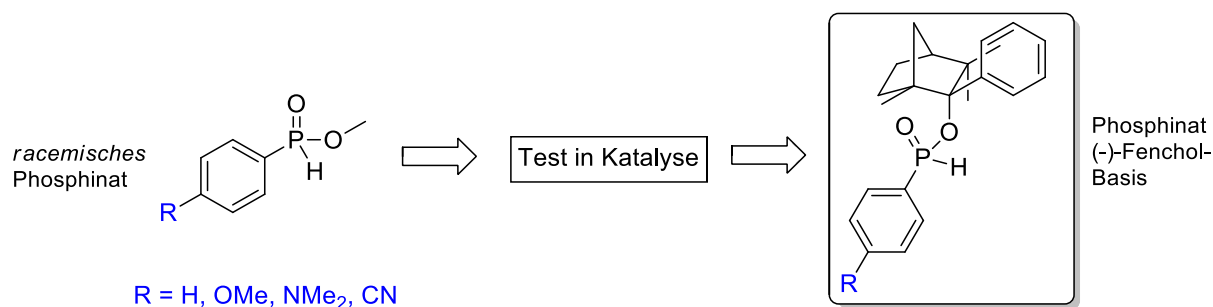
Weiterhin sollte eine Synthese für C<sub>1</sub>-symmetrische Terpen-basierte Diole mit flexibler Biaryl-Achse entwickelt werden. Als Vorbild diene hierbei BIFOL<sup>[154]</sup>; ein Fenchon-basiertes Diol, welches Merkmale der weitverbreiteten C<sub>2</sub>-symmetrischen Diole TADDOL<sup>[155]</sup> und BINOL<sup>[156]</sup> in sich vereinigt (Schema 57). BIFOL verfügt wie BINOL über eine Biaryl-Achse. Diese wird in einer Vorzugskonformation durch die Hydroxy-Gruppen fixiert (vgl. 1.4). Nach erfolgreicher Synthese eines BINOL-artigen Fenchon-basierten Diols mit flexibler Biaryl-Achse sollte in einem zweiten Schritt die Übertragbarkeit der Synthese auf andere Terpenone (Menthon, Campher) getestet werden. In einem dritten Schritt sollte die Synthese von

Phosphonaten aus den synthetisierten Diolen und deren Anwendung in der Umpolungs-Katalyse getestet werden.



**Schema 57:** Die etablierten Diole TADDOL und BINOL und das verwandte BIFOL; Konzept zur Entwicklung eines neuartigen  $C_1$ -symmetrischen Diols mit phenolischer Hydroxy-Gruppe und flexibler Biaryl-Achse.

Als Alternative zu den bestehenden Umpolungs-Katalysatoren auf Phosphonat-Basis sollten Präkatalysatoren auf Phosphinat-Basis getestet werden. Der aromatische Substituent am Phosphor erlaubt hierbei ein direktes elektronisches „Feintuning“. In einem ersten Schritt sollte zunächst anhand einfacher racemischer Modellsysteme untersucht werden mit welchen Substituenten am Aromaten die besten Umsätze in der Katalyse erzielt werden können. In einem zweiten Schritt sollten dann chirale Phosphinate auf (-)-Fenchol-Basis synthetisiert (Schema 58) und in der Umpolungs-Katalyse mit Acylsilan getestet werden.

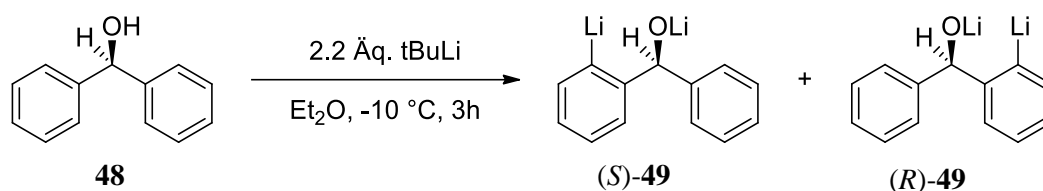


**Schema 58:** Unterschiedlich substituierte racemische Phosphinate als Katalysatoren in der Umpolungs-Katalyse, daraus folgend Synthese enantiomerenreiner Phosphinate auf (-)-Fenchol-Basis.

## 2.1.2 Umpolungskatalyse mit Phosphonaten

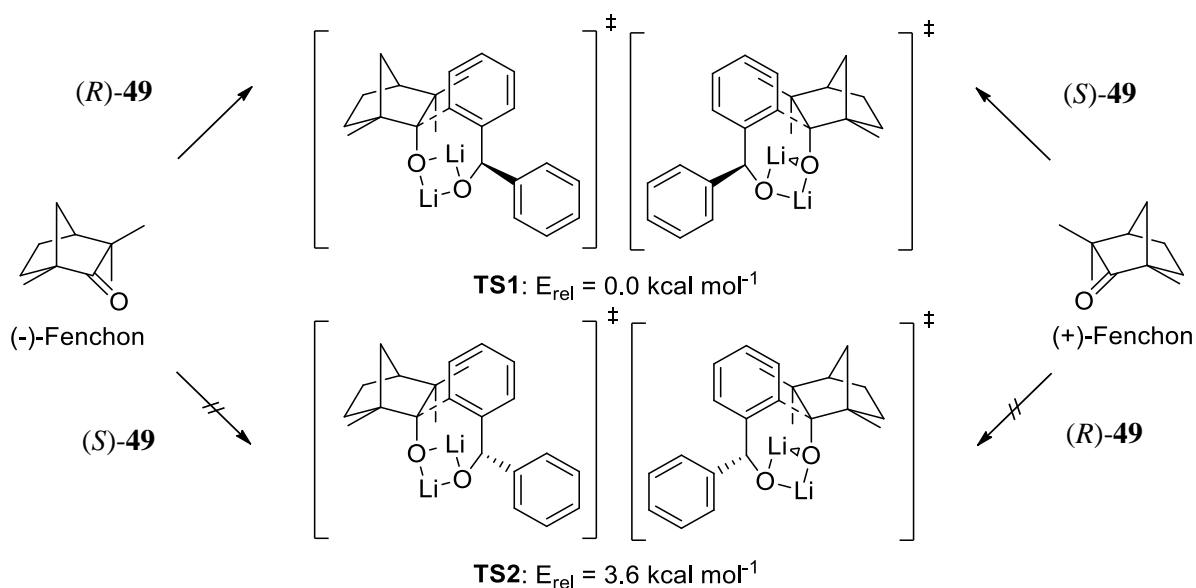
### 2.1.2.1 *Ortho*-Lithiierung von Benzhydrol

Die geringe Enantiomerenreinheit des Diols **47** ist in der mangelnden Reinheit des kommerziell erhältlichen (-)-Fenchons begründet: Dieses weist typischerweise je Charge nur enantiomere Überschüsse von ca. 80-90% auf.<sup>[159]</sup> Die während der Diplomarbeit konzipierte Synthese zielt auf die *mono*-Lithiierung eines Phenyl-Restes von Benzhydrol **48** und anschließende Umsetzung mit dem Elektrophil (-)-Fenchon ab. Bei dieser Variante entsteht durch *ortho*-Lithiierung von **48** ein racemisches Gemisch von **49** (Schema 59).



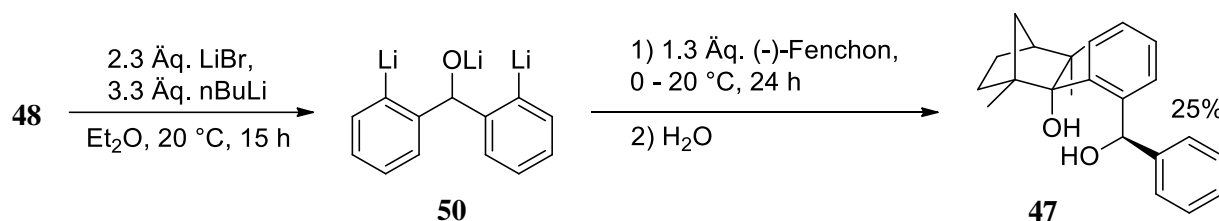
**Schema 59:** Lithiierung von Benzhydrol **48** nach bestehendem Synthese-Protokoll ergibt racemisches Gemisch von *ortho*-lithiiertem **49**.

Die folgende nukleophile Addition an Fenchon sollte die entsprechenden diastereomeren Additionsprodukte zu gleichen Anteilen liefern. DFT-Rechnungen zeigen jedoch, dass sich die zu den entsprechenden Diastereomeren führenden Übergangszustände deutlich unterscheiden (Schema 60).



**Schema 60:** Bildung von skalemischen Produktmischungen bei *mono*-Lithiierung von **48** über **TS1** bei Einsatz nicht enantiomerenreinen kommerziellen (-)-Fenchons, BP86-D3/def2-SVP mit COSMO ( $\epsilon = 4.34$ ).

Das Diol **47** entsprechende Diastereomer *dia-47* aus der Reaktion von (*S*)-**49** mit (-)-Fenchon verläuft über den Übergangszustand **TS2**, welcher relativ zur Reaktion (*R*)-**49** mit (-)-Fenchon über **TS1** um 3.6 kcal mol<sup>-1</sup> ungünstiger ist. Bei Einsatz von nicht enantiomerenreinen (-)-Fenchon wird *ent-47* im Produkt angereichert, da vorhandenes (+)-Fenchon bevorzugt mit (*S*)-**49** abreagiert. Um die Problematik der Bildung von Diastereomeren zu beheben und gleichzeitig die Anreicherung von enantiomeren Produkten durch enantiomere Verunreinigungen im (-)-Fenchon-Edukt zu beseitigen wurde eine neue Synthese konzipiert. Grundgedanke ist die Vermeidung der Bildung racemischer Mischungen an **49**, indem das Ausgangsprodukt Benzhydrol **48** doppelt lithiiert wird. Hierdurch entsteht ein achirales Nukleophil **50** (Schema 61), das in einem zweiten Schritt selektiv mit einem Äquivalent (-)-Fenchon umgesetzt werden kann und in hoher Selektivität das bevorzugte Diastereomer ergibt. Dessen Enantiomerenreinheit hängt so direkt von der Enantiomerenreinheit des eingesetzten (-)-Fenchons ab. Geeignete Reaktionsbedingungen konnten in der Umsetzung des Eduktes Benzhydrol **48** mit *n*Butyllithium und Zugabe von 2.3 Äq. trockenen Lithiumbromids gefunden werden (Schema 61).

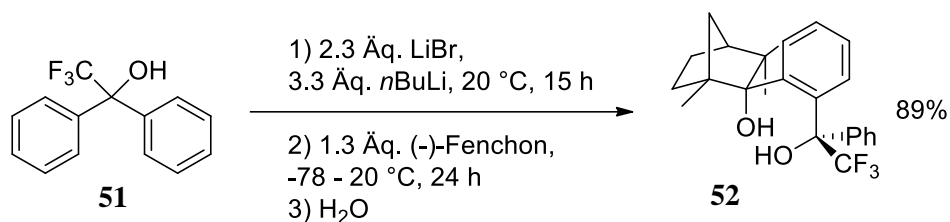


**Schema 61:** Doppelte *ortho*-Lithiierung von Benzhydrol **48** unter Zusatz von LiBr liefert diastereoselektiv das Diol-Produkt **47** und verhindert die Anreicherung seines Enantiomers.

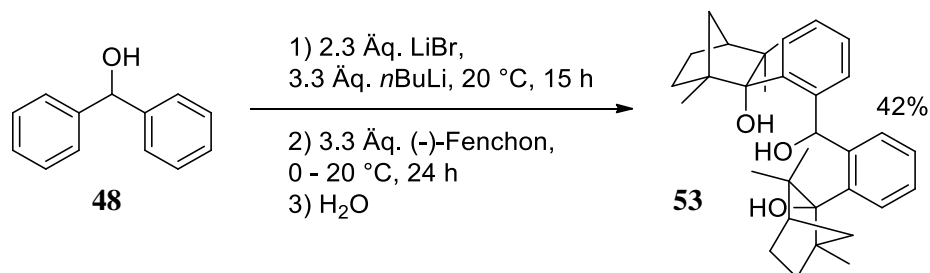
Lithium-Bromid wurde zunächst als Additiv nach *ortho*-Lithiierung von Benzhydrol mit TMEDA als Deaggregationsreagenz getestet; es wurde angenommen, dass nach erfolgter Lithiierung von Benzhydrol die Abschirmung der durch TMEDA komplexierten Spezies zu groß ist um mit sterisch anspruchsvollem Fenchon zu reagieren. Versuche zur *ortho*-Lithiierung von **48** nur mit TMEDA als Additiv und anschließender Umsetzung mit (-)-Fenchon während der Diplomarbeit hatten keine Produktbildung ergeben. Langsame oder gar keine Reaktion von lithiierten Spezies mit Fenchon sind in der Literatur bekannt, die Reaktivität wurde in diesen Fällen durch Zugabe von CeCl<sub>3</sub> als Lewis-Säure gesteigert.<sup>[157]</sup> Lithium-Bromid sollte im Fall von **47** sowohl als Lewis-Säure die Reaktivität des Fenchon-Substrats steigern als auch als „Opfer-Kation“ das *ortho*-lithiierte Zwischenprodukt aus dem Komplex mit TMEDA verdrängen und so dessen sterische Abschirmung verringern. Zugabe

von Lithium-Bromid ergab tatsächlich das Produkt **47** in moderaten Ausbeuten. Ein Kontrollexperiment zeigte, dass TMEDA in der Reaktion komplett durch Lithium-Bromid ersetzt werden kann ohne Verringerung der Ausbeuten. Lithierungen in *ortho*-Position nur mit Lithium-Salzen als Additiv sind in der Literatur kaum beschrieben,<sup>[158]</sup> ein mechanistisches Modell zur Wirkung der Salze ist nicht bekannt.

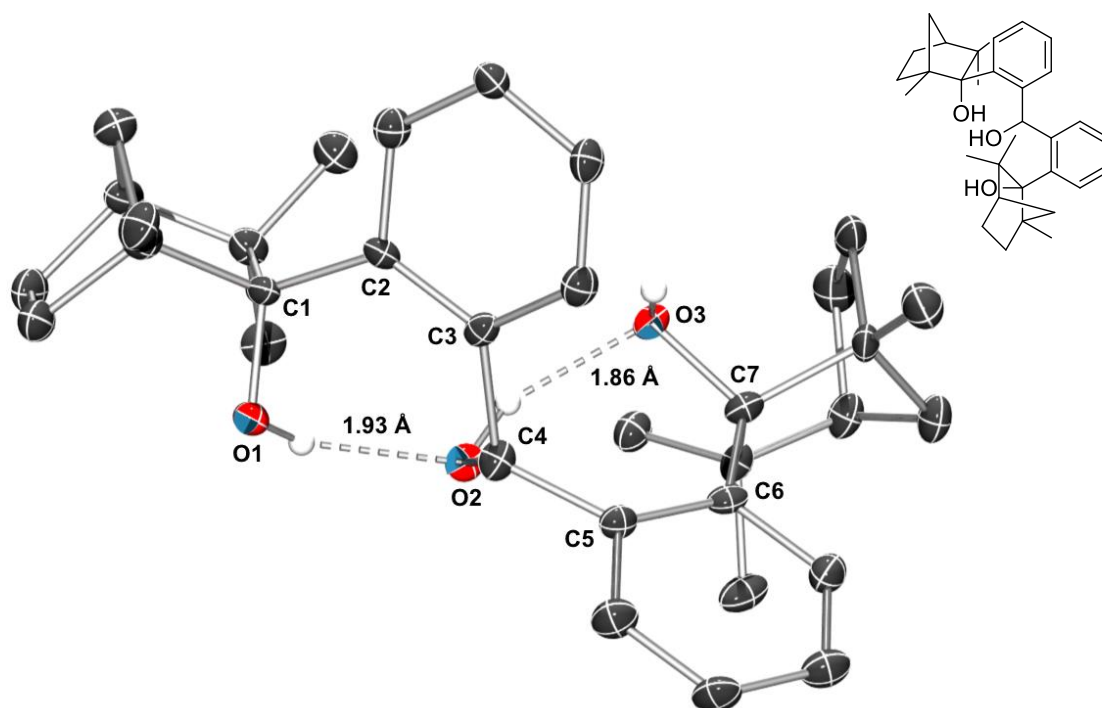
Die so optimierten Reaktionsbedingungen verhindern weitestgehend die Entstehung des ungewünschten Produktes *dia*-**47** und ergaben **47** in 86% ee entsprechend der Reinheit des eingesetzten (-)-Fenchons.<sup>[159]</sup> Die optimierte Synthese wurde von Dr. Anca Gliga mit exzellenter Selektivität und Ausbeute auf die Synthese des CF<sub>3</sub>-substituierten Diols **52** übertragen (Schema 62).<sup>[51,160]</sup> Dies zeigt die gute Anwendbarkeit dieses Synthese-Konzepts auf Derivate des Eduktes Benzhydrol. Während die Bildung von Diastereomeren entscheidend verringert werden konnte trat als Nebenprodukt die vermehrte Bildung eines doppelten Additionsproduktes **53** von (-)-Fenchon an die doppelt *ortho*-lithiierte Spezies **50** auf. Die vorwiegende Bildung dieses chiralen Triols **53** kann jedoch auch gezielt durch Zugabe eines Überschusses (-)-Fenchon erfolgen (Schema 63), das Produkt konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit moderaten Ausbeuten (42%) isoliert werden. Die Kristallstruktur von **53** zeigt einen ähnlichen Dieederwinkel für O1C1C2C3 und O3C7C6C5 (16.9° und 18.8°, Abbildung 6) welcher für Benzylfenchole sehr niedrig ist (Typischerweise<sup>[51]</sup> ca. 30°).



**Schema 62:** Synthese des Diol-Derivats **52** durch *ortho*-Lithiierung von **51** mit LiBr als Additiv aus der Dissertation von Anca Gliga.



**Schema 63:** Synthese des mit Diol **47** verwandten Triols **53** durch Einsatz eines Überschusses (-)-Fenchons.



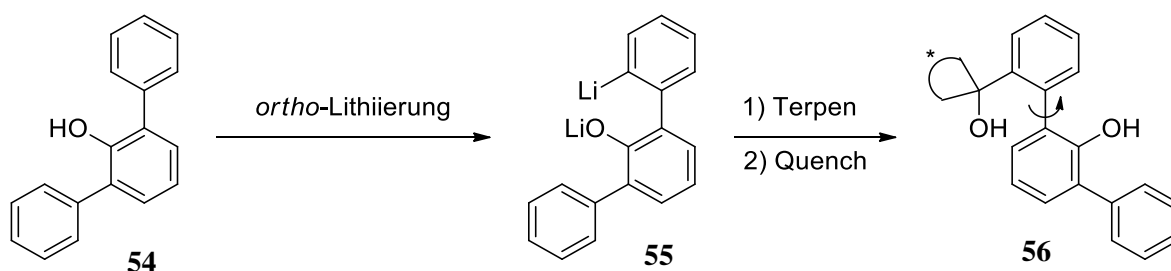
**Abbildung 6:** Kristallstruktur von Triol **53**: O1-O2 Abstand 2.66 Å; O2-O3 Abstand 2.67 Å; O1C1C2C3 Diederwinkel 16.9°; O3C7C6C5 Diederwinkel 18.8°.

Die sterische Repulsion zwischen den gabelförmigen Methylgruppen und dem Phenyl-Rest verhindert normalerweise eine größere Planarität. Triebkraft für die eigentlich sterisch ungünstigere Anordnung der Fenchan-Arylachse bei **53** ist die Ausbildung von kurzen intramolekularen Wasserstoffbrücken O1H-O2 und O2H-O3 (1.93 Å und 1.86 Å, Abbildung 6).



### 2.1.2.2 Synthese C<sub>1</sub>-symmetrischer Terpen-basierter Diole mit flexibler Biarylachse

In Anlehnung an die von Dr. Matthias Leven mittels direkter *ortho*-Lithiierung von 2,6-Diphenylpyridin synthetisierten<sup>[28]</sup> Pyridyl-Fenchyl-Alkohole (vgl. Kapitel 1.4), wurde 2,6-Diphenylphenol **54** als Ausgangsverbindung gewählt. Dieses sollte zunächst ebenfalls an einem der Phenyl-Reste zu **55** *ortho*-Lithiiert werden und in einem nächsten Schritt *in situ* mit (+)-Fenchon oder einem anderen Terpenon zu einem Diol vom Typ **56** umgesetzt werden (Schema 64).

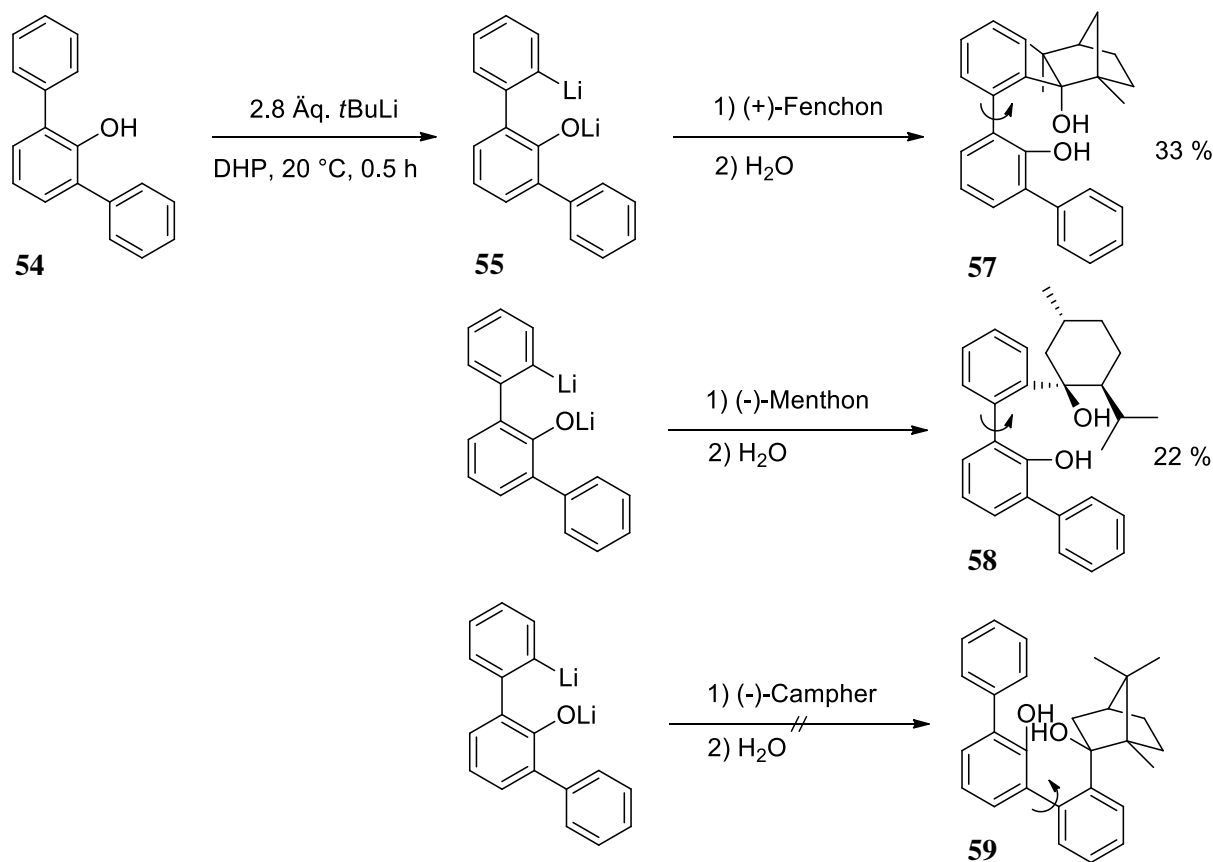


**Schema 64:** Plan zur Synthese C<sub>1</sub>-symmetrischer Diole mit flexibler Biarylachse ausgehend von 2,6-Diphenylphenol **54**.

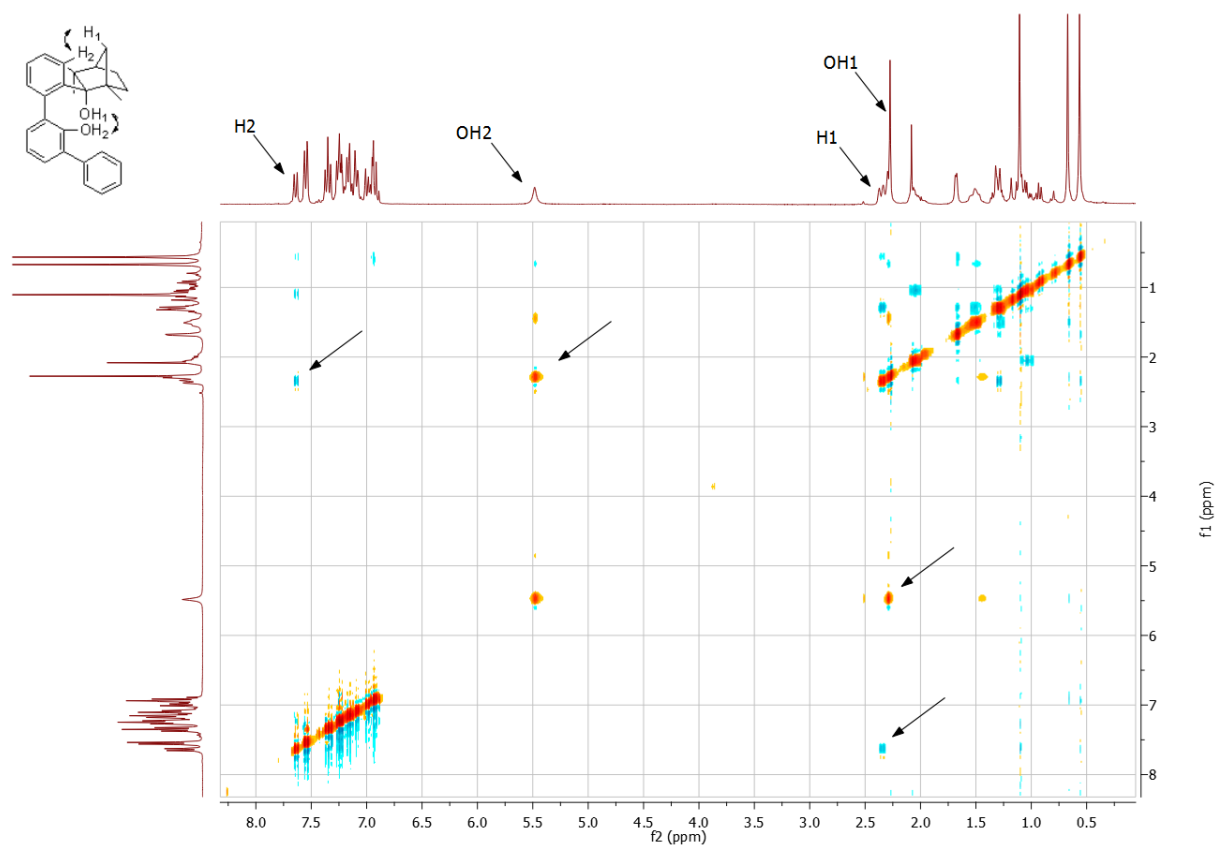
Es wurden verschiedene direkte und indirekte Versuche unternommen **54** zu *ortho*-Lithiiieren. Phenolische Hydroxy-Gruppen sind generell schwache DMG,<sup>[161]</sup> daher wurde zunächst versucht **54** in Form seiner MOM- oder DHP-Ether zu lithiiieren. Es konnten jedoch in keinem Fall Additionsprodukte der lithiierten Komponenten an das Nukleophil (+)-Fenchon detektiert werden, was mit dem hohen sterischen Anspruch der lithiierten Komponente zusammenhängen könnte. Dieser wird durch die Schutzgruppe noch erhöht. Als Konsequenz wurde ein Synthese-Protokoll entwickelt das ohne Schützung der Phenol-Funktion auskommt.

Während die Lithiierung in Diethylether / *n*Butyllithium mit und ohne verschiedene Additive (TMEDA, LiBr, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O) erfolglos blieb und auch ein Wechsel auf *tert*Butyllithium nicht erfolgreich war, konnte ein von Posner *et al.* ursprünglich für die direkte *ortho*-Lithiierung von Phenol entwickeltes Syntheseprotokoll<sup>[162]</sup> auf 2,6-Diphenylphenol übertragen werden. Die Umsetzung mit *tert*Butyllithium in Dihydropyran als Lösemittel erwies sich als effizienter Syntheseweg (Schema 65) und ergab das Additionsprodukt an (+)-Fenchon mit 33% Ausbeute. Nachteilig ist jedoch durch Lithiierung von DHP und dessen konkurrierende Addition an das Nukleophil gebildetes Nebenprodukt. In der Folge wurde versucht, das Synthese-Konzept auf weitere Terpenone zu übertragen. Während die Addition an (+)-Fenchon und (-)-Menthon moderate Ausbeuten an Diol-Produkt **57** und **58** (33 % und 22 %,

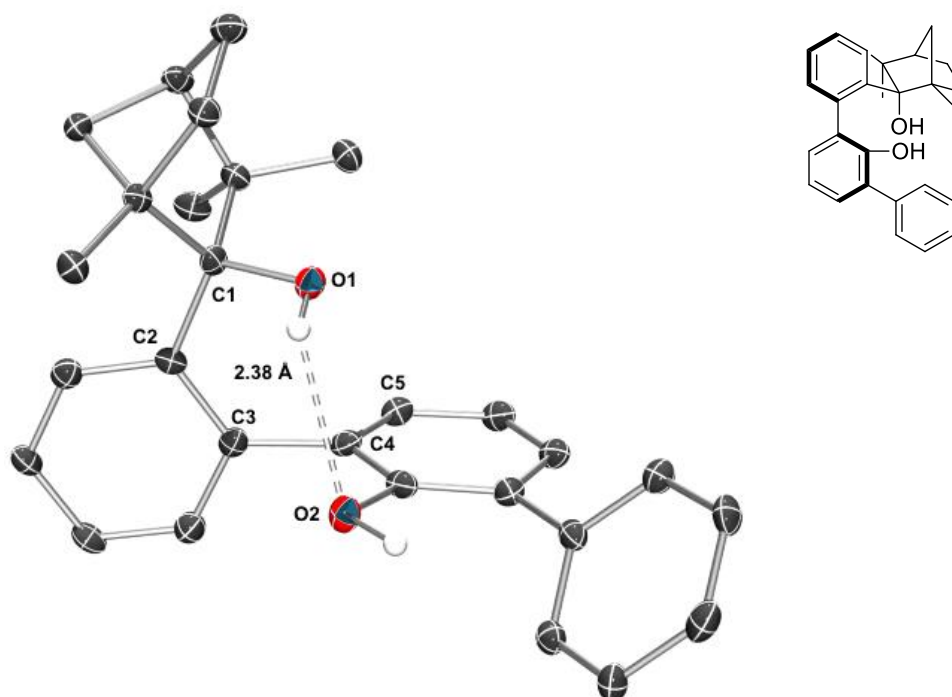
Schema 65) ergab, konnten keine Additions-Produkte an (-)-Campher detektiert werden. Die Eintopf-Reaktion ergab die beiden Phenylphenol-Terpenole **57** und **58** als einzige Stereoisomere. Die Struktur von **57** konnte mittels H,H-NOESY-Experimenten (Abbildung 7) und Kristallstruktur (Abbildung 8) aufgeklärt werden und zeigt die typische<sup>[154,163,164]</sup> Addition des lithiierten Nucleophils in der *exo*-Position des (+)-Fenchons. Die Struktur von **58** konnte ebenfalls mittels H,H-NOESY (Abbildung 9) und Kristallstruktur (Abbildung 10) bestimmt werden und bestätigt die für die Addition von Lithium-Arylen an (-)-Menthon bevorzugte (*S*)-Konfiguration am neu entstandenen Kohlenstoff-Stereozentrum. Bemerkenswerterweise bestehen in der Kristallstruktur von **58** keine intramolekularen Wasserstoffbrücken zwischen O1 und O2, der Abstand zwischen den Hydroxygruppen O1 und O2 ist mit 5.17 Å recht groß. Jedoch sind im NOE-Spektrum der Verbindung **58** Kontakte zwischen aliphatischem und phenolischem Alkohol gut sichtbar.



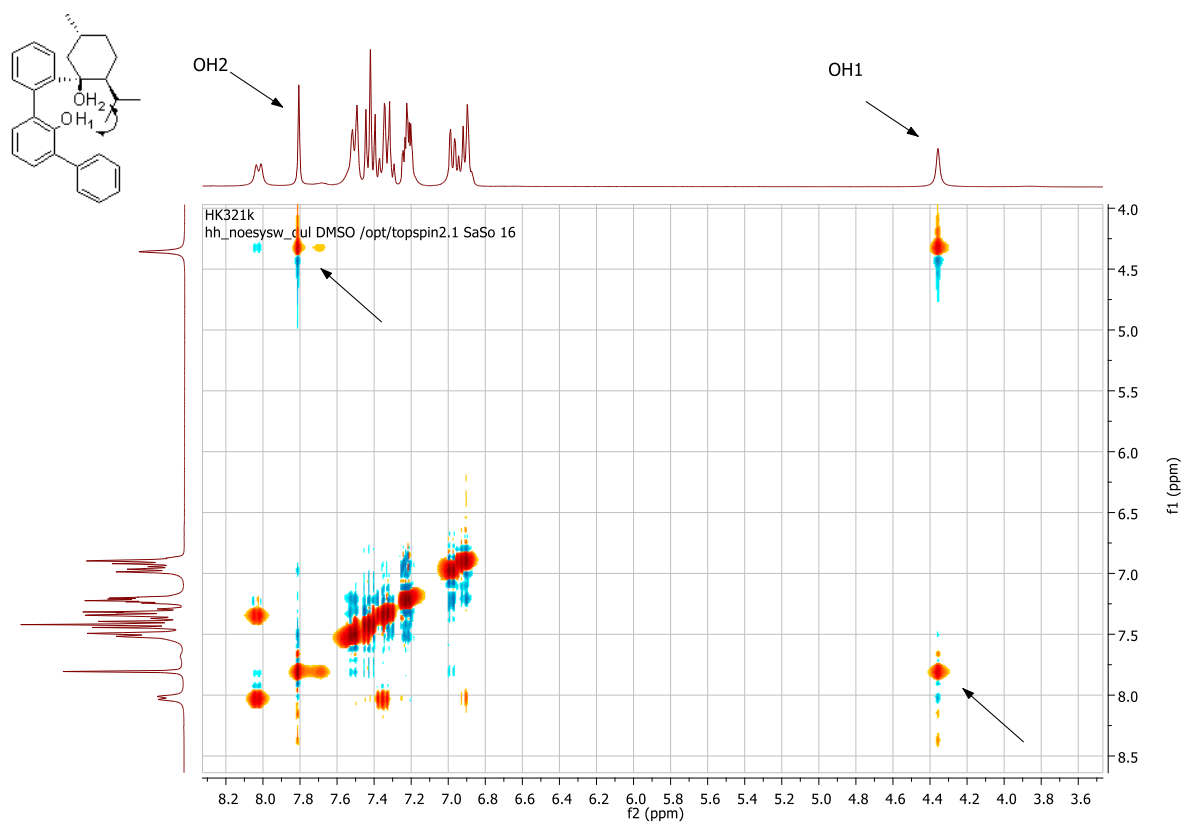
**Schema 65:** Synthese der 2,6-Diphenylphenol-Terpenon-basierten Diole **57** und **58**.



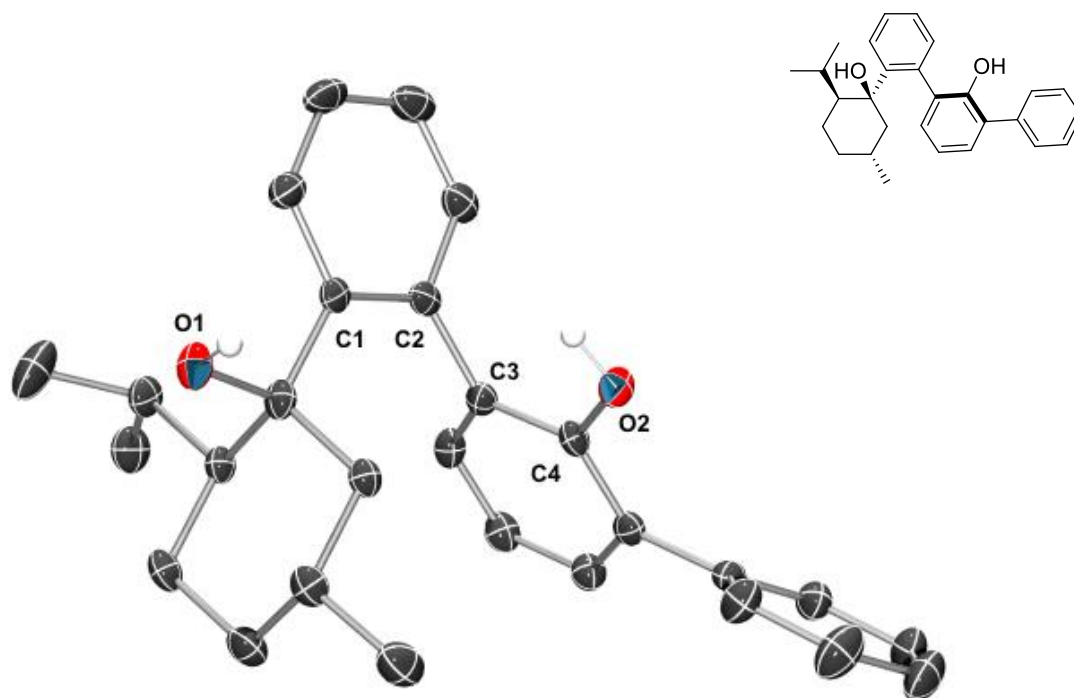
**Abbildung 7:** H,H-NOESY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20 °C) von Diol **57**: NOE-Kontakte zwischen Aryl-H2 und Fenchan-Brücke H1 zeigen *exo*-Ständigkeit des Aryl-Substituenten, Wasserstoffbrücken sind durch NOE-Kontakte zwischen dem aliphatischen Alkohol OH1 und der Phenol-Gruppe OH2 sichtbar.



**Abbildung 8:** Kristallstruktur von Diol (*P*)-**57**: O1-O2 Abstand 2.98 Å; C2C2C4C5 Diederwinkel 92.0°.



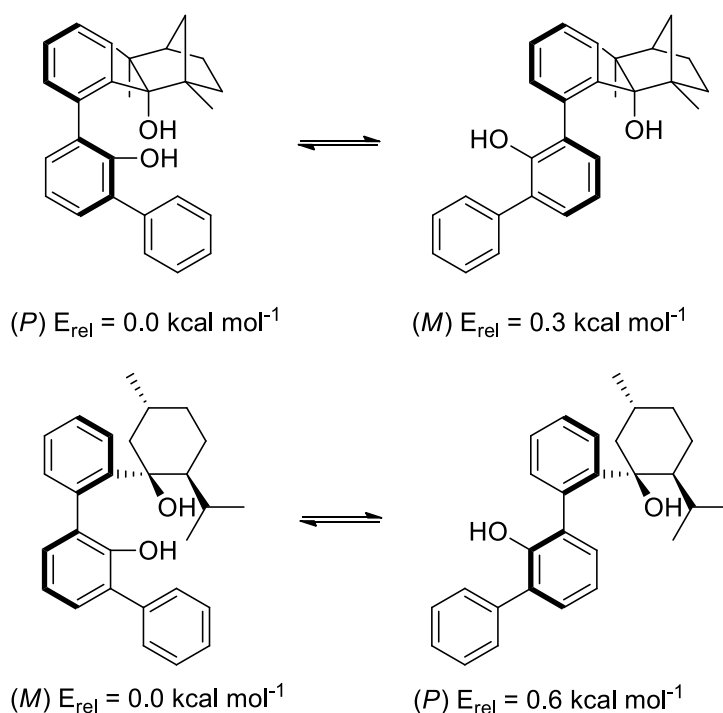
**Abbildung 9:** H,H-NOESY (300MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 20 °C) von Diol **58**: Wasserstoffbrücken sind durch NOE-Kontakte zwischen dem aliphatischen Alkohol OH1 und der Phenol-Gruppe OH2 sichtbar.



**Abbildung 10:** Kristallstruktur von Diol (*M*)-**58**: O1-O2 Abstand 5.17 Å; C1C2C3C4 Diederwinkel 93.1°.

DFT-Berechnungen zur Lage der Gleichgewichte der Konformation der Biaryl-Achse ergeben keine signifikante Bevorzugung der in der Kristallstruktur sichtbaren (Abbildung 8) *P*-Konfiguration ( $0.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ , Schema 66) für das (+)-Fenchon basierte Diol **57**, obwohl nur in dieser Konformation eine intramolekulare Wasserstoffbrücke ausgebildet werden kann.

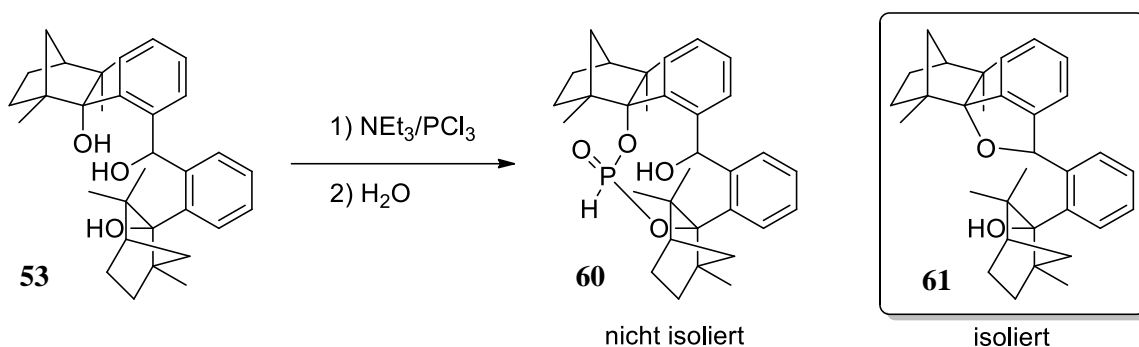
Für das (-)-Menthon basierende Diol **58** ist sogar die *M*-Konformation der Biaryl-Achse schwach bevorzugt ( $0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) obwohl hier keine interne Wasserstoffbrücke der Alkohole aufeinander vorliegt, dies spiegelt sich auch in der Kristallstruktur von **58** wieder, in der ebenfalls eine *M*-Konformation der Biaryl-Achse ohne intramolekulare Wasserstoffbrücke vorliegt (Abbildung 10). Die geringe berechnete Energie-Differenz der Konformationsisomere steht in Kontrast zu auf (-)-Fenchon basierendem BIFOL, dessen (*M*)-Konformation durch intramolekulare Wasserstoffbrücken deutlich stabilisiert wird ( $6.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).<sup>[154]</sup>



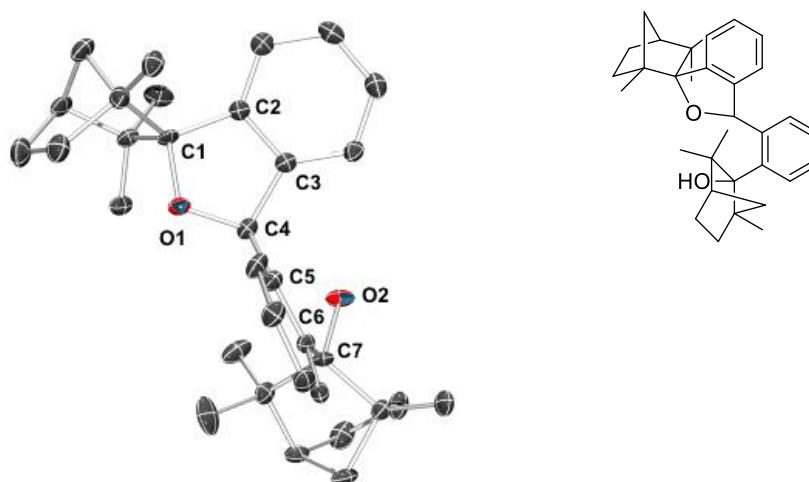
**Schema 66:** Berechnung der Vorzugskonformation der Biarylachsen der Diole **57** und **58** in der Gasphase; TPSS-D3/def2-TZVP+ZPE.

### 2.1.2.3 Phosphonat-Synthese

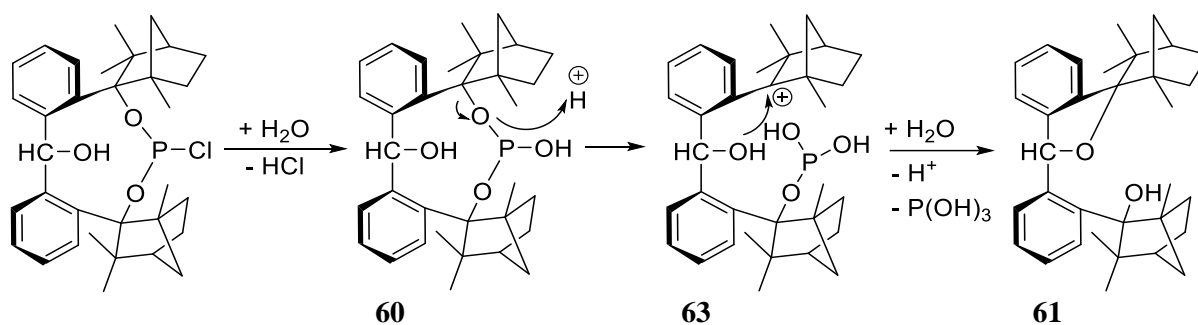
Es wurde versucht Triol **53** und die Diole **57** und **58** zu den entsprechenden Phosphonaten umzusetzen. Dies sollte über eine baseninduzierte zweifache Addition an Phosphortrichlorid zum Chlorophosphit mit anschließender Hydrolyse erfolgen. Als Base wurde entweder *n*Butyllithium oder Triethylamin verwendet. Triol **53** konnte in keinem Fall erfolgreich zum Phosphonat **60** umgesetzt werden (Schema 67). Die Gegenwart von drei nukleophilen Hydroxyl-Funktionen in einem Molekül ermöglicht potentiell eine dreifache Substitution am Phosphortrichlorid, jedoch konnten weder das entsprechende Phosphit noch ein mögliches aus Oxidation mit Luftsauerstoff entstandenes Folgeprodukt isoliert werden. Das einzige isolierbare Produkt aus diesen Versuchen bildete der cyclische Ether **61** (Schema 67, Abbildung 11).



**Schema 67:** Versuche zur Synthese eines chiralen Phosphonates **60** aus Triol **53** ergaben nur das durch Eliminierung einer Hydroxy-Funktion entstandene Ether-Produkt **61**.

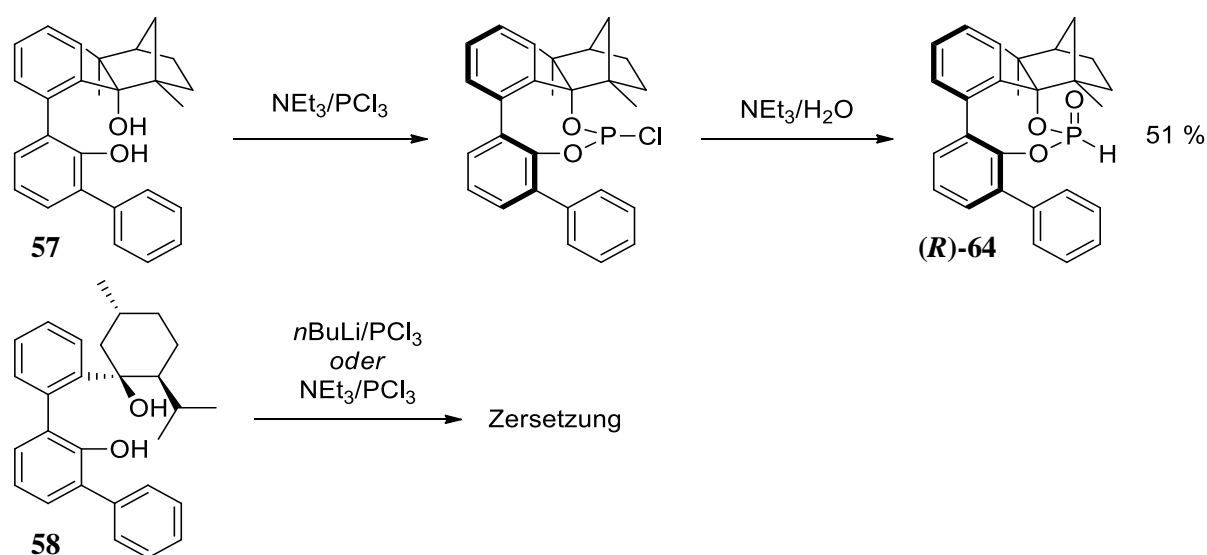


**Abbildung 11:** Kristallstruktur des cyclischen Ethers **61**: Diederwinkel O1C1C2C3C4: 13.2°; Diederwinkel C5C6C6O2: 34.9°.



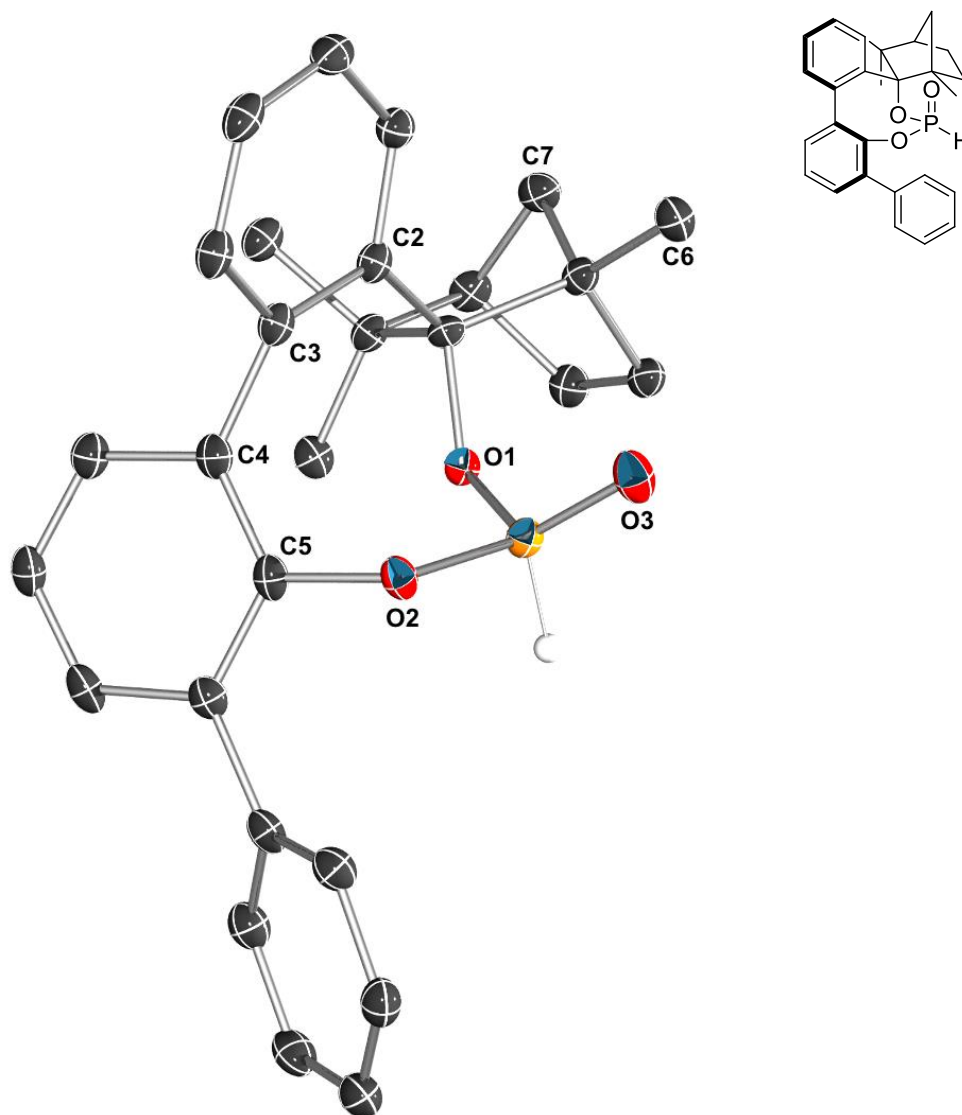
**Schema 68:** Vorgeschlagener Mechanismus zur säurekatalysierten Bildung von Ether **61** beim Versuch der Darstellung des Phosphonats **60** ausgehend von Triol **53**.

Dieses resultiert vermutlich aus der Eliminierung einer der Hydroxy-Gruppen mit nachfolgendem Ringschluss (Schema 68). Eine ähnliche Zersetzung ist von Dr. Roberto Blanco für ein strukturell ähnliches O-BIFOL-basiertes Phosphonat dokumentiert worden.<sup>[159]</sup> In Anlehnung an den für diese Verbindung auf Grundlage von NMR-Untersuchungen und Kristallstrukturen postulierten Zerfalls-Mechanismus lässt sich auch für das (nicht isolierte) Phosphonat **60** ein Mechanismus formulieren, der gleichzeitig die Bildung des Ethers **61** erklärt (Schema 68). Hierbei wird die *in situ* gebildete Verbindung **60** mittels Transfer eines Protons der freien benzylicischen Hydroxygruppe (oder durch kat.  $H^+$ ) mit folgendem Ringschluss zur Verbindung **63** umgesetzt, welche in einem weiteren Schritt zur Verbindung **61** hydrolysiert. Der Versuch zur Darstellung der entsprechenden Phosphonate aus den Diolen **57** und **58** mit flexibler Biarylachse war nur für das (+)-Fenchon basierte Diol **57** erfolgreich (Schema 69).



**Schema 69:** Synthese von Phosphonat (*R*)-**64** ausgehend von Diol **57**. Das Produkt entsteht mit (*P*)-Konfiguration der Biaryl-Achse.

Versuche zur entsprechenden Umsetzung des (-)-Menthon-basierten Diols **58** lieferten nicht identifizierbare Produktgemische. Das Phosphonat **64** entsteht bei der Synthese zum Großteil mit (*R*)-Konfiguration am Phosphoratom, das zu kleineren Anteilen entstehende Isomer mit (*S*)-Konfiguration konnte nicht sauber isoliert werden. Die Kristallstruktur (Abbildung 12) von **64** zeigt eine (*P*)-Konfiguration der Biaryl-Achse, (Neben)Produkte der Synthese mit einer (*M*)-Konfiguration der Biaryl-Achse traten nicht auf. Die Aryl-Gruppe ist hier, wie bei den verwandten Diolen **47** und **53**, zwischen C6 und C7 fixiert. Es ergibt sich hierdurch für die O1C1C2C3-Einheit eine nahezu koplanare Anordnung und eine insgesamt sehr starre Struktur. Die Kristallstruktur zeigt zudem die *exo*-Orientierung der P=O-Einheit. Diese ist für Siebenring-Phosphonate des Fenchol-Typs präferiert, wie experimentell und durch DFT-Berechnungen gezeigt werden konnte.<sup>[51]</sup>

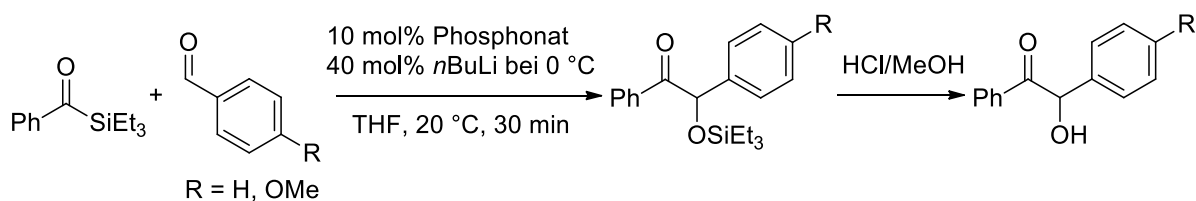


**Abbildung 12:** Kristallstruktur von Phosphonat **64**: P-O1 Abstand 1.56 Å; P-O2 Abstand 1.61 Å; O1C1C2C3 Diederwinkel 32.8°; C2C3C4C5 Diederwinkel 82.4°.



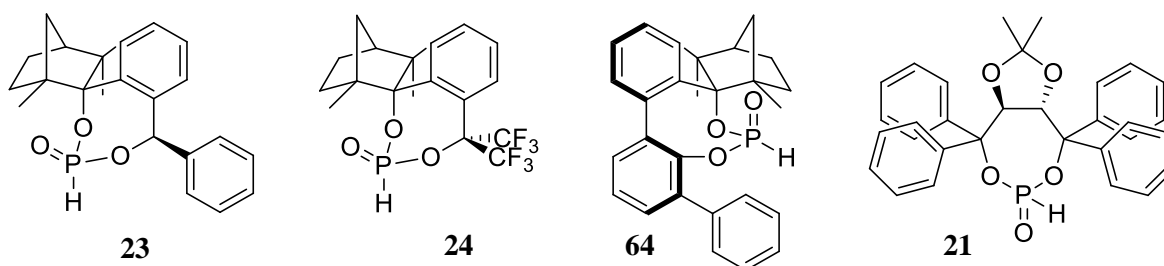
### 2.1.2.4 Lithiumphosphonat-katalysierte Kreuzbenzoin-Reaktion

Die Lithiumphosphonat-katalysierte Kreuzbenzoin-Reaktion wurde unter den von Johnson *et al.* publizierten Katalysebedingungen durchgeführt.<sup>[43c]</sup> Hierzu wurden jeweils 1.0 Äquivalente Acylsilan mit 1.5 Äquivalenten Benzaldehyd mit 0.1 Äquivalenten Lithiumphosphonat katalytisch umgesetzt (Schema 70). Der gebildete Silyl-ether wurde durch Zugabe von 2M HCl in Methanol entschützt und die enantiomeren Überschüsse der Produkte nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels chiraler HPLC bestimmt. Als Präkatalysatoren wurden neben den (+)-Fenchol basierten Phosphonaten **23** und **64** auch das von Dr. Anca Gliga erstmals synthetisierte<sup>[51]</sup> Phosphonat **24** und TADDOL-Phosphonat **65** in Kombination mit  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  als lewis-saurem Additiv eingesetzt.



**Schema 70:** Lithiumphosphonat-katalysierte Kreuzbenzoin-Reaktion.

Das hinsichtlich der Enantiomerenreinheit verbesserte Phosphonat **23** erbrachte unter Standard-Katalysebedingungen mit Benzylaldehyd als Nukleophil leicht verbesserte enantiomere Überschüsse (54% ee) bei moderaten Ausbeuten (29%). Bei gleichen Katalysebedingungen konnten mit Anisaldehyd deutlich verbesserte enantiomere Überschüsse in der Katalyse erreicht werden (66% ee), bei jedoch geringen Ausbeuten (7%). Mit Phosphonat **64** als Präkatalysator konnte hingegen unter den Standard-Bedingungen keine Produktbildung beobachtet werden. Ein Wechsel der Lithium-Base von *n*Butyllithium auf Lithiumdiisopropylamid erbrachte geringe Ausbeuten (7%), das Benzoin-Produkt lag jedoch komplett racemisch vor. Ein Grund für das Versagen von **64** in der Lithiumphosphonat-



**Schema 71:** Getestete Präkatalysatoren für die Lithiumphosphonat-katalysierte Kreuzbenzoin-Reaktion.

Katalyse könnte die starke sterische Abschirmung des Phosphor-Zentrums sein; Der zusätzliche Phenyl-Substituent vergrößert hier den sterischen Anspruch. Als Versuch, die Enantioselektivität in der Lithiumphosphonat-katalysierten Umpolung zu steigern, wurden zur Katalyse mit Präkatalysator **23** und Benzaldehyd 0.1 Äquivalente  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  als Additiv gegeben. Dies sollte als Lewis-Säure die Aldehyd-Komponente aktivieren und gleichzeitig deren sterischen Anspruch erhöhen. Die Enantioselektivität konnte so auf den höchsten bisher mit Fenchol-basierten Phosphonaten erreichten Wert gesteigert werden jedoch bei deutlich verringerten Ausbeuten (8%, 72% ee, Tabelle 1). Auf Grundlage dieses Ergebnisses wurde der Einfluss von  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  auf die Katalyse mit den Präkatalysatoren **24** und **65** untersucht. Präkatalysator **24** mit  $\text{CF}_3$ -Gruppen in benzylicher Position ist der effizienteste bekannte Präkatalysator auf Fenchol-Basis in dieser Reaktion mit isolierten Ausbeuten von bis zu 92%, jedoch mit geringen Enantioselektivitäten (18% ee).<sup>[51]</sup> Der TADDOL-basierte Präkatalysator nach Johnson *et al.* liefert ebenso exzellenten Umsatz (100%) und moderate Enantioselektivitäten (42% ee).<sup>[43c]</sup> In beiden Fällen brachte der Einsatz von  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  als Additiv jedoch keine Verbesserung von Ausbeute oder Selektivität, deshalb wurden keine weiteren Versuche hierzu unternommen. Das Konzept der kooperativen Umpolungs-Katalyse ist mittlerweile von Scheidt *et al.*<sup>[165,166]</sup> erfolgreich auf Annulierungs-Reaktionen von Homo-Enolaten mit *N*-Heterocyclischen Carbenen und  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  als Additiv angewendet worden. Hierbei konnten zunächst die Ausbeuten durch Einsatz dieser Lewis-Säure deutlich gesteigert und durch Einsatz chiraler Diole ((*S*)-(-)-BINOL bzw. (+)-TADDOL) auch mit achiralen Carbenen enantiomere Überschüsse von bis zu 60% erreicht werden.

**Tabelle 1:** Ausbeuten und Enantioselektivitäten in der Lithiumphosphonat katalysierten Kreuzbenzoin-Reaktion.

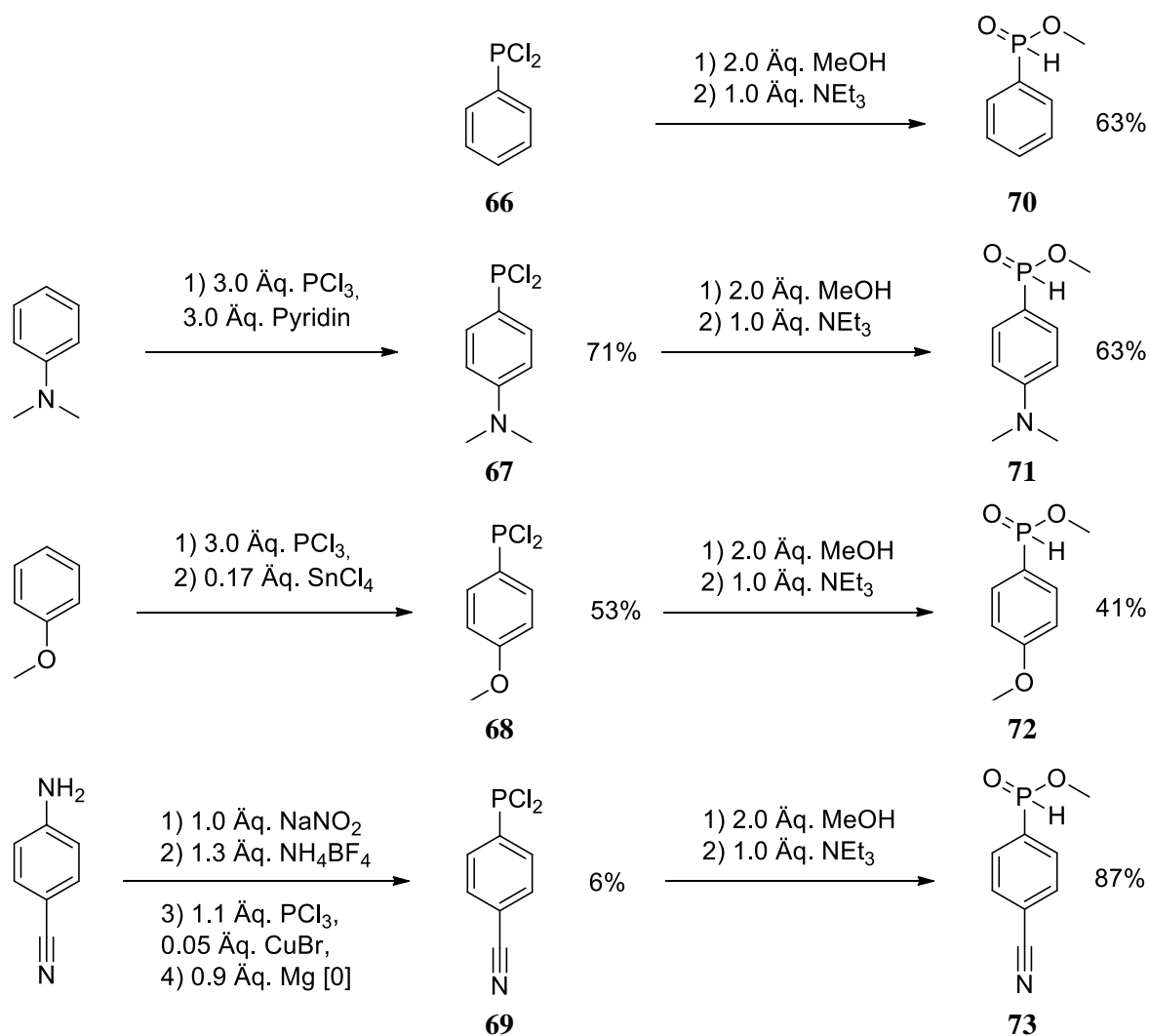
Phosphonat	R	Solvenz	Additiv	Ausbeute <sup>[a]</sup> (%)	ee (%) <sup>[b]</sup>
<b>23</b> <sup>[c]</sup>	H	THF	-	29	54
<b>23</b> <sup>[c]</sup>	OMe	THF	-	7	66
<b>64</b>	H	THF	-	-	-
<b>64</b>	H	THF	-	7	rac
<b>23</b> <sup>[c]</sup>	H	THF	<b>0.1 Äq. Ti(OiPr)<sub>4</sub></b>	<b>8</b>	<b>72</b>
<b>24</b>	H	THF	0.1 Äq. Ti(OiPr) <sub>4</sub>	52	-17
<b>21</b>	H	THF	0.1 Äq. Ti(OiPr) <sub>4</sub>	42	15

[a] Isolierte Ausbeute. [b] Daicel OD-H, *n*Hexan:*i*PrOH 95:5, 0.8 mL min<sup>-1</sup>, 254 nm. [c] Enantiomerer Überschuss der Diol-Vorstufe: 86% ee [d] 2.0 M LDA statt 1.6 M *n*BuLi.

## 2.1.3 Umpolungskatalyse mit Phosphinaten

### 2.1.3.1 Synthese und Test von Phosphinaten in der Umpolungskatalyse

Um den Einfluss von verschiedenen funktionellen Gruppen am Phenyl-Rest der Phosphinate zu untersuchen wurden zunächst racemische Modellsysteme synthetisiert. Die nicht kommerziell erhältlichen Dichlorophenylphosphine wurden durch elektrophile aromatische Substitution mit  $\text{PCl}_3$  (**67**, **68**) oder über Bildung des Diazoniumsalzes mit anschließender Ein-Elektronenreduktion und Umsetzung mit  $\text{PCl}_3$  (**69**) dargestellt. Die Synthese der racemischen Phosphinate erfolgte dann über Umsetzung der entsprechenden Dichlorophenylphosphine mit Methanol und  $\text{Et}_3\text{N}$  als Base. Der Einfluss der Substituenten lässt sich klar an den  $^1\text{J}(\text{P-H})$ -Kopplungskonstanten ablesen. Diese sind mit dem induktiven Effekt des Substituenten korreliert, die Kopplungskonstanten steigen mit dessen Elektronegativität.<sup>[167]</sup>

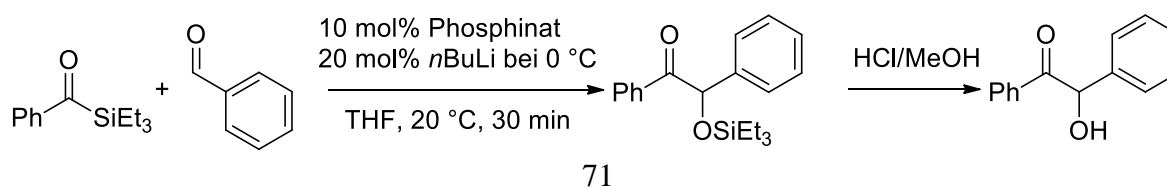


**Schema 72:** Synthese der unterschiedlich substituierten Phosphinat-Modellsysteme **70-73**.

Im Fall der Phosphinate hat Phosphinat **71** (R = NMe<sub>2</sub>) die kleinste Kopplungskonstante (560 Hz, Tabelle 2), die Kopplungskonstante steigt dann über R = OMe (**72**, 565 Hz), R = H (**70**, 566 Hz) nach R = CN (**73**, 576 Hz). Wichtiger als der induktive Effekt der *para*-ständigen Substituenten am Aromaten sind hier die mesomeren konjugativ elektronenschiebenden oder elektronenziehenden Eigenschaften der Substituenten. Dementsprechend hat Phosphinat **71** (R = NMe<sub>2</sub>) mit der stark elektronenschiebenden NMe<sub>2</sub>-Gruppe die niedrigste und Phosphinat **73** mit der stark konjugativ elektronenziehenden CN-Gruppe die höchste Kopplungskonstante.

Die Modell-Phosphinate wurden als nächstes als Präkatalysatoren in der Kreuzbenzoin-Reaktion von Acylsilan mit Benzaldehyd getestet. Die besten Ausbeuten konnten hierbei jeweils mit den Phosphinaten **70** (R = H) und **72** (R = OMe) erzielt werden (je 18%, Tabelle 2). Die erzielten Ausbeuten sind zwar gering, bewegen sich hiermit aber in einem einigen Fenchon-basierten Phosphonaten vergleichbaren Bereich.<sup>[51]</sup> Phosphinat **71** (R = NMe<sub>2</sub>) erbrachte hingegen keinen Umsatz, Phosphinat **73** (R = CN) nur äußerst geringe Ausbeuten (6%). Interessanterweise weisen diejenigen Phosphinate mit einer ähnlichen <sup>1</sup>J(P-H)-Kopplungskonstante auch eine vergleichbare Effizienz in der Katalyse auf. Dies deutet auf einen starken Einfluss der elektronischen Umgebung des Phosphors auf die katalytische Effektivität des Phosphinats hin.

**Tabelle 2:** Kopplungskonstanten und Ausbeuten der racemischen Modell-Phosphinate in der Kreuzbenzoin-Reaktion.

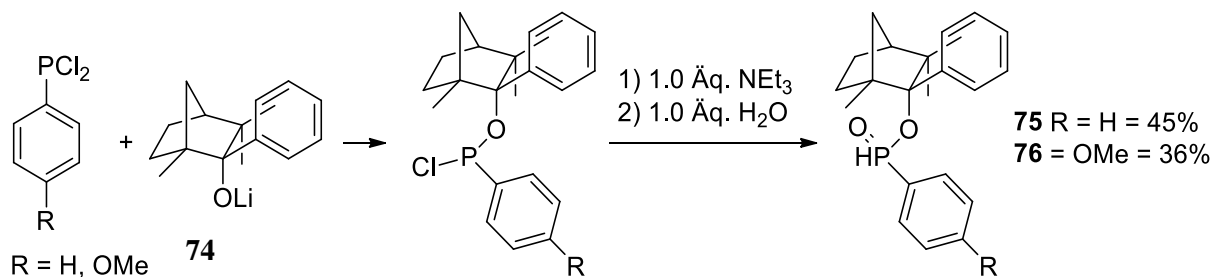


Phosphinat	R(Phosphinat)	<sup>1</sup> J(P-H) (Hz) <sup>[b]</sup>	Ausbeute <sup>[a]</sup> (%)
<i>rac</i> - <b>70</b>	H	566	18
<i>rac</i> - <b>71</b>	NMe <sub>2</sub>	560	-
<i>rac</i> - <b>72</b>	OMe	565	18
<i>rac</i> - <b>73</b>	CN	576	6

[a] Isolierte Ausbeute. [b] 300 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>.

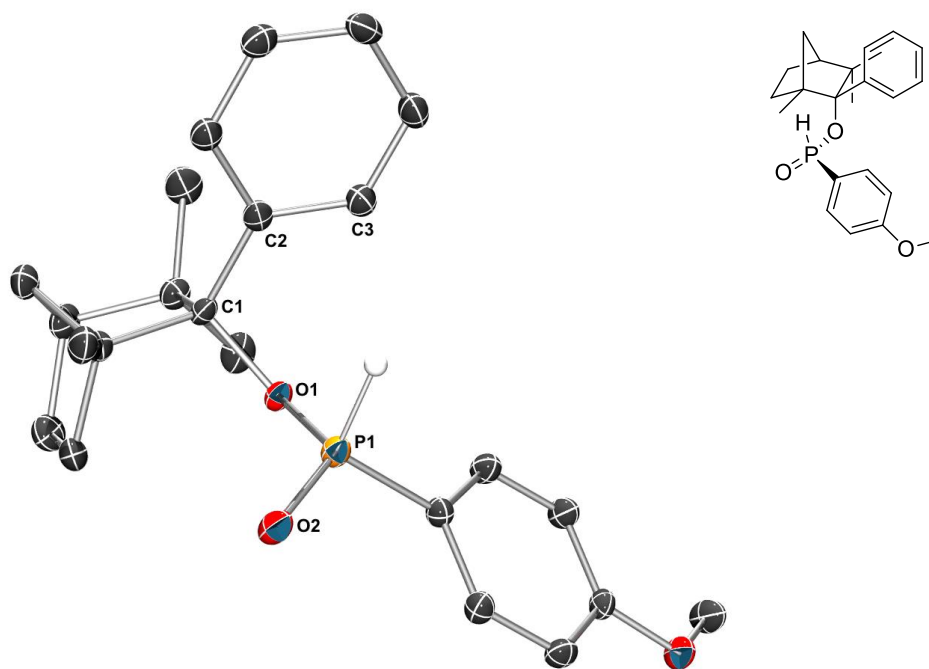
Auf Grundlage der Ergebnisse der Modell-Systeme wurden hiernach zwei chirale Phosphinate auf *exo*-Phenyl-Fenchol-Basis mit (R = H, OMe (**75,76**)) synthetisiert. Wie bei der Synthese entsprechender C<sub>1</sub>-symmetrischer Phosphonate wird das Produkt durch das Stereozentrum am

Phosphor als Mischung seiner Diastereomere gebildet. Diese konnten säulenchromatographisch getrennt werden.



**Schema 73:** Syntheseroute chiraler Phosphinate (R = H, **75**; R = OMe, **76**) auf Basis von lithiiertem *exo*-Phenylfenchol **74** mit kombinierten Ausbeuten der jeweiligen Diastereomere.

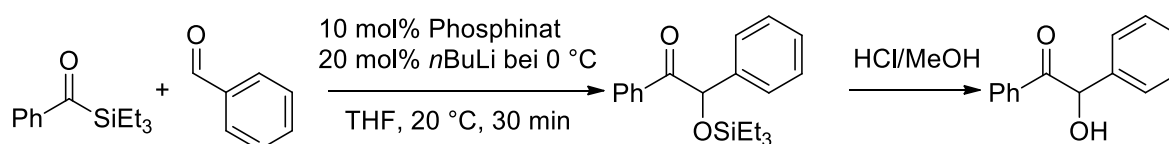
Die entsprechenden Phosphinate sind jedoch deutlich hydrolyseempfindlicher als die verwandten cyclischen Phosphonate weshalb mit Basenzusatz ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) gearbeitet werden musste. Eine Zuordnung der diastereomeren Stereozentren am Phosphor war nur für (*R/S*)-**76** (R = OMe) möglich, da hier Kristalle von (*S*)-**76** für die Röntgenstrukturanalyse gewonnen werden konnten (Abbildung 13). Aufgrund der offenkettigen Struktur der Phosphinate gestaltete sich eine Zuordnung über H,H-NOESY hingegen schwierig, eine definitive Zuordnung konnte hierüber nicht getroffen werden.



**Abbildung 13:** Kristallstruktur von Phosphinat (*S*)-**76**: P1-O1-Abstand 1.58 Å; O1C1C2C3 Diederwinkel 36.4°.

Auch die  $^1J(\text{P-H})$ -Kopplungskonstanten sind für beide Isomere jeweils nahezu identisch (Tabelle 3) im Gegensatz zu den cyclischen geschlossenen Phosphonaten, deren Diastereomere sich hierin vermutlich aufgrund der starren molekularen Struktur stark unterscheiden. Die chiralen Phosphinate wurden anschließend in der enantioselektiven Kreuzbenzoin-Reaktion von Acylsilan mit Benzaldehyd getestet. Obwohl mit den entsprechenden Modellsystemen (Tabelle 3) moderate Ausbeuten erzielt werden konnten, brachten die chiralen Phosphinate auf *exo*-Phenyl-Fenchol-Basis keine Umsätze (Tabelle 3). Allein (*R*)-**76** lieferte Spuren an Benzoin-Produkt, dessen enantiomerer Überschuss jedoch nicht bestimmt wurden. Die geringe katalytische Aktivität konnte auch durch den Einsatz anderer Lösemittel ( $\text{Et}_2\text{O}$ , DCM,  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeCN) nicht verbessert werden. In DMSO konnten moderate Ausbeuten (27%) in Verbindung mit (*R*)-**76** erzielt werden, jedoch als racemische Produktmischung. Neuere Untersuchungen von Ragno *et al.* deuten darauf hin, dass in diesem Fall das aus Deprotonierung von DMSO entstandene Dimethylsulfid-Anion die katalytisch aktive Spezies sein könnte.<sup>[168]</sup>

**Tabelle 3:** Kopplungskonstanten chiraler Phosphinate ( $\text{R} = \text{H}, \text{OMe}$ ) und Ausbeuten in der enantioselektiven Kreuzbenzoin-Reaktion.



Phosphinat	R(Phosphinat)	$^1J(\text{P-H})$ (Hz) <sup>[b]</sup>	Ausbeute <sup>[a]</sup> (%)	ee (%)
<b>Dia1-75</b>	H	556	-	-
<b>Dia2-75</b>	H	556	-	-
<b>(S)-76</b>	OMe	556	-	-
<b>(R)-76</b>	OMe	555	<5%	n.b.
<b>(R)-76</b> <sup>[c]</sup>	OMe	555	27	rac

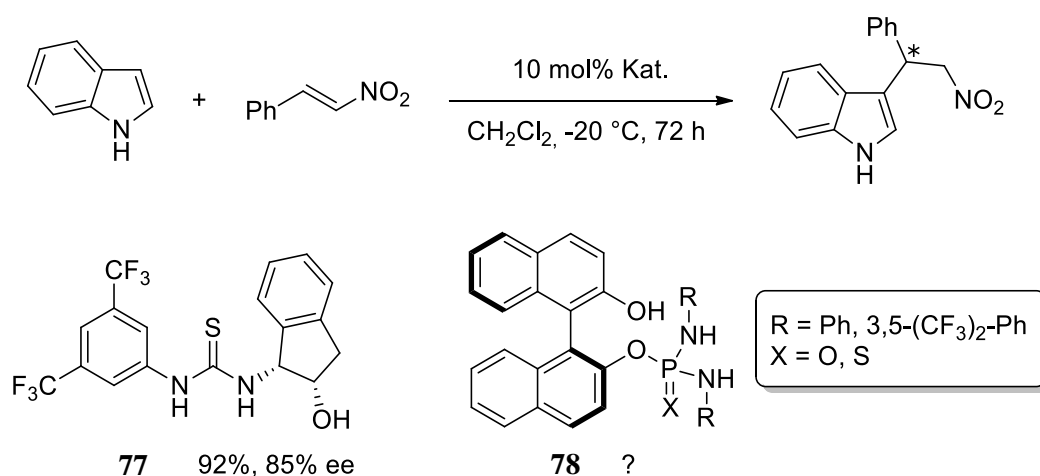
[a] Isolierte Ausbeute. [b] 300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ . [c] DMSO als Lösemittel.

## 2.2 Phosphoramidate als Wasserstoffbrücken-Systeme

### 2.2.1 Chirale Phosphordiamide in der 1,4-Addition von Indol an $\beta$ -Nitrostyren

#### 2.2.1.1 Zielsetzung und Konzeption

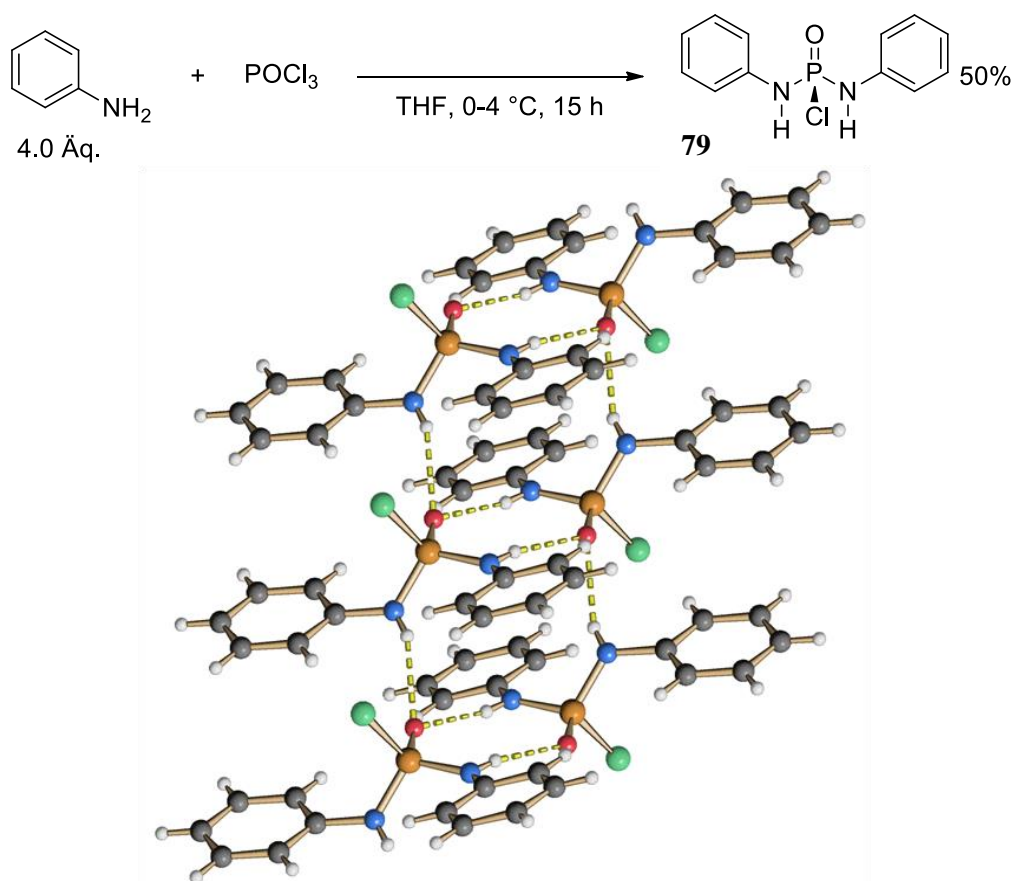
Nach den sehr guten Ergebnissen von Shea *et al.*<sup>[96]</sup> in der Phosphortriamid-katalysierten Friedel-Crafts-Alkylierung von *N*-Methyl-Indol mit  $\beta$ -Nitrostyren (vgl. 1.5.2) sollte versucht werden, eine verwandte Reaktion mit chiralen Phosphoramid-Katalysatoren enantioselektiv durchzuführen. Da das Indol-Strukturmotiv als eine „privilegierte“ Struktur in der pharmazeutischen Chemie gilt,<sup>[169]</sup> ist die asymmetrische Modifikation dieses Grundbausteins von großem Interesse. Als Vorbild diente hierbei die enantioselektive Addition von Indol an  $\beta$ -Nitrostyren katalysiert durch den chiralen Thioharnstoff **77** von Ricci *et al.* mit sehr guten Umsätzen (92%) und Enantioselektivitäten (85% ee, Schema 74).<sup>[75b]</sup> Der hierbei postulierte Übergangsmechanismus der Reaktion beinhaltet eine Aktivierung des elektrophilen  $\beta$ -Nitrostyrens durch die Thioharnstoff-Einheit und eine Aktivierung des Indols durch Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zur Hydroxyl-Funktion des Katalysators (vgl. Kapitel 1.5.3.2). Ziel war die Synthese chiraler Phosphoramidate vom Typ **78** auf (*S*)-BINOL-Basis (Schema 74) mit analoger Funktionalität und deren Test in eben dieser Reaktion. Die Variation von „P=X“ und „R“ sollte zudem Aufschluss über den Einfluss der Substituenten am Phosphor auf die katalytische Aktivität geben.



**Schema 74:** Friedel-Crafts Alkylierung von Indol mit  $\beta$ -Nitrostyren katalysiert durch Thioharnstoff **77** und Konzept eines (*S*)-BINOL-basierten Phosphoramid-Katalysators **78**.

### 2.2.1.2 Synthese (*S*)-BINOL basierter Phosphoramid-Katalysatoren

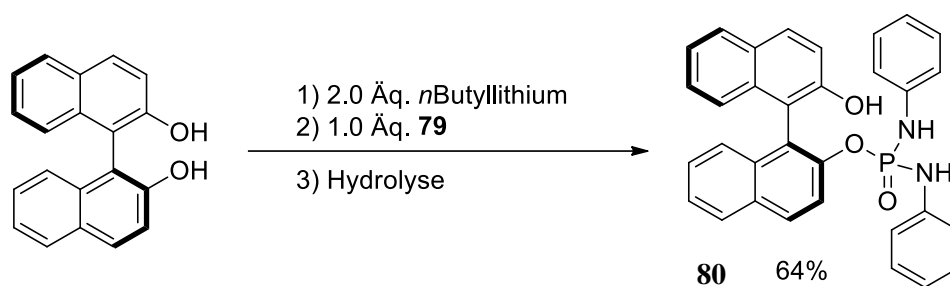
Zur Synthese der Phosphoramide mit  $X = O$  wurde zunächst versucht, die entsprechenden *N,N'*-Arylphosphorodiamidochloride zu synthetisieren und diese in einem nächsten Schritt mit (*S*)-BINOL in Gegenwart einer geeigneten Base zum Produkt umzusetzen. Die Synthese von *N,N'*-diphenylphosphorodiamidochlorid **79** erfolgte glatt durch Umsetzung von  $\text{POCl}_3$  mit Anilin in THF. Das Produkt kann leicht aus Ethanol umkristallisiert werden und ist gegenüber Feuchtigkeit unempfindlich. In der Kristallstruktur ist die Neigung des Strukturmotivs zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken gut sichtbar: Jede Struktureinheit ist über mehrere Wasserstoffbrücken verknüpft (Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Synthese und Kristallstruktur von *N,N'*-Diphenylphosphorodiamidochlorid **79** mit intermolekularer Verknüpfung einzelner Einheiten durch Wasserstoffbrücken.

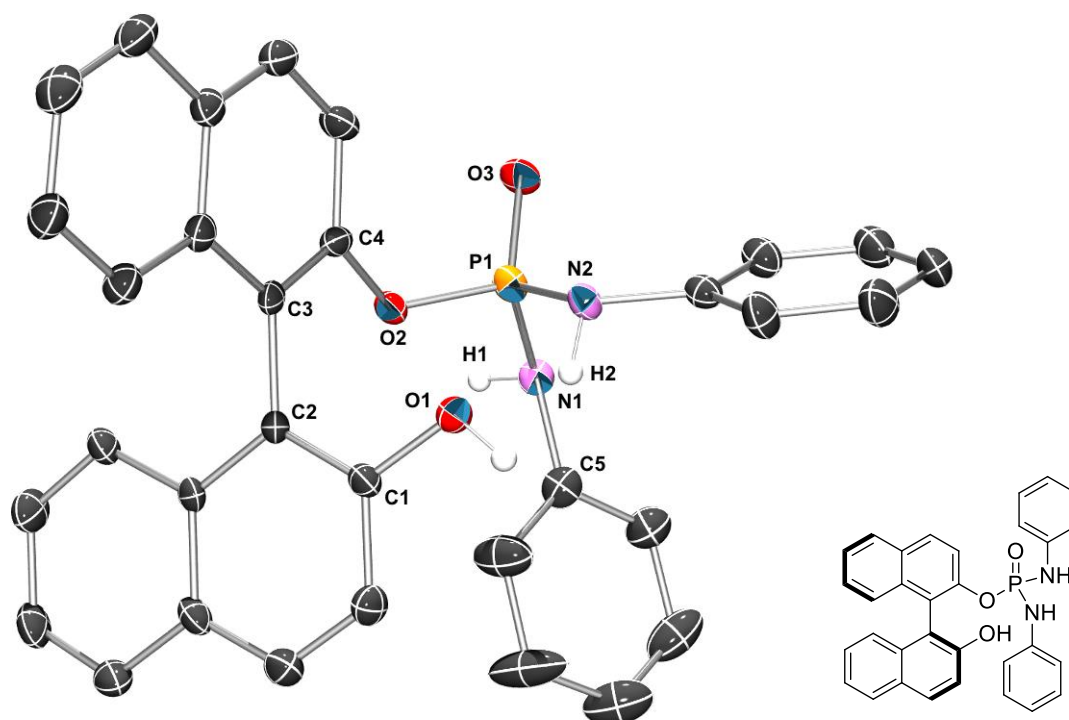
In einem zweiten Schritt konnten mit der doppelten Lithiierung von (*S*)-BINOL und anschließender Umsetzung mit **79** geeignete Bedingungen zur Synthese von **80** gefunden werden (Schema 75). Das Rohprodukt ist leicht über Kristallisation aus  $\text{Et}_2\text{O}$  aufzureinigen.





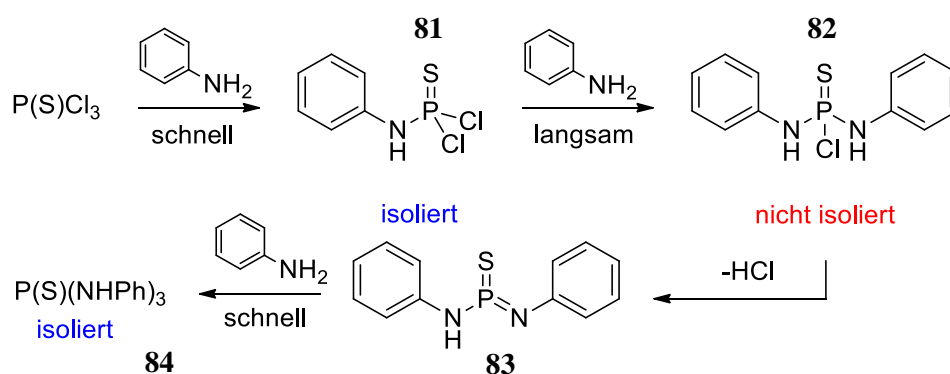
**Schema 75:** Synthese von Verbindung **80** durch doppelte Lithiierung von (*S*)-BINOL und Umsetzung mit **79**.

In der Kristallstruktur von **80** (Abbildung 15) betragen die Winkelsummen der Phosphoramid Stickstoffe N1/N2 336.8° bzw. 335.5°. Dies entspricht einer Hybridisierung zwischen  $sp^3$  und  $sp^2$  (nominell  $sp^3/sp^2$ : 328° und 360°) und steht hiermit in Kontrast zu Diphenylharnstoff, dessen Stickstoffatome eine Winkelsumme von 348° aufweisen.<sup>[170]</sup> Aufgrund des geringeren  $sp^2$ -Charakters der Stickstoffatome in **80** ist mit einer geringeren Delokalisierung des Lonepairs und damit auch mit einer geringeren Acidität der NH-Protonen zu rechnen. Dies zeigt sich auch in einer vergleichsweise geringeren Tieffeld-Verschiebung der NH-Protonen im  $^1\text{H-NMR}$  (Abbildung 16, *vide infra*). Von Harnstoff-basierten Wasserstoffbrücken-Katalysatoren ist bekannt, dass die Thio-Harnstoff-Analoga häufig eine bessere katalytische Aktivität aufweisen (vgl. 1.5.1.2).

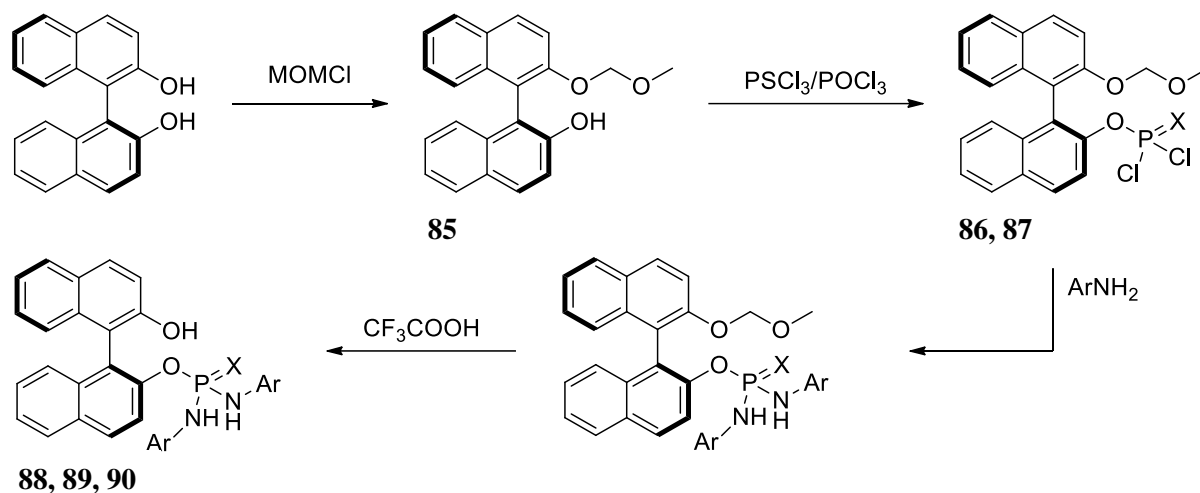


**Abbildung 15:** Kristallstruktur von Katalysator **80**: C1C2C3C4 Diederwinkel: 77.7°; Winkelsumme N1: 336.8°; Winkelsumme N2: 335.5°.

Dies wird auf die auf die höhere Acidität durch die stärkere Polarisierung der C=S-Bindung und die geringere Selbstaggregation des Strukturmotivs zurückgeführt.<sup>[69]</sup> Auch Shea *et al.* konnten bei Ihren prototypischen Untersuchungen eine Beschleunigung der Katalyse beim Wechsel von Phosphoramiden auf Thiophosphoramide feststellen (vgl. 1.5.2).<sup>[96]</sup> Um synthetischen Zugang zu chiralen Thiophosphoramiden zu erhalten wurde zunächst versucht, analog zu *N,N'*-Diphenylphosphorodiamidochlorid **79** das *N,N'*-Diphenylthiophosphorodiamidochlorid **82** zu synthetisieren. Entgegen einem publizierten Protokoll von Singh *et al.*<sup>[171]</sup> und trotz umfangreicher eigener Versuche unter verschiedenen Bedingungen konnte die Verbindung **82** jedoch nie isoliert werden. Stattdessen wurde in jedem Fall ein Gemisch des mono-substituierten Produktes **81** und des tri-substituierten Produktes **84** erhalten (Schema 76). Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit Resultaten von Cremlyn *et al.*<sup>[172]</sup>: Hiernach ist die Addition von Anilin an **81** langsam aufgrund dessen geringerer Elektrophilie. Das gewünschte (Zwischen)Produkt **82** reagiert mittels einer basen-katalysierten E<sub>1</sub>cB-Reaktion zu **83**, welches mit einem weiteren Äquivalent Anilin schnell zum tri-substituierten Produkt **84** reagiert. Dies verhindert die Isolierung des gewünschten Produktes **82**. Aufgrund dieser Probleme wurde eine alternative Synthese entwickelt (Schema 77). Hierzu wurde (*S*)-BINOL als MOM-Ether einseitig geschützt und hiernach mit PSCl<sub>3</sub> oder POCl<sub>3</sub> zur entsprechenden Dichloro-Verbindung umgesetzt. Verbindung **87** (P=S) ist recht hydrolysestabil was eine Isolierung nach säulenchromatographischer Aufreinigung ermöglichte. Intermediat **86** (P=O) muss demgegenüber *in situ* sofort umgesetzt werden, da die dichloro-Zwischenstufe deutlich reaktiver ist als das Thiophosphor-Analogon. Umsetzung der Verbindungen **86/87** mit den jeweiligen Anilinen gefolgt von säurekatalysierter Entschützung der MOM-Ether ergab dann die gewünschten Verbindungen **88, 89, 90**.

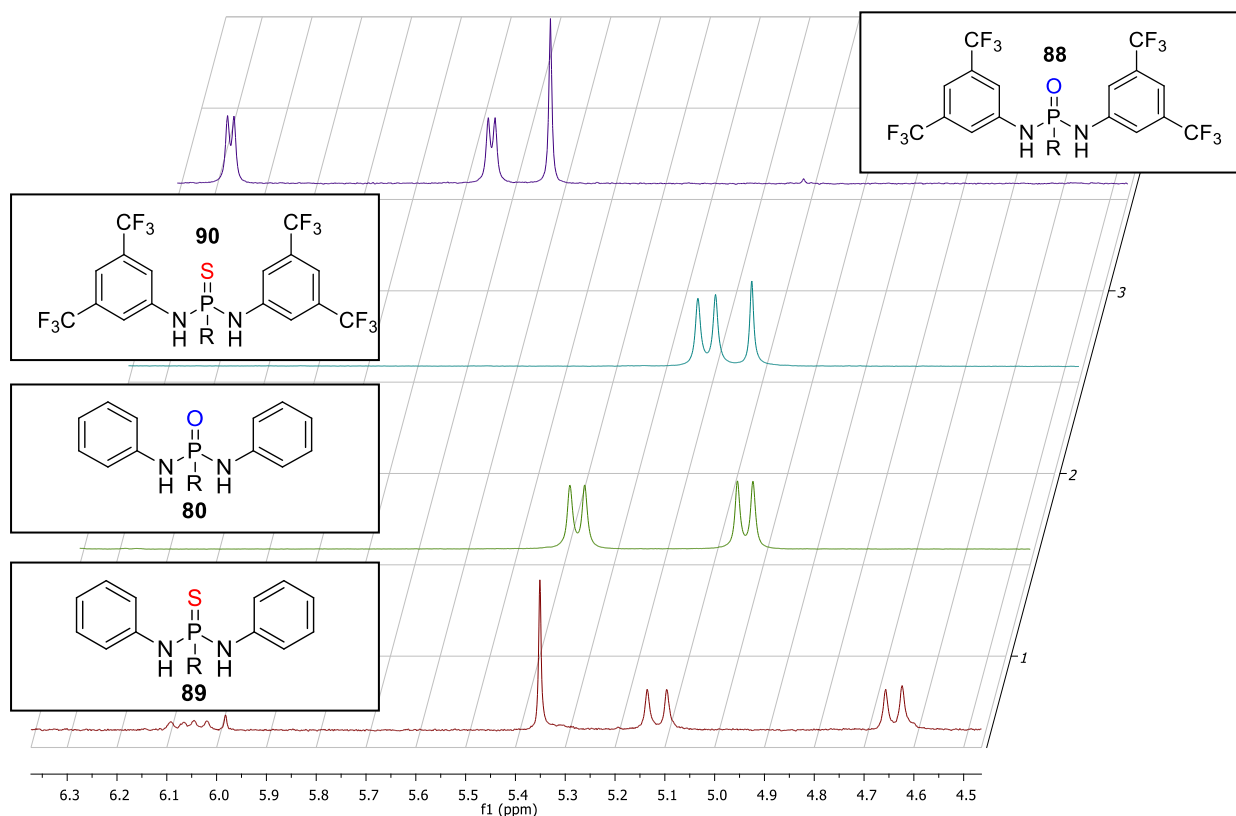


**Schema 76:** Ausschließliche Bildung des mono- (**81**) und trisubstituierten (**84**) Produktes bei der Reaktion von Thiophosphorylchlorid mit Anilin.



**Schema 77:** Synthese der Katalysatoren **88** (X = O, Ar = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Ph), **89** (X = S, Ar = Ph) und **90** (X = S, Ar = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Ph) über 4 Stufen.

Durch die unterschiedlichen Substituenten am Phosphor weisen die aciden NH-Protonen deutlich unterscheidbare Verschiebungen im <sup>1</sup>H-NMR auf (Abbildung 16). Auffällig ist die relative Tieffeld-Verschiebung der NH-Protonen der Phosphoramide **80** (5.82/5.36 ppm)



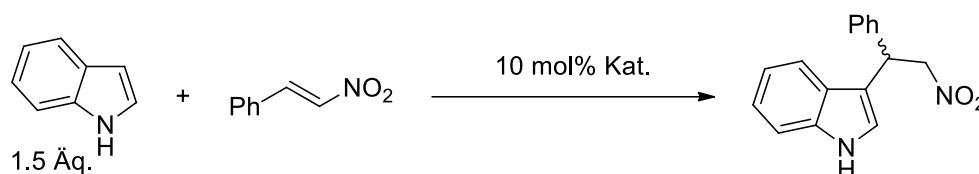
**Abbildung 16:** Ausschnitt der <sup>1</sup>H-NMR (300 Mhz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) Spektren der Verbindungen **89**, **80**, **90**, **88** (vorne nach hinten). Sichtbar sind die diastereotopen NH-Protonen mit <sup>2</sup>J(P-H)-Kopplung. Für Verbindung **90** (dritte Reihe) fallen beide NH-Signale zusammen (R = (S)-BINOL).

und **90** (6.29/5.77 ppm) gegenüber den verwandten Thiophosphoramiden **88** (5.12/4.64 ppm) und **89** (5.21/5.21 ppm). Dieses Ergebnis ist insofern ungewöhnlich, als dass Thiophosphoramide prinzipiell acider als die entsprechenden Phosphoramide sind.<sup>[173]</sup> Eine mögliche Erklärung könnte die Bildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke von der phenolischen OH-Einheit zur P=O-Einheit von **80** und **88** sein. Dies würde die Elektronendichte am Phosphor verringern und damit über verstärkte Konjugation der Stickstoff-Lonepairs zum Phosphor eine Tieffeld-Verschiebung der NH-Protonen bewirken. Da die Acidität der Protonen mit Ihrer Tieffeldverschiebung korreliert,<sup>[174]</sup> wird angenommen dass **80** und **90** acider sind und damit potentiell eine höhere katalytische Aktivität aufweisen.

### 2.2.1.3 Ergebnisse der enantioselektiven Friedel-Crafts-Alkylierung von Indol

Im Folgenden wurden die Phosphordiamid-Katalysatoren in der asymmetrischen Friedel-Crafts Alkylierung von Indol mit  $\beta$ -Nitrostyren getestet. Zunächst wurde auf Hintergrundreaktionen getestet: Bei einer Laufzeit von einer Woche können ohne Katalysatorzusatz 11% Produkt isoliert werden (Tabelle 4). Dieselbe Reaktion unter Katalyse durch **80** (Ar = Ph, X = O) bewirkt eine starke Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit, nach einer Woche Reaktionszeit konnten hier 71% Produkt isoliert werden, jedoch mit einem nur geringen enantiomeren Überschuss von 8%.

**Tabelle 4:** Ergebnisse der Friedel-Crafts-Alkylierung von Indol mit  $\beta$ -Nitrostyren unter Verwendung der Phosphoramidkatalysatoren **80**, **88**, **89** und **90**.



Katalysator	Solvenz	T [C°]	Zeit [d]	Ausbeute (%) <sup>[a]</sup>	ee (%) <sup>[b]</sup>
-	Toluol	20	7	11	-
<b>80</b>	Toluol	20	7	71	8
<b>80</b>	Toluol	-20	11	5	26
<b>80</b>	DCM	20	11	57	10
<b>80</b> <sup>[c]</sup>	DCM	20	11	60	9
<b>80</b> <sup>[d]</sup>	THF	20	11	-	-
<b>80</b> <sup>[d]</sup>	Toluol	20	7	73	14
<b>90</b> <sup>[d]</sup>	Toluol	20	7	71	rac
<b>88</b> <sup>[d]</sup>	Toluol	20	7	82	rac
<b>89</b> <sup>[d]</sup>	Toluol	20	7	52	3

[a] Isolierte Ausbeute. [b] Daicel OD-H, *n*Hexan:iPrOH 90:10, 0.5 mL min<sup>-1</sup>, 254 nm. [c] 20mol% Katalysator. [d] 3Å Molsieb.

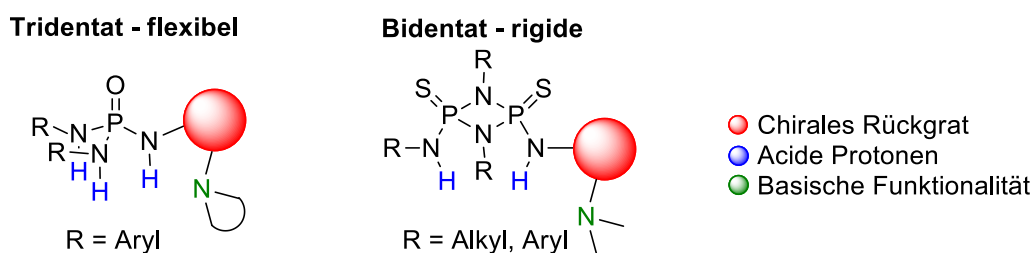
In der Folge wurde versucht die Reaktionsbedingungen mit Katalysator **80** zu optimieren. Eine Verringerung der Temperatur auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  brachte einen moderaten Anstieg der Enantioselektivität (26% ee, Tabelle 4), jedoch bei stark verminderten Ausbeuten (5%). Ein Wechsel des Lösemittels (DCM, THF) brachte keine Verbesserungen bei Ausbeuten oder Selektivität. Der Zusatz von  $3\text{ \AA}$  Molsieb bewirkte hingegen eine leichte Verbesserung der isolierten Ausbeuten (73%) bei leicht verbesserter Enantioselektivität (14% ee). Unter diesen Bedingungen zeigte der zu **80** analoge Thiophosphortriamidkatalysator **88** (Ar = Ph, X = S) demgegenüber eine verminderte katalytische Aktivität mit Ausbeuten von 52% bei verringertem enantiomeren Überschuss (3% ee). Thiophosphoramidkatalysator **89** (Ar = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Ph, X = S) mit 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Ph-Gruppen zeigte gegenüber **88** zwar eine verbesserte katalytische Aktivität mit Ausbeuten von 71%, jedoch findet hier keine Diskriminierung der diastereotopen Übergangszustände mehr statt, das Produkt wurde komplett racemisch erhalten. Das zu **89** analoge Phosphoramid **90** (Ar = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Ph, X = O) zeigte die beste katalytische Aktivität mit isolierten Ausbeuten von 82%, jedoch wurde auch hier das Produkt als Racemat erhalten. Es bleibt festzuhalten, dass 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Ph-Gruppen als Arylsubstituenten die katalytische Aktivität deutlich steigern, jedoch gleichzeitig eine Verringerung der Selektivität bewirken. Weiterhin bewirkt ein Austausch der Phosphor-Gruppe gegen eine Thiophosphor-Gruppe nicht die erwartete Steigerung der Aktivität des Katalysators, sondern verringert diese bemerkenswerterweise im Fall der getesteten Reaktion. Damit ergibt sich für die Abfolge der katalytischen Aktivität der Katalysatoren eine gute Übereinstimmung mit den in Abbildung 16 gezeigten Verschiebungen der aciden NH-Protonen: Mit größerer Verschiebung zum Tieffeld hin ergibt sich eine größere katalytische Aktivität.

Insgesamt zeigen Phosphordiamide auf (*S*)-BINOL-Basis als neues katalytisches Motiv eine gute Aktivität in der asymmetrischen Friedel-Crafts-Alkylierung von Indol mit  $\beta$ -Nitrostyren. Diese ist im Vergleich zu anderen organokatalytischen Systemen für diese Reaktion gleichwertig (vgl. 1.5.3.2). Nachteilig ist die geringe Selektivität des Systems. Dies könnte durch den zu geringen sterischen Anspruch des eingesetzten (*S*)-BINOL-Rückgrats bedingt sein. Vergleichbar zu den TRIP-Katalysatoren<sup>[94]</sup> könnte hier der Einsatz eines 3,3'-substituierten BINOL-Gerüsts vorteilhaft sein.

## 2.2.2 Chirale Phosphoramide und Cyclodiphosph(V)azane in der 1,4-Addition von 4-Hydroxy-Naphthochinon an $\beta$ -Nitrostyren

### 2.2.2.1 Zielsetzung und Konzeption

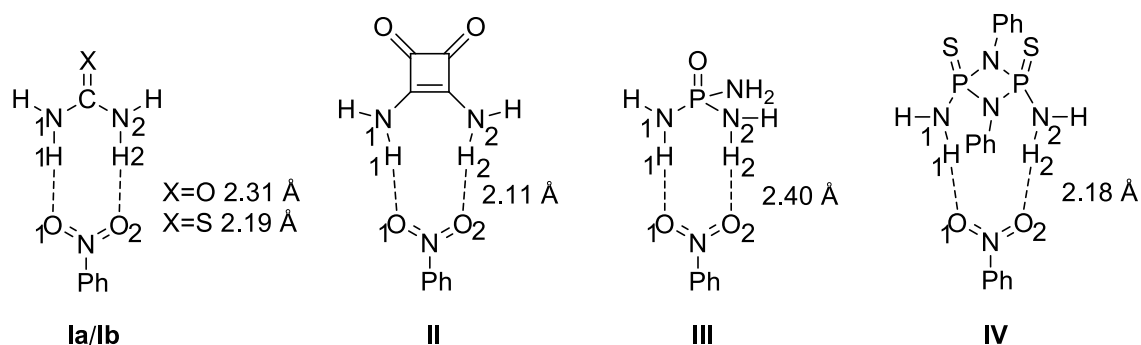
Trotz der großen Verbreitung von nicht spezifischen Wasserstoffbrückenkatalysatoren in der asymmetrischen Organokatalyse basieren die meisten Katalysatoren dieser Klasse auf sehr wenigen zugrundeliegenden Strukturmotiven. In der Hauptsache sind dies Harnstoffe und ihre Thioharnstoff-Analoga, welche seit einigen Jahren zunehmend von Squaramid-Katalysatoren komplementiert werden (vgl. 1.5.1). Beiden Motiven ist gemein, dass Sie zwei Wasserstoffbrücken zum Substrat ausbilden können. Diese bidentate Wechselwirkung verbessert die Fähigkeit, das Substrat zu aktivieren und in einer Konformation zu fixieren. Sowohl (Thio)Harnstoff als auch Squaramid sind darüber hinaus flache „zweidimensionale“ Strukturen. Ziel war, ähnlich den (*S*)-BINOL basierten Phosphordiamidkatalysatoren (vgl. 2.2.1.2), die Synthese modularer „dreidimensionaler“ Katalysator-Strukturen auf Grundlage von Phosphoramiden, jedoch mit basischer Funktionalität (Abbildung 17). Die tetraedrale Struktur entsprechender offenkettiger chiraler Phosphoramide ist aufgrund der geringen Rotationsbarrieren der P-N-Bindungen ( $6.5\text{-}10.0\text{ kcal mol}^{-1}$ )<sup>[175,176]</sup> flexibel. Da das Vorliegen verschiedener gleichzeitig vorliegender katalytisch aktiver Konformationen potentiell die Selektivität des Katalysators herabsetzen kann, sollte ein alternatives Katalysator-Design den sterischen Anspruch der Phosphoramide mit größerer Rigidität verbinden. Hierzu sollten Syntheserouten für asymmetrische Varianten des Cyclodiphosph(V)azan-Strukturmotivs entwickelt und mit den offenkettigen Phosphoramidkatalysatoren in der enantioselektiven Michael-Addition von 2-Hydroxy-Naphthochinon an  $\beta$ -Nitrostyren getestet werden. In Verbindung mit DFT-Berechnungen der Bindungs-Charakteristika sollte eine Einschätzung des Potentials beider Struktur motive in der Wasserstoffbrückenkatalyse vorgenommen werden.



**Abbildung 17:** Design offenkettiger, flexibler Phosphor(tri)amide und rigider Cyclodiphosph(V)azane.

### 2.2.2.2 Dichtefunktionaltheoretische Berechnung der potentiellen Wasserstoffbrücken-Bindungsstärke verschiedener Donor-Systeme

Um die relative Bindungsstärke zu bestimmen wurde die Wechselwirkung zwischen den Modellen (Thio)Harnstoff **Ia/Ib**, Squaramid **II**, Phosphortriamid **III** und Cyclodiphosph(V)azan **IV** und Nitrobenzol berechnet (Schema 78).



**Schema 78:** (Thio)Harnstoff **Ia/Ib**, Squaramid **II**, Phosphortriamid **III** und Cyclodiphosph(V)azan **IV** koordiniert an Nitrobenzol mit berechneten durchschnittlichen Wasserstoffbrücken Bindungslängen. TPSS/def2-TZVP+ZPE.

Es existieren zwei Möglichkeiten der Wechselwirkung zwischen Donor und dem  $\text{NO}_2$ -Akzeptor; diese beinhalten entweder die bidentate, gabelförmige Bindung an ein Sauerstoffatom  $\text{O}_{1/2}$ , oder die Ausbildung von parallelen Wasserstoffbrücken zu beiden Sauerstoffatomen  $\text{O}_1/\text{O}_2$ . Die Berechnung beider möglicher Konformationen ergab eine Bevorzugung der Bindung zu beiden Sauerstoffatomen für alle untersuchten Donor-Motive. Dies ist in Übereinstimmung mit Berechnungen von Chen *et al.* zur Bindung von  $\text{HNO}_2$  an (Thio)Harnstoff über Wasserstoffbrücken.<sup>[177]</sup> Berechnungen der Wasserstoffbrücken-Komplexe zeigen einen klaren Trend für die nicht auf Phosphor basierenden Motive **Ia/Ib** und **II**; Harnstoff **Ia** bildet die schwächsten Wasserstoffbrücken zum  $\text{NO}_2$ -Akzeptor aus mit einer Bindungsenthalpie ( $\Delta E$ ) von  $5.2 \text{ kcal mol}^{-1}$  und einer durchschnittlichen Bindungslänge  $\text{NH}_{\text{Harnstoff}}-\text{O}_{\text{Nitrobenzol}}$  von  $2.31 \text{ \AA}$  (Tabelle 5). Thioharnstoff **Ib** weist eine leicht stärkere Bindung auf ( $\Delta E = 6.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), in Übereinstimmung mit den kürzeren durchschnittlichen  $\text{NH}_{\text{Thioharnstoff}}-\text{O}_{\text{Nitrobenzol}}$  Bindungslängen ( $2.19 \text{ \AA}$ ). Dies deckt sich mit bekannt höheren Acidität von Thioharnstoff gegenüber Harnstoff.<sup>[70b]</sup> Gegenüber den Harnstoffen weist Squaramid **II** stärkere Wasserstoffbrücken auf. Die mittlere Bindungslänge  $\text{NH}_{\text{Squaramid}}-\text{O}_{\text{Nitrobenzol}}$  ist mit  $2.11 \text{ \AA}$  die Kürzeste aller berechneten Struktur motive, die Bindungsenthalpie ist mit  $8.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  die Höchste.

**Tabelle 5:** Vergleich der Bindungsgeometrien verschiedener Wasserstoffbrücken-Donor-Systeme mittels DFT-Berechnungen.<sup>[a]</sup>

Motiv	NH-O [Å] <sup>[b]</sup>	ΔE [kcal mol <sup>-1</sup> ]	∠ N1H1O1 [°]	∠ N2H2O2 [°]
<b>Ia</b> Harnstoff	2.31	5.2	168.3	166.8
<b>Ib</b> Thioharnstoff	2.19	6.5	174.3	172.9
<b>II</b> Squaramid	2.11	8.3	178.7	177.6
<b>III</b> Phosphortriamid	2.40	4.2	169.5	170.1
<b>IV</b> Cyclodiphosph(V)azan	2.18	7.2	165.1	165.0

[a] Alle Berechnungen TPSS/def2-TZVP+ZPE. [b] Gemittelt über beide Bindungen.

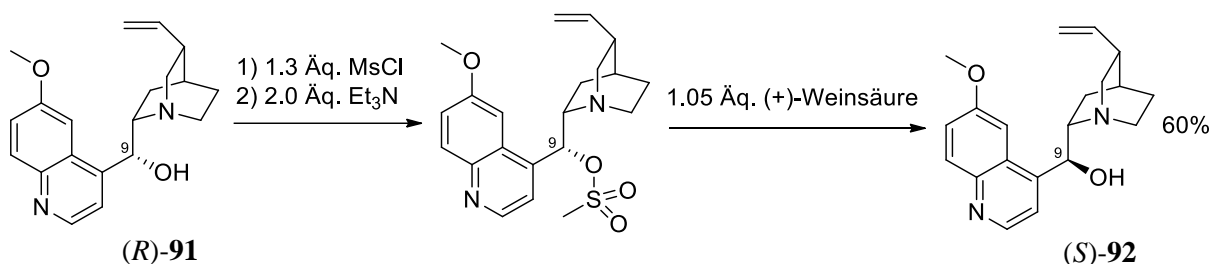
Wie im Kenntnisstand (vgl. 1.5.1.3) dargelegt, wurde die hohe Bindungsstärke des Squaramid-Strukturmotivs in der Vergangenheit auch mit der höheren Acidität der NH-Protonen erklärt.<sup>[178]</sup> Experimentelle, vergleichende Messungen zur Acidität von Thioharnstoffen und Squaramiden in DMSO von Cheng *et al.* legen eine moderate Steigerung der Acidität für symmetrisch substituierte Systeme nahe.<sup>[89]</sup> Neben der Acidität der NH-Protonen ist aber auch die Direktionalität der Wasserstoffbrücke entscheidend für die Stärke der Wechselwirkung, mit einem Optimum bei 180° (vgl. 1.5.1.1).<sup>[179]</sup> Die Berechnungen zeigen, dass hier in der Bindung zum Nitrobenzol das Squaramid **II** eine vorteilhafte Geometrie aufweist mit einem Bindungswinkel von 178° gegenüber einem Bindungswinkel von 167° respektive 173° mit Harnstoff **Ia** und Thioharnstoff **Ib**. Der günstigere Bindungswinkel beim Squaramid ist diesem Fall also mit ursächlich für die stärkere Bindung.

Das offenkettige Phosphortriamid-Motiv **III** weist dagegen die geringste Bindungsstärke auf ( $\Delta E = 4.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), welche unterhalb derer von Harnstoff **Ia** liegt. Die Bindungen sind entsprechend mit 2.40 Å deutlich verlängert, tridentate Bindungen traten im Computer-Modell nicht auf. Demgegenüber weist der Komplex mit Cyclodiphosph(V)azan **IV** eine starke Bindung des Nitrobenzols auf mit einer berechneten Bindungsenthalpie von 7.2 kcal mol<sup>-1</sup> und einer entsprechenden verkürzten, durchschnittlichen Bindungslänge von 2.18 Å. Diese starke Bindung besteht trotz einer eher ungünstigen Bindungsgeometrie mit einem gemittelten NH-O-Winkel von 165°. Damit ist das Phosphortriamid **III** etwa vergleichbar dem Harnstoff **Ia** und das Cyclodiphosph(V)azan **IV** sogar ein stärkeres Wasserstoffbrücken-Bindungsmotiv als der sehr häufig genutzte Thioharnstoff **Ib**. Gegenüber dem Squaramid **II** ist Cyclodiphosph(V)azan **IV** zwar der leicht schwächere Donor, ist jedoch aufgrund potentiell besserer Löslichkeit durch Thiophosphor und Einbau lipophiler Seitengruppen sowie „dreidimensionalem“ variablen Aufbau potentiell flexibler einsetzbar.



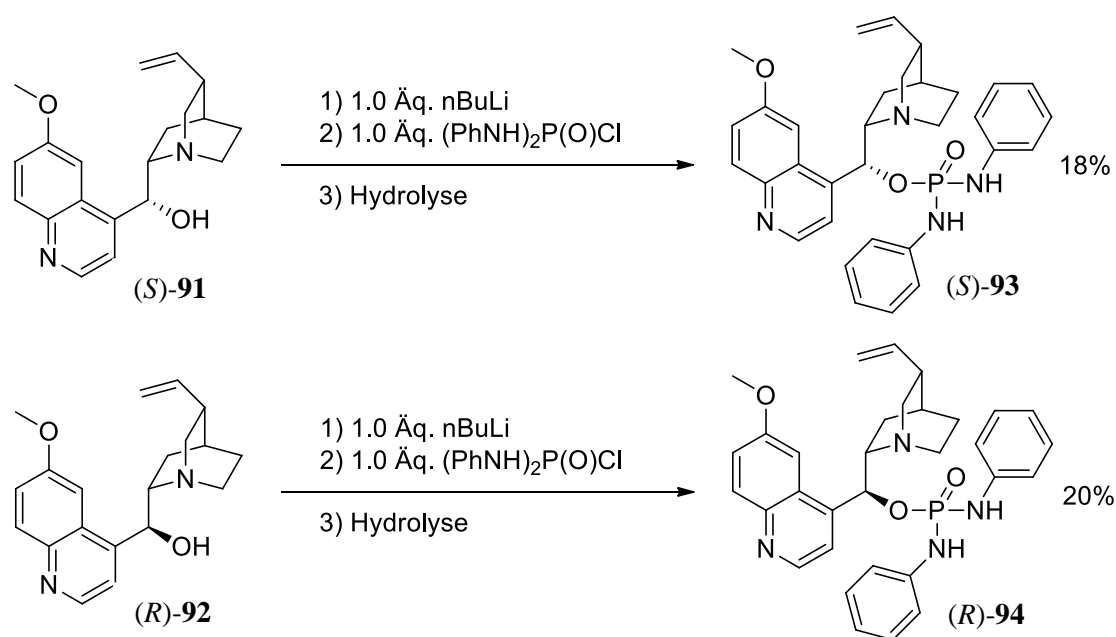
### 2.2.2.3 Synthese von Phosphoramiden auf Cinchona-Alkaloid-Basis

Als Grundgerüst für offenkettige Phosphoramidkatalysatoren mit basischer Funktionalität sollte zunächst kommerziell erhältliches Chinin **91** verwendet werden. Um den Einfluss des Stereozentrums an C9 auf die Enantioselektivität des Katalysators zu untersuchen wurde ebenfalls epimeres 9-*epi*-Chinin **92** synthetisiert (Schema 79).

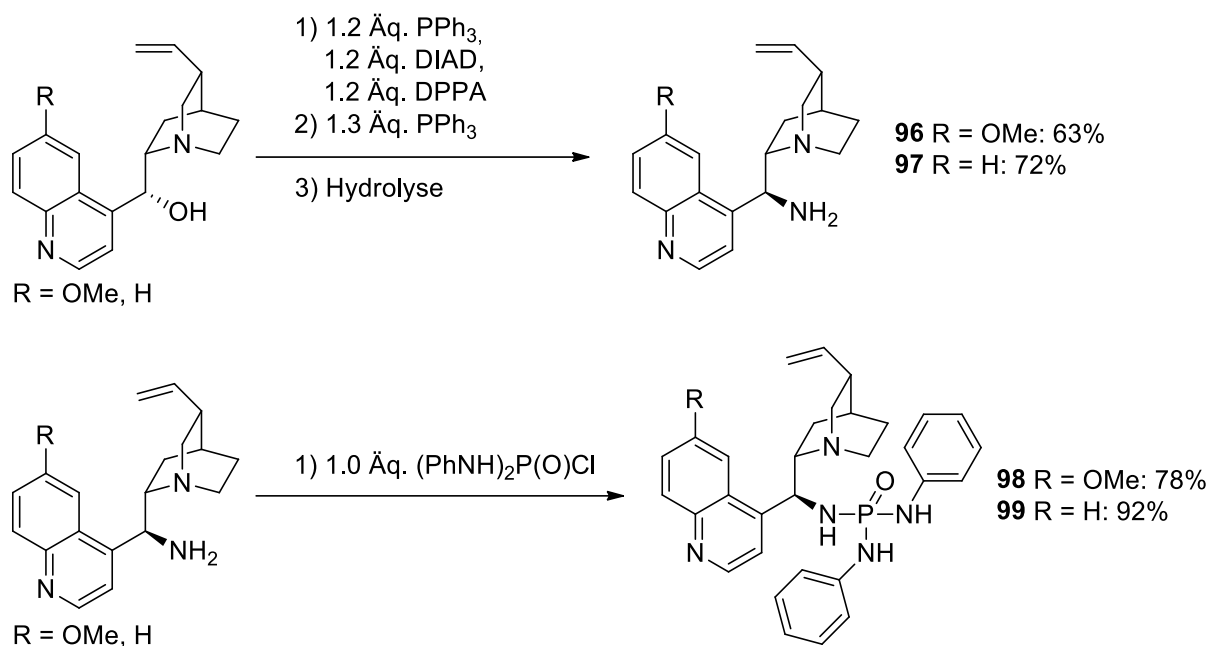


**Schema 79:** Epimerisierung von Chinin **91** am C9-Kohlenstoff zu 9-*epi*-Chinin **92**.

Zur Synthese der chiralen Phosphoramide auf Basis von **91** und **92** wurden beide Ausgangsverbindungen zunächst mit *n*Butyllithium in die Lithiumalkoxide überführt. In einem zweiten Schritt wurden diese dann mit *N,N'*-Diphenylphosphordiamidochlorid **79** zu den Ziel-Verbindungen **93** und **94** umgesetzt, diese konnten in moderaten Ausbeuten nach säulenchromatographischer Aufreinigung isoliert werden (Schema 80). Analog zu **93** und **94** wurde auf 9-*epi*-Amino-Chinin bzw. 9-*epi*-Amino-Cinchonidin basierte Phosphortriamidkatalysatoren synthetisiert (Schema 81).

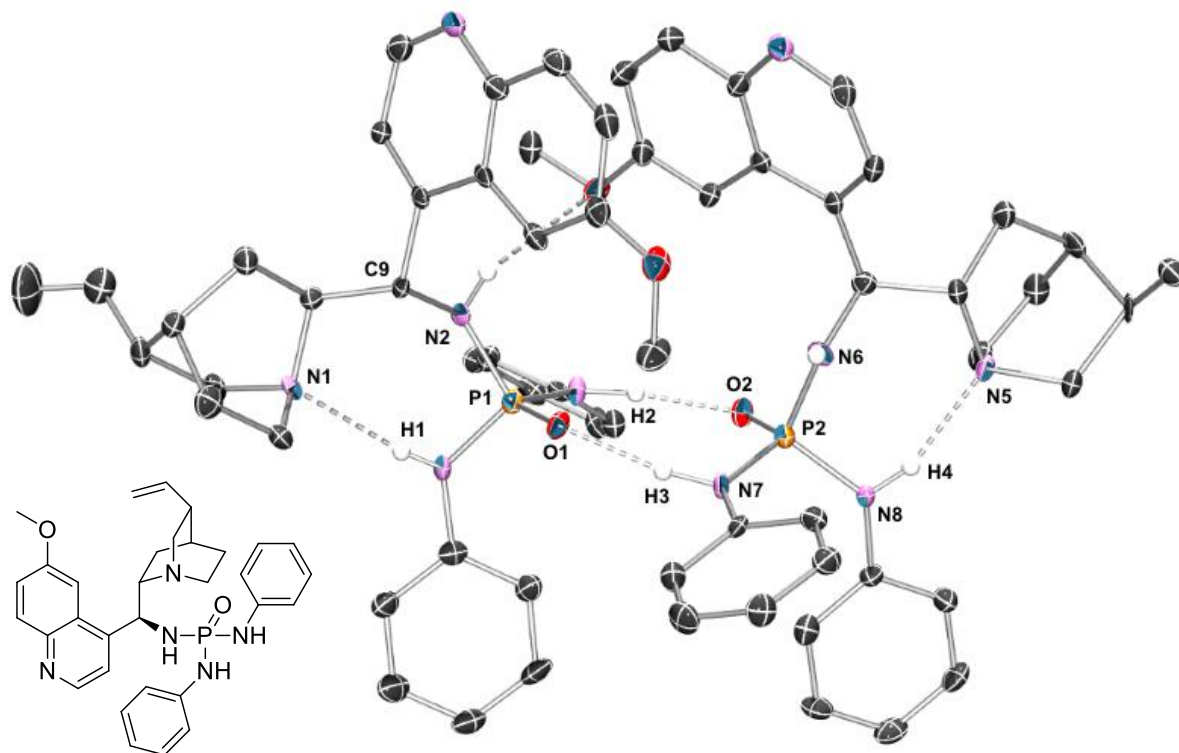


**Schema 80:** Synthese der Phosphordiamidkatalysatoren **93** und **94**.

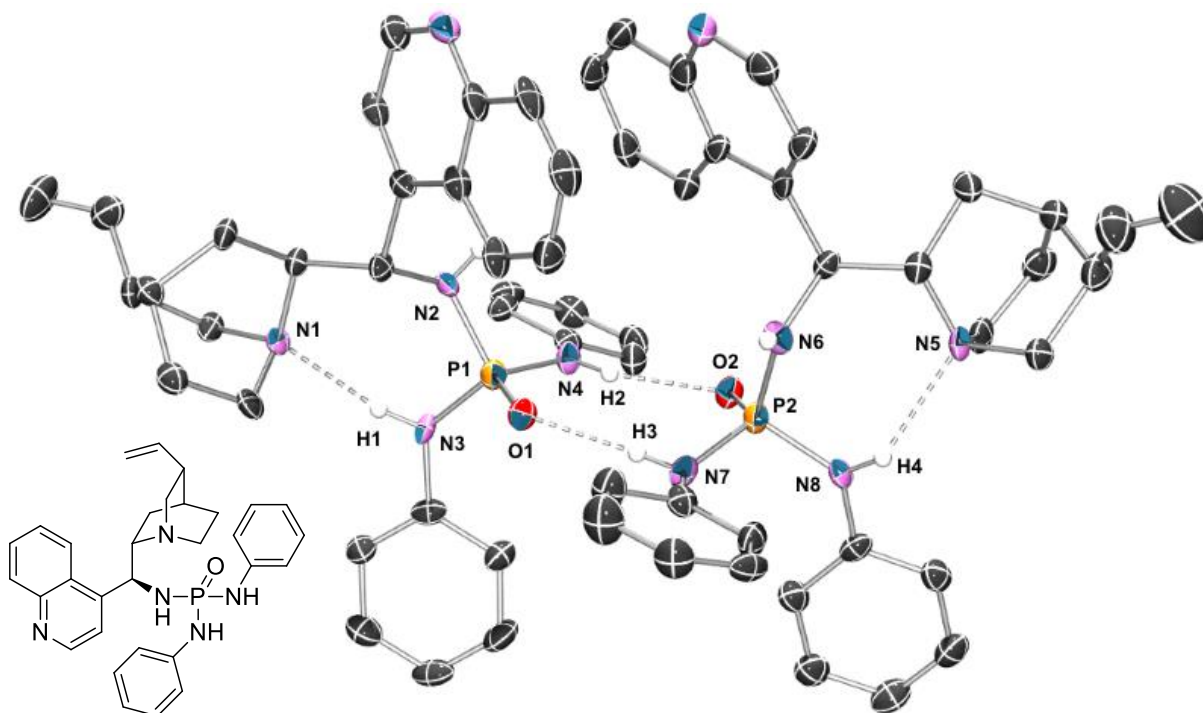


**Schema 81:** Synthese der 9-*epi*-Amino-Cinchona Alkaloide **96/97** mittels Mitsunobu-Reaktion von **91/95** und Synthese der Phosphortriamidkatalysatoren **98** (R = OMe) und **99** (R = H).

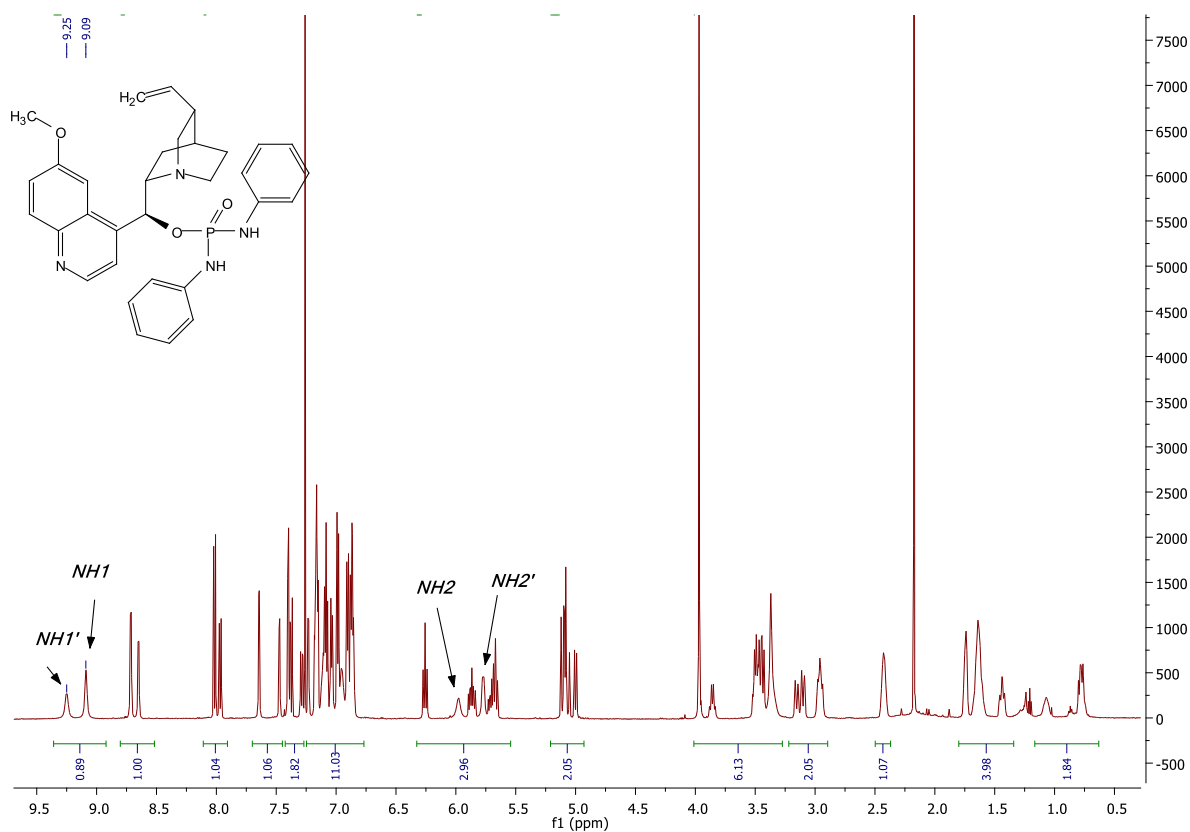
Hierzu wurden zunächst Chinin **91** bzw. Cinchonidin **95** mittels Mitsunobu-Reaktion in die entsprechenden 9-*epi*-Amino-Derivate **96** und **97** überführt. Mit der direkten Umsetzung dieser Vorstufen mit *N,N'*-Diphenylphosphorodiamidochlorid **79** in Pyridin konnten geeignete Bedingungen gefunden werden um die geforderten Phosphortriamide **98** und **99** in exzellenten Ausbeuten zu synthetisieren. Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse konnten von **98** und **99** durch Umkristallisation aus Toluol erhalten werden. Beiden Strukturen ist gemein, dass sie in Form von Dimeren mit kurzen intermolekularen Wasserstoffbrücken zwischen P1O1-H3 und P2O2-H2 (1.84/1.81 Å bzw. 2.15/2.10 Å, Abbildung 18/Abbildung 19) vorliegen. Zusätzlich bildet das NH-Proton H1 hierbei jeweils eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zum basischen Chinuclidin-Stickstoff N1. Diese intramolekulare Wasserstoffbrücke ist vermutlich auch der Grund für das Auftreten von Konformations-Isomeren bei allen Phosphoramidkatalysatoren mit epimerem C9-Kohlenstoff. Dies ist im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum des Phosphordiamidkatalysators **94** basierend auf 9-*epi*-Chinin sichtbar (Abbildung 20): Jedes Signal ist im Spektrum doppelt vorhanden. Dies trifft auf alle Chinin oder Cinchonidin basierten Phosphoramidkatalysatoren mit epimerisiertem C9-Kohlenstoffzentrum (*R*-konfiguriert) zu. Das Vorliegen von Rotationsisomeren konnte durch <sup>1</sup>H-DOSY-Spektren (Abbildung 21) und Temperatur-abhängige <sup>31</sup>P-Spektren von Phosphortriamid **99** belegt werden.



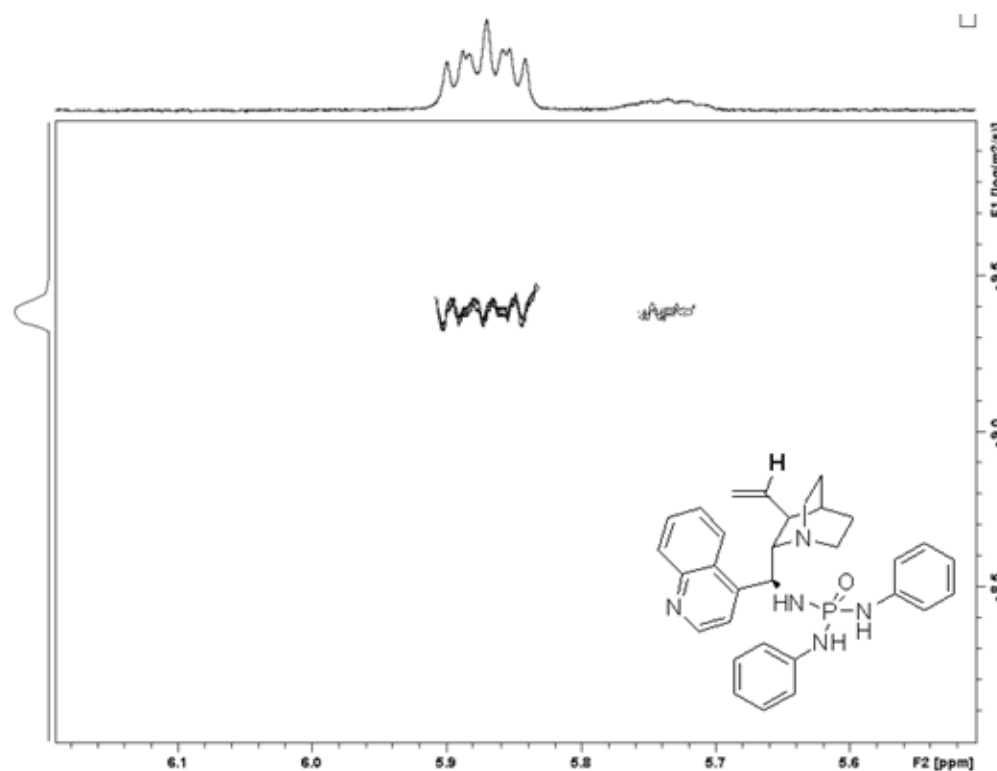
**Abbildung 18:** Kristallstruktur von Dimer **98**: N1-H1-Abstand: 2.19 Å; N5-H4-Abstand: 2.02 Å; P1O1-H3-Abstand: 1.84 Å; P2O2-H2-Abstand: 1.81 Å.



**Abbildung 19:** Kristallstruktur von Dimer **99**: N1-H1-Abstand: 2.21 Å; N5-H4-Abstand: 2.08 Å; P1O1-H3-Abstand: 2.07 Å; P2O2-H2-Abstand: 2.01 Å.



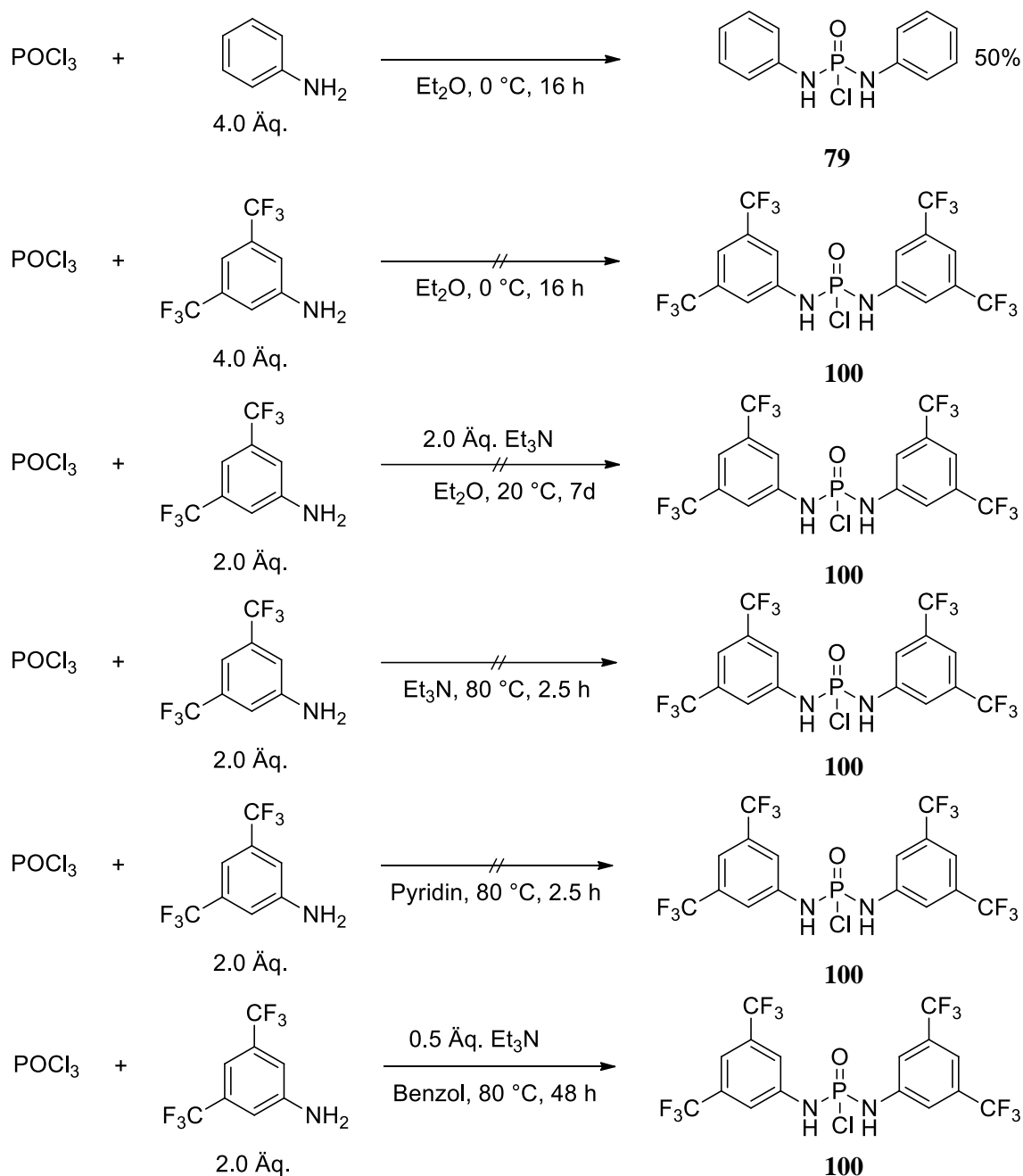
**Abbildung 20:** <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20 °C) des Phosphordiamids **94** zeigt das Vorliegen von Rotations-Isomeren in Lösung, erkennbar am jeweils doppelten Signalsatz der Phosphoramid-Protonen.



**Abbildung 21:** DOSY-Spektrum (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20 °C) des Phosphortriamids **99**; Erkennbar ist das doppelte Signal eines Alken-Protons (Fett), beide Spezies weisen denselben Diffusionskoeffizienten auf.

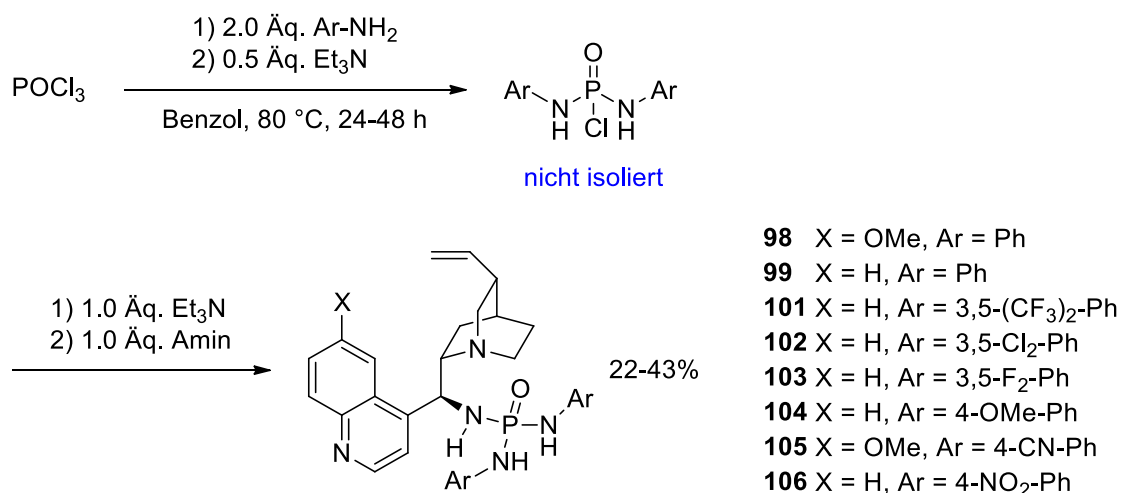
Koaleszenz trat bei 55 °C ( $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR, 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) auf, während das  $^1\text{H}$ -DOSY-Spektrum nur einen Crosspeak für alle  $^1\text{H}$ -Signale ergibt und somit das Vorliegen von z.B. einem Monomer-Dimer-Gleichgewicht in Lösung ausschließt. Somit konnte das Vorliegen von evtl. Verunreinigungen oder sogar nicht abtrennbaren Konfigurationsisomeren ausgeschlossen werden. Um möglichst gut interpretierbare NMR-Spektren aller Rotationsisomeren Verbindungen zu erhalten wurde zunächst versucht, diese bei Ihrer jeweiligen Koaleszenz-Temperatur zu messen. Es zeigte sich jedoch, dass die resultierenden Spektren ein zu schlechtes Signal/Rausch-Verhältnis aufweisen. Deshalb wurde für alle weiteren Messungen mit  $\text{DMSO-}D_6$  dasjenige deuterierte Lösemittel gewählt, in dem das Verhältnis der Rotationsisomere am weitesten auseinanderlag (ca. 20:1), um somit die Interpretation der erhaltenen Spektren zu vereinfachen.

Um den Einfluss unterschiedlicher Anilin-Substituenten am Phosphortriamid auf die katalytische Aktivität und Selektivität untersuchen zu können, wurden weitere auf 9-*epi*-Amino-Cinchonidin **97** basierende Phosphortriamide synthetisiert. Die entsprechenden *N,N'*-Diarylphosphordiamidochlorid-Vorstufen konnten jedoch nicht analog zu *N,N'*-Diphenylphosphordiamidochlorid **79** hergestellt werden. Versuche zur Umsetzung von  $\text{POCl}_3$  mit vier Äquivalenten 3,5- $(\text{CF}_3)_2$ -Anilin ergaben auch nach längerer Reaktionszeit nur das mono-substituierte Additionsprodukt. Da 3,5- $(\text{CF}_3)_2$ -Anilin eine deutlich schwächere Base als Anilin ist, wurde der Zusatz von  $\text{Et}_3\text{N}$  getestet (Schema 82). Allerdings konnte auch in diesem Fall nur das mono-substituierte Produkt detektiert werden. Das Durchführen der Reaktion in  $\text{Et}_3\text{N}$  oder Pyridin als Lösemittel ergab untrennbare Produktgemische, ebenso wie das Deprotonieren mit *n*-Butyllithium gefolgt von Umsetzung mit  $\text{POCl}_3$ . Interessanterweise sind die Bedingungen für die Umsetzung von  $\text{POCl}_3$  mit Anilin-Derivaten zum Phosphordiamidochlorid also von der Substitution am Anilin-Grundgerüst abhängig. Erst durch den Einsatz eines stark modifizierten Protokolls von Shah *et. al.*<sup>[180]</sup> konnten die erforderlichen *N,N'*-Diarylphosphordiamidochlorid-Vorstufen erhalten werden. Hierzu wurden die jeweiligen Aniline mit  $\text{POCl}_3$  und einer katalytischen Menge  $\text{Et}_3\text{N}$  über mehrere Tage zum Rückfluss erhitzt, wobei  $\text{HCl}$  gasförmig entweicht. Shah beschreibt ein experimentelles Protokoll, bei dem die Produkte zur Aufreinigung aus der heißen Benzol-Lösung auskristallisiert werden. Diese Vorgehensweise war nicht reproduzierbar, da sowohl einige Edukte (abhängig vom eingesetzten Anilin-Derivat) aber in jedem Fall die Produkte nur in kleinsten Mengen in Benzol überhaupt löslich sind, zum anderen die Abtrennung von



**Schema 82:** Einige Versuche zur Synthese von *N,N'*-3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Phenylphosphorodiamidochlorid **100** analog zur Synthese von **79**.

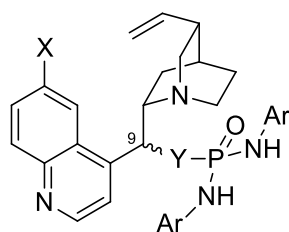
Hydrochlorid-Salzen des Triethylamins ohne Filtration kaum möglich ist. Da die Produkte sich in jedem Fall schon während der Reaktion als Bodensatz von fester bis gummiartiger Konsistenz absetzten und sich darüber hinaus auch als – im Gegensatz zu **79** – sehr hydrolyseempfindlich erwiesen, wurde von weiteren Versuchen zur Isolierung dieser reaktiven Zwischenstufen abgesehen. Stattdessen wurden die *N,N'*-Diarylphosphorodiamidochloride *in situ* direkt weiter zu den entsprechenden Phosphortriamidkatalysatoren umgesetzt (Schema 83.)



**Schema 83:** Synthese offenkettiger Phosphortriamidkatalysatoren mit unterschiedlichen Aryl-Substituenten auf Basis von *9-epi*-Chinin und *9-epi*-Cinchonidin; Die *N,N'*-Diarylphosphordiamidochlorid-Zwischenstufen wurden nicht isoliert.

Allerdings konnte hier nicht analog zur Synthese des Phenyl-substituierten Phosphotriamids **99** direkt mit *9-epi*-Amino-Cinchonidin in Pyridin umgesetzt werden: Hierbei traten schwer abtrennbare Nebenprodukte auf, vermutlich als Folge der unsauberen *N,N'*-Diarylphosphordiamidochlorid-Vorstufen. Stattdessen wurden diese mit Et<sub>3</sub>N als Base in THF umgesetzt.

**Tabelle 6:** Übersicht aller synthetisierten Phosphoramidkatalysatoren auf Cinchonaalkaloid-Basis.



Kat.	X	C9-Y	Ar	<sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H}; σ [ppm] <sup>[a]</sup>
<b>93</b>	OMe	( <i>R</i> )-O	Ph	1.72 <sup>[b]</sup>
<b>94</b>	OMe	( <i>S</i> )-O	Ph	<u>1.46</u> / -0.31 <sup>[b]</sup>
<b>98</b>	OMe	( <i>S</i> )-NH	Ph	<u>0.83</u> / 2.20
<b>99</b>	H	( <i>S</i> )-NH	Ph	<u>0.61</u> / 1.94
<b>101</b>	H	( <i>S</i> )-NH	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	<u>-0.39</u> / 1.19
<b>102</b>	H	( <i>S</i> )-NH	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	<u>-0.28</u> / 0.93
<b>103</b>	H	( <i>S</i> )-NH	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	<u>-0.28</u> / 1.05
<b>104</b>	H	( <i>S</i> )-NH	4-OMe-Ph	<u>1.56</u> / 2.86
<b>105</b>	OMe	( <i>S</i> )-NH	4-CN-Ph	<u>-1.03</u> / 0.64
<b>106</b>	H	( <i>S</i> )-NH	4-NO <sub>2</sub> -Ph	<u>-1.02</u> / 0.66

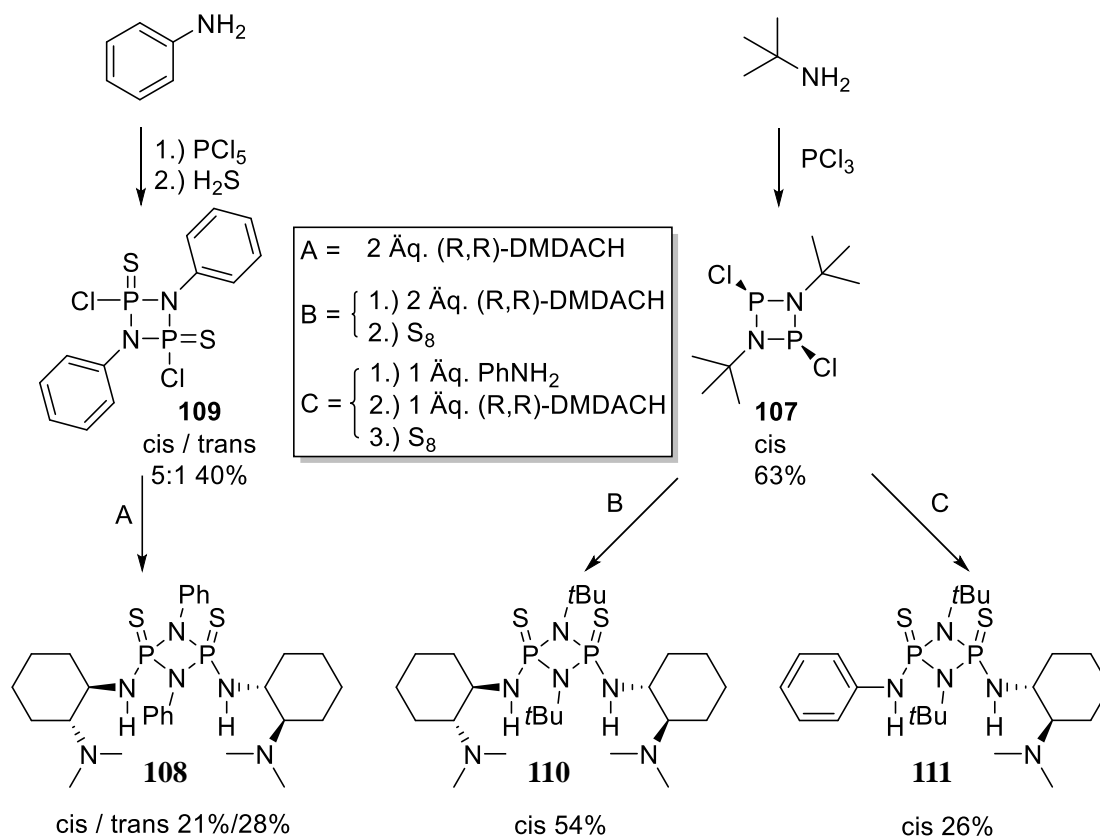
[a] (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 298 K), Hauptkonformer unterstrichen. [b] Gemessen in CDCl<sub>3</sub>.

Dies ermöglichte die saubere Isolierung der entsprechenden Phosphortriamidkatalysatoren nach zweifacher säulenchromatographischer Aufreinigung, jedoch nur in verringerten Ausbeuten (22-43%). Alle synthetisierten offenkettigen Phosphoramidkatalysatoren auf Cinchonaalkaloid-Basis sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Der Einfluss der Substituenten am Arylrest lässt sich gut an den Verschiebungen im  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR erkennen; Elektronenschiebende Substituenten wie die bei der *para*-Methoxy-substituierten Verbindung **104** bewirken eine Hochfeldverschiebung des Phosphors zu 1.56 ppm (Hauptkonformer), demgegenüber bewirkt eine Substitution mit  $\text{NO}_2$  in *para*-Position bei Verbindung **106** eine Tieffeldverschiebung zu -1.02 ppm (Hauptkonformer).



### 2.2.2.4 Synthese chiraler Cyclodiphosph(V)azane

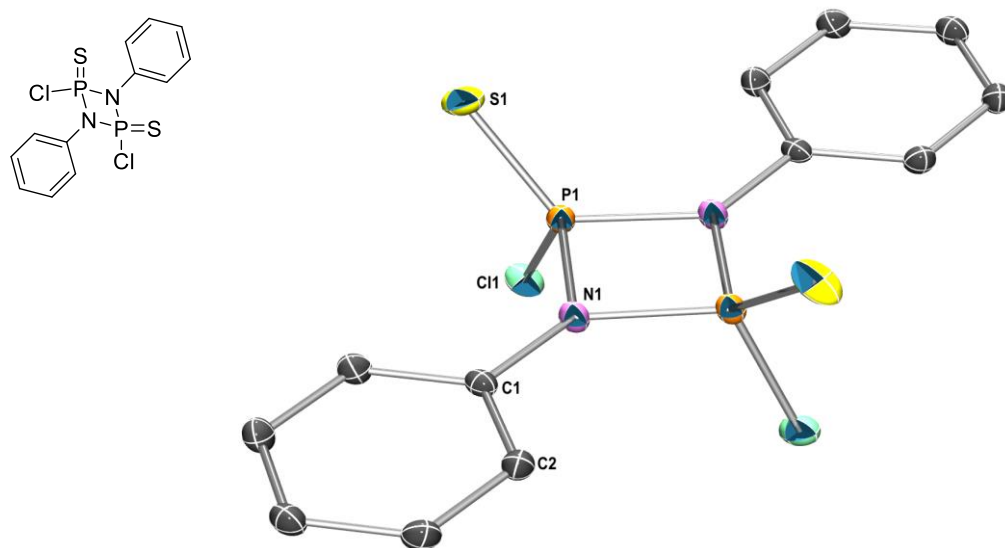
Bei der Synthese von Cyclodiphosphazanen können generell zwei Ansätze (vgl. 1.7.1) unterschieden werden. Ein Ansatz ist die Umsetzung von Aminen  $R-NH_2$  mit  $PCl_5$  zu Cyclodiphosph(V)azanen vom Typ  $[Cl_3P(\mu-NR)]_2$  (Route A, Schema 84). Diese können dann in einem weiteren Schritt mit Wasser, Schwefelwasserstoff oder Selenwasserstoff zu Verbindungen vom Typ  $[ClP(X)(\mu-NR)]_2$  (mit  $X = O, S, Se$ ) umgesetzt werden.



**Schema 84:** Synthese chiraler Cyclodiphosph(V)azane über  $P^V$ -Vorstufe **107** (Route A), oder über  $P^{III}$ -Vorstufe **109** (Route B und C).

Hiernach können dann die gewünschten Diamidocyclodiphosph(V)azane durch Substitution des Chlorids mit primären (chiralen) Aminen erhalten werden. Eine Alternative besteht in der Umsetzung von Aminen  $R-NH_2$  mit  $PCl_3$  zu Cyclodiphosph(III)azanen des Typs  $[ClP(\mu-NR)]_2$  (Route B/C, Schema 84), diese können dann in einem weiteren Schritt mit primären Aminen zu Diamidocyclodiphosph(III)azanen reagiert und dann durch Oxidation mit Chalcogenen (O, S, Se, Te) in die gewünschten Diamidocyclodiphosph(V)azane überführt werden. Beide Synthesestrategien wurden im Rahmen der Dissertation getestet. Die Reaktion (Route A) von Anilin mit  $PCl_5$  in Benzol ergab hierbei glatt  $[Cl_3P(\mu-NPh)]_2$  in guten Ausbeuten (75%).

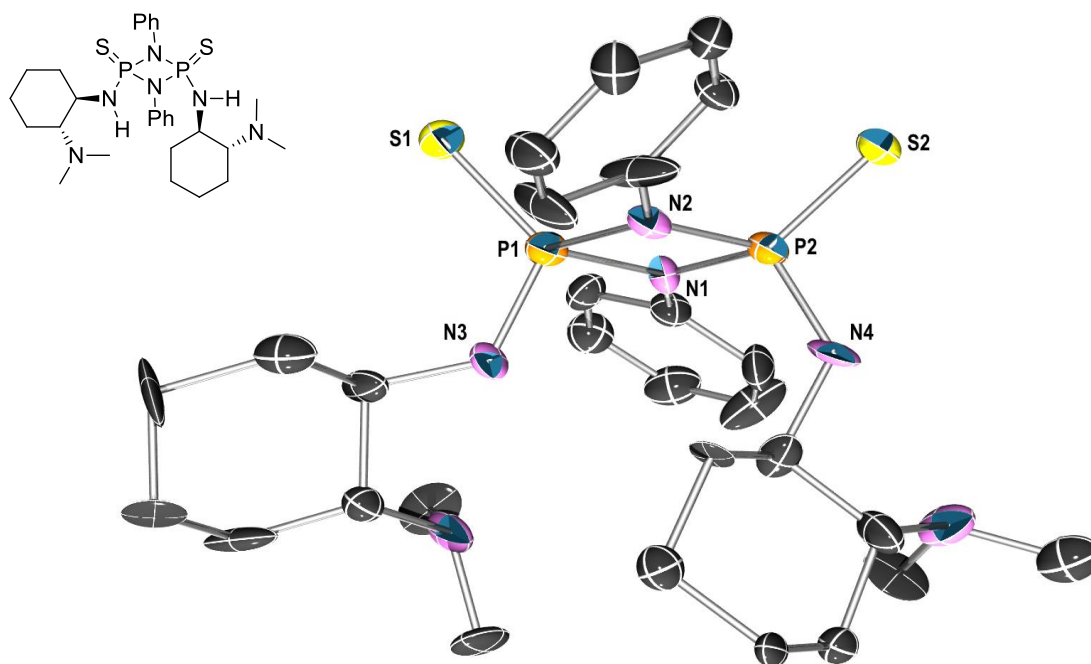
Hieraus konnte durch Reaktion mit H<sub>2</sub>S-Gas das Produkt [ClP(S)(μ-NPh)]<sub>2</sub> **107** in moderaten Ausbeuten (40%) erhalten werden, jedoch auch nach zweifacher Umkristallisation aus Benzol als Mischung seiner *cis*-/*trans*-Isomere im Verhältnis 5:1. In der Kristallstruktur ist Verbindung **107** zentrosymmetrisch und der Cyclodiphosph(V)azan-Ring planar (Winkelsumme N1: 359.9°, Abbildung 22), dabei sind die Phenyl-Gruppen nahezu koplanar zum P<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Ring angeordnet (Diederwinkel P1N1C1C2: 177°). In der weiteren Umsetzung von **107** mit *N,N*-Dimethyldiaminocyclohexan entsteht das Produkt als 1:1 Mischung seiner *cis*- und *trans*-Isomere *cis*-**108** und *trans*-**108**, welche nicht der Isomerenverteilung des Edukts **107** entspricht. Dies spricht für einen Substitutionsmechanismus abweichend von S<sub>N</sub>2(P), da sonst insgesamt eine Retention der Konfiguration zu erwarten wäre und sich somit eine dem Isomerenverhältnis des eingesetzten Eduktes entsprechende Produktverteilung ergeben müsste. Die Trennung der Isomere erfolgte säulenchromatographisch über neutrales Alumina der Aktivitätsstufe V.



**Abbildung 22:** Zentrosymmetrische Kristallstruktur von **107**: P-P-Abstand: 2.51 Å; P1-N1-Abstand: 1.68 Å; N-N-Abstand: 2.24 Å; P1-S1-Abstand: 1.90 Å; ∠ PPC11: 115°.

Eine herabgesetzte Aktivität des Aluminas erwies sich hierbei als besonders kritisch, da stärker aktiviertes Alumina zu einer nahezu vollständigen Zersetzung des Produktes auf dem Säulenmaterial führte. Trennversuche auf Silica erbrachten demgegenüber keine Auftrennung der Isomere. Die Empfindlichkeit der Verbindung gegenüber chromatographischer Aufreinigung entspricht auch der Hydrolyseempfindlichkeit der isolierten *cis*- und *trans*-**108**; schon bei Kontakt zu Luftfeuchtigkeit beginnt ein langsamer Zersetzungsprozess. Kristallisationsversuche aus Methanol ergaben das durch nukleophile Addition von Methanol

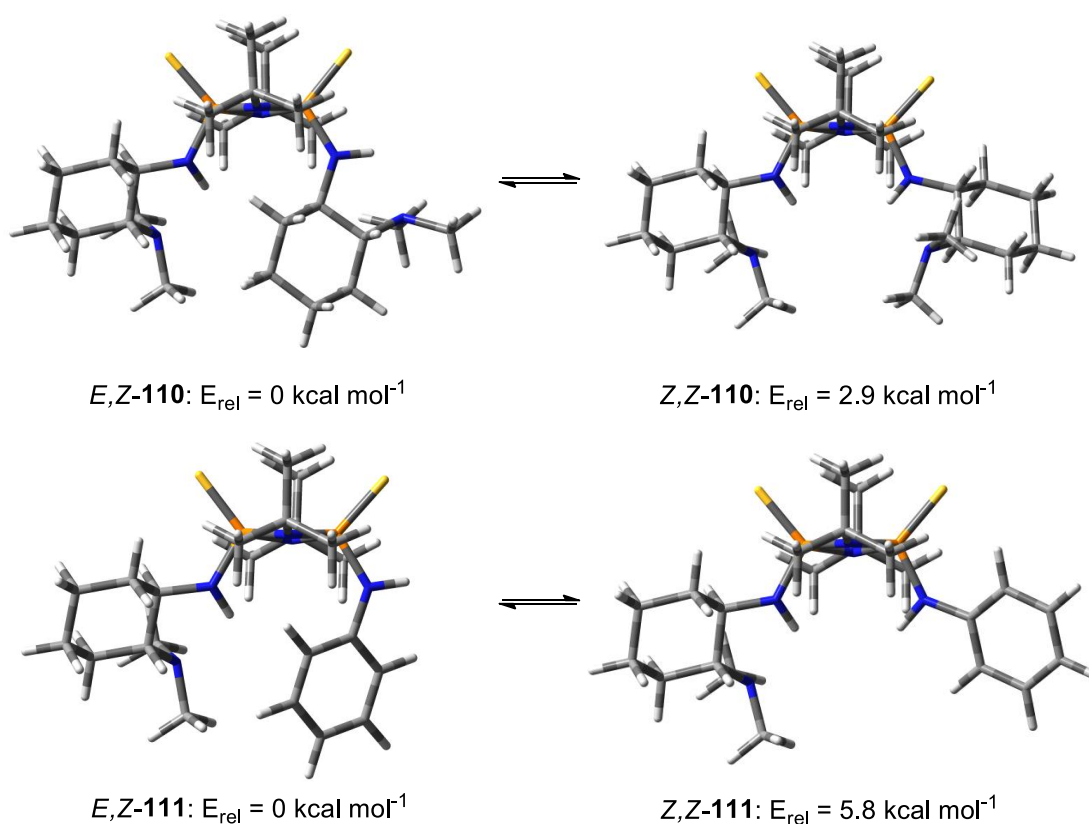
an Phosphor entstandene Ringöffnungsprodukt. Erfolgreich kristallisiert werden konnte *cis*-Cyclodiphosph(V)azan **108** aus *n*Hexan/EtOAc (Abbildung 23). Die Kristallstruktur von *cis*-**108** ist die bisher zweite<sup>[181]</sup> bekannte Kristallstruktur eines *cis*-Cyclodiphosph(V)azan-2,4-disulfids mit aromatischen Substituenten am Stickstoff. Für alle anderen Strukturen diesen Typs ist die Konfiguration entweder nicht bekannt oder *trans*.



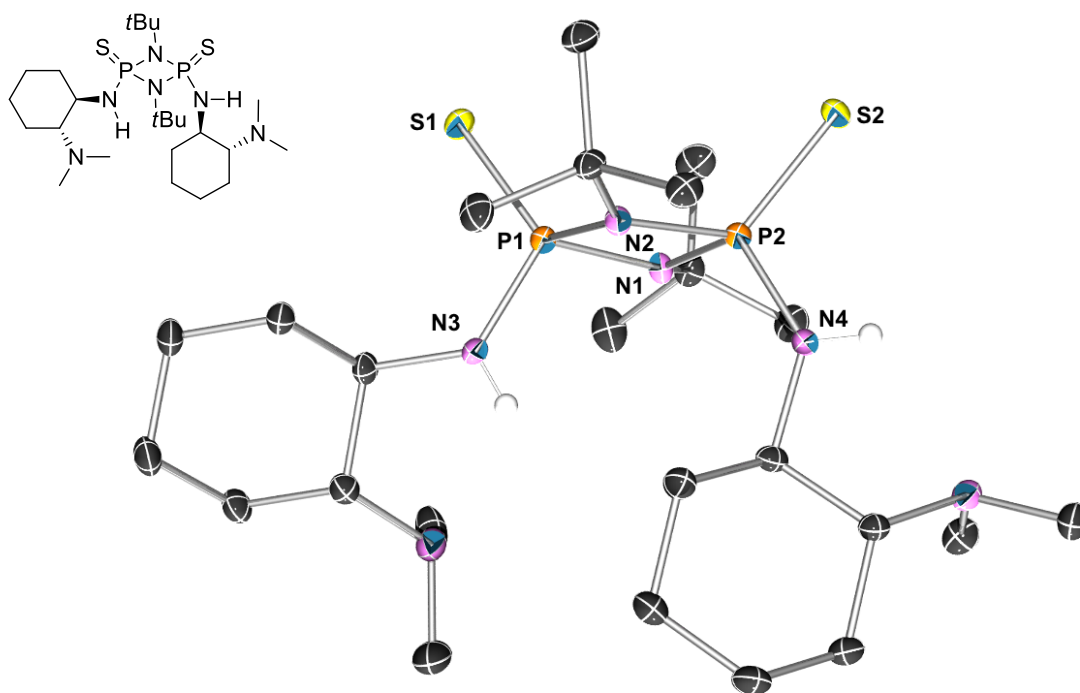
**Abbildung 23:** Kristallstruktur von *cis*-**108**: P1-P1-Abstand: 2.55 Å; N3-N4-Abstand: 3.98 Å; P1-N1-Abstand: 1.69 Å; P1-N2-Abstand: 1.68 Å; P2-N1-Abstand: 1.69 Å; P2-N2-Abstand: 1.68 Å; N1-N2-Abstand: 2.20 Å; P1-S1-Abstand: 1.93 Å; P2-S2-Abstand: 1.91 Å;  $\angle$  P1P2N4: 118°;  $\angle$  P2P1N3: 114°. Ellipsoide: 30%.

Als Alternative zu der nicht Isomeren-spezifischen Synthese ausgehend von  $\text{PCl}_5$  wurden chirale Cyclodiphosph(V)azane auf Basis von cyclischen Dichlorocyclodiphosph(III)azanen vom Typ  $[\text{CIP}(\mu\text{-NR})]_2$  synthetisiert (*Route B/C*, Schema 84). Als primäres Amin zum Aufbau des  $\text{P}_2\text{N}_2$ -Rings wurde *tert*-Butylamin gewählt, da die Synthese des entsprechenden  $[\text{CIP}(\mu\text{-N}t\text{Bu})]_2$ -Systems **109** gut bekannt ist,<sup>[182a-c]</sup> die Aufreinigung einfach destillativ erfolgt und die *tert*-Butylgruppen einen potentiell in der Katalyse vorteilhaften großen sterischen Anspruch aufweisen. Günstig ist zudem die *cis*-selektive Entstehung des  $[\text{CIP}(\mu\text{-N}t\text{Bu})]_2$ -Systems **109**, die eine Trennung von Isomeren nicht erforderlich macht. Diese Vorstufe wurde sukzessive mit den entsprechenden primären Aminen umgesetzt (Schema 84), bis  $^{31}\text{P}$ -NMR den vollständigen Umsatz des Edukts anzeigten. Nach Filtration unter Argon und Abziehen des Lösemittels im Ölpumpen-Vakuum konnte das jeweilige Zwischenprodukt nach Oxidation mit elementarem Schwefel in Toluol zu den Cyclodiphosph(V)azanen **110** und **111** umgesetzt

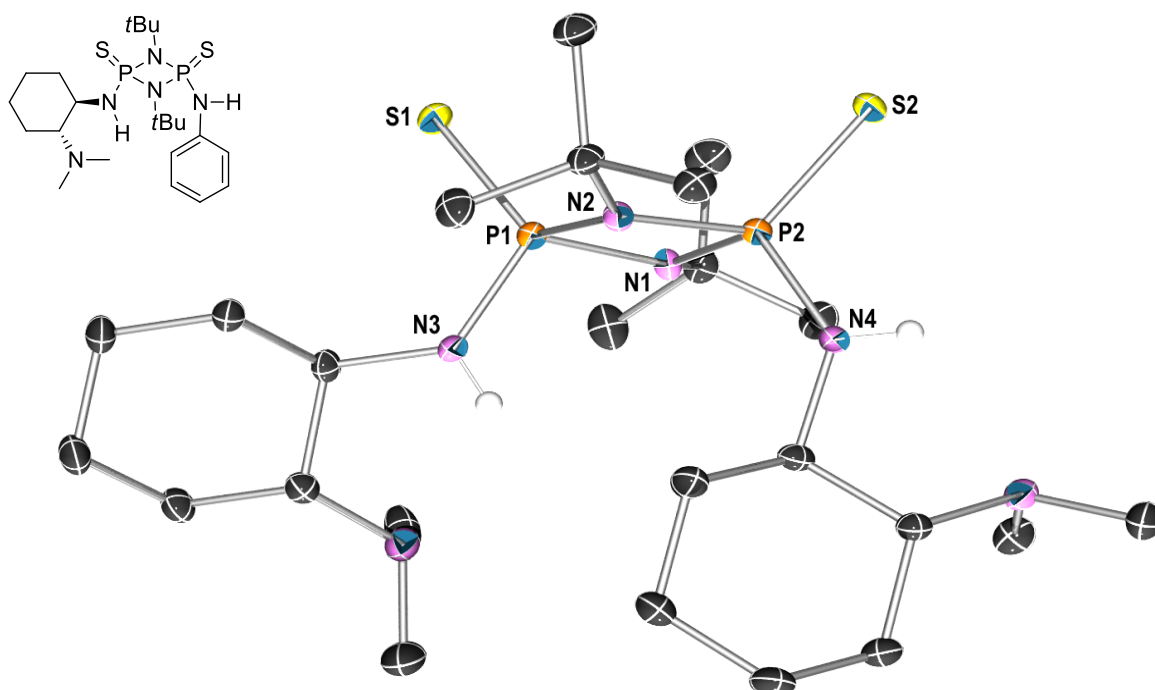
und in moderaten Ausbeuten (54% bzw. 26%) isoliert werden. Die Konfiguration aller bei dieser Reaktionsführung entstehenden Produkte ist *cis*. Die Reaktion der Vorstufe **109** mit primären Aminen läuft also unter Retention der Konfiguration am Phosphor ab, und auch die nachfolgende Oxidation mit Schwefel ist stereospezifisch. Neben der Stereospezifität der Reaktion ist auch die höhere Stabilität der Produkte vorteilhaft; sowohl **111** mit einem Anilin und einem (*R,R*)-DACH-Substituenten als auch Verbindung **110** mit zwei (*R,R*)-DACH-Substituenten sind unempfindlich gegenüber Feuchtigkeit oder protischen Lösemitteln. Die sterisch anspruchsvollen *tert*Butyl-Gruppen schirmen wahrscheinlich die Phosphor-Zentren effektiv gegenüber Angriffen durch Nucleophile ab. Beide Verbindungen kristallisieren – wie Cyclodiphosph(V)azan **108** – mit einer *E/Z*-Konfiguration der *exo*-cyclischen Amin-Substituenten, im Fall von Verbindung **111** als Dimerenpaar (Abbildung 24, Abbildung 25). Obwohl sterisch ungünstig, ist dies die typische Konformation für Cyclodiphosph(V)azane in der Kristallstruktur.<sup>[183]</sup> Auch in DFT-Rechnungen für **110** und **111** ist die *Z/Z*-Konformation ungünstiger als die entsprechende *E/Z*-Konformation (Schema 85). Hierbei ist die *E/Z*-Konformation gegenüber der *Z/Z*-Konformation vermutlich aufgrund geringerer sterischer Hinderung der kleineren Phenyl-Gruppe für **111** besonders bevorzugt.



**Schema 85:** Berechnung der thermodynamisch günstigsten Konfiguration von **110** in der Gasphase; TPSS-D3/def2-TZVP+ZPE.

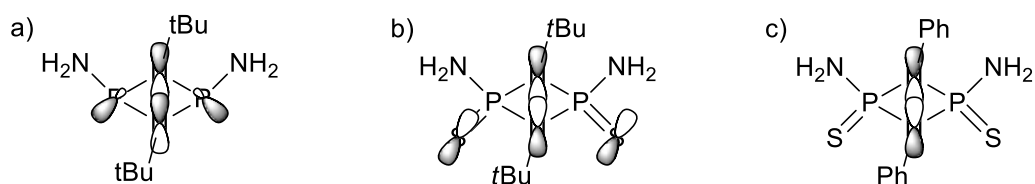


**Abbildung 24:** Kristallstruktur von **110**: P1-P2-Abstand: 2.52 Å; N3-N4-Abstand: 4.24 Å; P1-N1-Abstand: 1.69 Å; P1-N2-Abstand: 1.70 Å; P2-N1-Abstand: 1.69 Å; P2-N2-Abstand: 1.67 Å; N1-N2-Abstand: 2.24 Å; P1-S1-Abstand: 1.94 Å; P2-S2-Abstand: 1.94 Å;  $\angle$  P1P2N4: 124°;  $\angle$  P2P1N3: 120°.



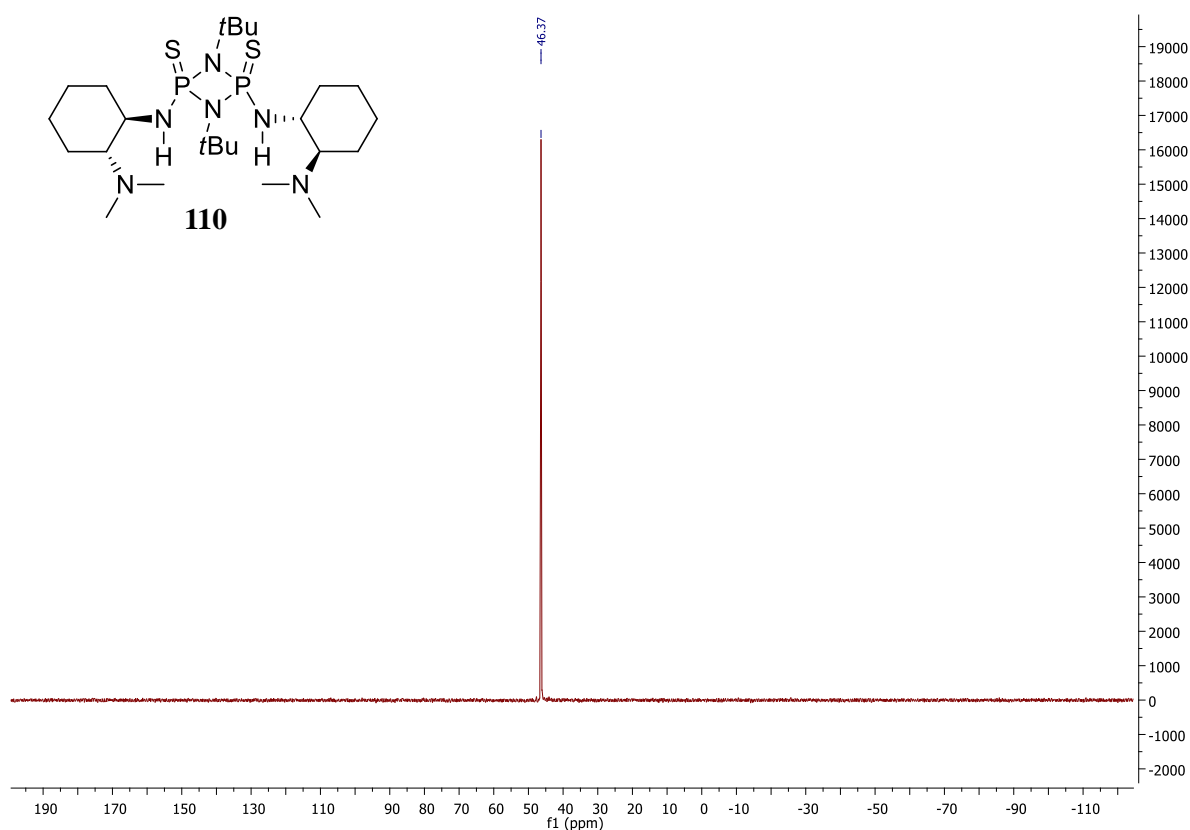
**Abbildung 25:** Kristallstruktur von **111**: P1-P2-Abstand: 2.51 Å; N3-N4-Abstand: 4.22 Å; P1-N1-Abstand: 1.69 Å; P1-N2-Abstand: 1.70 Å; P2-N1-Abstand: 1.68 Å; P2-N2-Abstand: 1.67 Å; N1-N2-Abstand: 2.24 Å; P1-S1-Abstand: 1.93 Å; P2-S2-Abstand: 1.94 Å;  $\angle$  P1P2N4: 120°;  $\angle$  P2P1N3: 120° (ein Monomer abgeb.).

Ein Vergleich der Kristallstrukturen der synthetisierten Cyclodiphosph(V)azane *cis*-**108** (Abbildung 23), **110** und **111** zeigt dass der  $P_2N_2$ -Ring bei *cis*-**108** nahezu planar ist, wie an der Winkelsumme um N1 ( $359.9^\circ$ ) und dem Diederwinkel der P1N1N2- und P2N1N2-Ebenen ( $0.2^\circ$ ) erkennbar. Ein Austausch der Phenyl-Gruppen am  $P_2N_2$ -Ring gegen *tert*-Butylgruppen bei **110** und **111** bewirkt hingegen eine leichte Deformation: Die Winkelsummen um N1 betragen hier jeweils  $356.3^\circ$  bzw.  $356.1^\circ$ . Die PNN-Ebenen sind leicht gegeneinander verschoben mit einem Diederwinkel von  $6.3^\circ$  respektive  $6.5^\circ$ . Theoretische Studien zum  $P_2N_2$ -Ringsystem mit Phosphor in der Oxidationsstufe +3 von Haiduc *et al.*<sup>[184]</sup> zeigen, dass hier die Deformation des Rings meist vom HOMO des  $P_2N_2$ -Rings abhängig ist. Die Energie dieses  $\pi^*$ -Orbitals wird angehoben durch elektronenschiebende Substituenten und abgesenkt durch elektronenziehende Substituenten. Die Deformation des Rings verringert die negative Überlappung des HOMO und tritt somit am stärksten bei Systemen mit elektronenschiebenden Substituenten auf. Die teils semiempirischen Berechnungen von Haiduc zur Lokalisation des HOMO stimmen mit im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten DFT-Rechnungen zu Cyclodiphosph(III)azan-Systemen (a), Schema 86) überein. DFT-Berechnungen zu den verwandten Cyclodiphosph(V)azanen mit Phosphor in der Oxidationsstufe +5 zeigen jedoch, dass bei diesen Systemen b) und c) das HOMO hauptsächlich aus der antibindenden Kombination der endo-cyclischen Stickstoff-Orbitale zusammengesetzt ist. Dies erklärt die geringe Deformation des Rings in Verbindung *cis*-**108** mit Phenyl-Substituenten an den *endo*-cyclischen Stickstoffen, da hier die lone pairs in die Phenylgruppen delokalisiert werden und die Energie des HOMO herabgesetzt wird. Die Cyclodiphosph(V)azane **110** und **111** mit *tert*-Butyl-Substituenten sind daher stärker verzerrt um die antibindende Wechselwirkung der Stickstoff-Orbitale zu minimieren, da hier keine Delokalisation der lone pairs erfolgen kann. Aus den Kristallstrukturen von **110** und **111** und zugehörigen Winkelsummen von N3/N4 lassen sich weiterhin Rückschlüsse auf die Hybridisierung dieser Stickstoffe und auf den Grad der Delokalisation der Stickstoff lone pairs ziehen.



**Schema 86:** Berechnete HOMO verschiedener Cyclodiphosphazan-Ringsysteme; BP86-D3/def2-SVP.

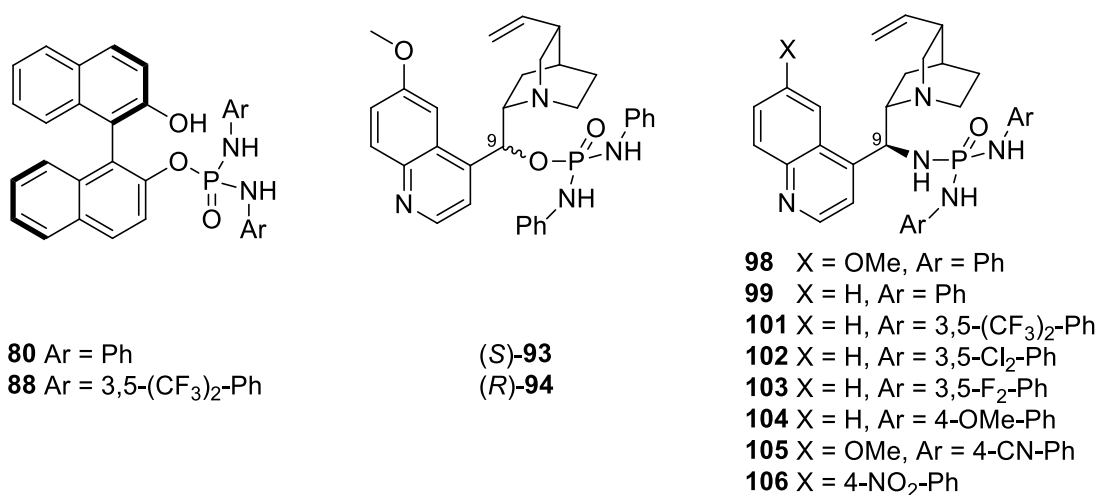
Die Winkelsummen sind uneindeutig (**110**: 354.8°/353.6°; **111**: 356.9°/349.2°) bezogen auf die Hybridisierung (nominal  $sp^3/sp^2$  328° respektive 360°), deuten aber auf einen höheren s-Charakter der Stickstoff-Hybridisierung und damit eine Delokalisation der lone pairs zum Phosphor hin. Hierauf deutet auch die Hochfeldverschiebung der NH-Protonen im  $^1\text{H-NMR}$  hin (*cis*-**108**, **110**, **111**  $\delta\text{-NH} = 4.93, 4.50, 5.34/4.2$  ppm respektive in  $\text{CDCl}_3$ ). Obwohl alle synthetisierten Cyclodiphosph(V)azane in der Kristallstruktur eine *E/Z*-Konformation der Amins substituenten aufweisen und der sterische Anspruch sowohl der Substituenten als auch der *tert*-Butylgruppen groß ist, befinden sich die Konformere in Lösung bei Raumtemperatur im schnellen Gleichgewicht. Im  $^{31}\text{P-NMR}$  der sterisch anspruchsvollsten Verbindung **110** sind beide Phosphor-Atome dementsprechend magnetisch äquivalent, d.h. es ist bei den gewählten Messbedingungen nur ein Signal sichtbar (Abbildung 26).



**Abbildung 26:**  $^{31}\text{P-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20 °C) des Cyclodiphosph(V)azans **110** zeigt magnetische Äquivalenz der Phosphor-Atome.

### 2.2.2.5 Umsätze und Selektivitäten in der enantioselektiven Addition von 2-Hydroxy-1,4-Naphthochinon an $\beta$ -Nitrostyren

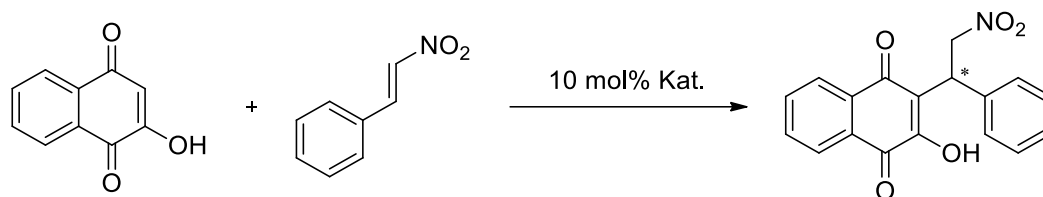
Die Reaktion von 2-Hydroxy-1,4-Naphthochinon mit  $\beta$ -Nitrostyren ist als Testreaktion für neue Wasserstoffbrückenkatalysatorsysteme gut geeignet, da sie schon mit anderen bekannten Katalysatorsystemen, darunter z.B. Thioharnstoffe und Squaramide, getestet wurde (vgl. 1.5.3.3).<sup>[116,185]</sup> Untersucht wurden alle synthetisierten Phosphoramidkatalysatoren mit basischer Funktionalität ebenso wie zwei der in Abschnitt 2.2.1.2 beschriebenen (*S*)-BINOL-basierten Phosphoramidkatalysatoren. Alle offenkettigen getesteten Phosphoramidkatalysatoren sind zusammengefasst in Schema 87 abgebildet.



**Schema 87:** Offenkettige in der Reaktion von 2-Hydroxy-1,4-Naphthochinon mit  $\beta$ -Nitrostyren getestete Phosphoramidkatalysatoren.

Die Ergebnisse der Katalyse mit offenkettigen Phosphoramidsystemen sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 zusammengefasst. Die (*S*)-BINOL-basierten Phosphoramidkatalysatoren **80** und **88** ohne basische Funktionalität waren in der Katalyse ineffektiv und auch nach drei Tagen Reaktionszeit konnten nur Spuren an Produkt isoliert werden. Wurde 10 mol% Et<sub>3</sub>N als Co-Katalysator zugegeben, konnte das Katalyseprodukt zwar in moderaten Ausbeuten isoliert werden, jedoch als Racemat. Katalysator **93**, als direktes Chinin-Derivat, ergab hingegen moderate bis gute Ausbeuten, die erzielten enantiomeren Überschüsse blieben jedoch mit 13% gering. Das Absenken der Reaktionstemperatur erbrachte zwar eine leicht verbesserte Selektivität (27% ee), allerdings verringerte sich auch die isolierte Ausbeute auf 30%. Für den zu **93** epimeren Katalysator **94** wurde eine höhere Selektivität erwartet, da eine Epimerisierung am C9-Kohlenstoff bei literaturbekannten verwandten Systemen auf Harnstoff-Basis bei ähnlichen Katalysen bessere katalytische Selektivität aufweist.<sup>[186]</sup>



**Tabelle 7:** Test offenkettiger Phosphoramidkatalysatoren in der asymmetrischen Addition von 2-Hydroxy-1,4-Naphthochinon an  $\beta$ -Nitrostyren.

Katalysator	Lösemittel	Zeit	T (°C)	Ausbeute <sup>[a]</sup> (%)	ee (%) <sup>[b]</sup>
<b>80</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3 d	20	< 5	n.b.
<b>88</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3 d	20	< 5	n.b.
<b>80</b> <sup>[c]</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3 d	20	50	rac
<b>93</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	14 h	20	61	13 (S)
<b>93</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24 h	0	30	27 (S)
<b>94</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	14 h	20	70	11 (R)
Chinin	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	14 h	20	77	22 (S)
<b>98</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3 h	20	90	30 (R)
<b>99</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3 h	20	92	32 (R)
<b>99</b>	MeOH	4 d	20	71	26 (R)
<b>99</b>	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	7 d	20	78	13 (R)
<b>99</b>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	3 h	20	98	51 (R)
<b>99</b>	PhMe	3 d	-20	43	49 (R)
<b>99</b>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	4 h	70	76	41 (R)
<b>99</b> <sup>[d]</sup>	<b>C<sub>6</sub>H<sub>6</sub></b>	<b>1 h</b>	<b>20</b>	<b>98</b>	<b>51 (R)</b>

[a] Isolierte Ausbeuten. [b] Daicel OJ-H, *n*Hexan:iPrOH 50:50, 1.0 mL min<sup>-1</sup>, 254 nm, (S)-Isomer: 12.3 min, (R)-Isomer: 26.0 min. [c] Mit 10 mol% Et<sub>3</sub>N. [d] Mit 2 mol% Katalysator.

Die isolierten Ausbeuten waren mit Katalysator **94** tatsächlich höher (70%, Tabelle 7), die erzielten enantiomeren Überschüsse sanken jedoch leicht auf 11%. Demgegenüber bewirkte ein Wechsel des Katalysator-Gerüsts auf die *9-epi*-Amino-Derivate eine deutliche Verbesserung sowohl der katalytischen Aktivität als auch der Selektivität. Die Katalysatoren **98** und **99** erbrachten hohe Ausbeuten (90 bzw. 92%) bei gesteigerter Selektivität (30 bzw. 32% ee) und damit eine Verbesserung gegenüber dem vergleichsweise eingesetztem Chinin (77%, 22% ee). Mit dem gegenüber **98** etwas effizienteren Katalysator **99** (Cinchonidin-Derivat) wurden in der Folge die optimalen Reaktionsbedingungen ermittelt. Ein Wechsel des Lösemittels auf MeOH brachte eine deutliche Verringerung der isolierten Ausbeuten (71%) als auch der Selektivität (26% ee), vermutlich steht das protische Lösemittel bei der Ausbildung von Wasserstoffbrücken in Konkurrenz zum Katalysator. Ein Wechsel auf das aprotisch apolare Lösemittel Cyclohexan ergab trotz langer Reaktionszeit nur verminderte Ausbeuten (78%) bei stark verringerten enantiomeren Überschüssen (13% ee, Tabelle 7).

Benzol als Lösemittel ergab dagegen mit 98% isolierter Ausbeute deutlich verbesserte Umsätze bei kurzer Reaktionszeit (3 h), als auch die mit 51% besten enantiomeren Überschüsse bei offenkettigen Phosphoramidkatalysatoren. Der Einsatz von Toluol als verwandtem Lösemittel ermöglichte eine auf -20 °C abgesenkte Reaktionstemperatur, ergab jedoch geringere Ausbeuten (43%) und interessanterweise auch geringere Selektivitäten (49% ee). Um zu testen, ob demgegenüber höhere Temperaturen bei dieser Reaktion zu einer Steigerung der Selektivität führen, wurde die Katalyse in Benzol bei 70 °C durchgeführt, was zu verringerten Ausbeuten und Selektivitäten führte (76%, 41% ee). Eine Verringerung der Katalysator-Beladung auf 2 mol% **99** und Verringerung der Reaktionszeit auf ein Stunde bewirkte hingegen keine Verschlechterung bei Ausbeuten oder Selektivität; Die isolierte Ausbeute und die enantiomeren Überschüsse blieben mit 98% bzw. 51% konstant und zeigen die hohe katalytische Effizienz des Katalysatorsystems selbst bei geringer Katalysatorbeladung.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde der Einfluss von Substituenten an den Anilin-Gruppen der Phosphoramido-Einheiten untersucht (Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Test des Einflusses der Phenyl-Substituenten auf Ausbeuten und Selektivität in der asymmetrischen Addition von 2-Hydroxy-1,4-Naphthochinon an  $\beta$ -Nitrostyren.

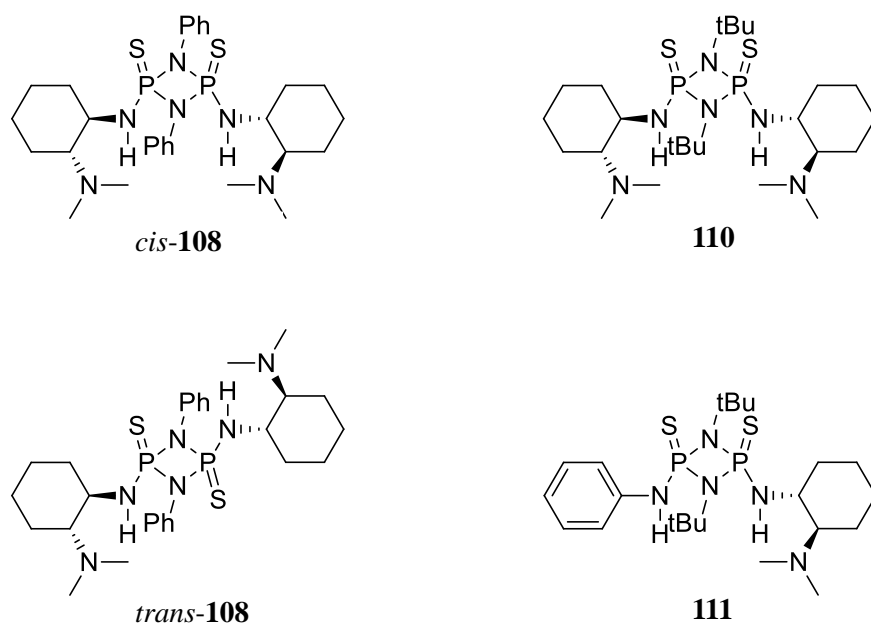
Katalysator	Ar	Ausbeute <sup>[a],[b]</sup> (%)	ee <sup>[c]</sup> (%)
<b>99</b>	Ph	98	51 ( <i>R</i> )
<b>101</b>	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	95	42 ( <i>R</i> )
<b>102</b>	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	86	34 ( <i>R</i> )
<b>103</b>	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	82	38 ( <i>R</i> )
<b>104</b>	4-OMe-Ph	98	37 ( <i>R</i> )
<b>105</b>	4-CN-Ph	76	40 ( <i>R</i> )
<b>106</b>	4-NO <sub>2</sub> -Ph	69	43 ( <i>R</i> )

[a] Alle Reaktionen in Benzol, 10 mol% Kat., rt, 1 h. [b] Isolierte Ausbeuten. [c] Daicel OJ-H, *n*Hexan:iPrOH 50:50, 1.0 mL min<sup>-1</sup>, 254 nm, (*S*)-Isomer: 12.3 min, (*R*)-Isomer: 26.0 min.

Insgesamt hat der Austausch der Phenylgruppe gegen substituierte Phenyle einen negativen Einfluss auf isolierte Ausbeuten und Enantioselektivität. Stark elektronenziehende Substituenten wie CN- (**105**) oder NO<sub>2</sub>- (**106**) in *para*-Position führen zu verringerten isolierten Ausbeuten (76% bzw. 69%), was zumindest teilweise auf die geringe Löslichkeit dieser sehr polaren Struktur motive im Lösemittel Benzol zurückzuführen ist. Auch die mit **105** und **106** erzielbaren enantiomeren Überschüsse sind deutlich geringer (40% bzw. 43% ee). Katalysator **101** mit CF<sub>3</sub>-Gruppen in *meta*-Position erzielte mit 95% dem unsubstituierten Katalysator **99** vergleichbare Ausbeuten bei jedoch ebenfalls verringerten enantiomeren

Überschüssen (42% ee). Ebenso ergab *meta*-Substitution des Katalysators mit Fluor bei **103** und Chlor bei **102** verringerte Ausbeuten und Selektivitäten. Insgesamt scheinen elektronenziehende Substituenten die Aktivität des Katalysators herabzusetzen, wie Katalysator **104** zeigt: Mit diesem in *para*-Position mesomer elektronenschiebenden Methoxy-substituiertem Strukturmotiv konnten ebenso gute Ausbeuten wie mit dem unsubstituiertem Katalysator **99** erzielt werden (98%). Allerdings waren auch hier die erzielten enantiomeren Überschüsse geringer (37% ee). Es bleibt festzuhalten, dass Substitution an den Phenyl-Gruppen des Katalysatormotivs **99** insgesamt die Selektivität in der getesteten Reaktion herabsetzt.

Obwohl die offenkettigen Phosphoramide **98** und **99** sehr gute Umsätze in der Katalyse zeigen, sind die erzielbaren enantiomeren Überschüsse noch nicht optimal, was auch an den vielen konformationellen Freiheitsgraden der Systeme liegen könnte. Chirale Cyclodiphosph(V)azane (Schema 88) wurden als strukturell rigidere und nach DFT-Berechnungen (vgl. 2.2.2.2) stärkere NH-Donoren als Katalysatoren getestet.



**Schema 88:** Chirale in der Reaktion von 2-Hydroxy-1,4-Naphthochinon mit  $\beta$ -Nitrostyren getestete Cyclodiphosph(V)azane.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Tatsächlich konnten mit Katalysator **cis-108** in THF exzellente isolierte Ausbeuten (98%) erzielt werden bei guten enantiomeren Überschüssen von 75%. Für das Katalysator-Konzept ist eine bidentate Aktivierung des Substrats kritisch, dementsprechend war der Vergleich des Katalysators **cis-108** mit seinem Isomer **trans-108** sehr aufschlussreich: Obwohl beide Katalysatoren dieselben funktionellen

**Tabelle 9:** Test chiraler Cyclodiphosph(V)azane in der asymmetrischen Addition von 2-Hydroxy-1,4-Naphthochinon an  $\beta$ -Nitrostyren.

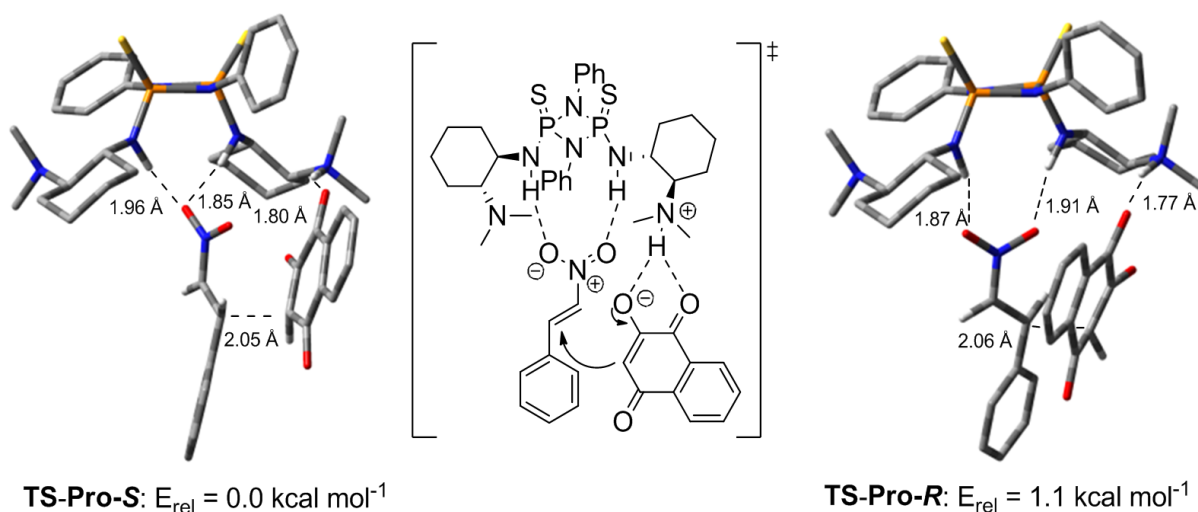
Katalysator	Lösemittel	Zeit	Ausbeute <sup>[a]</sup> (%)	ee <sup>[b]</sup> (%)
<i>cis</i> - <b>108</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 h	98	74 ( <i>S</i> )
<i>trans</i> - <b>108</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3 h	66	29 ( <i>S</i> )
<i>cis</i> - <b>108</b>	<b>THF</b>	<b>3 h</b>	<b>98</b>	<b>75 (<i>S</i>)</b>
<b>110</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3 h	69	rac
<b>111</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3 h	95	67 ( <i>S</i> )

[a] Alle Reaktionen mit 10 mol% Kat., isolierte Ausbeute. [b] Daicel OJ-H, *n*Hexan:iPrOH 50:50, 1.0 mL min<sup>-1</sup>, 254 nm, (*S*)-Isomer: 12.3 min, (*R*)-Isomer: 26.0 min.

Gruppen aufweisen, ist *trans*-**108** in der Katalyse deutlich weniger effizient. Sowohl die isolierten Ausbeuten (66%) als auch die enantiomeren Überschüsse (29% ee) waren deutlich geringer. Dies ist ein starkes Indiz dafür, dass die bidentate Aktivierung durch den Katalysator essentiell ist und bei *cis*-**108** beide NH-Protonen an der Stabilisierung des Übergangszustands beteiligt sind. Auch der Ersatz der endo-cyclischen Phenylgruppen in 1,3-Position bei *cis*-**108** durch *tert*Butylgruppen bei **110** hat einen starken Einfluss auf die Katalysator-Aktivität. Die Ausbeuten sind mit 69% deutlich niedriger und das isolierte Produkt wurde als Racemat erhalten. Vermutlich ist der sterische Anspruch der *tert*Butylgruppen in Kombination mit den exo-cyclischen *N,N*-Dimethylcyclohexan-1,2-diamin-Substituenten in diesem Fall zu groß, um eine effiziente Aktivierung des Substrats über bidentate Wasserstoffbrücken zu ermöglichen. Darüberhinaus ist **110** dasjenige getestete Cyclodiphosph(V)azan mit der vermutlich geringsten NH-Acidität aufgrund der elektronenschiebenden exo- und endo-cyclischen Amin-Substituenten, wie (vgl. 2.2.2.4) anhand der Hochfeldverschiebung der NH-Protonen gezeigt. Weiter besteht für **110** eine starke Präferenz der *E/Z*-Konformation der exo-cyclischen Substituenten wie ebenfalls schon in Kapitel 2.2.2.4 anhand von Kristallstruktur und DFT-Rechnungen gezeigt (**110**-(*Z,Z*)- $E_{\text{rel}} = 2.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Dass die Stabilisierung der ungünstigeren *exo/exo*-Konformation entscheidend zur Substratbindung beiträgt konnte später anhand der Anionen-Bindung durch Cyclodiphosph(V)azan-Systeme gezeigt werden (vgl. 2.2.4) und dürfte auch hier ein wichtiger Faktor sein. Wird gegenüber **110** durch Ersatz eines *N,N*-Dimethylcyclohexan-1,2-diamin-Substituenten durch Anilin die sterische Abschirmung verringert und gleichzeitig die Acidität der NH-Protonen erhöht wie bei Cyclodiphosph(V)azan **111** kommt es zu einer starken Verbesserung der katalytischen Aktivität und Selektivität, obwohl die *Z/Z*-Konformation hier noch ungünstiger ist (**111**-(*Z,Z*)- $E_{\text{rel}} = 5.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Dies scheint durch die höhere Acidität kompensiert zu werden: Mit **111** als Katalysator konnte das Katalyseprodukt mit einer Ausbeute von 95% und einem enantiomeren Überschuss von 67% isoliert werden.

### 2.2.2.6 DFT-Analyse des Katalyse-Mechanismus mit Cyclodiphosph(V)azan *cis*-108

Die diastereotopen Übergangszustände der durch *cis*-108 katalysierten Addition von 2-Hydroxy-1,4-Naphthochinon an  $\beta$ -Nitrostyren wurden mittels DFT-Berechnungen (TPSS/def-SVP) ermittelt und der günstigste Reaktionspfad bestimmt. Grundannahme war ein bidentater Aktivierungsmechanismus des  $\beta$ -Nitrostyren durch *cis*-108. Hierfür wurde eine ähnliche Konformation des Katalysators wie in der Kristallstruktur (Abbildung 23), jedoch in *Z/Z*-Konformation der *exo*-cyclischen Substituenten angenommen. Für die Reaktion wurde das von Du *et al.* für diese Reaktion postulierte Modell (vgl. 1.5.3.3) zu Grunde gelegt. Entsprechend aktiviert *cis*-108 das Nitroolefin bei der nukleophilen Addition (Abbildung 27), die tertiäre Amin-Gruppe fungiert als Base welche 2-Hydroxy-1,4-Naphthochinon deprotoniert. Im Übergangszustand sind sowohl 1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-olat als auch  $\beta$ -Nitrostyren durch Wasserstoffbrücken an die quarternäre Aminofunktion respektive die Diamid-Struktur des Katalysators koordiniert. Das Modell ist damit analog zu dem von Takemoto *et al.* postulierten Reaktionsmechanismus für die durch Thioharnstoff **35** katalysierte Addition von Diethylmalonat an  $\beta$ -Nitrostyren (vgl. 1.5.3.1), dieser prinzipielle Reaktionspfad (Koordination von Nukleophil respektive Elektrophil) konnte später von Jacobsen *et al.* und anderen theoretisch und experimentell gestützt werden.<sup>[106]</sup> Durch Arbeiten von Pápai *et al.* und Wang *et al.* sind alternative Aktivierungspfade für Wasserstoffbrückenkatalysatoren mit basischer Funktionalität postuliert worden (vgl. 1.5.3.1).



**Abbildung 27:** Konkurrierende Übergangszustände Pro-*S* und Pro-*R* (jeweils niedrigste). Bei TS-Pro-*S* besteht eine bidentate gabelförmige Koordination eines Sauerstoff-Atoms der NO<sub>2</sub>-Gruppe über Wasserstoffbrücken, Wasserstoffatome teils nicht dargestellt. TPSS/def-SVP+ZPE (Experimentell: 75% ee, (*S*)).

Diese alternativen Modelle wurden aufgrund des zu großen zusätzlichen Rechenaufwands nicht berücksichtigt: Da 2-Hydroxy-1,4-Naphthochinon  $C_1$ -Symmetrie aufweist entstehen bei der Addition an  $\beta$ -Nitrostyren zwei Stereozentren und damit vier unterscheidbare Isomere. Zusätzlich wurde berücksichtigt, dass  $\beta$ -Nitrostyren mit je einem oder zwei seiner Sauerstoff Atome an die Amid-NH-Protonen koordinieren kann, daher ergeben sich potentiell 12 unterschiedliche Übergangszustände; einige fallen auf denselben stationären Punkt auf der Potentialhyperfläche zusammen, so dass sich insgesamt neun unterscheidbare Übergangszustände ergeben. Der günstigste gefundene Übergangszustand weist eine bidentate gabelförmige Koordination eines Sauerstoffatoms der  $NO_2$ -Gruppe an die NH-Protonen der Amidgruppen auf (Abbildung 27). Eine solche Anordnung ist geometrisch bevorzugt, da der NH-O-Winkel hier nahe am Optimum von  $180^\circ$  liegt, und ist auch bei der Bindung von Anionen durch Cyclodiphosph(V)azane stark bevorzugt (vgl. 2.2.4). Die relativen Energien der zwei günstigsten Übergangszustände zeigen, dass TS-(pro-*S*) um  $1.1 \text{ kcal mol}^{-1}$  günstiger ist als der konkurrierende günstigste Übergangszustand TS-(pro-*R*). Das (*S*)-Enantiomer sollte bei dieser Reaktion mit Katalysator *cis*-**108** also bevorzugt entstehen. Tatsächlich ist das Katalyseprodukt im Experiment mit 75% ee (*S*)-konfiguriert. Allerdings ist der berechnete Unterschied in den Aktivierungsenergien der diastereotopen Übergangszustände etwas zu gering um die experimentell gefundene Selektivität vollständig zu erklären. Dies könnte an Ungenauigkeiten bei der Beschreibung des Systems liegen, die aus der Wahl des verhältnismäßig kleinen def-SVP (vergleichbar<sup>[187]</sup> 6-31G\*) Basis-Satzes resultieren. Die Wahl eines größeren Basis-Satzes wäre für ein derart großes Modell-System mit den zur Verfügung stehenden Ressourcen unter Berücksichtigung exponentiell ansteigender Anforderungen jedoch nicht mehr ökonomisch gewesen.

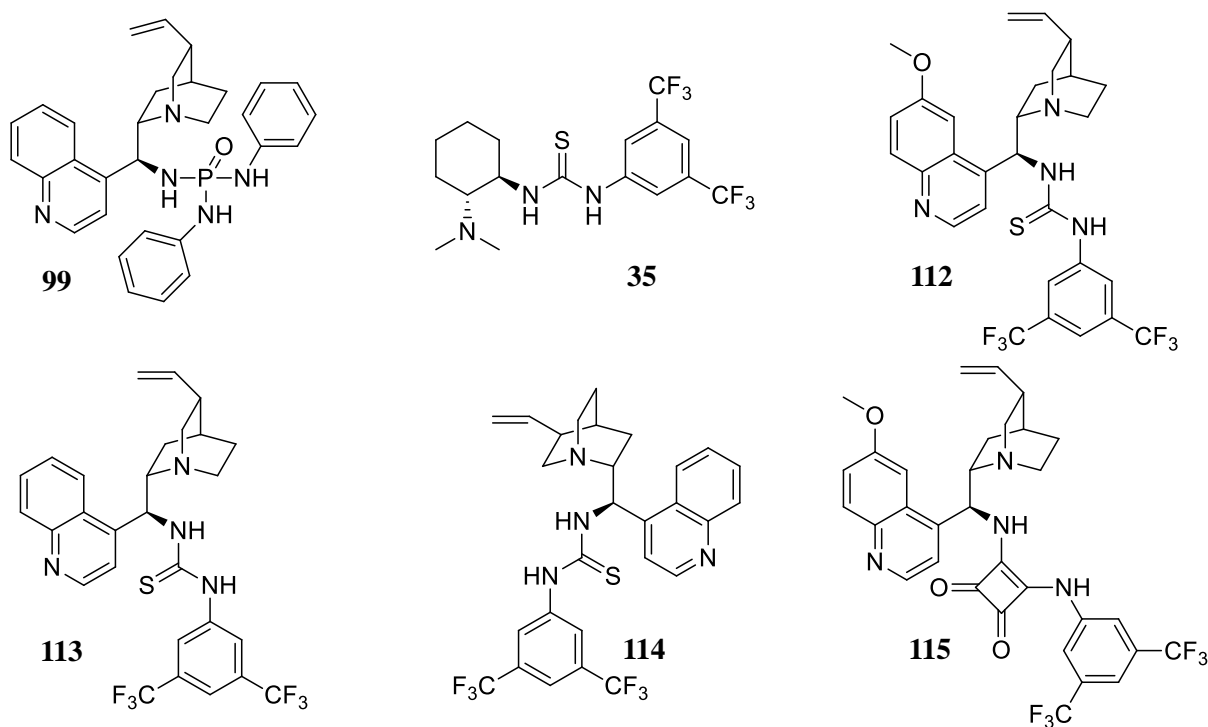
## 2.2.3 Enantioselektive 1,4-Addition von 4-Hydroxy-Cumarin an $\beta$ -Nitrostyren

### 2.2.3.1 Zielsetzung und Motivation

3-substituierte 4-Hydroxy-Cumarine sind wichtige Strukturmodule in Pharmazeutika und biologisch aktiven Naturstoffen (vgl. 1.5.3.4). Die 1,4-Michael-Addition von  $\beta$ -Nitrostyren mit 4-Hydroxy-Cumarin bietet hierzu einen direkten Zugang. Die publizierten Reaktionsbedingungen ergeben das Produkt jedoch entweder als Racemat,<sup>[125,127]</sup> oder, im Fall der einzigen bekannten asymmetrischen Variante, als cyclisiertes Oxim-Folgeprodukt welches jedoch als Gemisch seiner *E/Z*-Isomeren isoliert wurde.<sup>[126]</sup> Ziel war daher die enantioselektive Addition von 4-Hydroxy-Cumarin an  $\beta$ -Nitrostyren ohne Folge-Cyclisierung, die damit einen selektiven Zugang zu 3-substituierten 4-Hydroxy-Cumarinen bieten sollte. Hierzu sollten neben Phosphortriamid **99** auch *Takemoto's catalyst* **35** und andere etablierte Thioharnstoff-WB-Motive getestet werden.

### 2.2.3.2 Synthese der Katalysatoren

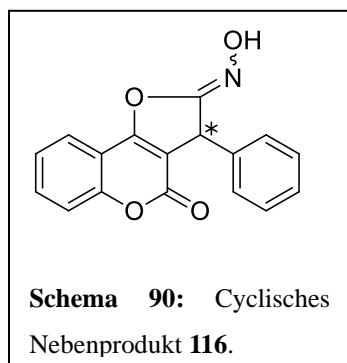
Phosphortriamid **99** wurde nach der in Abschnitt 2.2.2.3 beschriebenen Synthese dargestellt. Alle synthetisierten Thioharnstoff-basierten Katalysatoren **35**, **112**, **113**, **114** sind



**Schema 89:** In der enantioselektiven Addition von 4-HydroxyCumarin an  $\beta$ -Nitrostyren getestete Katalysatoren.

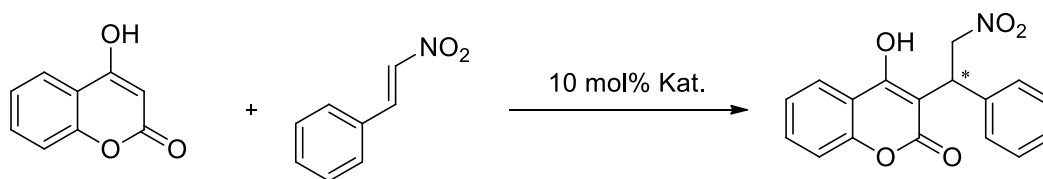
literaturbekannt und wurden den etablierten Synthesen entsprechend synthetisiert. Das von Dipl. Chem. Florian Wolf synthetisierte Squaramid **115** ist ebenfalls literaturbekannt.

### 2.2.3.3 Ergebnisse der katalytischen 1,4-Addition von 4-Hydroxy-Cumarin an $\beta$ -Nitrostyren



Anhand von Cinchonidin-Katalysator **113** wurden zunächst geeignete Katalysebedingungen ermittelt, da erste Versuche mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als Lösemittel nur geringe Ausbeuten (45%, Tabelle 10) neben größeren Anteilen nicht-isolierbarer Nebenprodukte und das Cyclisierungsprodukt **116** als Mischung seiner *E/Z*-Isomere ergaben. Ein Wechsel des Lösemittels zu THF erbrachte verbesserte Ausbeuten (55%) und enantiomere Überschüsse, wobei als einziges Nebenprodukt nur geringe (nicht isolierte) Mengen des Cyclisierungsprodukts auftraten. Ein Screening der Katalysatoren erbrachte geringere Selektivitäten mit dem zu **113** pseudo-enantiomeren Cinchonin-basierten Katalysator **114** (-48% ee). Der *Takemoto*-Katalysator **35** erbrachte in der Gruppe der Thioharnstoffe insgesamt die schlechteste Selektivität (-47% ee) bei vergleichsweise geringen Ausbeuten (54%).

**Tabelle 10:** Test verschiedener WB-Katalysatoren in der enantioselektiven Addition von 4-Hydroxy-Cumarin an  $\beta$ -Nitrostyren.



Katalysator	Lösemittel	Zeit	T (°C)	Ausbeute <sup>[a]</sup> (%)	ee <sup>[b]</sup> (%)
<b>113</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	17 h	0	<5	n.b.
<b>113</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	6 h	20	45	55
<b>113</b>	$\text{CDCl}_3$	3 h	20	40	70
<b>113</b>	THF	6 h	20	55	64
<b>99</b>	$\text{C}_6\text{H}_6$	18	20	13	34
<b>112</b>	THF	6 h	20	60	66
<b>114</b>	THF	6 h	20	64	-48
<b>35</b>	THF	6 h	20	54	-47
<b>115</b> <sup>[c]</sup>	$\text{CHCl}_3$	6 h	20	85	77

[a] Isolierte Ausbeuten. [b] (*R,R*)-Whelk-O1, *n*Hexan:iPrOH 60:40, 0.5 mL min<sup>-1</sup>, 254 nm. [c] Aus der Dissertation von Dipl. Chem. Florian Wolf.

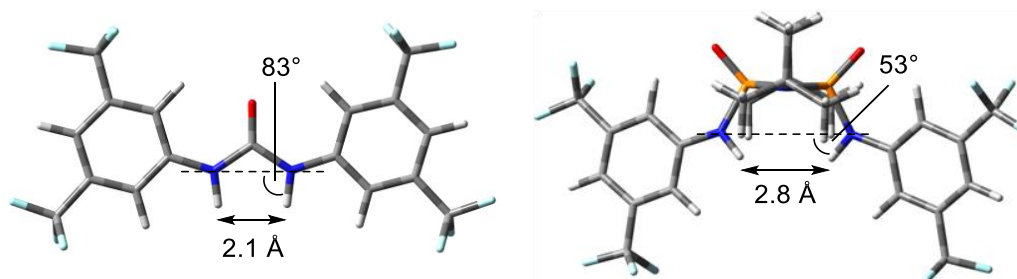


Der ebenfalls getestete Phosphortriamid-Katalysator **35** erbrachte nur moderate enantiomere Überschüsse (34%) und Ausbeuten (13%), jedoch wurde nur Benzol als Lösemittel getestet. Da Squaramide schon in der asymmetrischen 1,4-Addition von 4-Hydroxy-Cumarin an ungesättigte  $\alpha$ -Keto-Ester eine gegenüber Thioharnstoffen deutlich verbesserte Aktivität und Selektivität aufweisen,<sup>[188]</sup> wurden diese nachfolgend durch Dipl. Chem. Florian Wolf in der Katalyse getestet. Unter optimierten Bedingungen konnten mit Squaramid **115** deutlich verbesserte Ausbeuten (85%) und enantiomere Überschüsse (77%) erzielt werden. Die Optimierung von Katalysator und Reaktionsbedingungen ist derzeit Gegenstand fortlaufender Untersuchungen im Arbeitskreis Goldfuss.

## 2.2.4 Cyclodiphosph(V)azane als Anionen-Rezeptoren

### 2.2.4.1 Zielsetzung und Konzeption

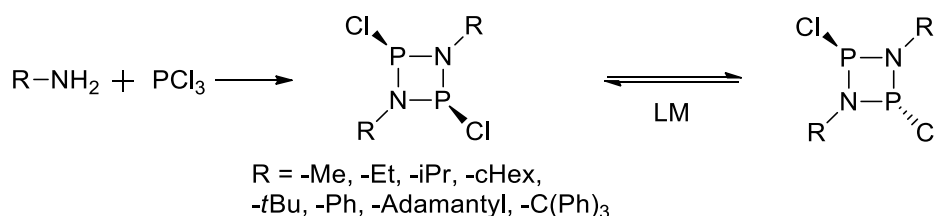
Viele Wasserstoffbrücken-Motive, die in der Organokatalyse verwendet werden haben sich auch als effektive Anionen-Rezeptoren erwiesen und umgekehrt (vgl. 1.6). Nach den sehr guten Ergebnissen der WB-Organokatalyse mit Cyclodiphosph(V)azan-basierten Katalysatoren (vgl. 2.2.2) sollte untersucht werden, ob Cyclodiphosph(V)azane geeignete Anionen-Rezeptoren darstellen und für diesen Zweck kompetitiv sind zu dem in der WB-Organokatalyse weit verbreiteten Harnstoff-Strukturmotiv. Hierbei sollte der Einfluss von  $\text{CF}_3$ -Substitution (vgl. 1.5.1.2) durch die Synthese und Anwendung entsprechender Cyclodiphosph(V)azane experimentell und theoretisch mittels DFT-Berechnungen untersucht werden. Mittels Komplexierung von Chlorid-Anionen (sphärisch) und Acetat-Anionen (trigonal) sollte ermittelt werden, ob die Rezeptor-Geometrie, vergleichbar Harnstoff zu Squaramid (vgl. 1.5.1.3), vor allem im Vergleich NH-Abstand und NH-Winkel (Bisswinkel), entscheidend für die Wechselwirkung mit dem jeweiligen Anion ist (Abbildung 28).



**Abbildung 28:** Berechnete Geometrien von Harnstoff- und Cyclodiphosph(V)azan-Rezeptor. TPSS-D3/def2-TZVP+COSMO.

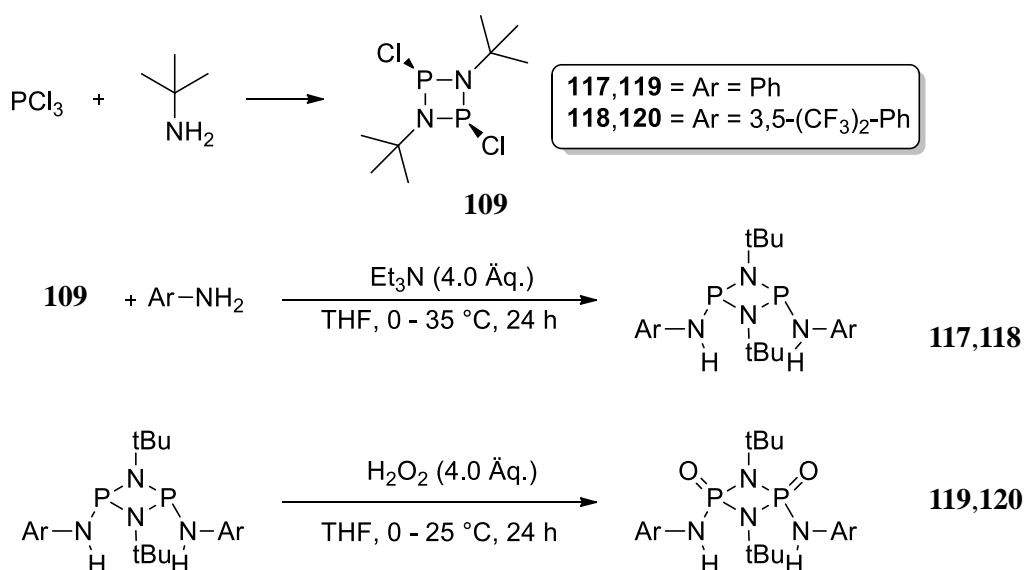
### 2.2.4.2 Synthese achiraler Cyclodiphosph(V)azan-Rezeptoren

Eine für die Synthese von Cyclodiphosph(V)azanen zur Anionen-Erkennung geeignete Dichlorocyclodiphosph(III)azan-Vorstufe muss zwei Voraussetzungen erfüllen: Zum einen die Beibehaltung der *cis*-Konfiguration bei Substitution mit primären Aminen und zum anderen ausreichende thermodynamische Stabilität des Endprodukts. Die *cis*-Konfiguration ist fast immer bevorzugt, wenn Dichlorocyclodiphosph(III)azane mit primären Aminen substituiert werden, allerdings tritt bei kleinen R-Substituenten (R = Me, Et, *i*Pr) am P<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Ring *cis/trans*-Equilibrierung auf und das gleichzeitige Vorliegen beider Isomere in Lösung ist möglich (vgl. 1.7.1).



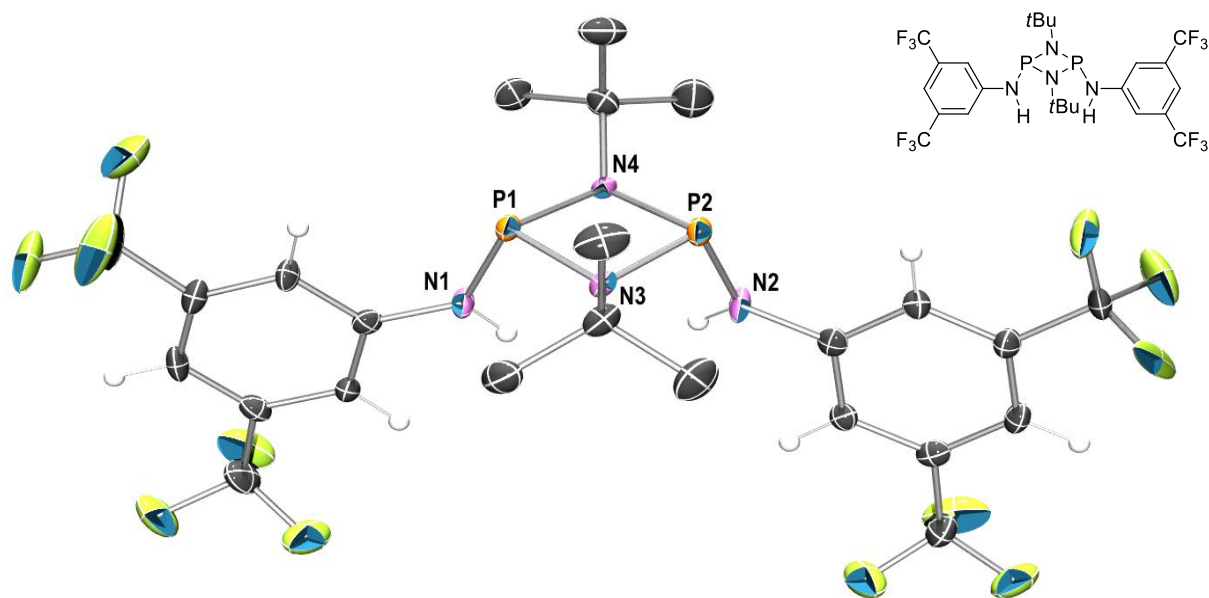
**Schema 91:** Verschiedene literaturbekannte Dichlorocyclodiphosph(III)azane, für Substituenten kleiner *i*Pr ist in Lösung das gleichzeitige Vorliegen beider isomeren Formen bekannt.

Cyclodiphosph(V)azane mit R = Ph sind hydrolyseempfindlich wie in 2.2.2.4 festgestellt. Damit sind diese Substituenten für die Bedingungen der Anionen-Erkennung (nicht wasserfreie Lösemittel, basische nukleophile Ionen) ungeeignet. Aus diesem Grund und

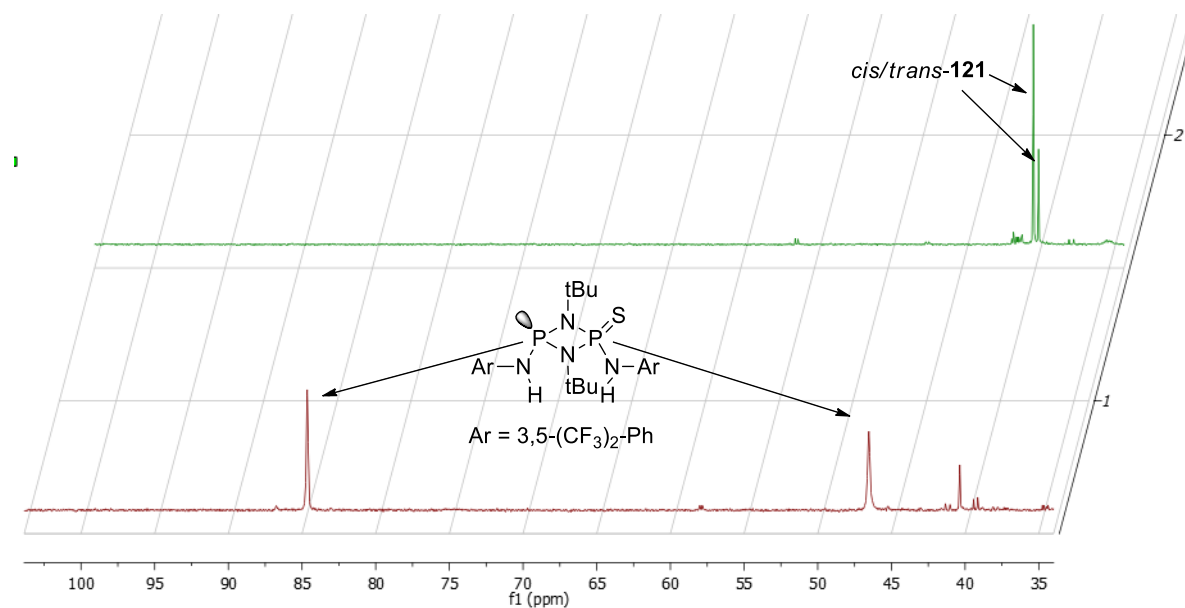


**Schema 92:** Synthese der achiralen Cyclodiphosph(V)azane **119** (Ar = Ph) und **120** (Ar = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Ph).

aufgrund seiner einfachen Synthese und besseren Löslichkeit wurde das *tert*Butyl-substituierte Dichlorocyclodiphosph(III)azan **109** als Grundgerüst ausgewählt (Schema 92). Durch Umsatz von  $[\text{ClP}(\mu\text{-N}t\text{Bu})_2]_2$  **109** mit den entsprechenden Anilinen in Gegenwart von vier Äquivalenten  $\text{Et}_3\text{N}$  als Base wurden zunächst die disubstituierten Zwischenstufen **117** und **118** erhalten. Diese wurden dann *in situ* nach Filtration der Ammoniumchlorid-Salze mit einem Überschuss  $\text{H}_2\text{O}_2$  unter Erhalt der *cis*-Konfiguration zu den Cyclodiphosph(V)azanen **119** ( $\text{Ar} = \text{Ph}$ ) und **120** ( $\text{Ar} = 3,5\text{-(CF}_3)_2\text{-Ph}$ ) umgesetzt. Die Isolierung der Zwischenstufe ist mittels Kristallisation aus Pentan ebenfalls möglich (Abbildung 29). Die Cyclodiphosph(V)azane **119** und **120** konnten ebenso leicht in Form Wasserstoffbrücken-gebundener Komplexe aus verschiedenen Lösemitteln auskristallisiert werden, sogar mit verhältnismäßig schwachen Akzeptoren wie MeOH oder Wasser. Es wurde versucht, auch das **120** analoge (Thio)Cyclodiphosph(V)azan **121** durch Oxidation von **118** ( $\text{Ar} = 3,5\text{-(CF}_3)_2\text{-Ph}$ ) mit elementarem Schwefel in Toluol bei  $50\text{ }^\circ\text{C}$  zu synthetisieren (Schema 93). Die selben Reaktionsbedingungen führen bei der Oxidation der mit chiralen aliphatischen primären Aminen 2,4-substituierten analogen Cyclodiphosph(III)azane glatt zur Bildung der *cis*-konfigurierten (Thio)dioxidierten Produkte (Kapitel 2.2.2.4), die *cis*-selektive Oxidation mit Schwefel von Vorstufe **117** ( $\text{Ar} = \text{Ph}$ ) ist darüberhinaus literaturbekannt.<sup>[189]</sup>

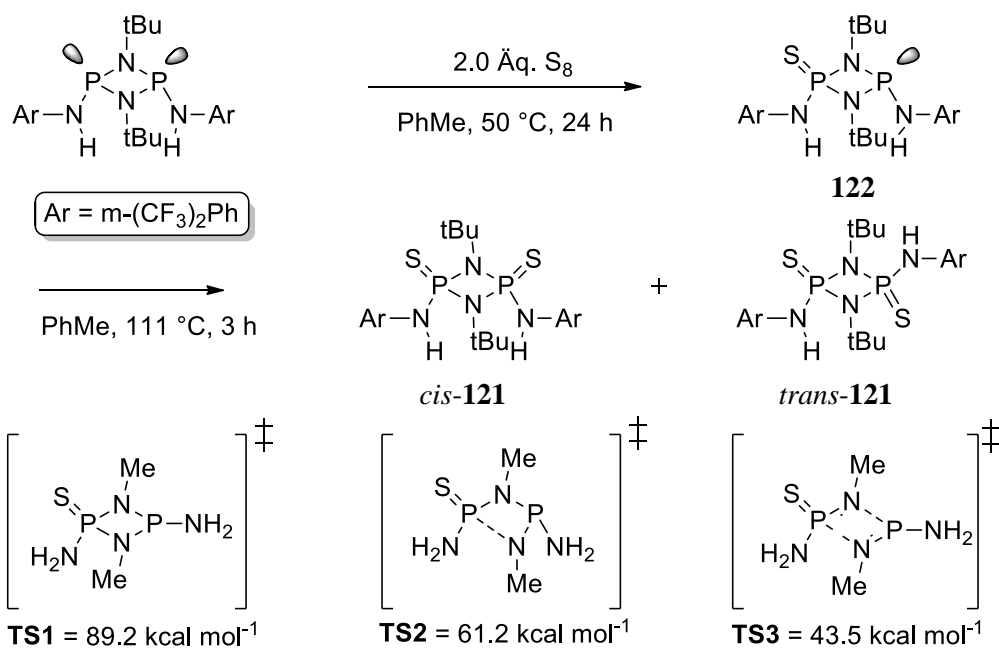


**Abbildung 29:** Kristallstruktur von **118**: P1-P2-Abstand: 2.59 Å; N1-N2-Abstand: 3.81 Å; P1-N3-Abstand: 1.73 Å; P1-N4-Abstand: 1.70 Å; P2-N3-Abstand: 1.72 Å; P2-N4-Abstand: 1.71 Å; N3-N4-Abstand: 2.23 Å;  $\angle$  P1P2N2: 111°;  $\angle$  P2P1N1: 111°.



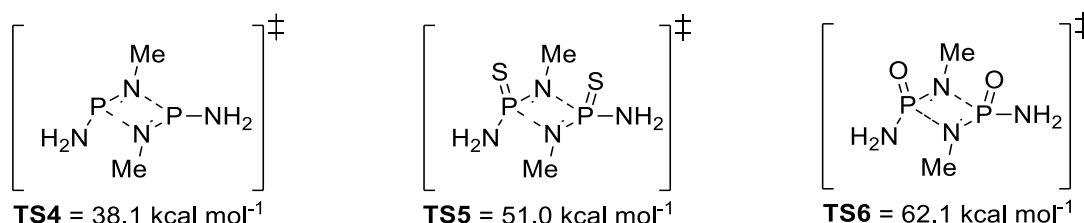
**Abbildung 30:** Unvollständige Oxidation von **118** mit Schwefel nach 24h bei 50 °C (vorne). Vollständige Oxidation mit Schwefel nach drei Stunden bei 111 °C mit Isomerisierung (hinten), (300 Mhz, CDCl<sub>3</sub>, 20 °C).

Die mit elektronenärmerem 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Anilin 2,4-substituierte Vorstufe **118** ergab bei diesen Bedingungen nach 24 Stunden Reaktionszeit bei 50 °C jedoch nur ein viskoses Öl. Zwei Signale im <sup>31</sup>P-NMR bei 84.7 und 46.5 ppm (Abbildung 30) deuten auf ein Produkt **122** mit Phosphor in den Oxidationsstufen +5/+3 in Form eines einzigen Isomer hin.



**Schema 93:** Isomerisierung zu *cis*-**121** und *trans*-**121** bei Oxidation von **122** mit Schwefel. Berechnete Möglichkeiten der Isomerisierung: Pyramidale Inversion (**TS1**); Partielle Bindungsdissoziation (**TS2**); Formale [2+2] Cycloreversion (**TS3**). B2PLYP-D3/def2-TZVPP//BP86-D3/def2-SVP+ZPE.

Das Produkt **122** ist das Ergebnis der unvollständigen Oxidation des  $P_2N_2$ -Rings. Die partielle Oxidation des *cis*- $[R'P(\mu-NiBu)_2]_2$  Systems in Gegenwart eines Überschusses an Oxidationsmittel ist in der Literatur schon beschrieben worden und scheint vor allem bei Systemen mit stark elektronenziehenden  $R'$ -Substituenten aufzutreten.<sup>[190]</sup> Erst bei Erhitzung zum Rückfluss konnte das Produkt **121** erhalten werden, jedoch als Mischung seiner *cis*- und *trans*-Isomere. Die zur Oxidation nötigen höheren Temperaturen ermöglichen offensichtlich eine Isomerisierung des  $P_2N_2$ -Rings. Für die Isomerisierung von **121** kommen verschiedene Mechanismen in Frage. Diese wurden über DFT-Berechnungen an Hand eines vereinfachten Modellsystems untersucht. Theoretisch möglich ist die pyramidale Inversion<sup>[191]</sup> des Phosphors (in der Oxidationsstufe +3), der zugehörige berechnete Übergangszustand weist allerdings eine sehr hohe Barriere auf (**TS1** = 89.2 kcal mol<sup>-1</sup>, Schema 93). Denkbare Alternativen sind ein partieller Bindungsbruch<sup>[147]</sup> des  $P_2N_2$ -Rings mit Rotation um eine Einfachbindung oder eine formale [2+2]-Cycloreversion<sup>[192]</sup> zum Phosphazen und anschließende Rekombination. Die berechneten Barrieren sind tatsächlich für beide geringer; der partielle Bindungsbruch (**TS2** = 61.2 kcal mol<sup>-1</sup>) ist jedoch deutlich ungünstiger als die formale [2+2]-Cycloreversion (**TS3** = 43.5 kcal mol<sup>-1</sup>). Es ist daher wahrscheinlich, dass die beobachtete *cis*-/*trans*-Isomerisation **121** das Ergebnis einer formalen [2+2]-Cycloreversion zum Phosphazen und anschließender Rekombination ist. Im Weiteren wurden die Barrieren für die formale [2+2]-Cycloreversion eines nicht-oxidierten Modellsystems mit Phosphor in der Oxidationsstufe +3, sowie komplett mit Schwefel oder Sauerstoff oxidierten Modellsysteme mit Phosphor in der Oxidationsstufe +5 berechnet (Schema 94). Die DFT-Berechnungen zeigen, dass die Barriere für das nicht-oxidierte Modell (**TS4** = 38.1 kcal mol<sup>-1</sup>) am niedrigsten liegt, während sie für das voll Thio-oxidierte System höher (**TS5** = 51.0 kcal mol<sup>-1</sup>) und für das Sauerstoff-oxidierte System am höchsten (**TS6** = 62.1 kcal mol<sup>-1</sup>) liegt. Dies deckt sich mit experimentellen Beobachtungen: Auch Erhitzen der Sauerstoff-oxidierten Rezeptoren *cis*-**119** sowie *cis*-**120** zum Siedepunkt in DMSO- $D_6$  (ca. 189 °C) ergab keinen Anhaltspunkt für die Bildung der *trans*-Isomere.



**Schema 94:** Berechnete Übergangszustände für die formale [2+2]-Cycloreversion von nicht- (**TS4**), Schwefel- (**TS5**) und Sauerstoff-oxidierten (**TS6**) Modellsystemen. B2PLYP-D3/def2-TZVPP//BP86-D3/def2-SVP+ZPE.

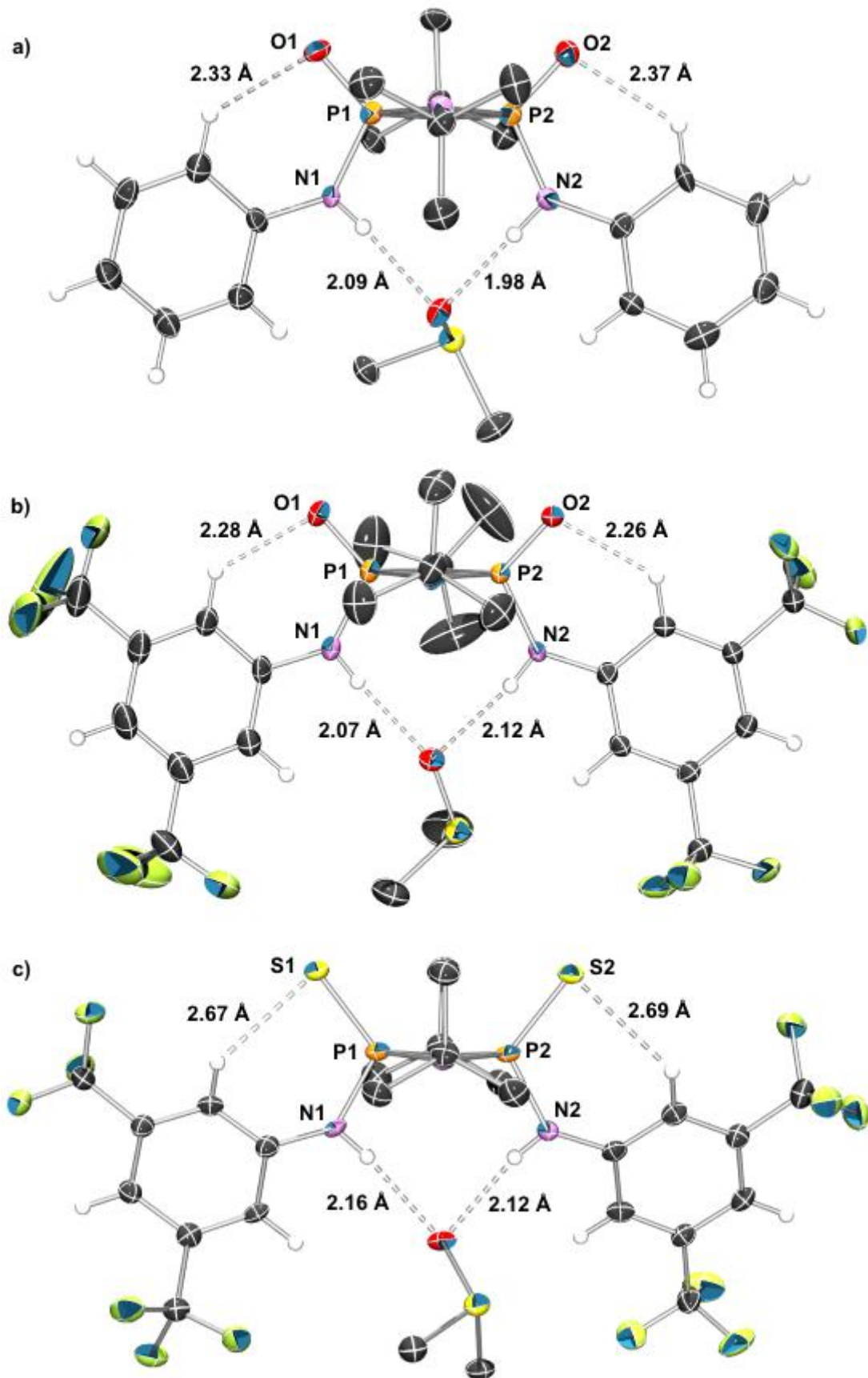
### 2.2.4.3 Kristallstrukturen von DMSO-Cyclodiphosph(V)azan Komplexen

Von den Cyclodiphosph(V)azanen **119** und **120** konnten für die röntgenkristallographische Untersuchung geeignete Kristalle Ihrer DMSO-Komplexe gewonnen werden. Ebenso konnten von dem zu Cyclodiphosph(V)azan **120** analogen Thio-Derivat *cis*-**121** geeignete Kristalle aus DMSO gewonnen werden (Abbildung 31). Es gelang jedoch nicht *cis*-**121** sauber darzustellen, da die Kristallisations-Chargen immer mit *trans*-**121** verunreinigt waren. Ein Vergleich der Kristallstrukturen zeigt, dass *cis*-**121** verlängerte Wasserstoffbrücken (2.16/2.12 Å, Tabelle 11) zum DMSO-Gastmolekül verglichen mit **120** aufweist (2.12/2.07 Å). Dies ist insofern überraschend, als dass Thiophosphoramide prinzipiell eine höhere NH-Acidität aufweisen als Phosphoramide.<sup>[173]</sup> Die Begründung für diese Abweichung liefert die unterschiedliche Geometrie der beiden Cyclodiphosph(V)azane: Der entsprechende N1P1P2- und N2P2P1-Winkel bei *cis*-**121** (118.5°/118.1°) ist größer als bei **120** (116.5/116.2°), dadurch sind Wasserstoffbrücken zum DMSO-Gast bei *cis*-**121** (165.7/162.3°) weniger linear verglichen mit **120** (172.6/165.7°). Anhand der Kristallstrukturen ist weiterhin ersichtlich, dass die Abstände zwischen C<sub>α</sub>-H...S=P(NR<sub>3</sub>) im Komplex von *cis*-**121** mit DMSO deutlich größer sind (2.67/2.69 Å) als zwischen C<sub>α</sub>-H...O=P(NR<sub>3</sub>) in **120** (2.28/2.26 Å). Die größeren Abstände sind die Folge der elongierten P=S Bindungen und der schlechteren Wasserstoffbrücken-Akzeptor-Eigenschaften des Schwefels<sup>[71]</sup> im Vergleich zu Sauerstoff. Wie in nachfolgenden DFT-Berechnungen gezeigt (vgl. 2.2.4.5), stabilisiert die [C<sub>α</sub>-H...X=P(NR<sub>3</sub>)]-Wasserstoffbrücke die *Z,Z*-Konformation des Cyclodiphosph(V)azans, die zur bidentaten Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu einem Substrat benötigt wird. Hieraus kann gefolgert werden, dass die Oxo-Derivate aufgrund der besseren Stabilisierung

**Tabelle 11:** Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel der Wasserstoffbrücken-gebundenen DMSO-Komplexe von **119**, **120** und *cis*-**121** (Abbildung 31).

CP <sup>[a]</sup>	Group	D...A [Å]	H...A [Å]	D-H...A [°]	C <sub>α</sub> -H...X=P [Å]
<b>119</b>	N(1)-H(N1)	2.89(3)	2.08(7)	173.7	2.33(1)
<b>119</b>	N(2)-H(N2)	2.86(7)	1.97(8)	176.4	2.36(6)
<b>119</b> <sup>[b]</sup>	N(1)-H(N1)	2.90(0)	2.10(4)	161.6	2.36(1)
<b>119</b> <sup>[b]</sup>	N(2)-H(N2)	2.89(8)	2.00(8)	164.7	2.44(1)
<b>120</b>	N(1)-H(N1)	2.89(2)	2.07(4)	172.6	2.27(6)
<b>120</b>	N(2)-H(N2)	2.93(0)	2.12(5)	165.7	2.25(6)
<i>cis</i> - <b>121</b>	N(1)-H(N1)	2.96(7)	2.16(0)	165.7	2.66(5)
<i>cis</i> - <b>121</b>	N(2)-H(N2)	2.91(4)	2.12(2)	162.3	2.69(1)

[a] Cyclodiphosph(V)azan gebunden an DMSO. [b] DMSO-Komplex von **119** liegt im Kristall in Form zweier symmetrisch unabhängiger Moleküle vor.

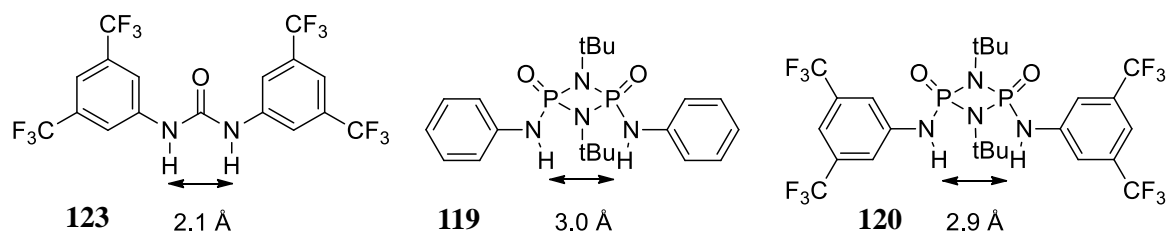


**Abbildung 31:** Kristallstrukturen der DMSO-Komplexe von **119** a), **120** b) und **121** c). Verbindung **119**xDMSO liegt im Kristall in Form zweier symmetrisch unabhängiger Moleküle vor, es ist nur eine Struktur abgebildet.

der *Z,Z*-Konformation für den Einsatz als Wasserstoffbrücken-Donor-Motive bevorzugt sind, solange Löslichkeit in apolaren Lösemitteln nachrangig ist. Die Kristallstruktur von **119** ist mit **120** und *cis*-**121** nicht direkt vergleichbar, da **119** in Form zweier symmetrisch unabhängiger Moleküle kristallisiert und zudem im Kristall mehr DMSO-Moleküle pro Cyclodiphosph(V)azan-Einheit gebunden sind. So weist der DMSO-Komplex von Cyclodiphosph(V)azan **119** ohne CF<sub>3</sub>-Gruppen verglichen mit **120** und *cis*-**121** im Kristall die kürzesten Wasserstoffbrücken zu DMSO auf (2.33/2.36 Å bzw. 2.36/2.44 Å, Tabelle 11). Jedoch sind die [C $\alpha$ -H $\cdots$ O=P(NR<sub>3</sub>)]-Wasserstoffbrücken länger als im Komplex von **120**, wie zu erwarten durch den induktiven elektronenziehenden Effekt der CF<sub>3</sub>-Gruppen mit entsprechender größerer C $\alpha$ -H-Acidität bei **120**.

#### 2.2.4.4 Anionenerkennung durch Cyclodiphosph(V)azane

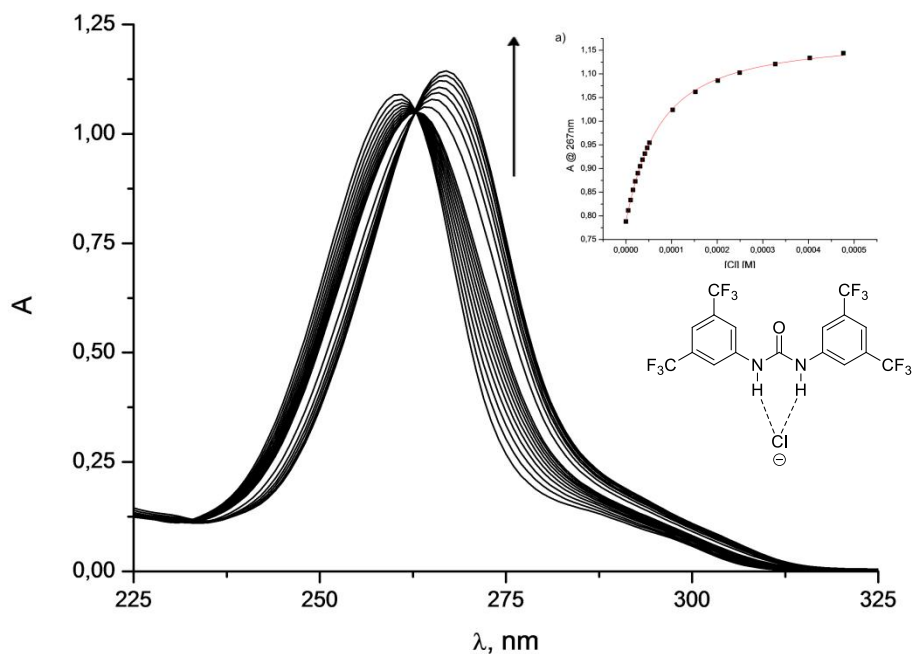
Um die Bindungsstärke der Cyclodiphosph(V)azan Struktur motive **119** und **120** unter den gegebenen experimentellen Bedingungen einordnen zu können, wurde zusätzlich das Harnstoff-Derivat **123** (Schema 95) synthetisiert. Harnstoffe sind exzellente Anionen-Rezeptoren (vgl. 1.6) und **123**, als Oxo-Analogon zu „Schreiners catalyst“, bildete hiermit das Referenzsystem für die Rezeptoreigenschaften von **119** und **120**.



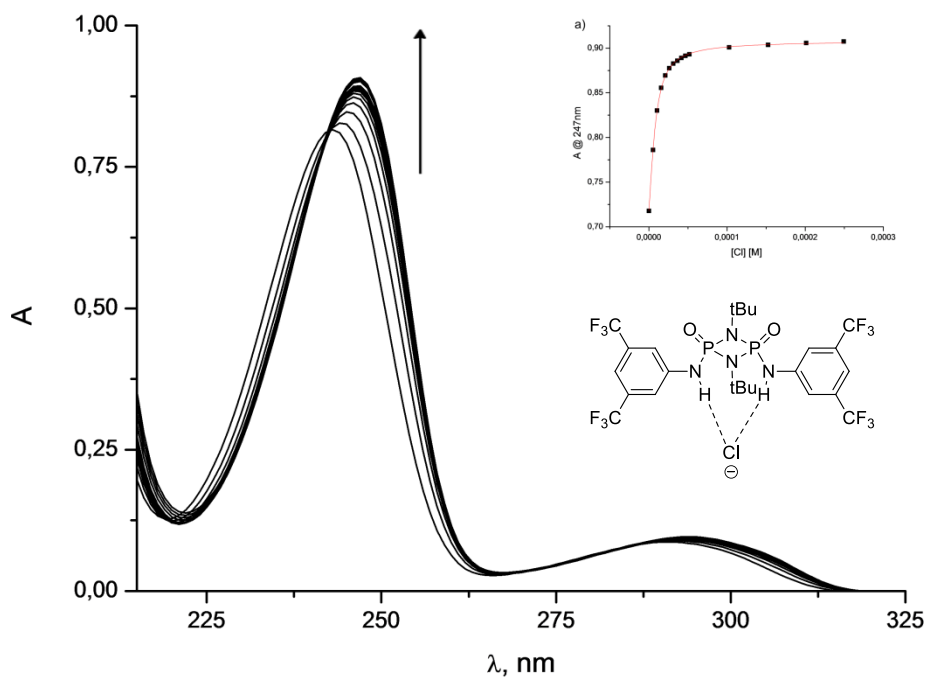
**Schema 95:** Eingesetzte Harnstoff-/Cyclodiphosph(V)azan-Rezeptoren **123**, **119** und **120** mit berechneten H-Abständen, TPSS-D3/def2-TZVP+COSMO.

Zur Ermittlung der Rezeptoreigenschaften wurden Lösemittel-Studien in Acetonitril unter Verwendung von UV/VIS-Titrations-Techniken mit den Rezeptoren **119**, **120**, **123** und Chlorid/Acetat in Form Ihrer Tetrabutylammonium-Salze (TBA) durchgeführt. Hierbei konnte für alle Rezeptoren die ausschließliche Bildung von 1:1-Komplexen beobachtet werden. Dies lässt sich aus dem Auftreten von jeweils einem isosbestischen Punkt während der UV-Titration (z. B. bei 247 nm für Rezeptor **120** mit Chlorid, Abbildung 33) schließen. Das verwendete Fitting-Modell<sup>[193]</sup> berücksichtigt hierbei mögliche 1:2-Stöchiometrien, welche aber für keine Messung gefunden wurden.





**Abbildung 32:** Serie von Spektren der Titration einer  $1.025 \times 10^{-4}$  M Lösung von **123** mit einer Standard-Lösung von  $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{Cl}$  in MeCN, a) Absorption bei 267 nm gegen Chloridionen-Konzentration.



**Abbildung 33:** Serie von Spektren der Titration einer  $1.094 \times 10^{-4}$  M Lösung von **120** mit einer Standard-Lösung von  $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{Cl}$  in MeCN, a) Absorption bei 247 nm gegen Chloridionen-Konzentration.

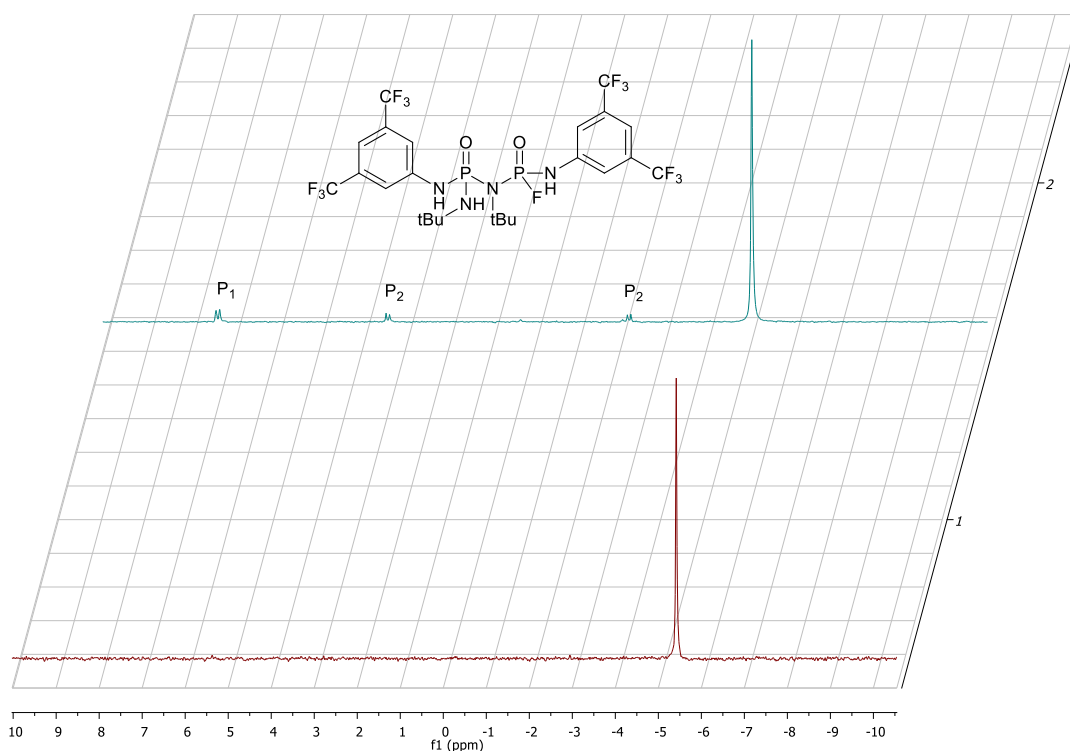
Zunächst wurde die Wechselwirkung der Rezeptor-Motive mit Chlorid-Ionen untersucht. Exemplarisch sind die um Verdünnungseffekte korrigierten Verläufe der Titration einer 1.025 mM Lösung des Referenz-Rezeptors **123** (Abbildung 32) sowie einer 1.094 mM Lösung des Cyclodiphosph(V)azans **120** (Abbildung 33) mit einer Standard-Lösung von [Bu<sub>4</sub>N]Cl in MeCN abgebildet. Bei allen Systemen kommt es zu einer bathochromen Verschiebung mit zunehmender Komplexierung, gekoppelt mit einer Erhöhung der Absorption. Prinzipiell sollte die Komplexierung von Chlorid-Ionen mit Cyclodiphosph(V)azanen geometrisch günstiger als mit Harnstoffen sein. Die deutlich schnellere Absättigung der Absorptionskurve mit Cyclodiphosph(V)azans **120** gegenüber Harnstoff **123** zeigt, dass die Bindung im Gleichgewicht tatsächlich stärker ist. Ein Vergleich der Gleichgewichtskonstanten ergibt, dass diese für Cyclodiphosph(V)azans **120** ( $\log K = 5.43$ , Tabelle 12) über eine Potenz größer ist als für Harnstoff **123** ( $\log K = 4.25$ ). Demgegenüber ist die Bindung durch Cyclodiphosph(V)azan **119** ohne CF<sub>3</sub>-Gruppen deutlich schwächer ( $\log K = 3.95$ ). Dies belegt zum einen die sehr guten Eigenschaften von entsprechend substituierten Cyclodiphosph(V)azanen zur Anionen-Bindung und zum anderen die große Wichtigkeit elektronenziehender CF<sub>3</sub>-Gruppen an den Phenylresten in *meta*-Position. Auch die ergänzend durchgeführte Untersuchung der Bindung zu Acetationen zeigt eine vergleichbare Abfolge; allerdings können zu Acetat zwei parallele Wasserstoffbrücken von NH zu zwei Sauerstoff-Atomen ausgebildet werden, eine Anordnung die für Harnstoff geometrisch günstiger ist als für pinzettenartige Cyclodiphosph(V)azane. Entsprechend ist die Bindung zu [Bu<sub>4</sub>N]AcO durch Harnstoff **123** in diesem Fall am stärksten ( $\log K = 6.91$ ), jedoch ist die Bindung durch Cyclodiphosph(V)azan **120** nur wenig schwächer ( $\log K = 6.72$ ). Auffällig ist demgegenüber der sehr starke Abfall der Bindung durch Cyclodiphosph(V)azan **119** ohne CF<sub>3</sub>-Gruppen, welches im Gleichgewicht über zwei Potenzen schwächer an Acetat bindet als das verwandte **120**. Insgesamt binden alle Rezeptoren stärker an Acetat als an Chlorid, was mit der höheren Basizität des Acetats erklärt werden kann, allerdings sind die Auswirkungen der CF<sub>3</sub>-Substitution in der Wechselwirkung mit Acetat deutlich größer als mit Chlorid.

**Tabelle 12:** Gleichgewichtskonstanten ( $K_a/M^{-1}$ ) mit Standardabweichung (%) gemessen für Harnstoff **123** und die Cyclodiphosph(V)azane **119** (ohne CF<sub>3</sub>-Gruppen) und **120** (mit CF<sub>3</sub>-Gruppen).

Anion	<b>123</b>	<b>119</b>	<b>120</b>
	17900 (2%)	8860 (2%)	267700 (4%)
Cl <sup>-</sup> [a]	log = 4.25	log = 3.95	log = 5.43
	8090000 (8%)	30800 (3%)	5230000 (14%)
AcO <sup>-</sup> [a]	log = 6.91	log = 4.49	log = 6.72

[a] Gleichgewichtskonstanten bestimmt über UV/VIS-Titration in MeCN.

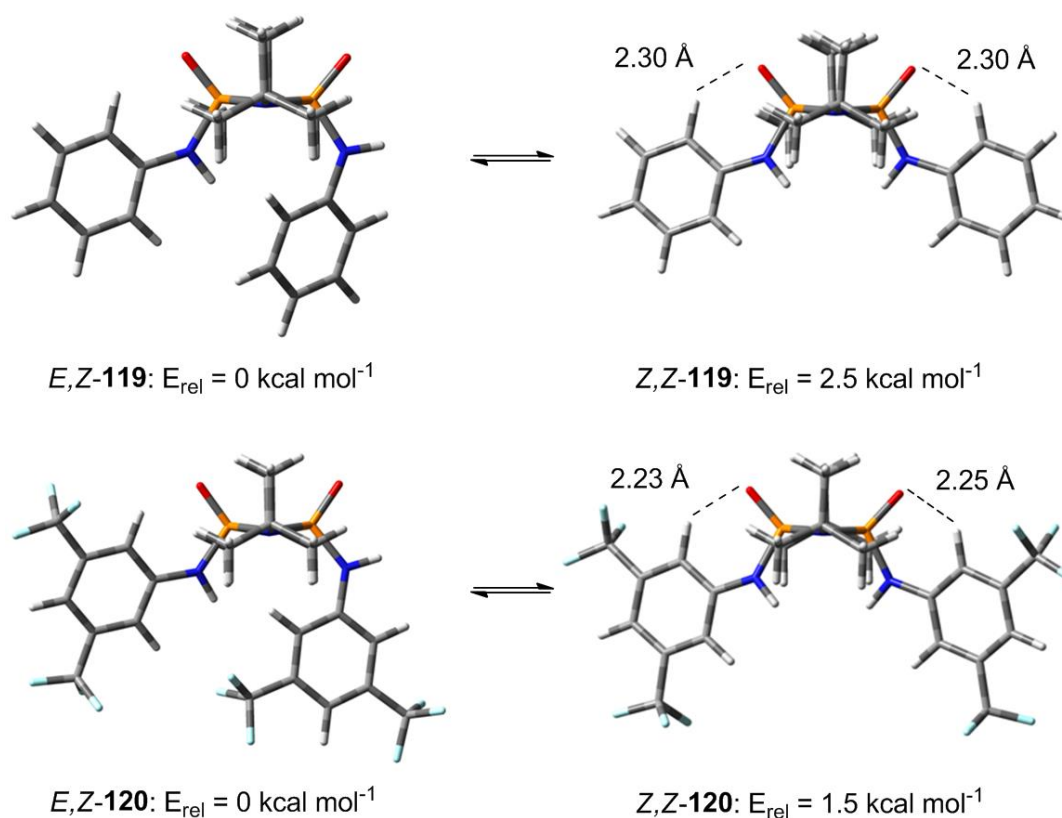
Ergänzend zur Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten mit Chlorid- und Acetat-Ionen sollte die Bindung an Fluorid-Ionen untersucht werden. Die Titrationsversuche mit Cyclodiphosph(V)azan-Rezeptor **120** ergaben jedoch Absorptionsspektren ohne eindeutigen isobestischen Punkt. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Zersetzung des Rezeptors. Um dies zu untersuchen wurde eine NMR-Titration von **120** mit  $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{F}$  in  $\text{MeCN-D}_3$  durchgeführt. Bei Zugabe von fünf Äquivalenten  $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{F}$  konnte nach 30 Minuten die Bildung von drei zusätzlichen Dubletts im  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR beobachtet werden (Abbildung 34). Mit zusätzlichen  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$ -NMR-Messungen konnte gezeigt werden, dass die Signale **P2** Dubletts von Dubletts resultierend aus der Kopplung mit  $^{31}\text{P}$  und  $^{19}\text{F}$  ( $^1J_{\text{PF}} = 908.8 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{PP}} = 13.5 \text{ Hz}$ ) darstellen. Es ist somit wahrscheinlich, dass die beobachtete Aufspaltung im NMR das Resultat einer nukleophilen Öffnung des  $\text{P}_2\text{N}_2$ -Rings von **120** durch Fluorid-Ionen ist. Cyclodiphosph(V)azane sind also weniger geeignete Strukturmodelle als Anionen-Rezeptoren oder Katalysatoren mit „nackten“ Fluorid-Ionen. Größe und Art des Nukleophils scheinen hierbei jedoch entscheidend zu sein, da eine vergleichbare Zersetzung in Verbindung mit dem basischeren Acetat-Ion nicht beobachtet wurde. Der Grund hierfür ist vermutlich die starke sterische Abschirmung des Phosphorzentrums durch die *tert*Butylgruppen und die thermodynamische Triebkraft durch die starke P-F-Bindung ( $\Delta H_{\text{f}298} \text{ ca. } 118 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).<sup>[194]</sup>



**Abbildung 34:**  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR von Rezeptor **120** in  $\text{MeCN-D}_3$  vor (unten) und 30 Minuten nach Zugabe von fünf Äquivalenten  $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{F}$  bei  $20^\circ\text{C}$  zeigt nukleophile Ringöffnung (oben, Signale P1, P2).

### 2.2.4.5 DFT-Berechnungen der Anionen-Erkennung durch Cyclodiphosph(V)azane

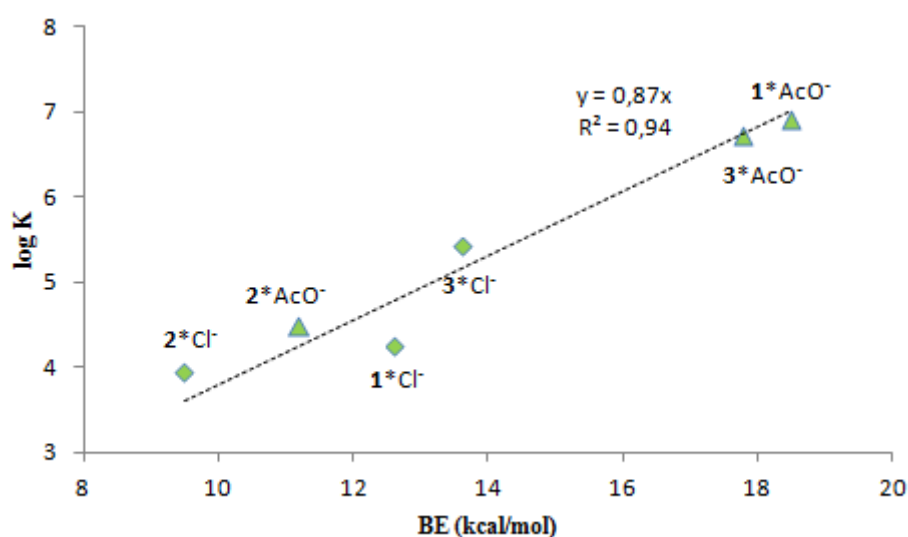
Um die Ursachen des experimentell ermittelten unterschiedlichen Bindungsverhaltens insbesondere des CF<sub>3</sub>-substituierten Cyclodiphosph(V)azans **120** und des unsubstituierten Cyclodiphosph(V)azans **119** zu ermitteln, wurden die Anionen-Komplexe der Rezeptoren mittels Dichtefunktionaltheorie berechnet. Hierzu mussten zunächst die niedrigst liegenden unkomplexierten Konformationen ermittelt werden. In der Kristallstruktur wird von unkomplexierten Cyclodiphosphazanen eine *E,Z*-Konformation bevorzugt,<sup>[195]</sup> wie auch anhand der synthetisierten chiralen Cyclodiphosph(V)azane gezeigt (vgl. 2.2.2.4). <sup>31</sup>P-NMR Untersuchungen durch Keat *et al.* weisen zudem auf eine Bevorzugung der *E,Z*-Konformation für *cis*-2,4-Diaminocyclodiphosph(III)azane trotz größerer sterischer Hinderung hin.<sup>[196]</sup> Die DFT-Berechnungen zeigen tatsächlich eine Bevorzugung der *E,Z*-Konformation für beide Cyclodiphosph(V)azane **119** und **120** (Abbildung 35), während das ebenfalls berechnete Harnstoff-Derivat **123** die *Z,Z*-Konformation bevorzugt. Die Präferenz der *E,Z*-Konformation wird für die Cyclodiphosph(V)azane durch die Art der Aryl-Substituenten beeinflusst: Für Cyclodiphosph(V)azan **119** (Ar = Ph) ist die *E,Z*-Konformation (2.5 kcal mol<sup>-1</sup>) stärker bevorzugt als für Cyclodiphosph(V)azan **120** (Ar = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Ph, 1.5 kcal mol<sup>-1</sup>).



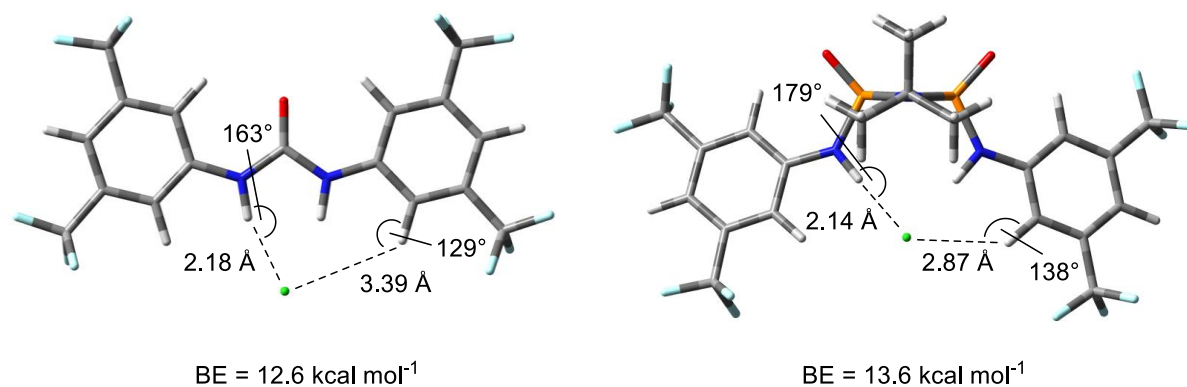
**Abbildung 35:** Berechnung der *E,Z*- und *Z,Z*-Konformere der Cyclodiphosph(V)azane **119** und **120**. TPSS-D3/def2-TZVP+COSMO+ZPE.

Sterische Repulsion scheint hierbei nicht der Grund zu sein, sondern die Bildung von intramolekularen Wasserstoffbrücken durch *ortho*-C<sub>α</sub>-H zu O=P(NR<sub>3</sub>). Diese Bindungen sind, wie auch in der Kristallstruktur, im DFT-Modell für Cyclodiphosph(V)azan **120** kürzer (2.23/2.25 Å, Abbildung 35) als für **119** (2.30/2.30 Å), was relativ zu einer Stabilisierung der *Z,Z*-Konformation für Cyclodiphosph(V)azan **120** führt. Tatsächlich sind die [C<sub>α</sub>-H...O=P(NR<sub>3</sub>)]-Abstände für ein vergleichsweise berechnetes Derivat mit (Ar = 3,5-Me-Ph) größer (2.31/2.31 Å) und die Bevorzugung der *E,Z*-Konformation entsprechend stärker (4.3 kcal mol<sup>-1</sup>). Dies zeigt, dass die elektronischen und nicht die sterischen Eigenschaften durch *meta*-Substitution am Aryl-Substituenten ausschlaggebend für die Stabilisierung der *Z,Z*-Konformation sind. Dies ist einem durch Schreiner *et al.* beschriebenen Effekt der Reduzierung konformationeller Flexibilität des (Thio)Harnstoffs **123** durch CF<sub>3</sub>-Substitution vergleichbar.<sup>[69b]</sup>

Im nächsten Schritt wurden die Komplexe der Rezeptoren **119**, **120**, **123** mit Chlorid- und Acetat-Ionen berechnet. Hieraus wurde die Bindungs-Enthalpie (BE, Tabelle 13) als Differenz der Energie des Komplexes und der Energie der freien Rezeptoren und Anionen berechnet. Obwohl die Komplexe ohne das TBA-Gegenion berechnet wurden, ergibt die logarithmische Auftragung der experimentell ermittelten Gleichgewichtskonstanten (Kapitel 2.2.4.4) gegen die berechneten Bindungs-Enthalpien eine Gerade mit einem hohen Bestimmtheitsmaß ( $R^2 = 0.94$ , Abbildung 36). Die berechneten Bindungsgeometrien geben somit Aufschluss über das unterschiedliche Bindungsverhalten der Rezeptoren. Die deutlich bessere Bindung von Chlorid-Ionen durch Cyclodiphosph(V)azan-Rezeptor **120** verglichen mit



**Abbildung 36:** Auftragung der experimentell bestimmten Gleichgewichtskonstanten (log K) gegen die berechneten Bindungsenthalpien (BE) zeigt gute Übereinstimmung von berechnetem Modell und Experiment.



**Abbildung 37:** Berechnete Geometrien der Chloridionen-Komplexe von Harnstoff **123** und Cyclodiphosph(V)azan **120**. TPSS-D3/def2-TZVP+COSMO+ZPE.

Harnstoff **123** kann vor allem durch zwei Faktoren (Tabelle 13, Abbildung 37) erklärt werden:

- Günstigere Geometrie der Wasserstoffbrücken. Der durchschnittliche Winkel von  $178.9^\circ$  bei **120** ergibt eine hohe Direktionalität der Wasserstoffbrücken und ist dem Optimum<sup>[179]</sup> von  $180^\circ$  deutlich näher als Harnstoff **123** mit durchschnittlich  $162.7^\circ$ .
- Unterschiede in den Abständen zwischen dem Chlorid-Ion und  $C_\alpha$ -H-Protonen. Diese Wasserstoffbrücken sind durchschnittlich deutlich kürzer ( $2.85 \text{ \AA}$ ) für Cyclodiphosph(V)azan-Rezeptor **120** als für Harnstoff **123** ( $3.39 \text{ \AA}$ ) und tragen damit signifikant zur Komplexierung des Chlorid-Ions bei.

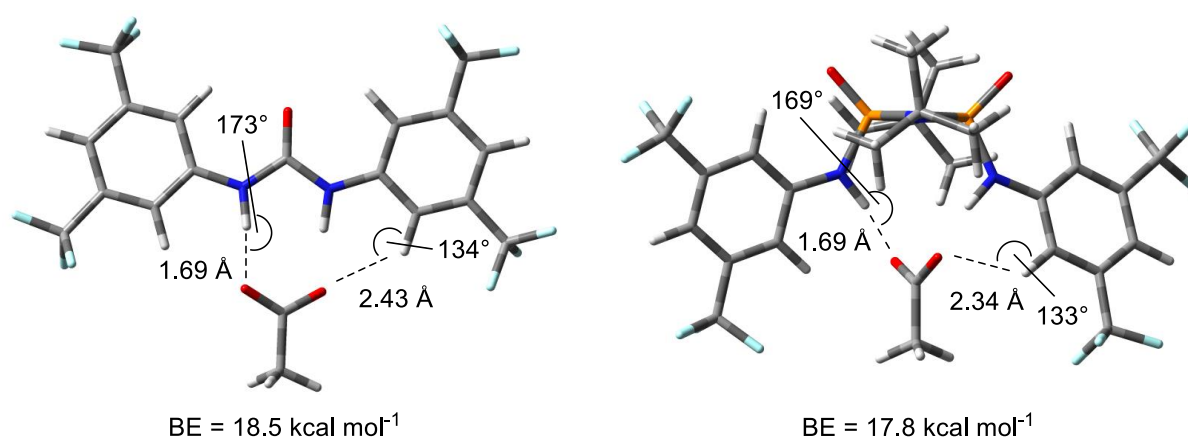
Diese beiden Faktoren machen Cyclodiphosph(V)azane geometrisch vergleichbar zu Squaramiden. Wasserstoffbrückenwechselwirkungen zwischen  $C_\alpha$ -H und Anionen sind bekannt für Squaramide, die besseren Bindungseigenschaften eines Squaramid-Derivats im Vergleich zu einem identisch substituierten Harnstoff-Derivat wurden von Amendola *et al.* mit der günstigeren Bindungsgeometrie und nicht mit der NH-Acidität begründet.<sup>[135f]</sup>

**Tabelle 13:** Berechnete Bindungsenthalpien (BE), durchschnittliche Wasserstoffbrücken-Längen und Winkel ( $H \cdots A$ ) sowie durchschnittliche  $C_\alpha$ -H $\cdots$ X Abstände der berechneten Komplexe.

Komplex	BE [kcal mol <sup>-1</sup> ]	H $\cdots$ A <sup>[b]</sup> [Å]	N-H $\cdots$ A [°]	$C_\alpha$ -H $\cdots$ X [Å] <sup>[c]</sup>
<b>123</b> ...Cl <sup>-</sup>	12.6	2.18	162.7	3.39
<b>119</b> ...Cl <sup>-</sup>	9.5	2.19	177.1	2.96
<b>120</b> ...Cl <sup>-</sup>	13.6	2.15	178.9	2.88
<b>123</b> ...AcO <sup>-</sup>	18.5	1.69	173.1	2.43
<b>119</b> ...AcO <sup>-</sup>	12.3	1.72	173.0	2.50
<b>120</b> ...AcO <sup>-</sup>	17.8	1.69	168.9	2.34

[a] Berechnungen mit TPSS-D3/def2-TZVP+ZPE mit COSMO ( $\epsilon = 37.5$ ). [b] A = Akzeptor. [c] X = Cl<sup>-</sup> oder AcO<sup>-</sup>.

Eine NBO-Analyse der Rezeptoren **119**, **120** und **123** ergibt eine partielle Ladung der NH-Protonen von (+0.43) für Cyclodiphosph(V)azan **120** und jeweils (+0.42) für Cyclodiphosph(V)azan **119** und Harnstoff **123**. Die nur geringen Unterschiede in der Polarität der NH-Protonen sind ein weiterer Beleg für die Wichtigkeit der  $C_{\alpha}$ -H-Protonen bei der Komplexierung der Anionen durch Cyclodiphosph(V)azane. Dies zeigt auch die schlechtere Bindung von Chlorid-Ionen durch Cyclodiphosph(V)azan **119** ohne  $CF_3$ -Gruppen: Obwohl auch hier  $C_{\alpha}$ -H $\cdots$ Cl $^{-}$  Wechselwirkungen auftreten, sind die berechneten Abstände deutlich größer als bei  $CF_3$ -substituiertem **120** (2.96 Å, Tabelle 13) und damit der Beitrag zur Anionen-Komplexierung geringer. Schreiner *et al.* konnten einen starken Einfluss von  $CF_3$ -Gruppen auf den Beitrag von  $C_{\alpha}$ -H-Protonen zur Komplexierung von neutralen lewisbasischen Substraten durch Thioharnstoff mit Arylsubstitution zeigen (Ar = Ph oder Ar = 3,5-( $CF_3$ ) $_2$ -Ph).<sup>[69c]</sup> Es ist wahrscheinlich, dass ein vergleichbarer Effekt für Cyclodiphosph(V)azane noch stärker ausgeprägt ist, da deren Geometrie kürzere  $C_{\alpha}$ -H $\cdots$ Substrat-Abstände bedingt. Auch die experimentell beobachteten Gleichgewichtskonstanten für die Acetationen-Bindung können durch das berechnete Modell gut erklärt werden: Die Bindungsdirektionalität ist deutlich besser für Harnstoff **123** (173.1°) als für Cyclodiphosph(V)azan **120** (168.9°), da hier zwei annähernd parallele Bindungen ausgebildet werden können. Dabei sind die  $C_{\alpha}$ -H Abstände nahezu gleich groß (2.43/2.34 Å, Abbildung 38). Dies erklärt die leicht bessere Bindung von Acetat durch Harnstoff **123** verglichen mit Cyclodiphosph(V)azan **120**. Die gegenüber **120** stark abfallende Bindungsstärke von **119** ohne  $CF_3$ -Gruppen spiegelt sich in den größeren  $C_{\alpha}$ -H $\cdots$ Acetat und NH $\cdots$ Acetat Abständen (2.50 bzw. 1.72 Å). Durch die kürzeren  $C_{\alpha}$ -H-Acetat Bindungslängen ist der Einfluss der elektronenziehenden  $CF_3$ -Gruppen hier relativ nochmals stärker als mit Chlorid-Anion.



**Abbildung 38:** Berechnete Geometrien der Acetationen-Komplexe von Harnstoff **123** und Cyclodiphosph(V)azan **120**. TPSS-D3/def2-TZVP+COSMO+ZPE.



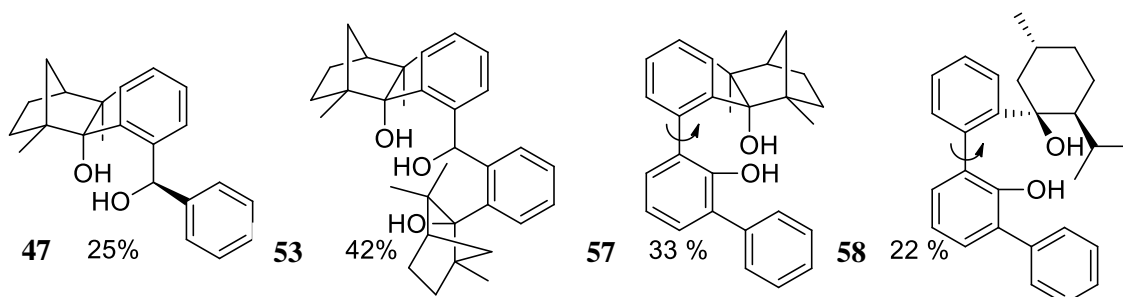


### 3 Zusammenfassung

Schwerpunkt der Dissertation war die Entwicklung neuartiger Wasserstoff-Brücken (WB) Struktur motive auf Basis von Phosphoramiden. Ein besonderer Fokus lag auf dem erstmaligen Einsatz von (chiralen) Cyclodiphosph(V)azanen in der asymmetrischen Organokatalyse und als Anionenrezeptoren. Diese wurden im Hinblick auf Ihre Eignung als komplementäre Struktur motive zu den auf diesen Gebieten dominanten (Thio)Harnstoff- und Squaramid-Struktur motiven untersucht. Generell konnte sowohl experimentell als auch theoretisch die sehr gute Eignung von Cyclodiphosph(V)azanen als leicht modifizierbare, sterisch anspruchsvolle und rigide bidentate WB-Struktur motive belegt werden.

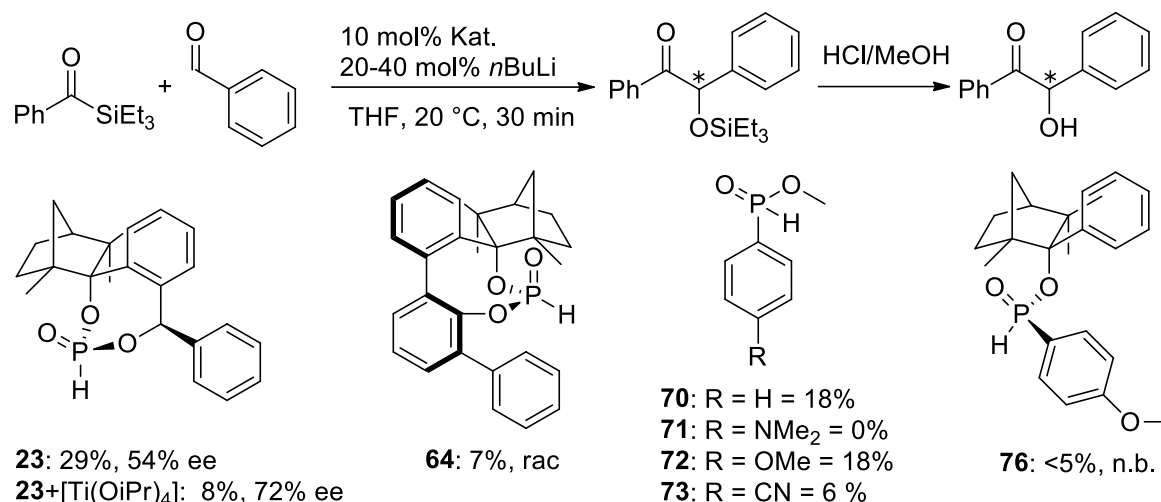
Der inhaltlich kleinere Teil der Dissertation beinhaltet die Weiter- und Neuentwicklung während der Diplomarbeit erarbeiteter Konzepte auf dem Gebiet der Reaktivitäts-Umpolung.

#### 3.1 Umpolung



**Schema 96:** Ausbeuten der verbesserten Synthesen für Diol **47** und Triol **53** (mit LiBr als Additiv) und der neu entwickelten Synthese für die Diole **57**, **58** basierend auf (+)-Fenchon / (-)-Menthon mit flexibler Biaryl-Achse.

Eine während der Diplomarbeit entwickelte Syntheseroute ermöglichte erstmals quantitativen Zugang zu dem (-)-Fenchon-basierten Diol **47**, erbrachte jedoch nur geringe Ausbeuten an schwer trennbaren Diastereomeren. Im Ausgangssubstrat (-)-Fenchon enthaltene enantiomere Verunreinigungen reicherten sich bei diesem Syntheseprotokoll zudem im Produkt **47** an (19% ee) welches deshalb verlustbehaftet umkristallisiert werden musste. Da **47** in Form des Phosphonats bis heute den in Hinsicht auf die Enantioselektivität effizientesten (-)-Fenchon-basierten Präkatalysator in der Umpolungskatalyse mit Acylsilanen darstellt, wurde ein verbessertes *ortho*-Lithiierungsprotokoll mit LiBr als Additiv entwickelt welches auch zur Synthese des ersten Fenchon-basierten Triols **53** genutzt werden kann (Schema 96).

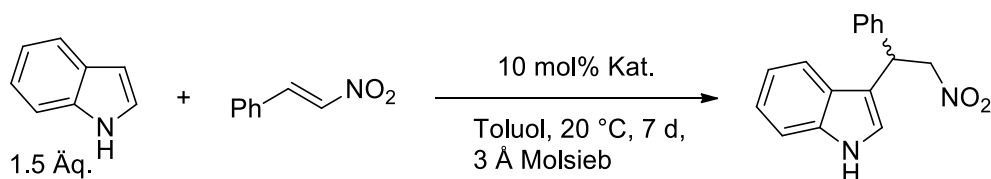


**Schema 97:** Ergebnisse der Kreuzbenzoin-Reaktion zwischen Acylsilan und Benzaldehyd mit den Phosponaten **23**, **64**, den racemischen Modell-Phosponaten **70-73** und dem chiralen Phosponat **76** als Präkatalysatoren.

Ergänzend wurde eine Syntheseroute für neuartige Diole mit flexibler Biaryl-Achse auf (+)-Fenchon- bzw. (-)-Menthon-Basis ausgehend von 2,6-Diphenylphenol entwickelt (**57**, **58**). Diol **57** konnte weiter zum Phosponat **64** umgesetzt werden und wurde in der Umpolungskatalyse von Acylsilan mit Benzaldehyd als Präkatalysator getestet, es konnte jedoch keine chirale Induktion erzielt werden (Schema 97). Demgegenüber konnte der enantiomere Überschuss dieser Reaktion mit dem von Diol **47** abgeleiteten Phosponat **23** durch Zusatz von  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  von 54% auf 72% ee gesteigert werden, allerdings ließ sich dieses Konzept nicht auf andere getestete (Phosponat)Präkatalysatoren übertragen.

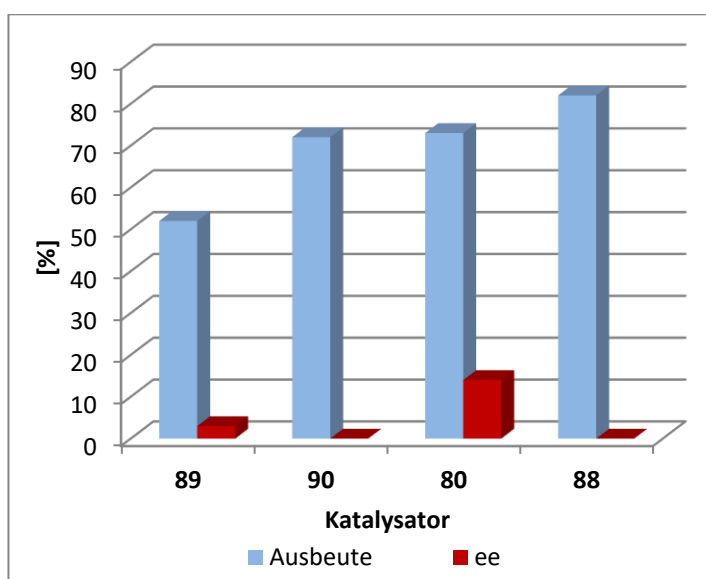
Als alternatives Konzept zu Phosponaten in der Umpolungskatalyse wurden Phosponate als Präkatalysatoren getestet. Bei den synthetisierten racemischen Modellphosponaten zeigte sich eine den Phosponaten vergleichbare Abhängigkeit der Kopplungskonstante  $^1J_{\text{P-H}}$  von den elektronischen Eigenschaften der Substituenten. Der erstmalige Einsatz von Phosponaten in der Umpolungskatalyse brachte nur geringe Ausbeuten (0-18%) mit racemischen Modellsystemen (**70-73**), Systeme mit chiraalem Terpenol-Rückgrat wie Phosponat **76** erwiesen sich als ungeeignet für die Umpolungskatalyse.

### 3.2 Chirale Phosphordiamide in der 1,4-Addition von Indol an $\beta$ -Nitrostyren

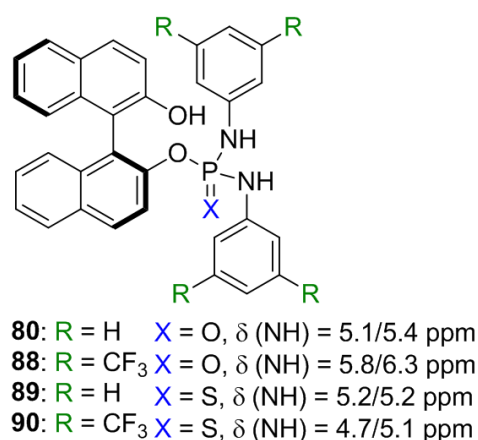


**Schema 98:** Enantioselektive Addition von Indol an  $\beta$ -Nitrostyren katalysiert durch chirale Phosphordiamide mit chiraalem (*S*)-BINOL-Rückgrat.

Für die Titelreaktion wurden vier neuartige Phosphordiamidkatalysatoren mit (*S*)-(-)-BINOL als chiraalem Rückgrat entwickelt (Schema 99). Es wurden sowohl das zentrale Phosphormotiv (P=O zu P=S) als auch die Substitution der Aryl-Reste (Ar = Ph, 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Ph) am Stickstoff variiert. Änderungen der Substitution führen zu deutlichen Unterschieden in der chemischen Verschiebung der NH-Protonen. Hierbei sind die Phosphordiamide stärker Tieffeldverschoben als die analogen Thiophosphoramide, ebenso führt Substitution durch CF<sub>3</sub>-Gruppen am Aryl-Rest zu einer Entschirmung. Unter optimierten Reaktions-Bedingungen konnten gute bis sehr gute Ausbeuten (bis 82%) in der Katalyse erzielt werden (Abbildung 39). Die Effektivität der Katalysatoren folgt dabei klar der NH-Verschiebung im <sup>1</sup>H-NMR: Katalysator **89** ( $\delta = 4.7/5.1$ ) erbringt mit 52% die geringsten, Katalysator **88** ( $\delta = 5.8/6.3$ ) mit 82% die höchsten isolierten Ausbeuten. Damit ist eine höhere Acidität kritisch für die Aktivität dieses Strukturmotivs in der Titelreaktion. Die chirale Induktion betrug unter den



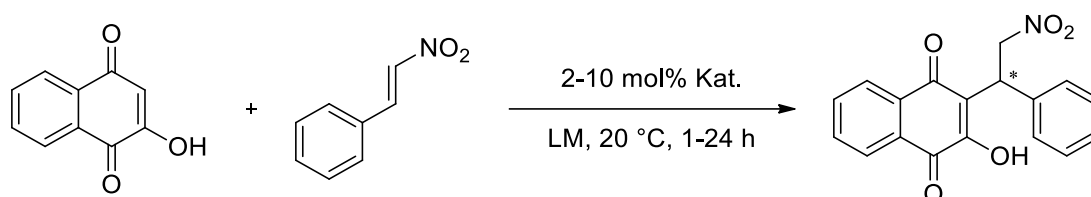
**Abbildung 39:** Erzielte Ausbeuten und Enantioselektivitäten in der Addition von Indol an  $\beta$ -Nitrostyren, die Ausbeute korreliert mit  $\delta$ (NH).



**Schema 99:** Synthetisierte Katalysatoren **80,88,89** und **90** mit  $\delta$ (NH) (300 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>).

gewählten Bedingungen mit **80** 14% ee, CF<sub>3</sub>-substituierte Katalysatoren (**88,90**) erzielen keine chirale Induktion. Zusammenfassend weisen chirale Phosphordiamide auf BINOL-Basis eine gute katalytische Aktivität bei jedoch geringer Selektivität auf. Ähnlich Phosphorsäure-Derivaten des BINOLs (vgl. 1.5.1.4) könnte 3,3'-Substitution am BINOL-Rückgrat verbesserte Selektivitäten bewirken.

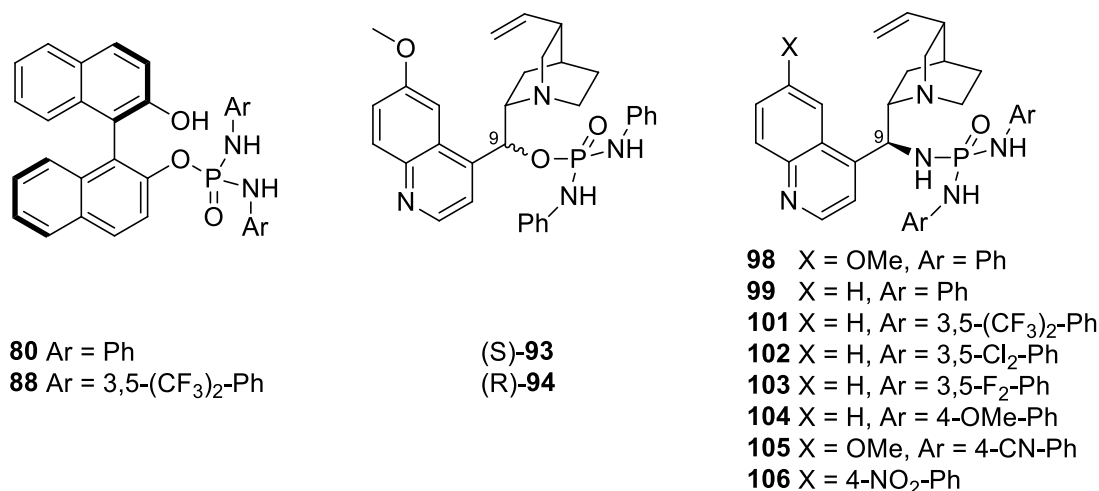
### 3.3 Chirale Phosphoramide und Cyclodiphosph(V)azane in der 1,4-Addition von 2-Hydroxy-Naphthochinon an $\beta$ -Nitrostyren



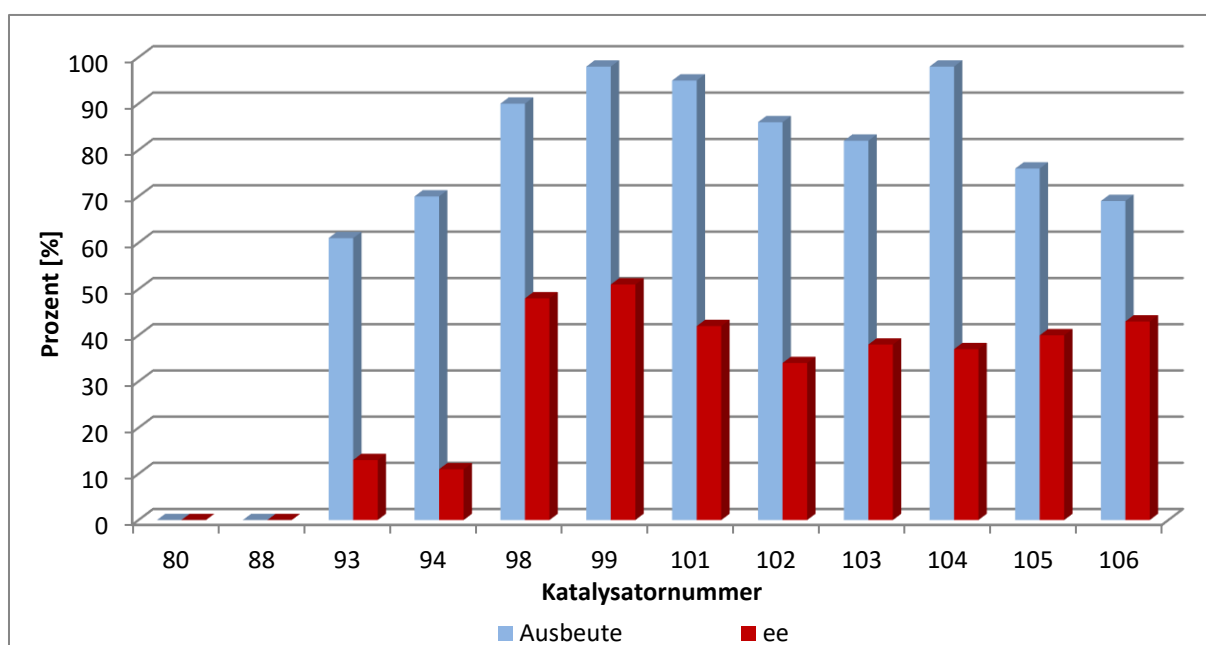
**Schema 100:** Enantioselektive Addition von 2-Hydroxy-Naphthochinon an  $\beta$ -Nitrostyren katalysiert durch chirale Phosphoramide und Cyclodiphosphazane.

Eine neue Wasserstoffbrücken-Katalysatorklasse, zehn Phosphoramide auf Cinchona-Alkaloid-Basis sowie vier Cyclodiphosph(V)azane auf Basis von (*R,R*)-DACH wurden entworfen und synthetisiert (Schema 101). Diese Katalysatoren wurden in der Michael-Addition von 2-Hydroxy-Naphthochinon an  $\beta$ -Nitrostyren getestet mit isolierten Ausbeuten von bis zu 98% und enantiomeren Überschüssen bis zu 75%.

Anhand der ebenfalls getesteten (*S*)-BINOL-basierten Phosphordiamide **80** und **88** konnte gezeigt werden, dass eine basische Katalysator-Funktionalität für diese Reaktion essentiell ist, da mit diesen Katalysatoren keine Reaktion stattfand (Abbildung 40). Die auf Chinin bzw. 9-*epi*-Chinin basierenden Phosphordiamide **93** und **94** erzielten hingegen moderate Ausbeuten bei geringer Selektivität (61%, 13% ee bzw. 70%, 11% ee). Die Einführung einer weiteren NH-Funktionalität bei den auf 9-*epi*-Amino-Chinin/Cinchonidin basierenden Phosphortriamiden **98** und **99** führt demgegenüber zu einer starken Verbesserung der katalytischen Aktivität mit isolierten Ausbeuten von bis zu 98% und enantiomeren Überschüssen bis zu 51% bei nur 2% Katalysatorbeladung. Austausch der Phenyl-Gruppen an diesen Katalysatoren durch stark elektronenziehende Substituenten bei **105** und **106** (Ar = 4-CN-Ph, Ar = 4-NO<sub>2</sub>-Ph) ergab aufgrund schlechter Löslichkeit der Katalysatoren verringerte isolierte Ausbeuten enantiomere Überschüsse (76%, 40% ee bzw. 69%, 43% ee).

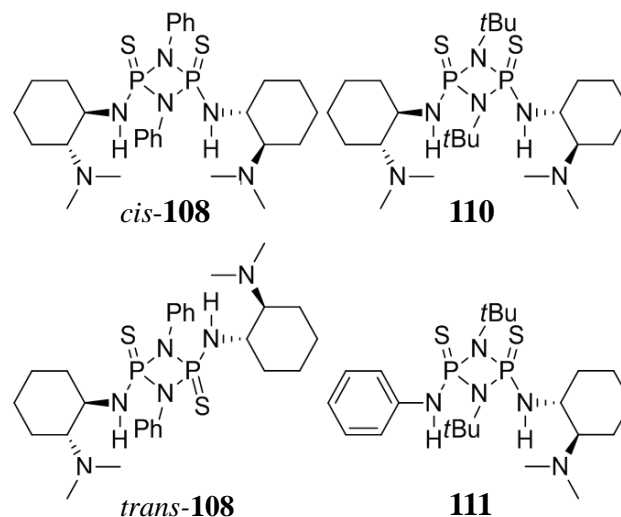
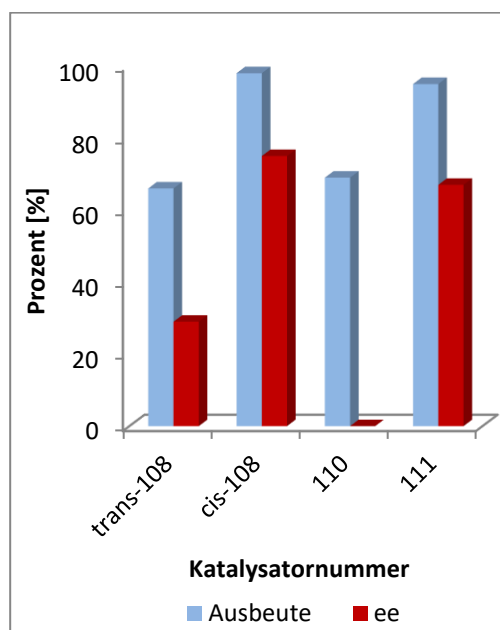


**Schema 101:** Getestete chirale Phosphoramide auf (*S*)-BINOL-/(*9-epi*-)Cinchona-/9-*epi*-Amino-Cinchona-Basis.



**Abbildung 40:** Erzielte Ausbeuten und Enantioselektivitäten in der Addition von 2-Hydroxy-Naphthochinon an  $\beta$ -Nitrostyren mit offenkettigen Phosphoramid-Katalysatoren.

Katalysator **104** (Ar = 4-OMe-Ph) mit elektronenschiebender Methoxy-Gruppe erzielte hingegen wie **99** quantitative Ausbeuten, bei jedoch ebenfalls leicht verringerten enantiomeren Überschüssen (37%). Auch Substitution mit Ar = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Ph (**101**), Ar = 3,5-Cl<sub>2</sub>-Ph (**102**) und Ar = 3,5-F<sub>2</sub>-Ph (**103**) ergab vergleichbare Ausbeuten (95%, 86%, 82%) und enantiomere Überschüsse (42%, 34%, 38%). Gegenüber den offenkettigen Phosphoramiden konnten mit chiralen Cyclodiphosph(V)azanen (Schema 102) in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster nochmals deutlich verbesserte Enantioselektivitäten erzielt werden bei ebenfalls ausgezeichneten Ausbeuten (bis zu 98%, 75% ee mit **108**, Abbildung 41).



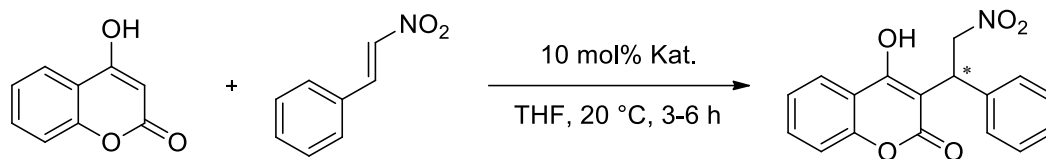
**Abbildung 41:** Ausbeuten und Enantio-selektivitäten in der Addition von 2-Hydroxy-Naphthochinon an  $\beta$ -Nitrostyren mit Cyclodiphosph(V)azan-Katalysatoren.

**Schema 102:** Synthetisierte und getestete chirale Cyclodiphosph(V)azane.

Anhand des in Form beider Isomere synthetisierten Katalysators **108** konnte gezeigt werden, dass gegenüber dem *trans*-Cyclodiphosph(V)azan (66%, 29% ee) nur das *cis*-Cyclodiphosph(V)azan hohe katalytische Aktivität und gute Enantio-selektivität aufweist (98%, 75% ee). Durch dieses experimentelle Ergebnis und DFT-Berechnungen zur Bindung von Nitrobenzol konnte gezeigt werden, exzellente katalytische Aktivität von Cyclodiphosph(V)azanen mit starker bidentater WB-Bindung verbunden ist. In den Berechnungen (TPSS/def2-TZVP) zur Bindung von Nitrobenzol über WB übertrifft die berechnete Bindungsenthalpie für Cyclodiphosph(V)azan die für Thioharnstoff ( $\Delta E = 7.2 \text{ kcal mol}^{-1}$  bzw.  $\Delta E = 6.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Ebenfalls konnte erstmals durch DFT-Berechnungen (TPSS/def-SVP) der Mechanismus der 1,4-Michael-Addition von 2-Hydroxy-Naphthochinon an Nitrostyren rationalisiert werden. Dabei wurde der Ursprung der Enantioselectivität mit Cyclodiphosph(V)azan *cis-108* als Katalysator in Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen theoretisch reproduziert.

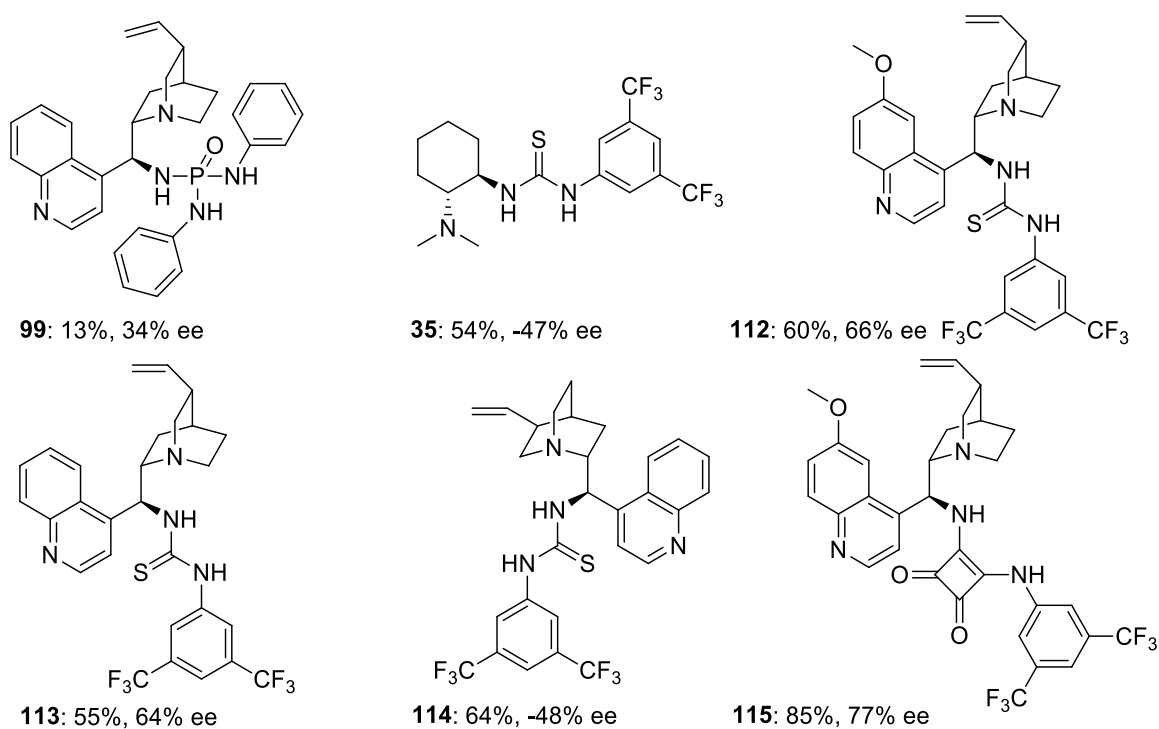
Zusammengefasst konnten chirale Phosphortriamide und Cyclodiphosph(V)azane erstmals erfolgreich in der Organokatalyse eingesetzt werden und ihre sehr gute Eignung als WB-Struktur motive sowohl experimentell als auch theoretisch belegt werden.

### 3.4 Enantioselektive 1,4-Addition von 4-Hydroxy-Cumarin an $\beta$ -Nitrostyren



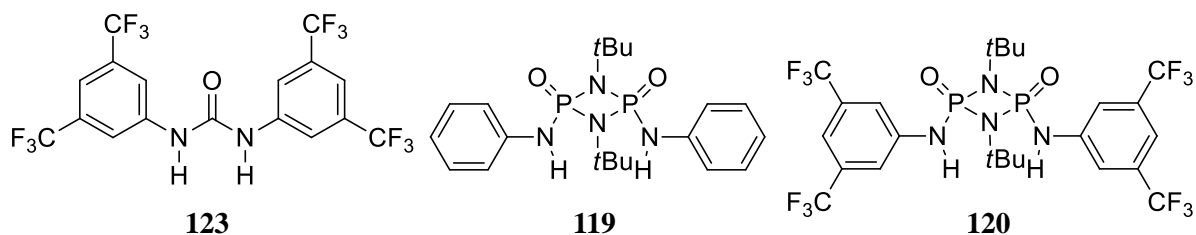
**Schema 103:** Enantioselektive Addition von 4-Hydroxy-Cumarin an  $\beta$ -Nitrostyren katalysiert durch chirale WB-Katalysatoren.

Für die enantioselektive Addition von 4-Hydroxy-Cumarin an  $\beta$ -Nitrostyren (Schema 103) wurden neben dem Phosphortriamid **99** (Schema 101) vier weitere literaturbekannte Thioharnstoff-Katalysatoren synthetisiert und getestet. Dabei konnte mit dem 9-*epi*-Amino-Cinchonidin-basierten Thioharnstoff **113** mit 70% (Schema 104) zunächst die höchsten enantiomeren Überschüsse erzielt werden. Da es bis heute keinen publizierten enantioselektiven Zugang zum Reaktionsprodukt gibt, ist die Optimierung von Katalysator und Reaktionsbedingungen Gegenstand fortlaufender Untersuchungen im Arbeitskreis Goldfuss. Mittels Einsatz des chiralen Squaramids **115** konnten Ausbeute und Selektivität durch Dipl. Chem. Florian Wolf in der Folge nochmals gesteigert werden (85%, 77% ee).



**Schema 104:** In der 1,4-Addition von 4-Hydroxy-Cumarin an  $\beta$ -Nitrostyren getestete Katalysatoren mit isolierten Ausbeuten und enantiomeren Überschüssen.

### 3.5 Cyclodiphosph(V)azane als Anionen-Rezeptoren



**Schema 105:** Eingesetzte Harnstoff-/Cyclodiphosph(V)azan-Rezeptoren **123**, **119** und **120**.

Zwei Cyclodiphosph(V)azane ohne und mit  $\text{CF}_3$ -Substitution (**119**, **120**) und ein Harnstoff **123** (Schema 105) wurden synthetisiert, kristallographisch charakterisiert und in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Griesbeck als Anionen-Rezeptoren getestet. Im Vergleich mit Harnstoff **123** weisen Cyclodiphosph(V)azane sehr gute Rezeptoreigenschaften auf: Die Bindungskonstante zu sphärischem Chlorid-Anion mit Cyclodiphosph(V)azan **120** in MeCN ( $\log[K] = 5.43$ , Tabelle 14) übersteigt die des Harnstoffs **123** ( $\log[K] = 4.25$ ) um über eine Potenz (Tabelle 14). Die Bindungskonstante zu trigonalem Acetat-Anion in MeCN ist mit **120** ( $\log[K] = 6.72$ ) gegenüber **123** ( $\log[K] = 6.91$ ) vergleichbar. Fehlende  $\text{CF}_3$ -Substitution bei Cyclodiphosph(V)azan **119** verringert hingegen die Fähigkeit zur Komplexbildung deutlich.

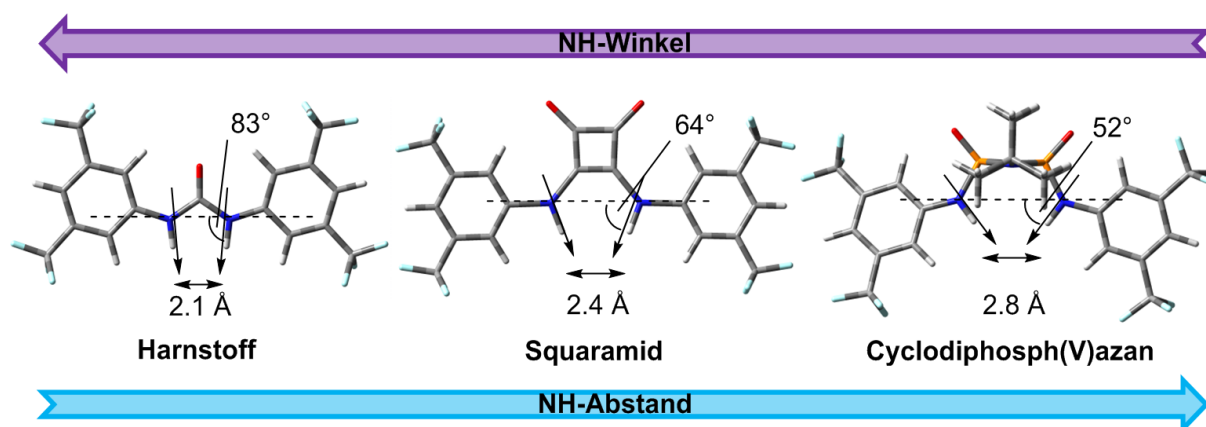
**Tabelle 14:** Gleichgewichtskonstanten ( $K_a/\text{M}^{-1}$ ) mit Standardabweichung (%) gemessen für Harnstoff **123** und die Cyclodiphosph(V)azane **119** (ohne  $\text{CF}_3$ -Gruppen) und **120** (mit  $\text{CF}_3$ -Gruppen).

Anion	<b>123</b>	<b>119</b>	<b>120</b>
$\text{Cl}^-$ <sup>[a]</sup>	17900 (2%)	8860 (2%)	267700 (4%)
	$\log = 4.25$	$\log = 3.95$	$\log = 5.43$
$\text{AcO}^-$ <sup>[a]</sup>	8090000 (8%)	30800 (3%)	5230000 (14%)
	$\log = 6.91$	$\log = 4.49$	$\log = 6.72$

[a] Gleichgewichtskonstanten bestimmt über UV/VIS-Titration in MeCN.

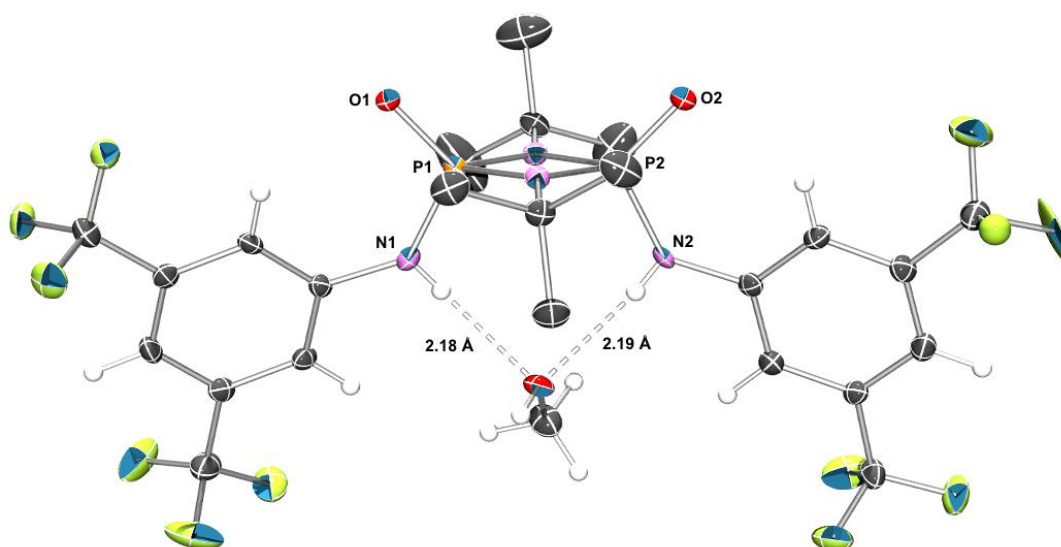
Das unterschiedliche Bindungsverhalten der Rezeptor-Motive wurde durch DFT-Berechnungen (TPSS-D3/def2-TZVP+COSMO) unter Einbeziehung von Dispersions-Korrektur und einem impliziten Solvensmodell rationalisiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Bindungseigenschaften sowohl von der Bindungsgeometrie der Cyclodiphosph(V)azane als auch von der  $\text{CF}_3$ -Substitution abhängen.  $\text{CF}_3$ -Gruppen in *meta*-Position am Arylrest stabilisieren, durch intramolekulare  $\text{C}_\alpha\text{-H}$ -Wasserstoffbrücken zu  $\text{O}=\text{P}(\text{NR}_3)$ , die für die bidentate Koordination der Anionen notwendige *Z,Z*-Konformation des Cyclodiphosph(V)azans. Darüberhinaus tragen WB-Wechselwirkungen zwischen  $\text{C}_\alpha\text{-H}$  und den Anionen zu einer stärkeren Bindung bei. Die nicht parallel, sondern stärker nach innen





**Abbildung 42:** Harnstoff, Squaramid und Cyclodiphosph(V)azan mit berechneten H-Abständen und gemittelten NH-Winkeln in der Gasphase, TPSS-D3/def2-TZVP.

gerichteten NH-Einheiten (Abbildung 42) ermöglichen zudem eine fast lineare ( $179^\circ$ , **120**) und damit optimale Anordnung der Wasserstoffbrücken mit sphärischen Anionen wie Chlorid. Zusammenfassend sind Cyclodiphosph(V)azane in Ihrem Bindungsverhalten bzw. der Bindungsgeometrie (Abbildung 42) dem Squaramid-Strukturmotiv vergleichbar (vgl. 1.6). Durch die einfache Synthese aus günstigen Ausgangsstoffen, der leichten Modifizier- sowie Kristallisierbarkeit sind Cyclodiphosph(V)azane vielversprechende Struktur motive in Organokatalyse und Anionen-Erkennung. Verglichen mit „zwei-dimensionalen,, (Thio)Harnstoffen oder Squaramiden eröffnet die dritte modifizierbare Achse der „drei-dimensionalen“ Cyclodiphosph(V)azane neuartige Möglichkeiten zum Design von (Organo)Katalysatoren oder Rezeptoren.

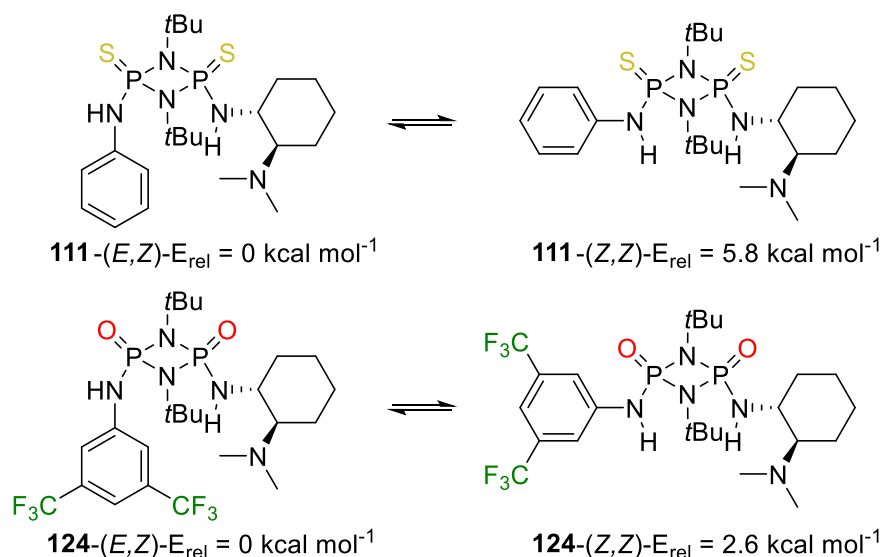


**Abbildung 43:** Kristallstruktur von Cyclodiphosph(V)azan **120** im Komplex mit MeOH.



## 4 Ausblick

Aus den Untersuchungen zur Bindung von Anionen durch Cyclodiphosph(V)azane folgen unmittelbare Schlüsse für die Optimierung des Katalysator-Designs auf Basis dieses Strukturmotivs. Somit sollten in einem ersten Schritt gegenüber dem in der Katalyse getesteten Katalysator **111** CF<sub>3</sub>-Substitution am Aryl-Rest sowie der Austausch von Schwefel gegen Sauerstoff die katalytische Aktivität deutlich steigern. Tatsächlich zeigt eine DFT-Berechnung der relativen Energie der respektiven *Z,Z*-Konformation eine klare Stabilisierung dieser für die bidentate Aktivierung des Substrates notwendigen Konformation für den hypothetischen Katalysator **124** gegenüber dem bekannten Katalysator **111** (Schema 106).

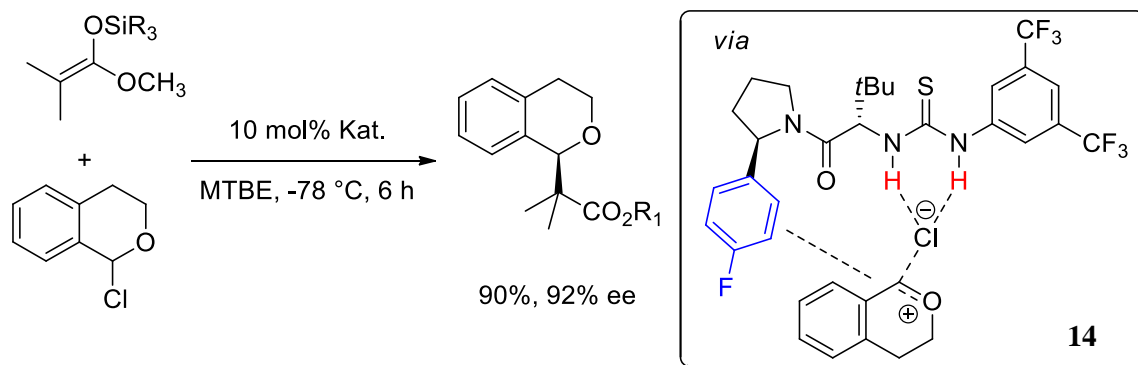


**Schema 106:** Berechnete *E,Z*- und *Z,Z*-Konformere des Katalysators **111** und eines hypothetischen Katalysators **124**, TPSS-D3/def2-TZVP+ZPE.

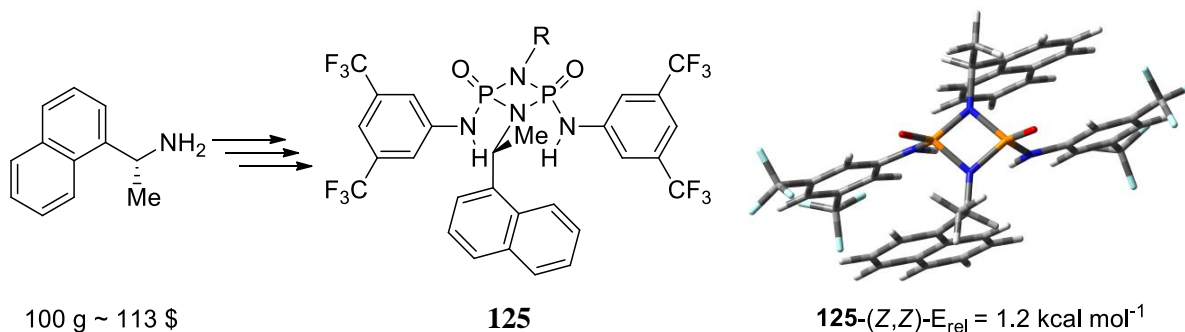
Mittels der Addition von 2-Hydroxy-Naphthochinon an  $\beta$ -Nitrostyren steht eine etablierte Testreaktion zur Verfügung. Während **111** hier schon gute Ausbeuten und Selektivitäten (95%, 67% ee) liefert, ist für **124** neben der Steigerung der katalytischen Aktivität auch eine deutlich verbesserte Selektivität zu erwarten. Dies folgt aus der Beobachtung, dass auch eine nicht-bidentate Aktivierung die Reaktion mit geringer Enantioselektivität katalysieren kann wie z.B. mit dem *trans*-Cyclodiphosph(V)azan **108** (vgl. 2.2.2.5). Wird der bidentate Aktivierungsmechanismus demgegenüber begünstigt wie bei **124**, wird diese unselektive „Hintergrundreaktion“ unbedeutend. Neben diesen sehr einfachen und naheliegenden Änderungen am Katalysatordesign bietet sich eine systematische Evaluierung weiterer Parameter an. Hierzu gehören vor allem der Umsatz der P(III)-Vorstufen mit Aziden in einer

Staudinger-Reaktion und die Variation der endocyclischen 1,3-Stickstoffsubstituenten (R =, *c*Hex, Adamantyl, C(Ph)<sub>3</sub>, statt *tert*Butyl),

Während prinzipiell viele asymmetrische Reaktionen, welche chirale (Thio)Harnstoffe oder Squaramide als Katalysatoren beinhalten, auch mit Cyclodiphosph(V)azanen als Katalysatoren kompatibel sein könnten, lohnt es sich die spezielle Struktur von Cyclodiphosph(V)azanen in das Katalysatordesign mit einzubeziehen. In den letzten Jahren sind unter dem Begriff „Anion binding catalysis“ Katalysesysteme eingeführt worden welche durch Komplexierung von reaktiven Ionenpaaren chirale Induktion erzielen.<sup>[197]</sup> Ein Beispiel hierfür ist die enantioselektive Reaktion von Silylenolethern mit *in situ* generierten Oxocarbenium-Ionen aus 1-Chlor-isochroman. Hierbei stabilisiert Thioharnstoff **14** das Chlorid-Anion, eine Stabilisierung und Fixierung des Kations wird über die 4-F-Ph-Gruppe erreicht (Schema 107).<sup>[14]</sup> Der „drei-dimensionale“ Aufbau von Cyclodiphosph(V)azanen erlaubt die Verlagerung der chiralen Information an 1,3-Position des P<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Rings, derart kann

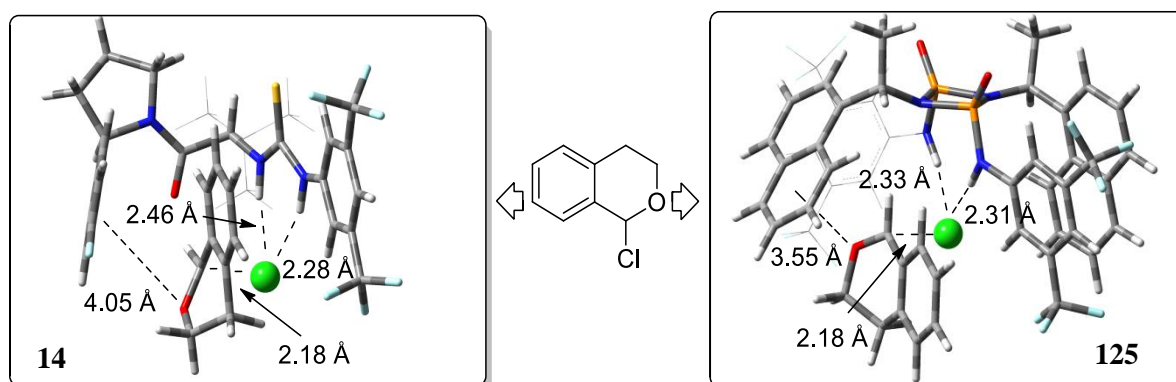


**Schema 107:** Reaktion von Oxocarbeniumion mit Silylenolether nach Jacobsen, die Stabilisierung des Chlorid-Anions erfolgt über Wasserstoffbrücken, die des Kations über die Arylfunktionalität.



**Schema 108:** Synthesevorschlag für C<sub>2</sub>-symmetrischem chiralen Katalysator **125** ausgehend von günstigem (*R*)-(+)-1-Naphthylethylamin, relative Energie des Z,Z-Konformers ( $E,Z-E_{rel} = 0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), TPSS-D3/def2-TZVP.

ein hypothetischer Katalysator **125** zwei 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Aryl-Funktionalitäten beinhalten (starke Anionen-Bindung) und gleichzeitig über Naphthylgruppen das Kation stabilisieren (Schema 108). Die DFT-Berechnung des Komplexes von Jacobsens Katalysator **14** und Cyclodiphosph(V)azan **125** jeweils mit 1-Chlor-isochroman zeigt in beiden Fällen sehr gute Stabilisierung des intermediären Ionenpaares (Schema 109). Für die gleiche Reaktion ist 2013 von Huber *et al.*<sup>[198]</sup> ein Halogen-Donor-Katalysator und 2014 von Berkessel *et al.*<sup>[199]</sup> ein neuartiger Katalysator auf Basis von Coulomb-Wechselwirkungen entwickelt worden, jedoch existieren von diesen Ansätzen bisher noch keine asymmetrischen Varianten.



**Schema 109:** Komplex von 1-Chlor-isochroman mit Jacobsens Thioharnstoff Katalysator **14** und hypothetischem Cyclodiphosph(V)azan **125**, TPSS-D3/def2-TZVP.

Dieses Konzept könnte auf eine Bandbreite neuartiger Reaktionen mit Ionenpaar-Bildung anwendbar sein, darunter fallen z.B. auch neuartige enantioselektive Photoredox-Katalysen mit intermediärer Bildung von Ionenpaaren.<sup>[200]</sup> Unabhängig von solch „neuartigen“ Katalysekonzepten erlaubt ein Katalysatordesign vom Typ **125** mit chiraler Induktion durch die 1,3-Substituenten am P<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Ring den Versuch, bisher nicht-enantioselektiv mit „Schreiner`s catalyst“ geführte Reaktionen<sup>[73]</sup> in asymmetrische Varianten zu überführen.



## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Arbeitstechniken

#### 5.1.1 Allgemeine Methoden

Alle Reaktionen mit Luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in evakuierten, ausgeheizten und mit Septen verschlossenen Schlenkkolben unter Argonatmosphäre durchgeführt, sofern nicht anders angegeben. Flüssige Reaktanden und Lösemittel wurden mit Hilfe von Kunststoff- oder Hamiltonspritzen mit Stahlkanüle zugegeben. Das Abfüllen von Feststoffen erfolgte im Argongegenstrom.

Lösemittel wurden nach Standardmethoden getrocknet. Tetrahydrofuran, Diethylether, Methyl-*tert*-butylether, Toluol, Triethylamin und *n*-Hexan wurden vor jeder Anwendung über Natriummetall refluxiert und anschließend destilliert. Sonstige absolutierte Lösemittel wurden in Schlenkkolben über Molekularsieb (3 Å oder 4 Å), Natriumbleilegierung, Calciumhydrid oder Calciumchlorid unter Argonatmosphäre mit einem leichten Überdruck gelagert.

Bei Tieftemperaturreaktionen wurden die entsprechenden Reaktionsgefäße in Flach-Dewar-Behältern abgekühlt, die mit folgenden Kältemischungen gefüllt wurden: 0 °C Eis/Wasser, 0 °C bis -21 °C Eis/NaCl, -78 °C Aceton/Trockeneis, -110 °C Ethanol/Stickstoff.

„Kieselgel 60“ (0.035-0.070 mm) der Firma Acros Organics wurde zur Flashchromatographie verwendet, die dabei eingesetzten Lösemittelgemische wurden in Volumenanteilen angegeben (v/v).

Zur Dünnschichtchromatographie wurden „DC Kieselgel 60 F<sub>254</sub>“ Fertigplatten der Firma Merck verwendet. Diese wurden zur Sichtbarmachung mit UV-Licht bestrahlt und mit Molybdätophosphorsäure (10%ige Lösung in Ethanol) oder Kaliumpermanganat (0.5%ige Lösung in 1 N Natronlauge) angefärbt.

Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C im Vakuum entfernt, sofern nicht anders angegeben, und die Präparate im Ölpumpenvakuum getrocknet.

### 5.1.2 Analytik

**Schmelzpunkte** wurden in einseitig offenen Kapillarröhrchen mit einem SMP3-Gerät der Firma Stuart Scientific bestimmt und sind unkorrigiert.

**GC/MS-Analysen** wurden mit einem Gerät vom Typ 6890 der Firma Agilent aufgenommen. Der verwandte Massendetektor des Typs 5975 der Firma Agilent wurde mit einer Säule vom Typ HP-5MS (Macherey-Nagel, 5% Phenylmethylsiloxan) mit den Abmessungen: 30 m Länge, 250 µm Durchmesser betrieben. Als mobile Phase wurde Wasserstoffgas verwendet, als Quelle kam ein Wasserstoffgenerator zum Einsatz. Als Methode wurde ausschließlich die Methode 50-300M verwendet. Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte mit dem Programm „Chemstation“ der Firma Agilent. Die vom Massendetektor detektierten Massen des Chromatogramms waren in m/z angegeben.

**HR-MS-Spektren** wurden mit einem Gerät vom Typ LTQ Orbitrap XL der Firma THERMO Scientific sowie auf den Geräten Varian MAT 711, Finnigan Incos 500 oder Finnigan MAT 95ST gemessen. Die gemessenen Substanzen wurden durch Elektronenstoßionisation (EI) mit 70eV oder 20eV Ionisierungspotential ionisiert. Die Fehlergrenzen der Massenfeinbestimmung betragen 0.002 u.

**Kernresonanzspektren** (NMR) wurden mit Geräten des Typs DPX, AV und AV II der Firma Bruker aufgenommen (300, 400, 500 und 600 MHz). Die Messungen wurden, sofern nicht anders angegeben, bei Raumtemperatur durchgeführt. Die chemische Verschiebung wurde in den <sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR Spektren relativ zur Resonanz von Tetramethylsilan (TMS), in den <sup>19</sup>F-NMR Spektren relativ zur Resonanz von Trichlorfluormethan, mit dem Lösemittel als internem Standard angegeben. Im Falle der <sup>31</sup>P-NMR Spektren wurde 85%ige Phosphorsäure in D<sub>2</sub>O als externer Standard verwendet. In allen Fällen wurden deuterierte Lösemittel der Firma Deutero verwendet. Aufspaltungsmuster wurden durch „s“ für Singulett, „d“ für Dublett, „t“ für Triplett, „q“ für Quartett und „quin“ für Quintett und „sep“ für Septett gekennzeichnet. Aufspaltungsmuster höherer Ordnung wurden mit „m“ für Multipllett gekennzeichnet. Eine zweifache Aufspaltung wurde durch hintereinanderschreiben der Aufspaltungsmuster gekennzeichnet, z.B. das Dublett eines Triplets als „dt“.

**HPLC-Analysen** wurden mit dem Gerät Elite LaChrom der Firma VWR durchgeführt. Dies beinhaltete das System Hitachi Pump L-2130 mit einem UV-Detektor L-2400 der gleichen Firma. Als Säulen kamen die chiralen Säulen „Chiralcel OD-H“ ergänzt um eine Vorsäule des



selben Typs (5 cm Länge), Chiralcel OJ-H<sup>®</sup>, „Chiralcel AD-H“ der Firma Daicel in 25 cm Länge, sowie „(R,R)-Whelk-O1“ der Firma Regis Technology in 25 cm Länge. Alle verwendeten Laufmittel wurden in HPLC-Qualität von der Firma Fisher Scientific bezogen.

**Kristallstrukturanalysen** wurden an einem Nonius KappaCCD-Vierkreis-Diffraktometer mit Mo-K $\alpha$ -Röhre ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ , hochorientierter Graphit-Monochromat) gemessen. Die Strukturen wurden mit SHELXS-97 und SHELXL-97 gelöst. Abgebildete Strukturen weisen, sofern nicht anders angegeben, Ellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit aus.

**IR-Spektren** wurden an einem Perkin-Elmer Paragon 1000 FT-IR-Spektrometer aufgenommen. Die in Diethylether gelosten Substanzen wurden als dünne Filme gemessen. Wellenzahlen sind in [cm<sup>-1</sup>] angegeben. Sehr intensive Banden sind gekennzeichnet mit „s“ (strong), Banden mittlerer Intensität mit „m“ (medium) und schwache Banden mit „w“ (weak). Aussergewöhnlich breite Banden sind mit „b“ (broad) ausgewiesen.

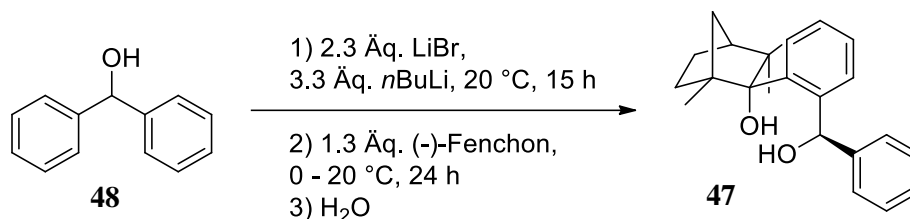
### 5.1.3 Reagenzien

Lösungsmittel wurden nach gängigen Methoden getrocknet und mit Argon gesättigt und über Natrium-Blei-Legierung gelagert. Chemikalien wurden, falls nicht anders angegeben, verwendet wie vom Händler bezogen.

## 5.2 Synthesen

### 5.2.1 Synthese von Umpolungskatalysatoren und derer Vorstufen

#### 5.2.1.1 Verbesserte Synthese von (1*S*,2*R*,4*S*)-2-(2-((*R*)-hydroxy(phenyl)methyl)phenyl)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol



In einem 50 mL Schlenk-Kolben mit Magnetrührer wurden 921 mg (1.0 Äq., 5 mmol) Benzhydrol in 9 mL Et<sub>2</sub>O vorgelegt. Hierzu wurden 999 mg (2.3 Äq., 11.5 mmol) trockenes LiBr gegeben. Zu dieser Suspension wurden mittels Spritze bei Raumtemperatur 11.4 mL (3.3 Äq., 16.5 mmol, 1.45 M in Hexan) *n*Butyllithium getropft, was zu einer intensiven Rotfärbung führte. Die Suspension wurde insgesamt für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und hiernach auf -78 °C gekühlt. Hierzu wurden 1.04 mL (1.3 Äq., 6.5 mmol, 989 mg) (-)-Fenchon getropft und auf Raumtemperatur aufwärmen lassen. Hiernach wurde für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion im Anschluss durch vorsichtige Zugabe von Wasser gequencht. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Verdampfungsrotator eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, *n*Hex/DCM 1:4). Da sowohl Produkt als auch Edukt bei der Aufreinigung ein starkes Tailing aufweisen ist es empfehlenswert entsprechend mehr (ca. 2x des St.) Silicagel im Verhältnis zum Rohprodukt einzusetzen. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 420 mg (25 %).

**Schmelzpunkt:** 67 °C

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.16 (*n*Hex/DCM 1:4)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.64 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 1.32 (dd, 1H), 1.46 (d, 1 H), 1.49 (tt, J = 12.7, 4.5 Hz, 1 H), 1.70 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 2.50 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 2.73 (s, 1H), 4.01 (m, 1 H), 6.44 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J =

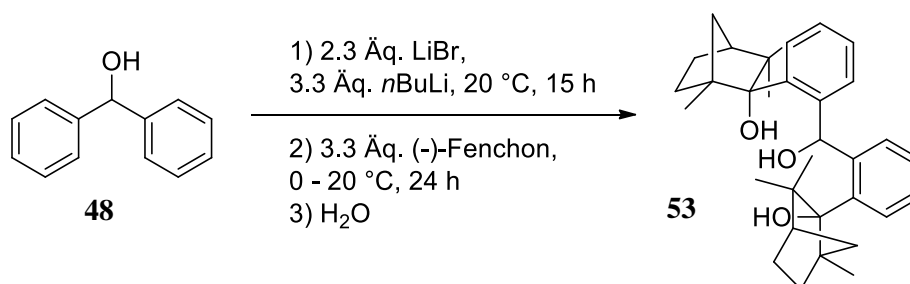
8.0,1.6 Hz, 1 H), 7.01 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.13 (dd,  $J = 7.2, 1.1$  Hz, 1H), 7.23–7.44 (m, 5 H), 7.62 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.9, 22.7, 23.7, 30.7, 34.3, 41.5, 45.6, 49.8, 54.1, 74.0, 87.3, 125.7, 126.3, 126.4, 126.7, 128.1, 129.6, 131.4, 142.2, 143.5, 144.4$

FT-IR (ATR),  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3340 (w); 3329 (m); 3057 (m); 3026 (w); 1492 (m); 1450 (m); 1347 (s); 1267 (m); 1176 (w); 1017 (m); 735 (w); 653 (w); 601 (w); 541 (w)

HRMS (ESI<sup>+</sup>): berechnet für  $[\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2 + \text{Na}]$  359.1982; gefunden: 359.1981

### 5.2.1.2 Synthese von (1*S*,2*S*,4*R*)-2-(2-(hydroxy(2-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-hydroxy-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)phenyl)methyl)phenyl)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol



In einem 50 mL Schlenk-Kolben mit Magnetrührer wurden 921 mg (1.0 Äq., 5 mmol) Benzhydrol in 9 mL Et<sub>2</sub>O vorgelegt. Hierzu wurden 999 mg (2.3 Äq., 11.5 mmol) trockenes LiBr gegeben. Zu dieser Suspension wurden mittels Spritze bei Raumtemperatur 11.4 mL (3.3 Äq., 16.5 mmol, 1.45 M in Hexan) *n*Butyllithium getropft, was zu einer intensiven Rotfärbung führte. Die Suspension wurde insgesamt für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und hiernach auf -0 °C gekühlt. Hierzu wurden 2.64 mL (3.3 Äq., 16.5 mmol, 2.51 g) (-)-Fenchon getropft und auf Raumtemperatur aufwärmen lassen. Hiernach wurde für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion im Anschluss durch vorsichtige Zugabe von Wasser gequencht. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Verdampfungsrotator eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, *c*Hex/MTBE 5:1). Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 1.026 g (42 %).

Schmelzpunkt: 73 °C

**DC:**  $R_f = 0.41$  (cHex/MTBE 5:1)

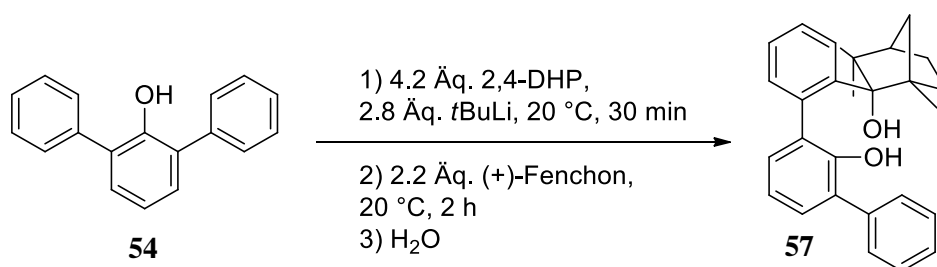
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.66$  (dd,  $J = 12.3, 8.3$  Hz, 2H), 7.19 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.08 (dt,  $J = 14.8, 7.5$  Hz, 2H), 6.94 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 2.47 – 2.41 (m, 2H), 2.30 (td,  $J = 12.1, 3.2$  Hz, 1H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 1.80 – 1.61 (m, 4H), 1.53 (s, 1H), 1.21 – 0.92 (m, 17H), 0.81 (dd,  $J = 21.4, 11.7$  Hz, 2H), 0.58 (s, 3H), 0.55 (s, 3H)

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 144.7, 143.4, 142.6, 141.6, 132.0, 131.7, 131.7, 128.6, 126.6, 125.8, 125.7, 125.3, 87.3, 86.7, 77.7, 55.7, 55.4, 49.5, 49.2, 47.5, 47.2, 42.9, 34.5, 34.4, 30.0, 29.6, 24.0, 23.4, 22.7, 21.7, 18.3, 17.8$

**MS** (EI),  $m/z$ : 470 ( $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$ ), 453, 431, 388, 281, 171, 123, 81

**Daten der Kristallstrukturanalyse** ( $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_3$ ,  $M = 488.68$  g mol $^{-1}$ ): Raumgruppe  $\text{P2}_1\text{P2}_1\text{P2}_1$ ; orthorombisch;  $a = 7.7307(11)$ ,  $b = 13.4453(15)$ ,  $c = 25.209(4)$  Å,  $\beta = 90^\circ$ ;  $V = 2620.3(6)$  Å $^3$ ;  $Z = 4$ ;  $T = 100(2)$  K; Reflektion gesamt: 5492, einzeln: 4303, beobachtet: 2292 [ $I > 2\sigma(I)$ ];  $R1 = 0.0557$ ,  $wR2 = 0.0993$ ;  $\text{GOF} = 0.864$

### 5.2.1.3 (2*S*,4*R*)-2-(2'-hydroxy-[1,1':3',1''-terphenyl]-2-yl)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol



In einem Schlenk-Kolben mit Magnetrührer und Kühlbad wurden 500 mg (1.0 Äq., 2.03 mmol) 2,6-Diphenyl-phenol in 0.8 mL (4.2 Äq. 8.53 mmol, 744 mg) 2,4-Dihydropyran gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei Raumtemperatur 3.5 mL (2.8 Äq., 5.68 mmol, 1.6 M in Pentan) *t*Butyllithium mittels Spritze über fünf Minuten zugetropft. Nach kurzer Zeit fiel hierbei aus der orangenen Lösung ein weißer Feststoff aus. Die Suspension wurde für 30 Minuten gerührt und hiernach 0.7 mL (2.2 Äq., 4.47 mmol, 665 mg) (+)-Fenchon zugetropft. Nach zwei Stunden Rühren wurde die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von Wasser gequencht. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x 20 mL) extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Verdampfungsrotator eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, *c*Hex/Toluol 5:1). Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 263 mg (33 %).

**Schmelzpunkt:** 87 °C

**DC:**  $R_f = 0.08$  (*c*Hex/Toluol 5:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.64$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.35 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.28 – 7.04 (m, 7H), 7.03 – 6.90 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 2.35 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.68 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 1.56 – 1.46 (m, 1H), 1.37 – 1.26 (m, 2H), 1.15 – 1.03 (m, 4H), 0.67 (s, 3H), 0.56 (s, 3H)

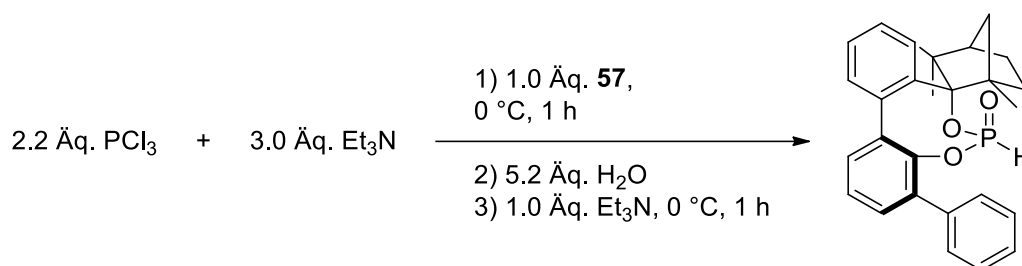
**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 149.9, 144.2, 138.2, 136.4, 134.4, 133.7, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.2, 128.9, 128.4, 127.3, 126.4, 126.3, 125.4, 119.9, 86.4, 54.4, 49.4, 45.9, 41.9, 34.1, 30.1, 23.8, 21.3, 18.1$

**FT-IR (ATR)**,  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3533 (s), 2987 (s), 1599 (m), 1456 (m), 1427 (m), 1227 (m), 1069 (m), 962 (w), 802 (s)

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): berechnet für  $[\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_2 + \text{Na}]$  421.2138; gefunden: 421.2136

**Daten der Kristallstrukturanalyse** ( $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_2$ ,  $M = 398.52$  g mol $^{-1}$ ): Raumgruppe  $\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}_1$ ; orthorombisch;  $a = 7.2158(6)$ ,  $b = 11.1151(1)$ ,  $c = 26.8663(2)$  Å,  $\beta = 90^\circ$ ;  $V = 2154.8(3)$  Å $^3$ ;  $Z = 4$ ;  $T = 100(2)$  K; Reflektion gesamt: 7894, beobachtet: 4375 [ $I > 2\sigma(I)$ ];  $R1 = 0.0373$ ,  $wR2 = 0.0799$ ; GOF = 1.003

**5.2.1.4 (2*S*,4*R*)-1,3,3-trimethyl-4'-phenylspiro[bicyclo[2.2.1]heptane-2,8'-dibenzo[d,f][1,3,2]dioxaphosphocine] 6'-oxide**



In einem 10 mL Schlenk-Kolben mit Magnetrührer und Kühlbad wurden 0.1 mL (2.2 Äq., 1.1 mmol, 157 mg)  $\text{PCl}_3$  und 0.21 mL (3.0 Äq., 1.5 mmol, 153 mg)  $\text{Et}_3\text{N}$  in 2.5 mL THF vorgelegt und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Hierzu wurde mittels Spritze langsam eine Lösung von 200 mg (1.0 Äq., 0.5 mmol) **57** in 2.5 mL THF getropft. Die Suspension wurde bei dieser Temperatur für eine Stunde gerührt und hiernach 0.05 mL (5.2 Äq., 0.5 mmol, 50 mg)  $\text{H}_2\text{O}$  gefolgt von 0.1 mL (1.4 Äq., 0.72 mmol, 73 mg)  $\text{Et}_3\text{N}$  zugegeben. Die gelbliche Suspension wurde über 45 min auf Raumtemperatur aufgewärmt. Hiernach wurden je 10 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  und Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert (3x 10 mL) und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, *c*Hex/MTBE 10:1). Es wurde nur das (*R*)-Phosphonat als weißer Feststoff isoliert. Die Ausbeute betrug 114 mg (51 %).

**DC:**  $R_f = 0.06$  (*c*Hex/MTBE 10:1)

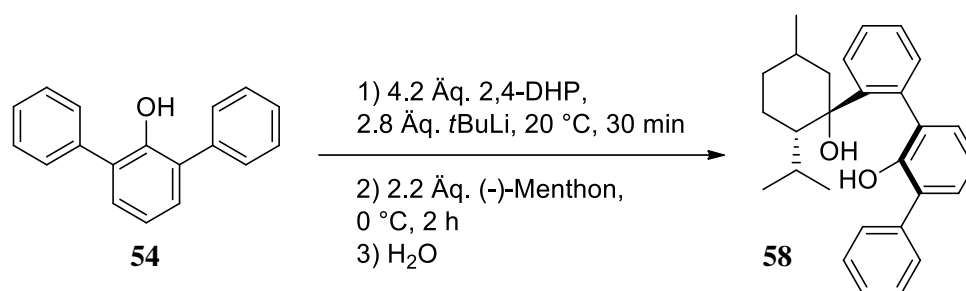
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.66 - 7.60$  (m, 1H), 7.46 (dd,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, 2H), 7.40 – 7.09 (m, 9H), 6.40 (d,  $J = 740.3$  Hz, 1H), 2.26 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 1.95 (ddd,  $J = 12.2, 5.6, 2.7$  Hz, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.53 (dd,  $J = 9.4, 3.5$  Hz, 3H), 1.41 – 1.27 (m, 4H), 0.44 (s, 3H), 0.29 (s, 3H)

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 139.9, 139.1, 137.4, 136.9, 133.8$  (d,  $J = 3.8$  Hz), 133.6, 132.4, 130.2, 129.6, 128.6, 128.3, 127.9, 127.6, 126.9, 125.1, 99.7 (d,  $J = 13.0$  Hz), 54.8, 49.6, 48.1 (d,  $J = 8.6$  Hz), 43.1, 35.9, 29.2, 23.8, 21.5, 19.3

**$^{31}\text{P-NMR}$**  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -3.12$  (d,  $J = 740.3$  Hz)

**Daten der Kristallstrukturanalyse** ( $C_{28}H_{29}O_3P$ ,  $M = 444.48 \text{ g mol}^{-1}$ ): Raumgruppe  $P2_1$ ; monoklin;  $a = 8.3914(1)$ ,  $b = 14.7303(1)$ ,  $c = 9.2217(1) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 101.711(4)^\circ$ ;  $V = 1116.1(2) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 2$ ;  $T = 100(2) \text{ K}$ ; Reflektion gesamt: 5574, einzeln: 4322, beobachtet: 3652 [ $I > 2\sigma(I)$ ];  $R1 = 0.0367$ ,  $wR2 = 0.0798$ ;  $GOF = 0.924$

### 5.2.1.5 2-((1*S*,2*S*)-1-hydroxy-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)-[1,1':3',1''-terphenyl]-2'-ol



In einem Schlenk-Kolben mit Magnetrührer und Kühlbad wurden 2.00 g (1.0 Äq., 8.12 mmol) 2,6-Diphenylphenol in 3.2 mL (4.2 Äq. 34.12 mmol, 2.97 g) 2,4-Dihydropyran gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei Raumtemperatur 14 mL (2.8 Äq., 5.68 mmol, 1.6 M in Pentan) *t*Butyllithium mittels Spritze über fünf Minuten zugetropft. Nach kurzer Zeit fällt hierbei aus der orangefarbenen Lösung ein weißer Feststoff aus. Die Suspension wurde für 30 Minuten gerührt und hiernach 4.22 mL (3.0 Äq., 24.36 mmol, 3.76 g) (-)-Menthon bei 0 °C zugetropft. Nach zwei Stunden Rühren wurde die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von Wasser gequenchet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Verdampfungsrotator eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, *c*Hex/MTBE 10:1). Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten und hiernach aus *n*Hexan umkristallisiert. Es wurden farblose Nadeln erhalten. Die Ausbeute betrug 700 mg (22 %).

**Schmelzpunkt:** 141 °C

**DC:**  $R_f = 0.13$  (*c*Hex/MTBE 10:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO):  $\delta = 8.02$  (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H), 7.80 (s, 1H, OH), 7.50 (d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H), 7.45 – 7.28 (m, 4H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.00 – 6.85 (m, 3H), 4.35 (s, 1H, OH), 1.87 – 1.15 (m, 8H), 0.87 – 0.22 (m, 10H)

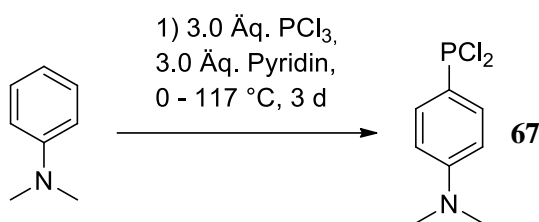
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta = 150.9, 147.6, 138.9, 135.0, 132.7, 132.3, 132.2, 131.3, 130.1, 129.7, 129.1, 128.1, 127.5, 126.8, 126.7, 125.6, 118.4, 77.5, 47.7, 46.0, 35.1, 27.2, 26.8, 22.8, 22.6, 20.0, 18.0$

**FT-IR (ATR)**,  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3527 (s), 2951 (s), 1637 (s), 1456 (m), 1427 (m), 1222 (w), 1072 (w), 758 (m), 698 (w)

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: berechnet für  $[\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_2 + \text{Na}]$  423.22945; gefunden: 423.22930

**Daten der Kristallstrukturanalyse** ( $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_2$ ,  $M = 400.54 \text{ g mol}^{-1}$ ): Raumgruppe  $P2_1$ ; monoklin;  $a = 11.3940(7)$ ,  $b = 8.5607(3)$ ,  $c = 12.0657(7) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 105.631(3)^\circ$ ;  $V = 1133.37(10) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 2$ ;  $T = 100(2) \text{ K}$ ; Reflektion gesamt: 6242, einzeln: 2640, beobachtet: 1962 [ $I > 2\sigma(I)$ ];  $R1 = 0.0375$ ,  $wR2 = 0.0694$ ;  $\text{GOF} = 0.951$

#### 5.2.1.6 4-(dichlorophosphino)-*N,N*-Dimethylanilin



Nach einer Vorschrift von Jansen *et al.*<sup>[201]</sup> wurden in einem Drei-Hals-Kolben mit Rückflusskühler, Magnetprüher und Kühlbad 6.6 mL (1.0 Äq., 52 mmol, 6.336 g) *N,N*-Dimethylanilin vorgelegt. Bei 0 °C wurden 13.5 mL (3.0 Äq., 156 mmol, 21.12 g) frisch destilliertes  $\text{PCl}_3$  gefolgt von 12.8 mL (3.0 Äq., 156 mmol, 12.54 g) frisch destilliertem Pyridin zugetropft. Die gelbe Lösung wurde für drei Tage auf 117 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurden 20 mL *n*Pentan hinzugefügt und die überstehende Lösung mittels Spritze in einen 25 mL Schlenk-Kolben transferiert. Nach Entfernen aller flüchtigen Komponenten im ÖLV wurde der Rückstand für 18 Stunden mittels einer Soxhlet-Apparatur in *n*Pentan extrahiert. Das Abziehen des Lösemittels im Ölpumpenvakuum ergab das Produkt als gelblichen Feststoff. Die Ausbeute betrug 8.23 g (71 %).

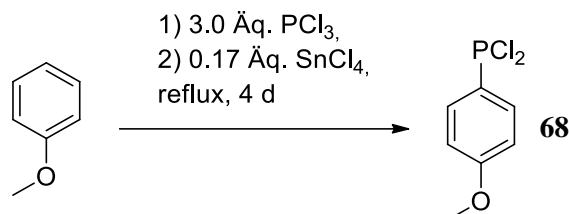
**Schmelzpunkt:** 61 °C (Lit:<sup>[201]</sup> 59 °C)

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.78$  (t,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ , 2H), 6.81 (d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 2H), 3.08 (s, 6H)



$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 164.31$

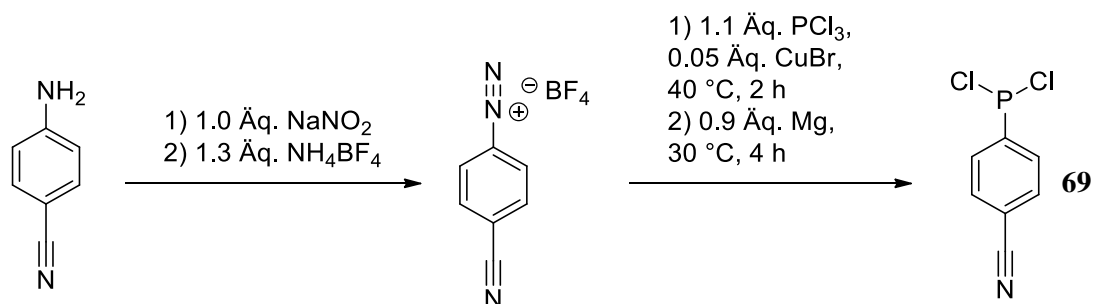
### 5.2.1.7 Dichloro(4-methoxyphenyl)phosphin



Nach einer Vorschrift von Miles *et al.*<sup>[202]</sup> wurden in einem Drei-Hals-Kolben mit Rückflusskühler, Magnetrührer und Kühlbad 2.2 mL (1.0 Äq., 20 mmol, 2.162 g) Anisol vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurden 5.2 mL (3.0 Äq., 60 mmol, 8.268 g) frisch destilliertes  $\text{PCl}_3$  gefolgt von 0.4 mL (0.17 Äq., 3.4 mmol, 0.892 g) frisch destilliertem Pyridin zugetropft. Die gelbe Lösung wurde für vier Tage zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurden zunächst alle bei Raumtemperatur flüchtigen Bestandteile im ÖLV entfernt. Hiernach wurde das verbleibende Öl über eine kurze Vigreux-Kolonnen destilliert. Das Produkt wurde bei 0.6 mbar und 110 °C Kopftemperatur als gelbliches Öl erhalten. Die Ausbeute betrug 1.5 g (53 %).

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.75$  (t,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 9.0, 2.0$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H)

### 5.2.1.8 4-Cyanobenzoldiazonium-Tetrafluoroborat



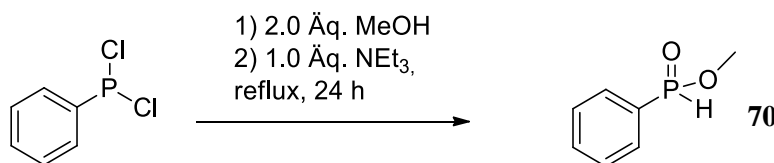
Nach einer Vorschrift von Starkey *et al.*<sup>[203]</sup> wurden in einem 50 mL Einhalskolben mit Tropftrichter, Magnetrührer und Kühlbad 5.10 g (1.0 Äq., 43 mmol) *p*-Anisidin in 17 mL 6M HCl suspendiert. Es wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise 2.88 g (1.0 Äq., 43 mmol)  $\text{NaNO}_2$  in 16 mL  $\text{H}_2\text{O}$  derart zugetropft, dass die Temperatur 5 °C nicht überstieg. Nach

Beenden der Zugabe wurde eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt und sodann portionsweise 5.83 g (1.3 Äq., 56 mmol)  $\text{NH}_4\text{BF}_4$  zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei 0 °C wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und sukzessive mit  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen. Nach Trocknen im Exsikkator wurde das Produkt als gelblicher Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 4.875 g (52 %).

Nach einer Vorschrift von Johnson *et al.*<sup>[204]</sup> wurden in einem 100 mL Dreihalskolben mit Tropftrichter, Thermometer und Magnetrührer 4.0 g (1.0 Äq., 18.4 mmol) 4-Cyanobenzoldiazonium-Tetrafluoroborat in 20 mL trockenem Ethylacetat vorgelegt. Hierzu wurden 132 mg (0.05 Äq., 0.92 mmol)  $\text{CuBr}$  als Katalysator gegeben. Zu dieser Suspension wurden 1.77 mL (1.1 Äq., 20.24 mmol, 2.78 g)  $\text{PCl}_3$  derart zugetropft, dass die Temperatur 30 °C nicht übertraf. Nach Beendigung der Zugabe wurde vorsichtig auf 40 °C erwärmt. Die stark exotherme Reaktion mit starker Gasentwicklung wurde nach zwei Stunden auf 30 °C gekühlt und 447 mg (0.9 Äq., 16.5 mmol) Magnesium-Späne wurden vorsichtig zugegeben, so dass die Temperatur 40 °C nicht überschritt. Nach ca. drei Stunden wurde die tief rote Lösung im ÖLV eingengt. Der verbleibende viskose Rückstand wurde unter Erhitzen mit trockenem Toluol extrahiert (3x 10 mL). Die vereinigten Toluol-Extrakte wurden im ÖLV eingengt und der verbleibende Rückstand über eine Zinke-Apparatur destilliert. Das Produkt wurde bei einem Druck von 0.0 mbar und einer Kopftemperatur von 120 °C als farbloses Öl erhalten. Die Ausbeute betrug 401 mg (11 %).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.97$  (2H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.78 (2 H, d,  $J = 7.9$  Hz)

### 5.2.1.9 *rac*-methyl-phenylphosphinat



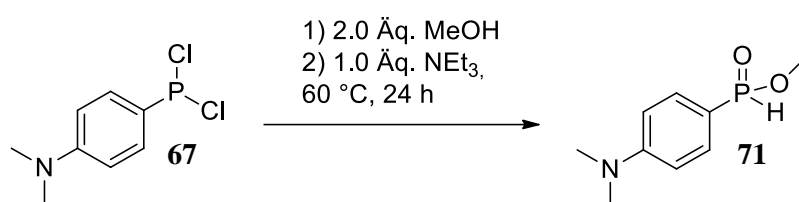
Nach einer Vorschrift von Pudowik *et al.*<sup>[205]</sup> wurden in einem Schlenk-Kolben mit Heizbad und Magnetrührer 1.2 g (1.0 Äq., 8.85 mmol, 1.584 g) Dichlorphenylphosphan in 8 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  vorgelegt. Hierzu wurde eine Lösung von 0.73 mL (2.0 Äq., 17.7 mmol, 576 mg) MeOH und 1.29 mL (1.0 Äq., 1.35 mmol, 898 mg)  $\text{Et}_3\text{N}$  in 5 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  mittels Spritze zugetropft. Nach Beenden der Zugabe wurde für eine Stunde zum Rückfluss erhitzt und im Anschluss für 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hiernach wurde die Suspension inert über Sand filtriert

und das Filtrat im ÖLV eingengt. Hiernach wurde über eine Zinke destilliert. Das Produkt wurde bei 0.7 mbar und 91 °C Kopftemperatur als farbloses Öl erhalten. Die Ausbeute betrug 1.12 g (63 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 567.0 Hz, 1H), 7.51 (td, *J* = 7.3, 3.5 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H)

**<sup>31</sup>P-NMR** (122 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.24 (d, *J* = 566.8 Hz)

#### 5.2.1.10 *rac*-methyl-(4-(dimethylamino)phenyl)phosphinat



In einem Schlenk-Kolben mit Heizbad und Magnetrührer wurden 300 mg (1.0 Äq., 1.35 mmol) **67** in 6 mL THF vorgelegt. Hierzu wurde eine Lösung von 0.11 mL (2.0 Äq., 2.7 mmol, 86 mg) MeOH und 0.19 mL (1.0 Äq., 1.35 mmol, 139 mg) Et<sub>3</sub>N in 1.5 mL THF mittels Spritze zugetropft. Nach Beenden der Zugabe wurde für 30 min auf 60 °C erhitzt und für weitere 23.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hiernach wurde die Suspension inert über Sand filtriert und das Filtrat im ÖLV zur Trockne eingengt. Es wurde ein gelblicher Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 170 mg (63 %).

**Schmelzpunkt:** 53 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.60 (dd, *J* = 12.9, 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 560.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H), 3.04 (s, 6H)

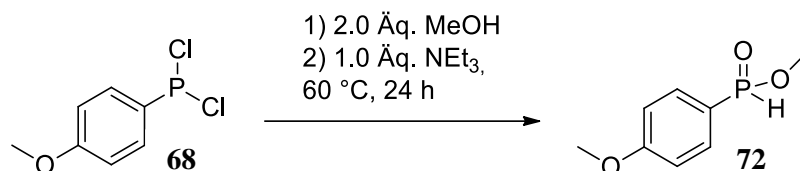
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.4, 132.5 (d, *J* = 13.1 Hz), 111.4 (d, *J* = 14.5 Hz), 51.52 (d, *J* = 6.6 Hz), 40.0

**<sup>31</sup>P-NMR** (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.62 (d, *J* = 560.5 Hz)

**FT-IR (ATR)**, ν [cm<sup>-1</sup>]: 3452 (s), 2922 (s), 2341 (w), 1599 (s), 1521 (m), 1369 (m), 1226 (m), 960 (m), 796 (w)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): berechnet für [C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>P + H] 200.0835; gefunden: 200.0835

### 5.2.1.11 *rac*-methyl (4-methoxyphenyl)phosphinat



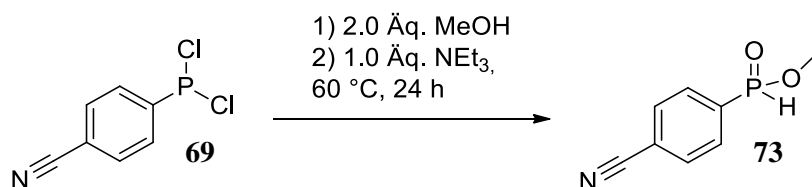
In einem Schlenk-Kolben mit Heizbad und Magnetrührer wurden 409 mg (1.0 Äq., 1.96 mmol) **68** in 6 mL THF vorgelegt. Hierzu wurde eine Lösung von 0.16 mL (2.0 Äq., 3.92 mmol, 126 mg) MeOH und 0.27 mL (1.0 Äq., 1.96 mmol, 197 mg) Et<sub>3</sub>N in 2.0 mL THF mittels Spritze zugetropft. Nach Beenden der Zugabe wurde für 30 min auf 60 °C erhitzt und für weitere 23.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hiernach wurde die Suspension inert über Sand filtriert und das Filtrat im ÖLV zur Trockne eingengt. Es wurde ein schwach gelbes Öl erhalten. Die Ausbeute betrug 233 mg (41 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.72 (dd, *J* = 13.1, 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 565.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H)

**<sup>31</sup>P-NMR** (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.86 (d, *J* = 565.3 Hz)

**FT-IR** (ATR), ν [cm<sup>-1</sup>]: 3040 (s), 2347 (m), 1610 (s), 1253 (s), 1116 (m), 760 (s)

### 5.2.1.12 *rac*-methyl (4-cyanophenyl)phosphinat



In einem Schlenk-Kolben mit Heizbad und Magnetrührer wurden 220 mg (1.0 Äq., 1.08 mmol) **69** in 4 mL THF vorgelegt. Hierzu wurde eine Lösung von 0.09 mL (2.0 Äq., 2.16 mmol, 71 mg) MeOH und 0.15 mL (1.0 Äq., 1.08 mmol, 110 mg) Et<sub>3</sub>N in 2.0 mL THF mittels Spritze zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde für eine Stunde auf 45 °C erhitzt und für weitere 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hiernach wurde die Suspension inert

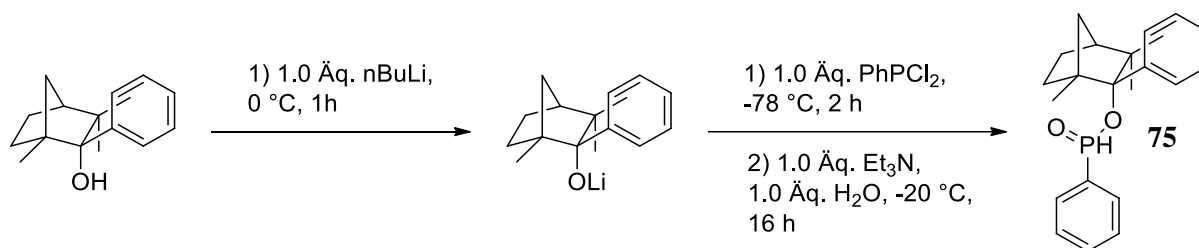
über Sand filtriert und das Filtrat im ÖLV zur Trockne eingengt. Es wurde ein schwach gelbes Öl erhalten. Die Ausbeute betrug 171 mg (87 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.92 (dd, *J* = 13.1, 8.3 Hz, 2H), 7.82 (dd, *J* = 8.2, 3.0 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 576.7 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H)

**<sup>31</sup>P-NMR** (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.31 (d, *J* = 576.8 Hz)

**FT-IR (ATR)**, ν [cm<sup>-1</sup>]: 3096 (m), 2983 (s), 1453 (s), 1073 (s), 1034 (m), 806 (s)

### 5.2.1.13 *exo*-Phenylfenchyl-phenylphosphinat



In einem Schlenkkolben mit Magnetrührer und Kühlbad wurde 460 mg (1.0 Äq., 2 mmol) *exo*-Phenyl(-)-Fenchol in 4 mL THF gelöst. Hierzu wurden mittels Spritze bei 0 °C 1.38 mL (1.1 Äq., 2.2 mmol, 1.6 M in Hexan) *n*Butyllithium getropft und die schwach gelbe Lösung für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Hiernach wurde diese Lösung bei -78 °C zu einer Lösung von 0.27 mL (1.0 Äq., 2 mmol, 358 mg) Phenylphosphordichlorid in 4 mL THF getropft. Die Lösung wurde über 2 Stunden auf -20 °C aufgewärmt und sukzessive 0.28 mL (1.0 Äq., 2 mmol, 202 mg) Et<sub>3</sub>N und 0.036 mL (1.0 Äq., 2 mmol, 36 mg) H<sub>2</sub>O zugetropft. Es wurde über 16 Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die weißliche Suspension wurde über Celite filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der verbleibende, im sauren hydrolyseempfindliche, weiße Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, *c*Hex/MTBE 1:2 +5% Et<sub>3</sub>N). Es konnten beide Diastereomere als weiße Feststoffe isoliert werden. Die Zuordnung der Stereozentren war nicht eindeutig möglich. Die Ausbeute betrug 221 mg (31 %) Phosphinat-Dia-2 und 97 mg (14 %) Phosphinat-Dia-1

#### Diastereomer 1:

DC: R<sub>f</sub> = 0.36 (*c*Hex/MTBE 1:2 +5% Et<sub>3</sub>N)

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.78$  (dd,  $J = 13.9, 6.8$  Hz, 2H), 7.57 – 7.30 (m, 5H), 7.32 (d,  $J = 556.6$  Hz, 1H), 7.19 (dt,  $J = 21.3, 6.9$  Hz, 3H), 2.55 (ddd,  $J = 12.9, 6.8, 3.5$  Hz, 1H), 2.26 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 1.74 (t,  $J = 20.1$  Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.53 – 1.32 (m, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.33 (s, 3H)

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 140.2, 132.5, 132.2$  (d,  $J = 142.7$  Hz), 130.6 (d,  $J = 11.6$  Hz), 128.8 (d,  $J = 14.1$  Hz), 128.4, 127.8, 127.2, 99.3 (d,  $J = 11.5$  Hz), 52.8, 48.8, 48.6 (d,  $J = 6.5$  Hz), 43.2, 34.7, 29.8, 24.3, 22.7, 18.0

### Diastereomer 2:

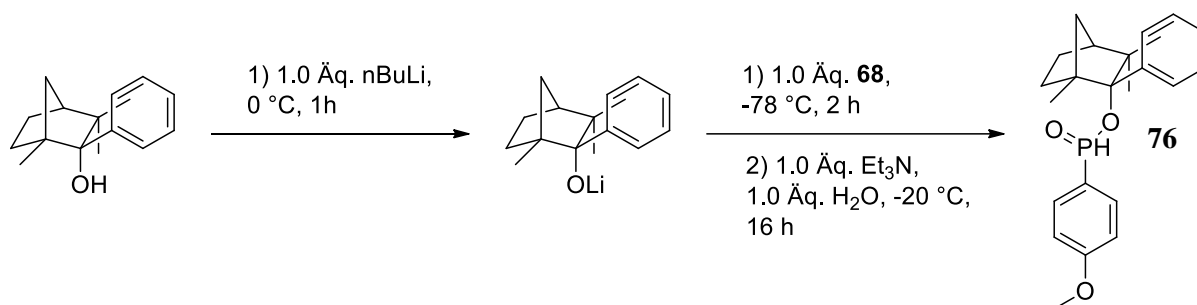
**DC:**  $R_f = 0.20$  (*c*Hex/MTBE 1:2 +5%  $\text{Et}_3\text{N}$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.78 - 7.68$  (m, 1H), 7.68 (d,  $J = 556.0$  Hz, 2H), 7.54 – 7.40 (m, 5H), 7.24 – 7.10 (m, 3H), 2.28 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 1.99 (ddd,  $J = 12.5, 8.4, 3.5$  Hz, 1H), 1.74 (dd,  $J = 11.3, 10.0$  Hz, 2H), 1.52 – 1.19 (m, 6H), 1.07 (s, 3H), 0.31 (s, 3H)

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 140.8, 132.8$  (d,  $J = 139.2$  Hz), 132.4, 130.2 (d,  $J = 12.0$  Hz), 128.8 (d,  $J = 14.1$  Hz), 128.2, 127.3, 127.0, 99.4 (d,  $J = 12.2$  Hz), 53.3, 48.7, 48.4 (d,  $J = 6.9$  Hz), 43.2, 34.8, 29.8, 24.4, 22.7, 19.0

**$^{31}\text{P-NMR}$**  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.91$  (dt,  $J = 555.9, 14.0$  Hz)

#### 5.2.1.14 *exo*-Phenylfenchyl-Anisylphosphinat



In einem Schlenkkolben mit Magnetrührer und Kühlbad wurde 638 mg (1.0 Äq., 2.77 mmol) *exo*-Phenyl(-)-Fenchol in 6 mL THF gelöst. Hierzu wurden mittels Spritze bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  1.73 mL (1.0 Äq., 2.77 mmol, 1.6 M in Hexan) *n*Butyllithium getropft und die farblose Lösung für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Hiernach wurde diese Lösung bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  zu einer Lösung von 579 mg (1.0 Äq., 2.77 mmol) **68** in 6 mL THF getropft. Die Lösung wurde über 2

Stunden auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  aufgewärmt und sukzessive 0.38 mL (1.2 Äq, 3.3 mmol, 277 mg)  $\text{Et}_3\text{N}$  und 0.05 mL (1.0 Äq., 2.77 mmol, 50 mg)  $\text{H}_2\text{O}$  zugetropft. Es wurde über 16 Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die weißliche Suspension wurde über Celite filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der verbleibende, im sauren hydrolyseempfindliche, weiße Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, *c*Hex/MTBE 1:2 +5%  $\text{Et}_3\text{N}$ ). Es konnten beide Diastereomere als weiße Feststoffe isoliert werden. Die Zuordnung der Stereozentren erfolgte röntgenkristallographisch. Die Ausbeute betrug 261 mg (25 %) (*S*)-Phosphinat 1 und 120 mg (11 %) (*R*)-Phosphinat 2.

### (*S*)-Phosphinat:

**DC:**  $R_f = 0.28$  (*c*Hex/MTBE 1:2 +5%  $\text{Et}_3\text{N}$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.73$  (dd,  $J = 13.1, 8.6$  Hz, 2H), 7.45 – 7.32 (m, 2H), 7.30 (d,  $J = 556.1$  Hz, 1H), 7.28 – 7.11 (m, 3H), 6.96 (dd,  $J = 8.6, 2.5$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.54 (dd,  $J = 12.3, 9.0$  Hz, 1H), 2.25 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 1.71 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.51 – 1.27 (m, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.33 (s, 3H)

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 162.9, 132.7$  (d,  $J = 12.9$  Hz), 128.5, 127.7, 127.1, 114.4 (d,  $J = 15.0$  Hz), 98.9 (d,  $J = 11.6$  Hz), 55.5, 52.7, 48.8, 48.6 (d,  $J = 6.3$  Hz), 43.3, 34.7, 29.8, 24.3, 22.7, 18.0

**$^{31}\text{P-NMR}$**  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15.58$  (dt,  $J = 556.4, 13.0$  Hz)

**FT-IR (ATR)**,  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3419 (s), 23769 (w), 1629 (s), 1597 (m), 1500 (m), 1458 (w), 1300 (w), 1138 (w)

**Daten der Kristallstrukturanalyse** ( $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{P}$ ,  $M = 384.43$  g mol $^{-1}$ ): Raumgruppe  $\text{P2}_1\text{P2}_1\text{P2}_1$ ; orthorombisch;  $a = 8.1000(6)$ ,  $b = 9.0150(9)$ ,  $c = 28.2899(3)$  Å,  $\beta = 90^\circ$ ;  $V = 2065.7(3)$  Å $^3$ ;  $Z = 4$ ;  $T = 100(2)$  K; Reflektion gesamt: 7707, einzeln: 4452, beobachtet: 3246 [ $I > 2\sigma(I)$ ];  $R1 = 0.0557$ ,  $wR2 = 0.0993$ ;  $\text{GOF} = 0.864$

### (*R*)-Phosphinat:

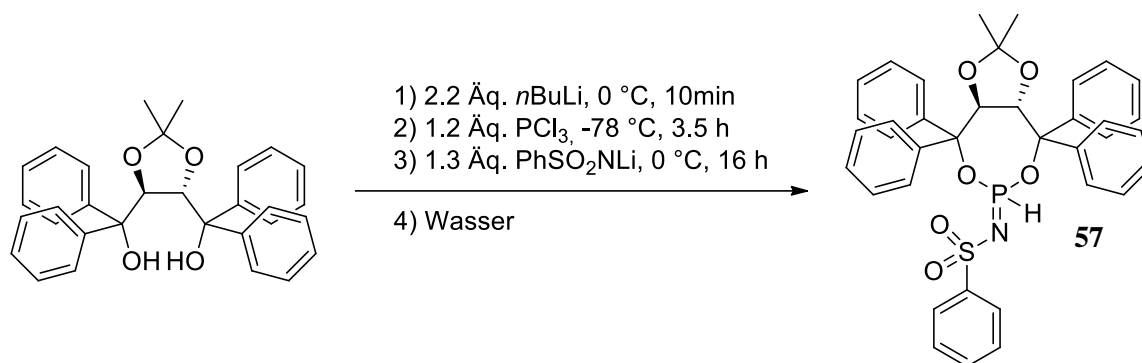
**DC:**  $R_f = 0.19$  (*c*Hex/MTBE 1:2 +5%  $\text{Et}_3\text{N}$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.77$  (d,  $J = 555.0$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J = 13.4, 8.7$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 3H), 7.04 (dd,  $J = 8.7, 2.6$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H),

2.38 (dd,  $J = 10.8, 1.3$  Hz, 1H), 2.13 (ddd,  $J = 12.5, 7.6, 4.2$  Hz, 1H), 1.86 (dd,  $J = 16.5, 4.0$  Hz, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.58 – 1.31 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.40 (s, 3H)

$^{31}\text{P-NMR}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.65$  (dt,  $J = 555.1, 13.3$  Hz)

### 5.2.1.15 Taddolphosphonimidat



In einem 25 mL Schlenk-Rundkolben mit Magnetrührer und Kühlbad wurden 300 mg (1.0 Äq., 0.64 mmol) (*R,R*)-TADDOL in 10 mL THF vorgelegt. Zu dieser Lösung wurden bei 0 °C mittels Spritze 1.08 mL (2.2 Äq., 1.41 mmol, 1.3 M in Hexan) *n*Butyllithium getropft. Nach 10 Minuten Rühren bei dieser Temperatur wurde auf -78 °C heruntergekühlt und 0.07 mL (1.2 Äq., 0.77 mmol, 110 mg)  $\text{PCl}_3$  zugetropft. Es wurde über einen Zeitraum von 3.5 Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt und hiernach wiederum auf 0 °C gekühlt. Es wurde hiernach eine frisch präparierte Lösung von 136 mg (1.3 Äq., 0.832 mmol) Lithium(phenylsulfonyl)amid in 10 mL THF zugetropft. Es wurde über Nacht aufgewärmt und hiernach das Lösemittel im ÖLV entfernt. Der Rückstand wurde in 10 mL technischem  $\text{Et}_2\text{O}$  aufgenommen und durch Zugabe von 10 mL Wasser gequenchet. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das unter sauren Bedingungen hydrolyseempfindliche Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, *c*Hex/MTBE 5:1 +5%  $\text{Et}_3\text{N}$ ). Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten. In Lösung liegt das Produkt als Gemisch seiner Tautomere vor (Phosphonimidat:Phosphit 1:0.36 in  $\text{CDCl}_3$  bei 298K) Die Ausbeute betrug 120 mg (32 %).

**DC:**  $R_f = 0.15$  (*c*Hex/MTBE/ $\text{Et}_3\text{N}$  5:1:0.25)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (*Phosphonimidat*)  $\delta = 7.89 - 7.66$  (m, 3H), 7.53 – 7.19 (m, 22H), 7.18 (d,  $J = 709.3$  Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J = 23.3, 8.1$  Hz, 2H), 0.87 (s, 3H), 0.35 (s, 3H)

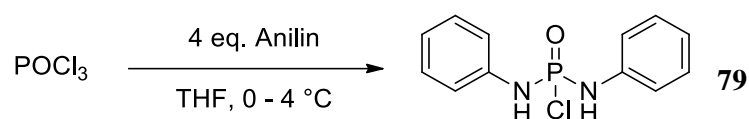


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (*Phosphonimidat*)  $\delta = 131.4, 131.2, 129.5, 129.4, 129.2, 128.9, 128.5, 128.5, 128.1, 127.7, 127.3, 127.2, 127.0, 126.6, 126.0, 125.3, 123.8, 80.0, 27.1, 25.9$

$^{31}\text{P}$ -NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta =$  (*Phosphonit*)  $\delta = 131.01$  (s), -(*Phosphonimidat*) 1.22 (d,  $J = 709.1$  Hz)

## 5.2.2 Synthese BINOL-basierter Phosphoramid-Katalysatoren

### 5.2.2.1 *N,N'*-diphenylphosphorodiamidochlorid



Unter Argon wurden in einem 50 mL Schlenk Dreihalskolben mit Eisbad und Tropftrichter 1.22 mL  $\text{POCl}_3$  (2.05 g, 13.4 mmol) in 14 mL THF vorgelegt. Zu der mittels Eisbad gekühlten Lösung wurde frisch destilliertes Anilin 4.9 mL (5 g, 53.7 mmol, 4 eq.) in 14 mL THF über einen Zeitraum von einer Stunde zugetropft. Die weißliche Suspension wurde unter Argon für 14 Stunden im 4 °C Kühlschrank gelagert und sodann filtriert. Der Rückstand wurde zum Entfernen der Anilinium-Salze mit kaltem dest. Wasser gewaschen (3x 10 mL). Das Produkt kristallisiert als farblose Nadeln aus Ethanol. Die Ausbeute betrug 1.8 g (50 %).

**Schmelzpunkt:** 179 °C (Lit.<sup>[206]</sup> 174 °C)

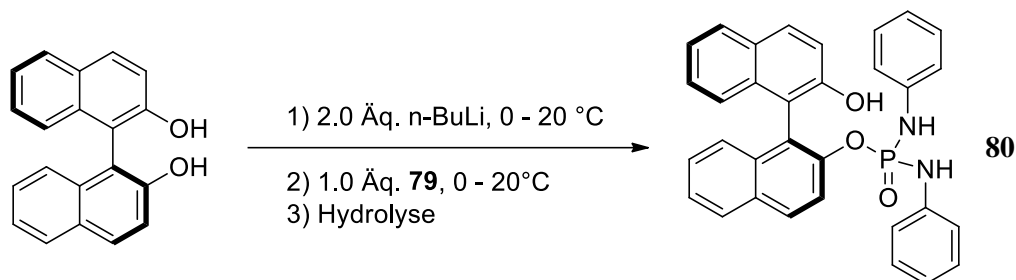
$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, Aceton- $\text{D}_6$ ):  $\delta = 8.18$  (d,  $J = 10.7$  Hz), 7.24-7.32 (m, 4H), 6.98-7.04 (m, 1H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz, Aceton- $\text{D}_6$ ):  $\delta = 140.1$  (d,  $^2J_{\text{PC}} = 7.2$  Hz), 129.6, 123.0, 119.4 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 6.5$  Hz)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (127 MHz, Aceton- $\text{D}_6$ ):  $\delta = -15.3$

**Daten der Kristallstrukturanalyse** ( $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ ,  $M = 266.66$  g mol $^{-1}$ ): Raumgruppe  $\text{P}_{21}\text{P}_{21}\text{P}_{21}$ ; orthorombisch;  $a = 12.5113(7)$ ,  $b = 5.4053(2)$ ,  $c = 19.6679(9)$  Å,  $\beta = 90^\circ$ ;  $V = 1207.49(1)$  Å $^3$ ;  $Z = 4$ ;  $T = 100(2)$  K; Reflektion gesamt: 5559, einzeln: 4452, beobachtet: 2269 [ $I > 2\sigma(I)$ ];  $R1 = 0.0557$ ,  $wR2 = 0.0993$ ;  $\text{GOF} = 1.103$

## 5.2.2.2 (S)-2'-(N,N'-diphenylphosphorodiamido-oxy)-1,1'-binaphthyl-2-ol



In einem Schlenkrohr mit Septum und Magnetrührer wurden 200 mg *S*-(-)-BINOL (1.0 Äq., 0.7 mmol) in 2 mL Toluol suspendiert. Die Suspension wurde für 10 Minuten gerührt und das Lösemittel anschließend im Ölpumpenvakuum abgezogen um evtl. vorhandene Spuren von Wasser im Feststoff azeotrop zu entfernen. Der Feststoff wurde hiernach in 6 mL THF gelöst und die Lösung mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. Hiernach wurden über eine Spritze 0.88 mL *n*Butyllithium (2.0 Äq., 1.4 mmol, 1.60 M in Hexan) über einen Zeitraum von fünf Minuten zugetropft. Hiernach wurde die Lösung für 10 Minuten bei 0 °C und weitere 15 Minuten bei 20 °C gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C wurden 186 mg *N,N'*-diphenylphosphorodiamidochloridat **79** (1.0 Äq., 0.7 mmol) gelöst in 4 mL THF über eine Spritze zugetropft und die Lösung für 30 Minuten gerührt. Die Reaktion wurde hiernach durch Zugabe von 10 mL dest. Wasser gequencht. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3x 5 mL) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Das weißlich gelbe Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, *c*Hex/MTBE/Aceton 5:1:1) und anschließend als farblose Nadeln aus Et<sub>2</sub>O kristallisiert. Die Ausbeute betrug 230 mg (64 %).

**Schmelzpunkt:** 105 °C

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.23 (*c*Hex/MTBE/Aceton 5:1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.81-7.89 (m, 4H), 7.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 5H), 6.73-7.12 (m, 9H), 6.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.82 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, NH), 5.36 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, NH)

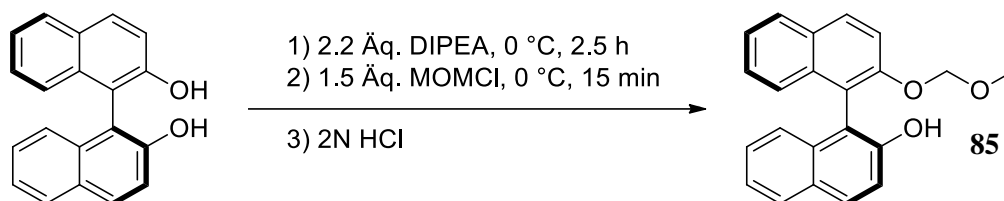
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 152.4, 147.7, 147.6, 138.7, 138.4, 133.9, 131.8, 131.0, 130.7, 129.5, 129.3, 129.1, 128.4, 127.5, 127.2, 126.1, 126.0, 124.8, 124.0, 122.8, 122.5, 121.2, 119.8, 118.8, 118.7, 118.6, 118.5, 116.1

**$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (127 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.9$

**FT-IR (ATR)**,  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3417 (s), 2089 (w), 1628 (s), 1601 (m), 1497 (m), 1396 (w), 1283 (w), 1207 (m), 972 (w), 816 (w)

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): berechnet für  $[\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{P} + \text{H}]$  517.1675; gefunden: 517.1678

**Daten der Kristallstrukturanalyse** ( $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ ,  $80\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ,  $M = 590.23 \text{ g mol}^{-1}$ ):  
Raumgruppe  $\text{P2}_1\text{P2}_1\text{P2}_1$ ; orthorombisch;  $a = 13.6706(1)$ ,  $b = 14.4925(2)$ ,  $c = 16.5006(1) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 90^\circ$ ;  $V = 3269.1(7) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 4$ ;  $T = 298(2) \text{ K}$ ; Reflektion gesamt: 11414, einzeln: 6504, beobachtet: 1946 [ $I > 2\sigma(I)$ ];  $R1 = 0.0644$ ,  $wR2 = 0.1018$ ;  $\text{GOF} = 0.849$

**5.2.2.3 (S)-2'-(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl-2-ol**

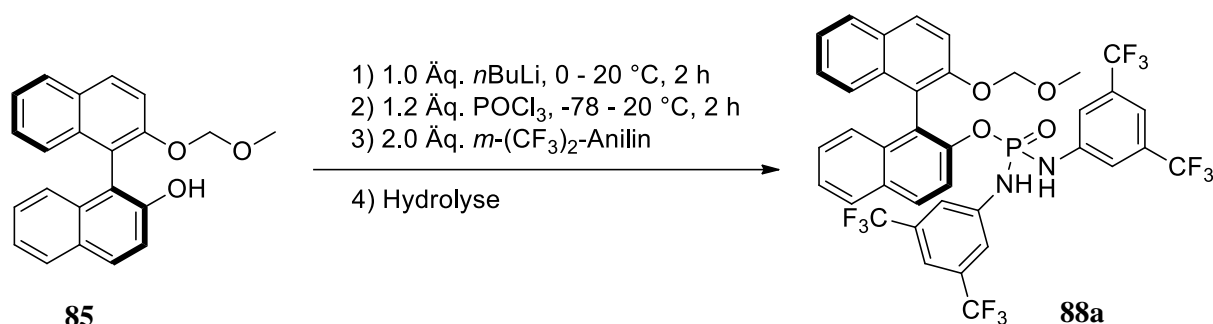
Einer Vorschrift von Itoh *et al*<sup>[207]</sup> folgend wurden 4.29 g *S*-(-)-BINOL (15 mmol) in 30 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> unter Argon in einem Schlenkrohr mit Septum, Eisbad und Magnetrührer vorgelegt. Hierzu wurden bei 0 °C 5.74 mL (2.2 Äq. 33.5 mmol) Diisopropylethylamin (DIPEA) mittels Spritze gegeben und für 2 Stunden gerührt. Hiernach wurden mittels Spritze 1.7 mL (1.5 Äq. 22.5 mmol) Chlormethylmethylether (MOMCl) zugetropft und bei dieser Temperatur für 15 Minuten gerührt. Die Reaktion wurde hiernach durch Zugabe von 20 mL 2N HCl gequench und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch augereinigt (Silicagel, Hexan/Aceton 10:1). Die Ausbeute betrug 2.9 g (62 %) weißer Feststoff. Als Nebenprodukt konnten 0.95 g (18 %) des beidseitig veretherten Produktes isoliert werden.

**Schmelzpunkt:** 165 °C (Lit.<sup>[207]</sup> 167 °C)

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.27 (Hexan/Aceton 10:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.18-7.42 (m, 6H), 7.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.17 (s, 3H)

### 5.2.2.4 (S)-2-methoxy-2'-(*N,N'*-di-(3,5-bis(trifluormethyl))phosphorodiamido-oxy)-1,1'-binaphthyl



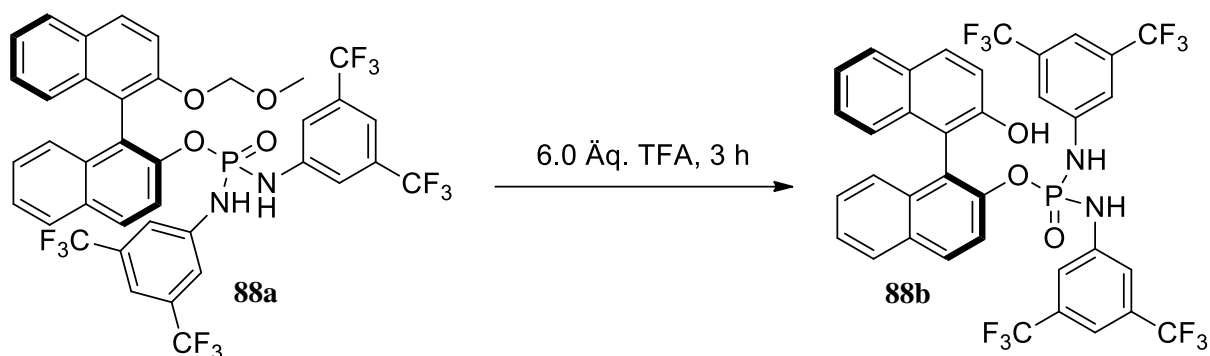
In einem Schlenkrohr mit Septum, Eisbad und Magnetührer wurden 300 mg (0.91 mmol) **85** in 2 ml Et<sub>2</sub>O vorgelegt. Zu dieser Lösung wurde bei 0 °C 0.57 mL *n*Butyllithium (1.0 Äq., 0.91 mmol, 1.60 M in Hexan) mittels Spritze zugetropft und für 10 Minuten gerührt. Hiernach wurde die Kühlung entfernt und die Lösung für weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf -78 °C wurde eine Lösung von 0.10 mL (1.2 Äq., 1.09 mmol) frisch destilliertem POCl<sub>3</sub> in 2 mL Et<sub>2</sub>O mittels einer Spritze zugetropft. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für zwei Stunden gerührt. Hiernach wurde das Lösemittel und überschüssiges POCl<sub>3</sub> im Ölpumpenvakuum entfernt. Der weißliche Rückstand wurde in 4 mL Pyridin aufgenommen und 0.28 mL (1.82 mmol) 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Anilin wurden zugetropft. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und hiernach das Lösemittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Der gelblich-weiße Rückstand wurde in 5 mL dest. Wasser suspendiert und die wässrige Phase anschließend mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, *c*Hex/MTBE 5:1). Die Ausbeute betrug 410 mg (54 %).

**Schmelzpunkt:** 72 °C

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.41 (*c*Hex/MTBE 5:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.90-7.95 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.24-7.32 (m, 7H), 7.03-7.14 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NH), 6.75 (s, 2H), 5.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.94-4.99 (m, 2H), 2.91 (s, 3H)

### 5.2.2.5 (S)-2'-(N,N'-di-(3,5-bis(trifluormethyl))phosphorodiamido-oxy)-1,1'-binaphthyl-2-ol



In einem 25 mL Einhalskolben mit Magnetrührer wurden 200 mg (0.24 mmol) **88a** in 2.9 mL einer 0.5 M Lösung von Trifluoressigsäure (TFA) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.0 Äq., 1.44 mmol) bei 20 °C gerührt. Nach drei Stunden wurde das Lösemittel und TFA im Ölpumpenvakuum entfernt. Der verbleibende weiße Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, *n*Hexan/Aceton 10:1). Die Ausbeute betrug 140 mg (74 %).

**Schmelzpunkt:** 103 °C

**DC:**  $R_f = 0.21$  (*n*Hexan/Aceton 10:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.01$  (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 3H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.12 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.29 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, NH), 5.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, NH), 5.65 (s, 1H, OH)

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}\text{-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 151.9$ , 147.0, 146.9, 139.8 (d,  $J_{P-C} = 1.8$  Hz), 139.6 (d,  $J_{P-C} = 1.9$  Hz), 133.7 (d,  $J_{P-C} = 1.3$  Hz), 133.3, 132.7, 132.2 (d,  $J_{P-C} = 1.1$  Hz), 131.5, 131.0, 129.1, 128.6, 128.4, 128.1, 127.6, 126.8, 126.0, 124.3, 123.0, 122.2, 121.4, 118.5, 118.4, 118.3, 118.1, 118.0, 116.5, 116.4, 114.1

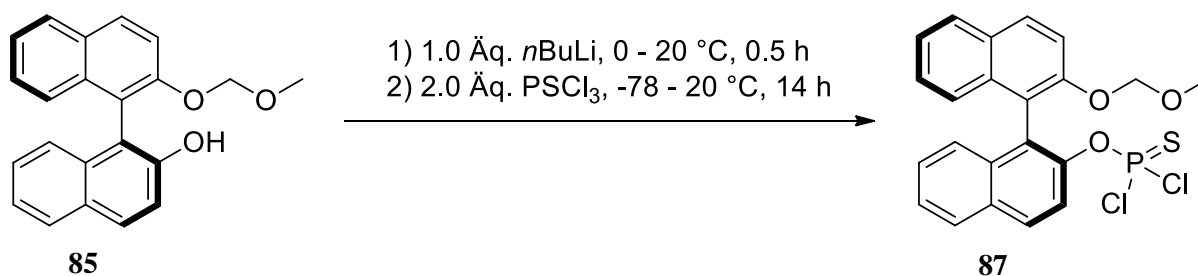
**$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -3.7$

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -63.17$ ,  $-63.22$

**FT-IR (ATR)**,  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3424 (s), 1622 (s), 1506 (w), 1470 (w), 1382 (m), 1278 (m), 1182 (m), 1132 (m), 1005 (w), 982 (m)

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: berechnet für  $[\text{C}_{36}\text{H}_{21}\text{F}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{P} + \text{H}]$  789.1170; gefunden: 789.1175

### 5.2.2.6 (S)-2'-(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphthalen]-2-yl-phosphorodichloridat



In einem 25 mL Schlenkkolben mit Septum, Eisbad und Magnetrührer wurden 1 g (3.015 mmol) **85** in 15 mL THF vorgelegt. Zu dieser Lösung wurde bei 0 °C 1.90 mL *n*Butyllithium (1.0 Äq., 3.02 mmol, 1.60 M in Hexan) mittels Spritze zugetropft und für 10 Minuten gerührt. Hiernach wurde für 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung hiernach wieder auf -78 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde 0.6 mL (2.0 Äq., 6.03 mmol)  $\text{PSCl}_3$  mittels Spritze rasch zugegeben und 14 Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels im Ölpumpenvakuum wurde der verbleibende gelbliche Feststoff direkt säulenchromatographisch (Silicagel, *n*Hexan/Aceton 3:1) aufgereinigt. Die Ausbeute betrug 1.16 g (83 %).

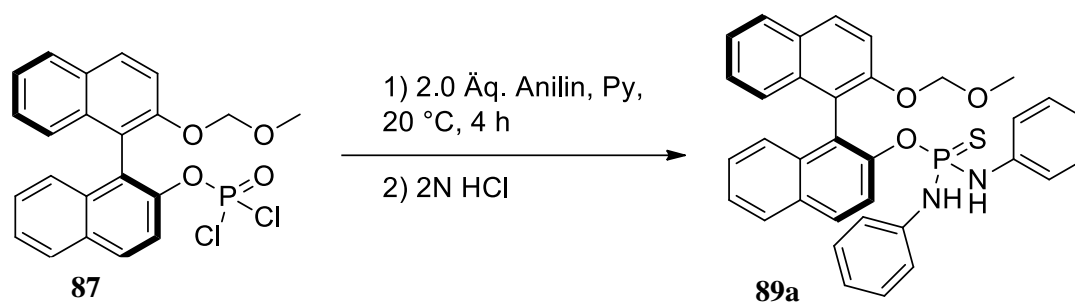
**Schmelzpunkt:** > 105 °C (Zersetzung)

**DC:**  $R_f = 0.30$  (*n*Hexan/Aceton 3:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.03\text{-}7.95$  (m, 3H), 7.87 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.38-7.23 (m, 5H), 7.12 (d, 1H), 5.18 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.25 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 136.1, 133.9, 133.8, 132.0, 131.7, 130.7, 129.8, 129.7, 128.8, 128.3, 128.0, 127.2, 126.9, 126.8, 126.3, 125.7, 124.2, 121.7, 120.5, 116.3, 95.1, 56.1$

**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR** (127 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 53.77$

5.2.2.7 (S)-2-methoxy-2'-(*N,N'*-diphenylphosphorodiamido-thio)-1,1'-binaphthyl

In einem 10 mL Schlenkkolben mit Septum und Magnetrührer wurden 190 mg (0.41 mmol) **87** in 2 mL Pyridin vorgelegt. Bei 20 °C wurden hierzu rasch 0.08 mL (2.0 Äq., 0.82 mmol) Anilin getropft, worauf eine sofortige Rotfärbung der Lösung auftrat. Nach zweistündigem Rühren fiel ein roter Feststoff aus. Die Suspension wurde noch für weitere zwei Stunden bei 20 °C gerührt und hiernach das Lösemittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Zu dem dunkelroten Rückstand wurde je 10 mL Et<sub>2</sub>O, THF und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gegeben. Hiernach wurde zum Entfernen von Pyridin-Rückständen die organische Phase mit 4 mL 2N HCl gequench. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (3x 5 mL) und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen der Lösemittel am Rotationsverdampfer wurde der dunkelrote Feststoff säulenchromatographisch (Silicagel, *n*Hexan/Aceton 10:1) aufgereinigt. Erhalten wurde ein weißer Feststoff. Die Ausbeute betrug 120 mg (50 %).

**Schmelzpunkt:** 92 °C

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.13 (*n*Hexan/Aceton 10:1)

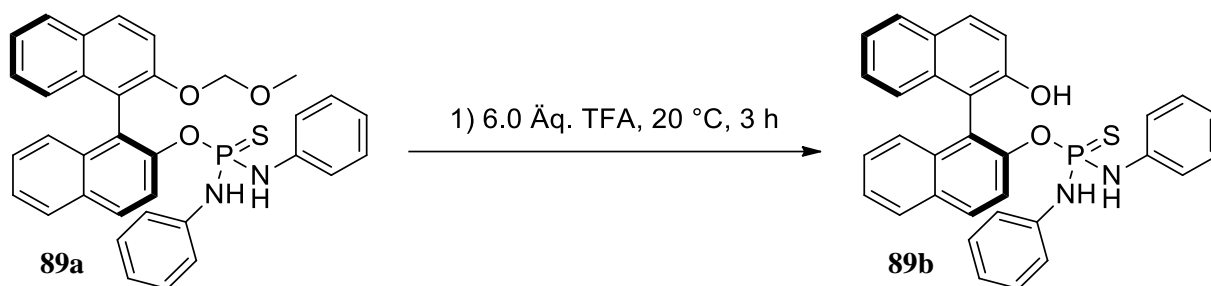
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.01-7.87 (m, 5H), 7.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 5H), 7.07 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.83-6.76 (m, 3H), 6.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, NH), 5.07-4.99 (m, 2H), 4.78 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, NH), 3.09 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.0, 147.3 (d, *J*<sub>CP</sub> = 7.2 Hz), 138.9, 138.4, 133.8, 131.4, 130.5, 129.8, 129.4, 129.1, 128.9, 128.2, 128.2, 127.2, 126.7, 126.2, 125.9, 125.5, 124.7, 124.2 (d, *J*<sub>CP</sub> = 6.4 Hz), 122.6, 122.5, 122.1, 119.1 (d, *J*<sub>CP</sub> = 6.9 Hz), 118.9 (d, *J*<sub>CP</sub> = 6.9 Hz), 95.3, 56.2

**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR** (127 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 50.53



## 5.2.2.8 (S)-2'-(N,N'-diphenylphosphorodiamido-thio)-1,1'-binaphthyl-2-ol



In einem 10 mL Einhalskolben mit Magnetrührer wurden 80 mg (0.14 mmol) **89a** in 1.7 mL einer 0.5 M Lösung von Trifluoressigsäure (TFA) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.0 Äq., 0.84 mmol) bei 20 °C gerührt. Nach drei Stunden wurde das Lösemittel und TFA im Ölpumpenvakuum entfernt. Der verbleibende weiße Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, *n*Hexan/Aceton 5:1). Die Ausbeute betrug 48 mg (65 %).

**Schmelzpunkt:** >89 °C (Zersetzung)

**DC:**  $R_f = 0.16$  (*n*Hexan/Aceton 5:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.09 - 7.94$  (m, 3H), 7.83 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.67 (dd,  $J = 9.0, 1.1$  Hz, 1H), 7.50 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 5H), 7.18 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.13 – 6.58 (m, 9H), 5.35 (s, 1H, OH), 5.12 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H, NH), 4.64 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H, NH)

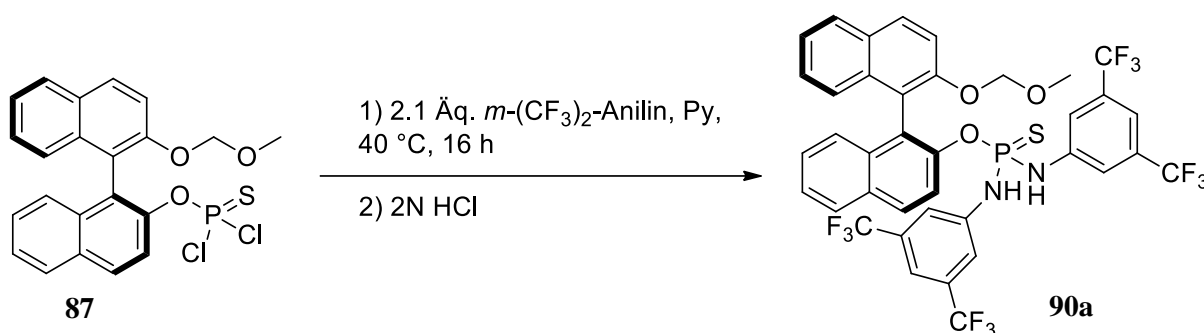
**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 152.0, 148.4, 138.2, 138.1, 133.6, 131.9, 130.7, 129.7, 129.4, 129.1, 128.9, 128.5, 128.3, 127.4, 126.1, 126.0, 125.8, 125.4, 124.9, 123.8, 122.9, 122.7, 122.5, 119.5, 119.1, 114.7$

**$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (127 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 53.71$

**FT-IR (ATR)**,  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3263 (s), 3053 (s), 2974 (w), 1601 (s), 1499 (s), 1381 (m), 1284 (m), 1207 (s), 1072 (w), 966 (m), 813 (m)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): berechnet für  $[\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{PS} + \text{Na}]$  555.1266; gefunden: 555.1263

### 5.2.2.9 (S)-2-methoxy-2'-(*N,N'*-di-(3,5-bis(trifluormethyl))phosphorodiamido-thio)-1,1'-binaphthyl



In einem 10 mL Schlenkkolben mit Septum und Magnetrührer wurden 190 mg (0.41 mmol) **87** in 2 mL Pyridin vorgelegt. Bei 20 °C wurden hierzu rasch 0.14 mL (2.1 Äq., 0.86 mmol) 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Anilin getropft worauf eine sofortige Gelbfärbung der Lösung auftrat. Die Lösung wurde noch für 16 Stunden bei 40 °C gerührt und hiernach das Lösemittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Hiernach wurde der verbleibende rot-braune Feststoff zum Entfernen von Pyridin-Rückständen in 3 mL 3N HCl suspendiert und die wässrige Phase anschließend mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (2x 15 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen der Lösemittel am Rotationsverdampfer wurde der dunkelrote Feststoff zweifach säulenchromatographisch (Silicagel, *n*Hexan/Aceton a) 10:1, b) 20:1) aufgereinigt. Erhalten wurde ein weißer Feststoff. Die Ausbeute betrug 120 mg (34 %).

**Schmelzpunkt:** 73 °C

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.18 (*n*Hexan/Aceton 10:1)

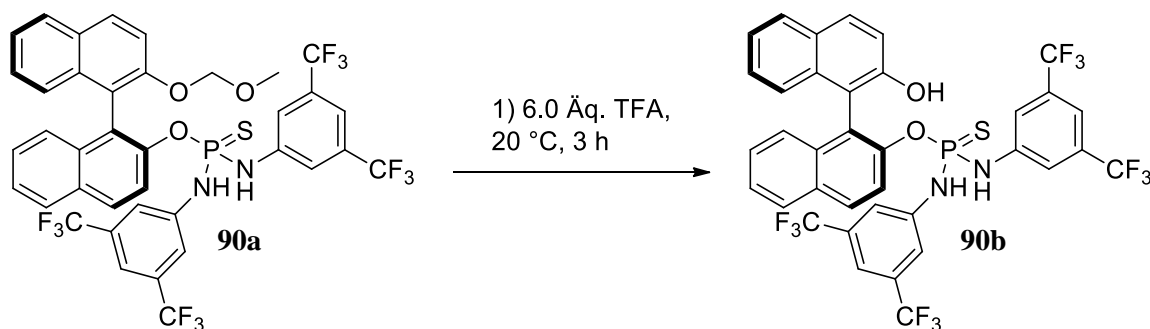
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.91 (dd, *J* = 20.8, 8.5 Hz, 2H), 7.66 – 7.52 (m, 3H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 3H), 7.21 – 7.08 (m, 6H), 6.95 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.59 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, NH), 5.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, NH), 2.94 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 152.9, 146.5, 146.4, 139.9, 139.3, 133.8, 133.7, 132.8, 132.4, 132.0, 131.8, 130.3, 129.5, 128.3, 128.1, 127.4, 127.1, 126.2, 126.0, 125.8, 125.0, 123.0 (q, *J*<sub>CF</sub> = 272.8 Hz), 122.9 (q, *J*<sub>CF</sub> = 272.8 Hz), 122.7, 119.6, 118.5, 117.5, 116.9, 116.4, 116.0, 114.3, 113.1, 95.2, 56.1

**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR** (127 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 50.48

$^{19}\text{F}$ -NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -63.11, -63.23$

**5.2.2.10 (*S*)-2'-(*N,N'*-di-(3,5-bis(trifluormethyl))phosphorodiamido-thio)-1,1'-binaphthyl-2-ol**



In einem 5 mL Einhalskolben mit Magnetrührer wurden 50 mg (0.06 mmol) **90a** in 0.7 mL einer 0.5 M Lösung von Trifluoressigsäure (TFA) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.0 Äq., 0.84 mmol) bei 20 °C gerührt. Nach drei Stunden wurde das Lösemittel und TFA im Ölpumpenvakuum entfernt. Der verbleibende weiße Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, *n*Hexan/Aceton 5:1). Die Ausbeute betrug 17 mg (34 %).

**Schmelzpunkt:** >84 °C (Zersetzung)

**DC:**  $R_f = 0.34$  (*n*Hexan/Aceton 5:1)

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.11$  (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.71 – 7.49 (m, 4H), 7.42 – 7.26 (m, 6H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 7.03 (d,  $J = 4.2$  Hz, 4H), 5.21 (d,  $J = 10.6$  Hz, 2H, NH), 5.12 (s, 1H, OH)

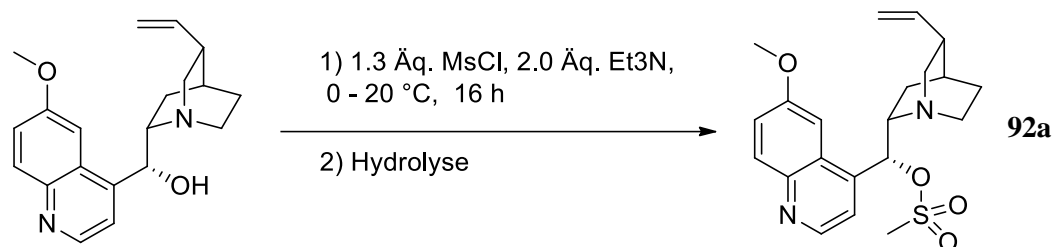
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (127 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 51.33$

$^{19}\text{F}$ -NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -63.21, -63.23$

**FT-IR (ATR),  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]:** 3263 (s), 3053 (s), 2974 (w), 1601 (s), 1499 (s), 1381 (m), 1284 (m), 1207 (s), 1072 (w), 966 (m), 813 (m)

## 5.2.3 Synthese Chinchona-basierter Phosphoramid-Katalysatoren

### 5.2.3.1 9-Mesyloxychinin

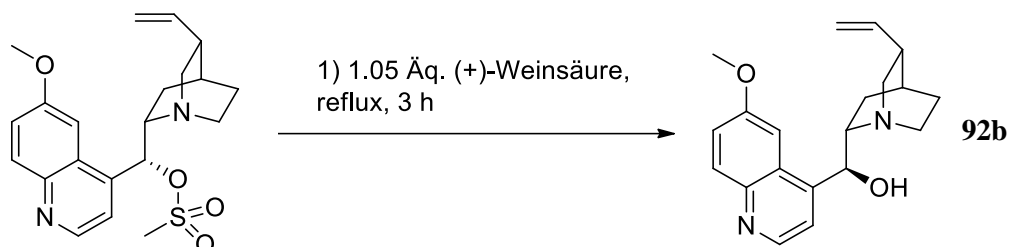


Nach einer modifizierten Vorschrift von Yang *et al.*<sup>[208]</sup> wurden in einem 250 mL Schlenkcolben mit Magnetrührer, Tropftrichter und Eisbad 4 g (12.33 mmol) Chinin in 130 mL THF suspendiert. Hierzu wurden sukzessive bei 0 °C erst 3.41 mL Et<sub>3</sub>N (2.0 Äq., 24.7 mmol) und dann tropfenweise 1.43 mL (1.3 Äq., 18.5 mmol) Mesitylchlorid in 33 mL THF zutropft. Es wurde zwei Stunden bei 0 °C und weitere 14 Stunden bei 20 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 4 mL H<sub>2</sub>O gequenchet und das Lösemittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Feststoff wurde anschließend säulenchromatographisch (Silicagel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 40:3) aufgereinigt. Die Ausbeute betrug 3.7 g (76 %).

**Schmelzpunkt:** 113 °C (Lit.<sup>208</sup> 114-116.5 °C)

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.51 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 40:3)

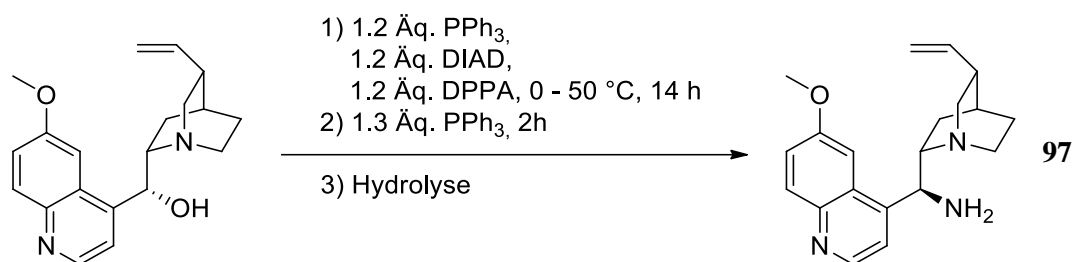
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 5.92 – 5.76 (m, 1H), 5.09 – 4.94 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.40 (dd, *J* = 13.6, 9.8 Hz, 1H), 3.16 – 2.91 (m, 2H), 2.70 – 2.50 (m, 5H), 2.32 – 2.20 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.83 – 1.48 (m, 3H)

5.2.3.2 *epi*-Chinin

Nach einer modifizierten Vorschrift von Skarzewski *et al.*<sup>[209]</sup> wurden in einem 250 mL Dreihalskolben mit Magnetrührer, Kühler und Heizbad 3.7 g (9.2 mmol) **92a** in 110 mL dest. H<sub>2</sub>O suspendiert. Hierzu wurde 1.44 g (1.05 Äq., 9.7 mmol) (+)-Weinsäure gegeben und die Suspension über drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Hiernach wurde die wässrige Phase mit DCM extrahiert (3x 50 mL) und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde der ölige Rückstand säulenchromatographisch (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 4:1) aufgereinigt. Die Ausbeute an leicht gelblichem Öl betrug 2.5 g (79 %).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.43 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 4:1)

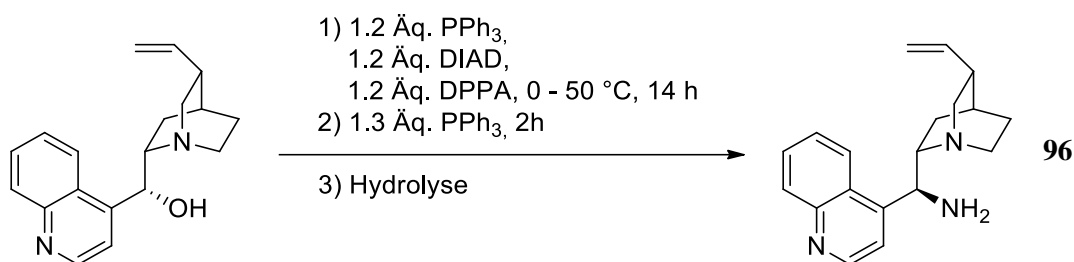
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 5.82 – 5.68 (m, 1H), 5.08 – 4.90 (m, 3H), 4.67 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.34 – 3.03 (m, 3H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.61 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.53 – 1.40 (m, 1H), 0.97 (dd, *J* = 13.5, 7.9 Hz, 1H)

5.2.3.3 9-Amino-(9-deoxy)-*epi*-Chinin

Nach einer Vorschrift von Cavaleiro *et al.*<sup>[210]</sup> wurden in einem 250 mL Schlenk Dreihalskolben mit Tropftrichter, Septum, Eisbad und Magnetrührer 1.99 g (6.13 mmol) Chinin und 2.11 g (1.2 Äq., 7.4 mmol) PPh<sub>3</sub> in 30 mL THF suspendiert. Hierzu wurde bei 0 °C 1.52 mL (1.2 Äq., 7.35 mmol) Diisopropylazidocarboxylat (DIAD) gegeben worauf eine klare Lösung entstand. Zu dieser wurde mittels Tropftrichter eine Lösung von 1.63 mL (1.2 Äq., 7.35 mmol) Diphenylphosphorylazid (DPPA) in 13 mL THF bei 0 °C getropft. Nach 12 Stunden Rühren über Nacht wurde die Lösung für zwei Stunden auf 50 °C erwärmt. Hiernach wurden bei dieser Temperatur vorsichtig 2.29 g (1.3 Äq., 7.97 mmol) PPh<sub>3</sub> zugegeben und solange gerührt bis die Gasentwicklung endete. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 0.7 mL Wasser zugegeben und für drei Stunden gerührt. Hiernach wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende, zähe gelbe Öl in 30 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. Hierzu wurden 30 mL verdünnte (10%ig) Salzsäure gegeben und nach mehrfachem Schütteln die wässrige Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde hiernach mit conc. NH<sub>3</sub> basisch gemacht worauf eine Emulsion entstand. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (3x 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden hiernach über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Silicagel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> conc. 70:30:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl erhalten mit einer Ausbeute von 1.25 g (63 %).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.27 (EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> conc. 70:30:1)

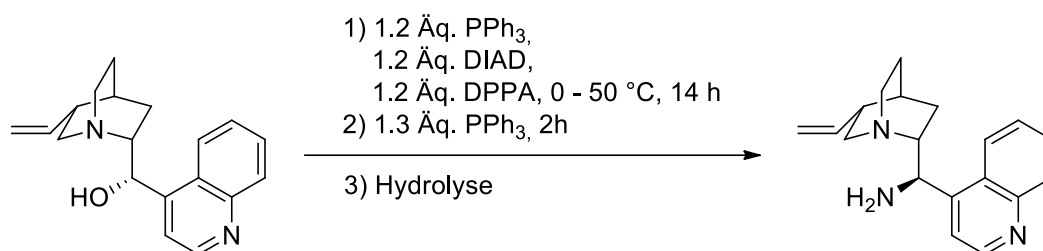
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.74 – 7.35 (m, 3H), 5.80 (ddd, *J* = 17.5, 10.2, 7.6 Hz, 1H), 5.05 – 4.89 (m, 2H), 4.59 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.36 – 3.02 (m, 3H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.28 (s, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.52 (ddd, *J* = 43.1, 17.7, 7.0 Hz, 4H), 0.76 (dd, *J* = 13.5, 7.4 Hz, 1H)

5.2.3.4 9-amino-(9-deoxy)-*epi*-Cinchonidin

Nach einer Vorschrift von Cavaleiro *et al.*<sup>[210]</sup> wurden in einem 250 mL Schlenk Dreihalskolben mit Tropftrichter, Septum, Eisbad und Magnetrührer 1.80 g (6.13 mmol) Cinchonidin und 2.11 g (1.2 Äq., 7.4 mmol) PPh<sub>3</sub> in 30 mL THF suspendiert. Hierzu wurde bei 0 °C 1.52 mL (1.2 Äq., 7.35 mmol) Diisopropylazidocarboxylat (DIAD) gegeben worauf eine klare Lösung entstand. Zu dieser wurde mittels Tropftrichter eine Lösung von 1.63 mL (1.2 Äq., 7.35 mmol) Diphenylphosphorylazid (DPPA) in 13 mL THF bei 0 °C getropft. Nach 12 Stunden Rühren wurde die Lösung für zwei Stunden auf 50 °C erwärmt. Hiernach wurden bei dieser Temperatur vorsichtig 2.29 g (1.3 Äq., 7.97 mmol) PPh<sub>3</sub> zugegeben und solange gerührt bis die Gasentwicklung endete. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 0.7 mL Wasser zugegeben und für drei Stunden gerührt. Hiernach wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende, zähe gelbe Öl in 30 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. Hierzu wurden 30 mL verdünnte (10%ig) Salzsäure gegeben und nach mehrfachem Schütteln die wässrige Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde hiernach mit conc. NH<sub>3</sub> basisch gemacht worauf eine Emulsion entstand. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (3x 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden hiernach über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Silicagel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> conc. 70:30:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl erhalten mit einer Ausbeute von 1.3 g (72 %).

DC: R<sub>f</sub> = 0.24 (EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> conc. 70:30:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.90 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 2H), 4.98 (dd, *J* = 13.6, 10.5 Hz, 2H), 4.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.34 – 3.01 (m, 3H), 2.90 – 2.72 (m, 2H), 2.28 (s, 1H), 1.66 – 1.35 (m, 4H), 0.74 (dd, *J* = 13.5, 7.5 Hz, 1H)

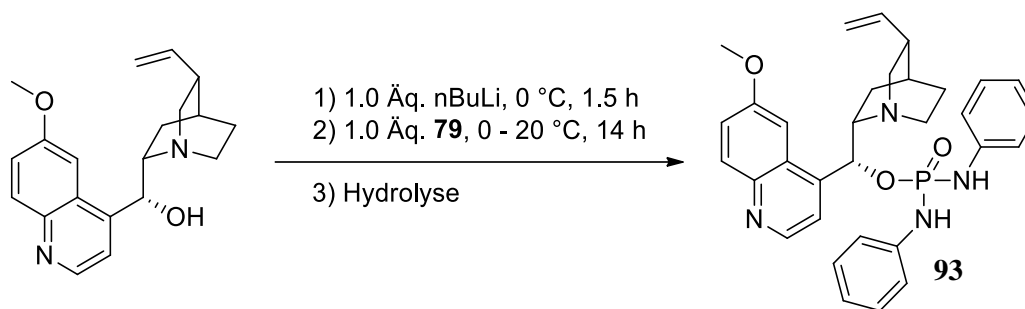
5.2.3.5 9-amino-(9-deoxy)-*epi*-Cinchonin

Nach einer Vorschrift von Cavaleiro *et al.*<sup>[210]</sup> wurden in einem 250 mL Schlenk Dreihalskolben mit Tropftrichter, Septum, Eisbad und Magnetrührer 3.61 g (12.26 mmol) Cinchonin und 4.22 g (1.2 Äq., 14.7 mmol) PPh<sub>3</sub> in 60 mL THF suspendiert. Hierzu wurde bei 0 °C 3.04 mL (1.2 Äq., 14.7 mmol) Diisopropylazidocarboxylat (DIAD) gegeben worauf eine klare Lösung entstand. Zu dieser wurde mittels Tropftrichter eine Lösung von 3.26 mL (1.2 Äq., 14.7 mmol) Diphenylphosphorylazid (DPPA) in 26 mL THF bei 0 °C getropft. Nach 12 Stunden Rühren wurde die Lösung für zwei Stunden auf 50 °C erwärmt. Hiernach wurden bei dieser Temperatur vorsichtig 4.58 g (1.3 Äq., 15.94 mmol) PPh<sub>3</sub> zugegeben und solange gerührt bis die Gasentwicklung endete. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 1.4 mL Wasser zugegeben und für drei Stunden gerührt. Hiernach wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende, zähe gelbe Öl in 60 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. Hierzu wurden 60 mL verdünnte (10%ig) Salzsäure gegeben und nach mehrfachem Schütteln die wässrige Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde hiernach mit conc. NH<sub>3</sub> basisch gemacht worauf eine Emulsion entstand. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (3x 60 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden hiernach über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Silicagel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> conc. 85:15:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl erhalten mit einer Ausbeute von 1.1 g (30 %).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.13 (EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> conc. 85:15:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.88 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 5.84 (ddd, *J* = 17.4, 10.9, 6.9 Hz, 1H), 5.12 – 4.97 (m, 2H), 4.74 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.08 – 2.87 (m, 5H), 2.24 (dd, *J* = 15.9, 7.7 Hz, 1H), 1.53 (dd, *J* = 15.4, 6.6 Hz, 3H), 1.16 – 1.02 (m, 1H), 0.90 (dd, *J* = 27.0, 13.6 Hz, 2H)



5.2.3.6 (*N,N'*-diphenylphosphorodiamido-oxy)-Chinin

In einem 50 mL Schlenkkolben mit Magnetrührer und Eisbad wurden 500 mg (1.54 mmol) Chinin in 3 mL Toluol suspendiert. Zur Entfernung eventueller Spuren an Wasser wurde das Toluol im Ölpumpenvakuum azeotrop abgezogen. Hiernach wurde das verbleibende, wasserfreie Chinin in 12 mL THF suspendiert. Bei 0 °C wurden nun 0.96 mL *n*Butyllithium (1.0 Äq., 1.54 mmol, 1.60 M in Hexan) zugetropft, woraus eine leicht gelbliche Lösung resultierte. Die Lösung wurde für 1.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt und dann 410 mg **79** (1.54 mmol) gelöst in 7 mL THF zugetropft. Die Lösung wurde hiernach für eine Stunde bei 0 °C gerührt und dann über Nacht bei 20 °C. Hiernach wurde die Reaktion durch Zugabe von 10 mL Wasser gequencht. Hiernach wurde die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Et<sub>2</sub>O extrahiert ( je 2x 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der weißliche Feststoff wurde hiernach säulenchromatoraphisch (Silicagel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> conc. 75:5:1) aufgereinigt und das Produkt als weißer Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 150 mg (18 %)

**Schmelzpunkt:** 79 °C

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.22 (EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> conc. 75:5:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 8.54 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.26 (m, 4H), 7.19 – 7.13 (m, 4H), 6.85 – 6.62 (m, 6H), 5.89 (ddd, *J* = 17.5, 10.3, 7.4 Hz, 1H), 5.03 – 4.99 (m, 2H), 3.87 (s, CH<sub>3</sub>), 3.03 – 2.91 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.45 – 2.27 (m, 2H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 2.04 – 1.88 (m, 1H), 1.79 – 1.53 (m, 3H), 1.49 – 1.36 (m, 1H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 158.3, 147.2, 144.4, 141.9, 139.3, 139.0, 134.0, 131.6, 131.6, 129.4, 129.0, 128.5, 127.0, 122.4, 122.2, 119.0, 118.5$  (d,  $J_{\text{CP}} = 7.0$  Hz), 118.1 (b), 114.8, 100.6, 74.7, 60.3, 56.3, 55.9, 42.8, 39.6, 32.4, 27.4, 25.3

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (127 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.72$

FT-IR (ATR)  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3155 (m) 2943 (m), 1622(w) 1600 (m), 1498 (s), 1419 (w), 1286 (m), 1224 (s, P=O), 1031 (m), 1001 (s), 937 (m)

LRMS (ESI<sup>+</sup>): berechn. für  $[\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3\text{P} + \text{H}]$  555; gefunden: 555.18

### 5.2.3.7 9-*epi*-(*N,N'*-diphenylphosphorodiamido-oxo)-Chinin



In einem 50 mL Schlenkkolben mit Magnetrührer und Eisbad wurden 500 mg (1.54 mmol) Chinin in 3 mL Toluol suspendiert. Zur Entfernung von Wasser wurde das Toluol im Ölpumpenvakuum azeotrop abgezogen. Hiernach wurde das verbleibende, wasserfreie Chinin in 12 mL THF suspendiert. Bei 0 °C wurden nun 0.96 mL *n*Butyllithium (1.0 Äq., 1.54 mmol, 1.60 M in Hexan) zutropft, woraus eine leicht gelbliche Lösung resultierte. Die Lösung wurde für 1.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt und dann 410 mg **79** (1.54 mmol) gelöst in 7 mL THF zutropft. Die Lösung wurde hiernach für eine Stunde bei 0 °C gerührt und dann über Nacht bei 20 °C. Hiernach wurde die Reaktion durch Zugabe von 10 mL Wasser gequenchet. Hiernach wurde die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert (je 2x 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Silicagel, EtOAc/MeOH/ $\text{NH}_3$  conc. 75:5:1) aufgereinigt. Die Ausbeute betrug 172 mg (20 %).

**Schmelzpunkt:** 116 °C

**DC:**  $R_f = 0.26$  (EtOAc/MeOH/ $\text{NH}_3$  conc. 75:5:1)

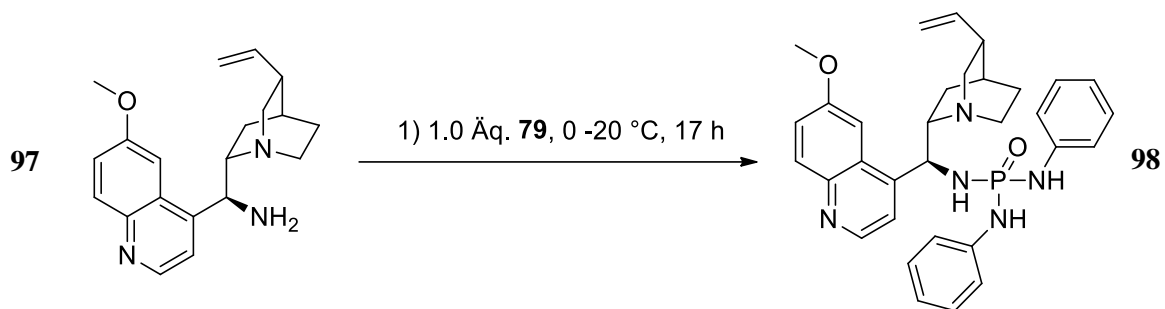
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta = 9.07$  (s, 1H, NH), 8.69 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.22-6.83 (m, 12H), 6.24 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.85 (ddd,  $J = 17.4, 10.4, 7.3$  Hz, 1H), 5.75 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, NH), 5.10-4.97 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.50-3.41 (m, 3H), 3.08 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 1.72 (s(b), 1H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 1H), 0.78-0.73 (m, 1H), (*Neben Konformer*):  $\delta = 9.23$  (s, 1H, NH), 8.63 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.22-6.83 (m, 12H), 5.96 (s, 1H, NH), 5.71-5.63 (m, 2H), 3.84 (q,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.13 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 1.72 (s(b), 1H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.07-1.03 (m, 1H), 0.78-0.73 (m, 1H)

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta = 158.3, 147.6, 144.7, 141.0, 140.9, 140.5, 139.9, 131.8, 129.4, 129.1, 127.7, 122.4, 121.8, 121.2, 119.3, 118.12$  (d,  $J_{\text{PC}} = 7.1$  Hz), 117.28 (d,  $J_{\text{PC}} = 8.2$  Hz), 115.4, 100.9, 71.5, 61.6, 55.9, 55.2, 41.2, 39.2, 27.3, 27.0, 24.9, (*Neben Konformer*):  $\delta = 157.6, 147.1, 145.3, 141.1, 140.9, 140.3, 139.6, 131.7, 129.4, 129.1, 126.9, 122.5, 122.4, 121.6, 121.3, 117.6$  (d,  $J_{\text{PC}} = 7.0$  Hz), 117.4 (d,  $J_{\text{PC}} = 7.9$  Hz), 115.2 (d,  $J_{\text{PC}} = 4.9$  Hz), 102.4, 80.2, 59.9, 55.1, 54.9, 40.7, 31.1, 27.3, 26.9, 24.8

**$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (127 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta = 1.46$  (*Neben Konformer*):  $\delta = -0.31$

**FT-IR (ATR)**  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3155 (m) 2972 (s), 1620 (m) 1602 (m), 1498 (s), 1421 (w), 1219 (m), 1031 (m), 752 (w)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): berechn. für  $[\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3\text{P} + \text{H}]$  555.2519; gefunden: 555.2519

5.2.3.8 (N,N'-Diphenylphosphorodiamido)-9-Amido-*epi*-Chinin

In einem 50 mL Schlenkkolben mit Magnetrührer und Eisbad wurden 280 mg (0.86 mmol) 9-*epi*-Amino-Chinin in 3 mL trockenem Pyridin gelöst. Bei 0 °C wurden 229 mg (1.0 Äq., 0.86 mmol) *N,N'*-Diphenylphosphorodiamido-chloridat **79** hinzugefügt, worauf eine sofortige Gelbfärbung eintrat. Nach einer Stunde wurde auf 20 °C erwärmt und für 16 Stunden weitergerührt. Hiernach wurde das Lösemittel im Ölpumpenvakuum entfernt und der Rückstand direkt säulenchromatographisch (Silicagel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> conc. 80:20:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde als glasiger, farbloser Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 373 mg (78 %).

**Schmelzpunkt:** 135 °C

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.35 (EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> conc. 80:20:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) (*Haupt Konformer*): δ = 8.65(d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 8H), 6.74-6.63 (m, 2H), 5.93 (ddd, J = 17.4, 10.1, 7.5 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 5.11-4.95 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.47-3.30 (m, 3H), 2.94-2.77 (m, 2H), 1.56-1.28 (m, 4H), 0.55-0.48 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) (*Haupt Konformer*): δ = 157.1, 147.3, 145.7, 145.6, 143.8, 142.4, 142.4, 142.0, 130.9, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 121.2, 119.3, 119.2, 117.04 (d, J<sub>P-C</sub> = 10.7 Hz), 116.9 (d, J<sub>P-C</sub> = 7.4 Hz), 114.4, 101.9, 61.2, 55.5, 54.8, 50.1, 39.6, 39.0, 27.0, 27.0, 26.3

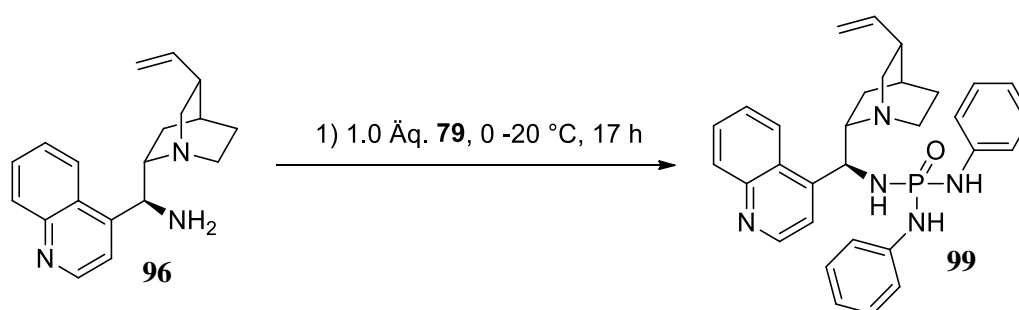
**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR** (127 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) (*Haupt Konformer*): δ = 0.83 (Neben Konformer): δ = 2.20

**FT-IR (ATR)**  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3385 (s), 2914 (m), 1620 (m), 1600 (m), 1498 (s), 1284 (m), 1029 (w), 941 (m)

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): berechn. für  $[\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_2\text{P} + \text{H}]$  554.2679; gefunden: 554.2673

**Daten der Kristallstrukturanalyse** ( $\text{C}_{85}\text{H}_{96}\text{N}_{10}\text{O}_4\text{P}_2$  Dimer,  $M = 1383.66 \text{ g mol}^{-1}$ ): Raumgruppe  $\text{P2}_1$ ; monoklin;  $a = 13.2005(7)$ ,  $b = 14.9724(6)$ ,  $c = 19.2057(1) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 103^\circ$ ;  $V = 3690.5(3) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 2$ ;  $T = 100(2) \text{ K}$ ; Reflektion gesamt: 19516, einzeln: 15009, beobachtet: 7457 [ $I > 2\sigma(I)$ ];  $R1 = 0.0600$ ,  $wR2 = 0.0917$ ;  $\text{GOF} = 0.879$

### 5.2.3.9 (*N,N'*-Diphenylphosphorodiamido)-9-Amido-*epi*-Cinchonidin



In einem 50 mL Schlenkkolben mit Magnetrührer und Eisbad wurden 320 mg (1.09 mmol) 9-*epi*-Amino-Cinchonidin in 4 mL trockenem Pyridin gelöst. Bei 0 °C wurden 291 mg (1.0 Äq., 1.09 mmol) *N,N'*-diphenylphosphorodiamido-chloridat **79** hinzugefügt, worauf eine sofortige Gelbfärbung eintrat. Nach einer Stunde wurde auf 20 °C erwärmt und für 16 Stunden weitergerührt. Hiernach wurde das Lösemittel im Ölpumpenvakuum entfernt und der Rückstand direkt säulenchromatographisch (Silicagel, EtOAc/MeOH/ $\text{NH}_3$  conc. 80:20:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde als glasiger, farbloser Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 510 mg (91 %).

**Schmelzpunkt:** 120 °C

**DC:**  $R_f = 0.38$  (EtOAc/MeOH/ $\text{NH}_3$  conc. 80:20:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta$  8.78 (d,  $J = 4.2 \text{ Hz}$ , 1H), 8.37 (t,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H), 8.07 (d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.96 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.69 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J = 4.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.50 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.08-6.95 (m, 8H), 6.75-6.66

(m, 2H), 5.94-5.83 (m, 1H), 5.39 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.15-4.98 (m, 3H), 3.42-3.25 (m, 3H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.53-1.42 (m, 3H), 1.23-1.16 (m, 1H), 0.51-0.44 (m, 1H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) (*Haupt Konformer*): 149.9, 147.6, 147.4, 147.3, 142.3, 141.9, 129.4, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 126.5, 126.2, 123.7, 119.5, 119.3, 117.1 (d,  $J_{\text{P-C}} = 7.5$  Hz), 116.9 (d,  $J_{\text{P-C}} = 7.4$  Hz), 114.4, 61.5, 54.8, 49.7, 39.7, 39.0, 27.0, 26.9, 26.1

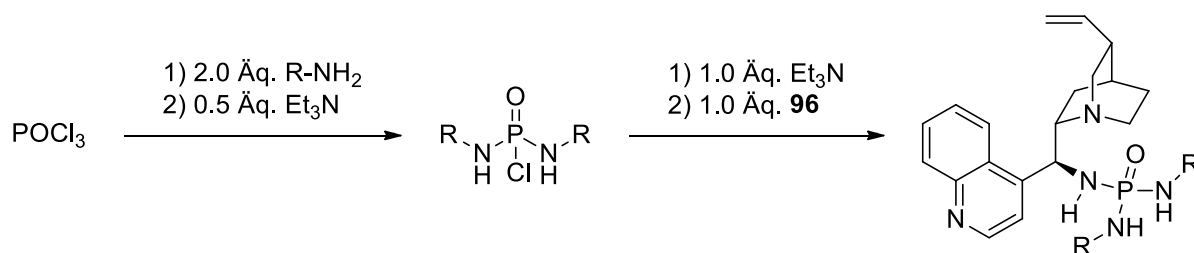
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (127 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta = 0.61$  (*Neben Konformer*):  $\delta = 1.94$

**FT-IR (ATR)**  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3091 (s), 2945 (s), 1635 (s), 1600 (s), 1498 (s), 1417 (m), 1284 (w), 1265 (w), 1203 (m), 1031 (w)

**HRMS** (ESI $^+$ ): berechn. für  $[\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{OP} + \text{H}]$  524.2573; gefunden: 524.2566

**Daten der Kristallstrukturanalyse** ( $\text{C}_{83}\text{H}_{92}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{P}_2$  Dimer,  $M = 1323.61$  g mol $^{-1}$ ): Raumgruppe  $\text{P2}_1\text{P2}_1\text{P2}_1$ ; monoklin;  $a = 13.1487(1)$ ,  $b = 14.9968(2)$ ,  $c = 18.6279(1)$  Å,  $\beta = 104^\circ$ ;  $V = 3569.1(6)$  Å $^3$ ;  $Z = 2$ ;  $T = 100(2)$  K; Reflektion gesamt: 14543, einzeln: 10932, beobachtet: 5220 [ $I > 2\sigma(I)$ ];  $R1 = 0.0698$ ,  $wR2 = 0.1167$ ;  $\text{GOF} = 0.920$

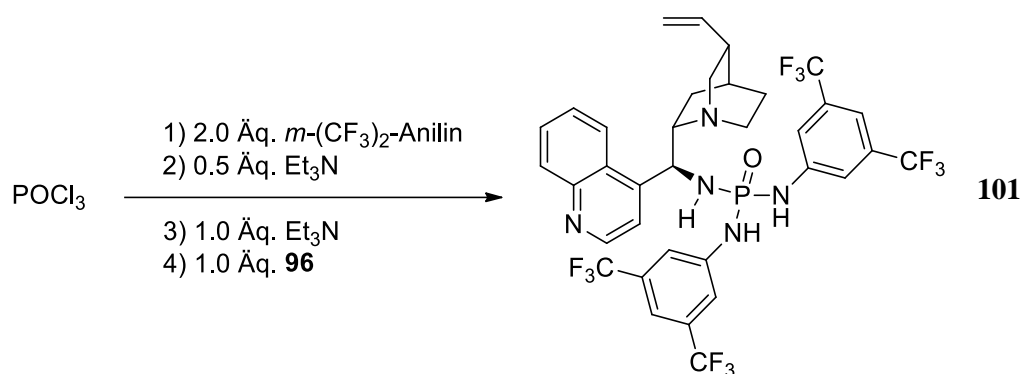
### 5.2.3.10 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von unterschiedlich substituierten Phosphortriamid-Katalysatoren AAV1



In einem Schlenkcolben mit Magnetrührer und Rückflusskühler wurden unter Argon 1.0 Äq- $\text{POCl}_3$  (1 mmol sofern nicht anders angegeben) in 5 mL trockenem Benzol vorgelegt. Hierzu wurden nacheinander 2.0 Äq. des entsprechenden primären Amins und 0.5 Äq.  $\text{Et}_3\text{N}$  gegeben. Die Suspension wurde hiernach solange zum Rückfluss erhitzt, bis keine  $\text{HCl}$ -Gasentwicklung mehr stattfand. Das Lösemittel wurde im Ölpumpenvakuum entfernt und der verbleibende Rückstand in 2 mL THF suspendiert. Hierzu wurden weitere 1.0 Äq.  $\text{Et}_3\text{N}$  gegeben und hiernach auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Zu der Suspension wurde sodann 1.0 Äq. 9-*epi*-amino-Cinchonidin als Lösung in 2 mL THF über eine Spritze zugetropft. Die Suspension

wurde danach auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 Stunden gerührt. Hiernach wurde das Lösemittel am Ölpumpenvakuum entfernt und der Rückstand direkt säulenchromatographisch aufgereinigt. Sofern nicht anders angegeben wurde das Produkt zwecks besserer Handhabung nach Reinigung in wenig Benzol gelöst, die Lösung eingefroren und das Lösemittel hiernach im Ölpumpenvakuum sublimiert.

### 5.2.3.11 (N,N'-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)phosphorodiamido)-9-Amido-epi-cinchonidin



Die Synthese erfolgte nach AAV1, es wurde 48 Stunden in Benzol refluxiert. Nach zweifacher säulenchromatographischer Aufreinigung (erst Silicagel, EtOAc/*n*Hex 50:50, dann neutrales Alumina der Aktivität I, EtOAc/*n*Hex 20:80) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 123 mg (31 %).

**Schmelzpunkt:** 135 °C

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.12 (EtOAc/*n*Hex 50:50)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) (*Haupt Konformer*): δ = 8.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.86 – 8.75 (m, 1H), 8.67 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.42 (m, 4H), 7.36 – 7.25 (m, 4H), 6.29 – 6.17 (m, 1H), 5.85 (ddd, *J* = 17.4, 10.1, 7.6 Hz, 1H), 5.14 – 4.92 (m, 2H), 3.49 – 3.17 (m, 3H), 2.84 – 2.64 (m, 2H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 1.60 – 1.45 (m, 3H), 1.22 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 0.46 (dd, *J* = 12.5, 8.0 Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F}-NMR** (101 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) (*Haupt Konformer*): 149.7, 147.5, 146.6, 144.0, 143.7, 141.8, 130.5, 130.4, 129.4, 128.5, 126.28, 126.1, 123.1, 122.7, 119.2, 117.1 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 7.5 Hz), 116.7 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 7.5 Hz), 114.2, 112.3, 60.6, 54.8, 49.5, 39.7, 38.9, 27.0, 26.9, 25.9

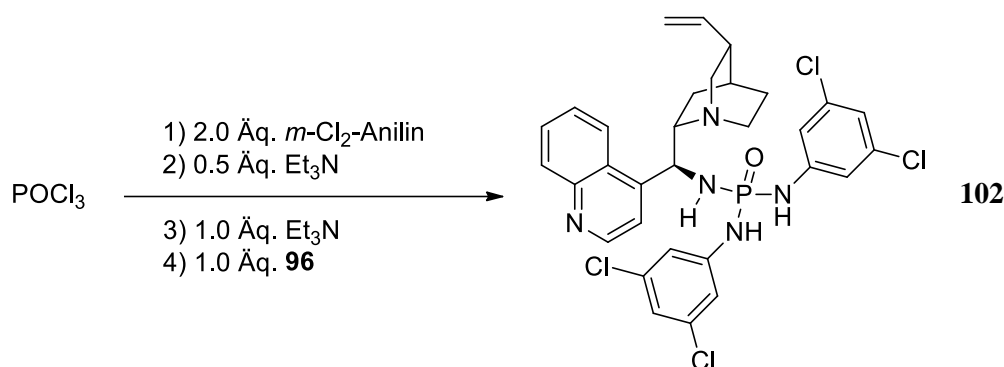
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (127 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta = -0.39$  (*Neben Konformer*):  $\delta = 1.19$

$^{19}\text{F}$ -NMR (376 MHz, DMSO) (*Haupt Konformer*):  $\delta = -61.71, -61.81$  (*Neben Konformer*):  $-61.93, -62.04$

FT-IR (ATR)  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3156 (s), 2926 (s), 1620 (m), 1469 (m), 1377 (s), 1276 (s), 1176 (m), 1132 (s), 1001 (w), 979 (m)

HRMS (ESI<sup>+</sup>): berechn. für  $[\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{F}_{12}\text{N}_5\text{OP} + \text{H}]$  796.2096; gefunden: 796.2071

### 5.2.3.12 (N,N'-(3,5-dichloro-phenyl)phosphorodiamido)-9-Amido-*epi*-cinchonidin



Die Synthese erfolgte nach AAV1, es wurde 24 Stunden in Benzol refluxiert. Nach zweifacher säulenchromatographischer Aufreinigung (erst Silicagel, dann neutrales Alumina der Aktivität I, jeweils  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}$  98:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 116 mg (35 %).

**Schmelzpunkt:** 162 °C

**DC:**  $R_f = 0.27$  ( $\text{EtOAc}/\text{MeOH}$  98:2)

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta = 8.85 - 8.15$  (m, 4H), 7.96 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.79 - 7.42 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.88 - 6.71 (m, 4H), 5.99 - 5.80 (m, 2H), 5.11 - 4.96 (m, 3H), 3.42 - 3.32 (m, 3H), 2.91 - 2.69 (m, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 1.63 - 1.42 (m, 3H), 1.31 - 1.19 (m, 1H), 0.50 (s, 1H)



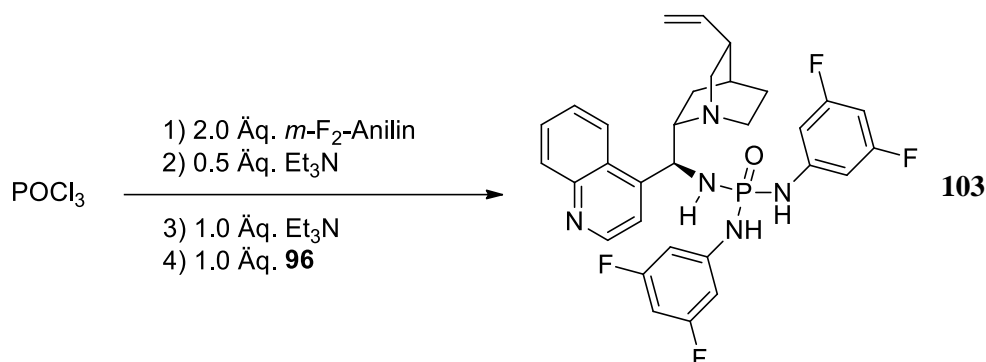
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, DMSO) (*Haupt Konformer*):  $\delta = 149.8, 147.6, 146.7, 144.6, 144.4, 141.9, 133.8, 133.8, 129.5, 128.8, 126.4, 126.2, 123.1, 119.3, 119.1, 118.9, 115.7$  (d,  $J_{P-C} = 7.5$  Hz), 115.3 (d,  $J_{P-C} = 7.5$  Hz), 114.4, 60.8, 54.8, 49.6, 38.9, 36.2, 27.0, 25.9, 24.2

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (127 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta = -0.28$  (*Neben Konformer*):  $\delta = 0.93$

**FT-IR (ATR)**  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3371 (s), 2945 (m), 1598 (s), 1577 (m), 1442 (w), 1112 (w), 979 (m)

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: berechn. für  $[\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{Cl}_4\text{N}_5\text{OP} + \text{H}]$  662.0990; gefunden: 662.0985

### 5.2.3.13 (N,N'-(3,5-fluoro-phenyl)phosphorodiamido)-9-Amido-*epi*-cinchonidin



Die Synthese erfolgte nach AAV1, es wurde 24 Stunden in Benzol refluxiert. Nach zweifacher säulenchromatographischer Aufreinigung (erst Silicagel, dann neutrales Alumina der Aktivität I, jeweils EtOAc/MeOH 95:5) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 66 mg (22 %).

**Schmelzpunkt:** 142-146 °C

**DC:**  $R_f = 0.30$  (EtOAc/MeOH 95:5)

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta = 8.78$  (d,  $J = 16.6$  Hz, 2H), 8.56 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.74 – 7.49 (m, 4H), 6.72 (dd,  $J = 9.7, 1.8$  Hz, 2H), 6.55 – 6.41 (m, 4H), 5.94 – 5.78 (m, 2H), 5.12 – 4.96 (m, 3H), 3.46 – 2.75 (m, 5H), 2.31 (s, 1H), 1.59 – 1.45 (m, 3H), 1.30 – 1.17 (m, 1H), 0.55 – 0.44 (m, 1H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta = 162.6, 162.5, 149.8, 147.6, 146.7$  (d,  $J_{P-C} = 4.1$  Hz), 144.9 (d,  $J = 9.4$  Hz), 141.9, 131.4, 131.3, 129.4, 128.7, 128.6,

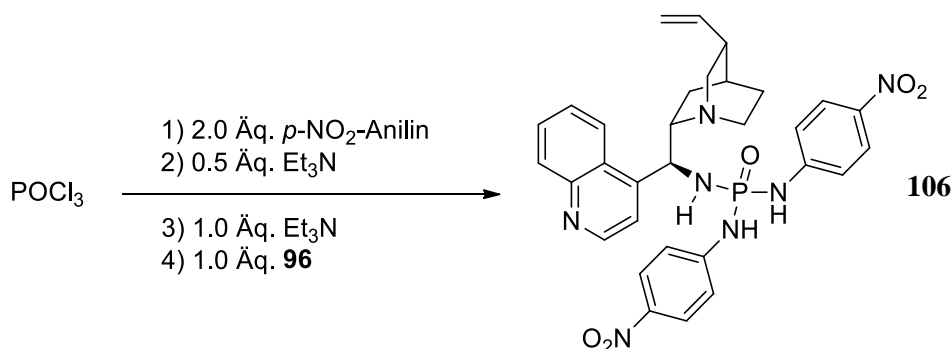
126.3, 123.2, 119.3, 114.3, 100.3, 100.3, 100.0, 99.9, 94.8, 94.6, 61.0, 61.0, 54.6, 49.6, 39.9, 27.0, 26.9, 25.9

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (127 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta = -0.28$  (*Neben Konformer*):  $\delta = 1.05$

$^{19}\text{F}$ -NMR (376 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta = -110.36, -110.47.81$

FT-IR (ATR)  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3163 (m), 2943 (m), 1624 (s), 1600 (m), 1514 (m), 1475 (m), 1201 (w), 1151 (s), 1114 (s), 1028 (m)

#### 5.2.3.14 (N,N'-(4-nitro-phenyl)phosphorodiamido)-9-Amido-*epi*-cinchonidin



Die Synthese erfolgte nach AAV1, es wurde 48 Stunden in Benzol refluxiert. Nach zweifacher säulenchromatographischer Aufreinigung (erst Silicagel, dann neutrales Alumina der Aktivität I, jeweils EtOAc/MeOH 80:20) wurde das Produkt als gelber, in aprotischen organischen Lösemitteln schwerlöslicher Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 95 mg (31 %).

**Schmelzpunkt:**  $>178$  °C (Zersetzung)

**DC:**  $R_f = 0.31$  (EtOAc/MeOH 80:20)

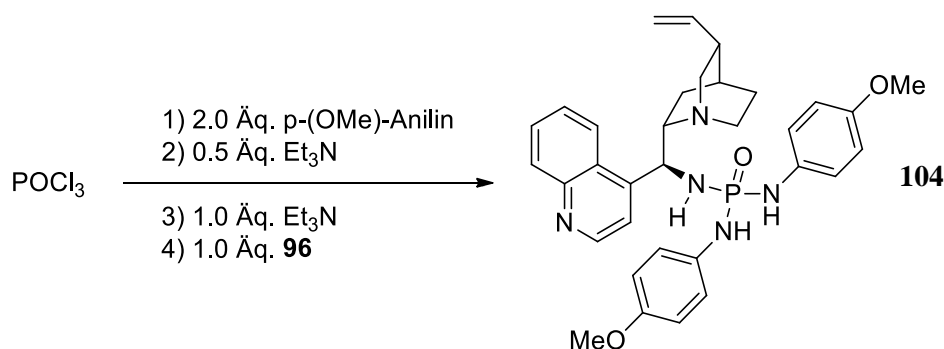
$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta = 9.68$  (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.78 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.03 – 7.84 (m, 5H), 7.66 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.04 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.91 (ddd,  $J = 17.4, 10.2, 7.5$  Hz, 1H), 5.11 – 5.01 (m, 3H), 3.51 – 3.36 (m, 3H), 2.92 – 2.88 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 1.57 – 1.55 (m, 3H), 1.30 – 1.23 (m, 1H), 0.59 – 0.42 (m, 1H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta = 150.5, 149.6, 148.1, 146.94, 146.90, 142.3, 140.4, 140.3, 129.9, 129.2, 126.8, 126.6, 125.5, 125.3, 123.6, 119.7, 117.4$  (d,  $J_{P-C} = 7.6$  Hz),  $117.2$  (d,  $J_{P-C} = 7.6$  Hz),  $115.0, 61.6, 55.0, 50.2, 40.6, 39.3, 27.4, 26.5, 24.7$

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (127 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta = -1.02$  (*Neben Konformer*):  $\delta = 0.66$

**FT-IR (ATR)**  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3140 (m), 2943 (m), 1593 (s), 1514 (s), 1336 (s), 1294 (s), 1190 (w), 1111 (m), 993 (m), 846 (w)

### 5.2.3.15 (N,N'-(4-methoxy-phenyl)phosphorodiamido)-9-Amido-*epi*-cinchonidin



Die Synthese erfolgte nach AAV1, es wurde 24 Stunden in Benzol refluxiert. Nach zweifacher säulenchromatographischer Aufreinigung (erst Silicagel, dann neutrales Alumina der Aktivität I, jeweils EtOAc/MeOH 85:15) wurde das Produkt als weißer bis schwach rosa Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 125 mg (43 %).

**Schmelzpunkt:** 115 °C

**DC:**  $R_f = 0.28$  (EtOAc/MeOH 85:15)

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta = 8.78$  (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H),  $8.32$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H),  $8.03 - 7.93$  (m, 2H),  $7.70$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 4H),  $7.60 - 7.46$  (m, 4H),  $6.89$  (t,  $J = 8.8$  Hz, 4H),  $6.66$  (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H),  $6.58$  (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H),  $5.95 - 5.79$  (m, 1H),  $5.27 - 4.95$  (m, 4H),  $3.63$  (s, 3H),  $3.58$  (s, 3H),  $3.41 - 3.19$  (m, 2H),  $2.91 - 2.71$  (m, 2H),  $2.36 - 2.22$  (m, 1H),  $1.52 - 1.50$  (m, 3H),  $1.23 - 1.17$  (m, 1H),  $0.88 - 0.72$  (m, 1H),  $0.52 - 0.40$  (m, 1H)

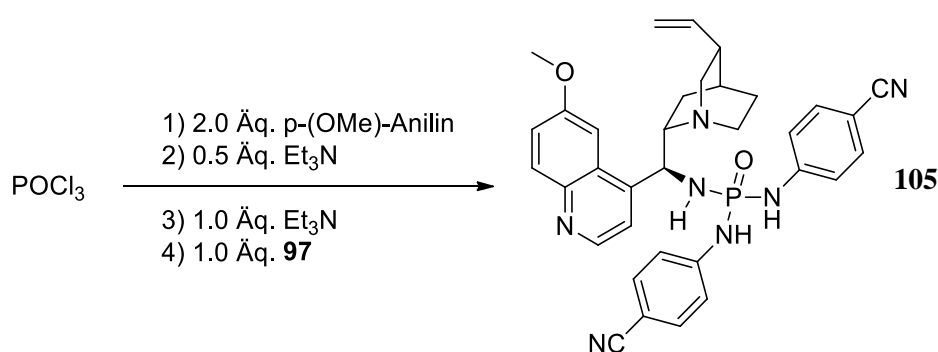
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta = 153.0, 152.9, 149.9, 147.6, 141.9, 135.6, 129.4, 128.7, 126.5, 126.2, 123.7, 119.4, 118.3, 118.1, 114.4, 113.9, 113.8, 61.7, 55.1, 55.1, 54.8, 49.8, 39.9, 39.0, 27.1, 26.9, 26.0$

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (127 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta = 1.56$  (*Neben Konformer*):  $\delta = 2.88$

**FT-IR (ATR)**  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3228 (s), 2941 (w), 1635 (m), 1508 (s), 1280 (w), 1238 (m), 1111 (w), 1035 (w), 950 (w)

**HRMS** (ESI $^+$ ): berechn. für  $[\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_3\text{P} + \text{H}]$  584.2790; gefunden: 584.2790

### 5.2.3.16 (*N,N'*-(4-cyano)phosphorodiamido)-9-Amido-*epi*-chinin



Die Synthese erfolgte nach AAV1, jedoch wurde 9-*epi*-Amino-Chinin statt 9-*epi*-Amino-Cinchonidin verwendet. Es wurde 24 Stunden in Benzol refluxiert. Nach zweifacher säulenchromatographischer Aufreinigung (erst Silicagel, dann neutrales Alumina der Aktivität I, jeweils EtOAc/MeOH 80:20) wurde das Produkt als weißer, in aprotischen organischen Lösemitteln schwerlöslicher Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 125 mg (37 %).

**Schmelzpunkt:**  $>168$  °C (Zersetzung)

**DC:**  $R_f = 0.34$  (EtOAc/MeOH 80:20)

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta = 9.31$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 9.03 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 8.63 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.68 – 6.91 (m, 12H), 5.93 (dd,  $J = 13.3, 4.8$  Hz, 2H), 4.99 (dt,  $J = 21.2, 14.6$  Hz, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.52 – 3.29 (m, 4H), 2.83 (t,  $J = 27.6$  Hz, 1H), 1.41 (dd,  $J = 87.2, 15.5$  Hz, 4H), 0.62 – 0.43 (m, 1H)

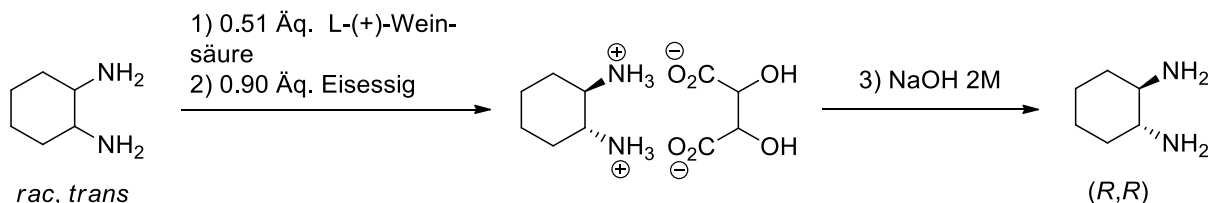
**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (75 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta$  157.2, 147.4, 146.8, 146.7, 145.1, 145.0, 143.8, 141.9, 133.1, 132.8, 131.1, 127.3, 121.1, 119.6, 119.4, 119.3, 117.4, 117.3, 117.2, 114.6, 101.6, 101.3, 61.2, 55.4, 54.6, 49.9, 40.3, 38.8, 27.0, 26.9, 26.1

**$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (127 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) (*Haupt Konformer*):  $\delta = -1.03$  (*Neben Konformer*):  $\delta = 0.64$

**FT-IR (ATR)**  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3140 (m), 2943 (m), 1593 (s), 1514 (s), 1336 (s), 1294 (s), 1190 (w), 1111 (m), 993 (m), 846 (w)

## 5.2.4 Synthese (*R,R*)-DMDACH-basierter Cyclodiphosph(V)azane

### 5.2.4.1 Racematspaltung von *rac*-1,2-Diaminocyclohexan



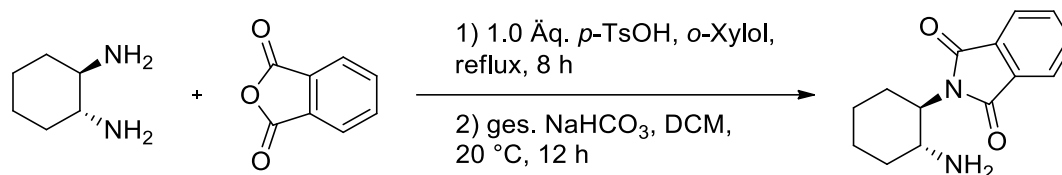
In einem 500 mL Becherglas mit Thermometer und Magnetrührer wurden 75.0 g (0.51 Äq., 0.50 mol) L-(+)-Weinsäure in 200 mL dest. Wasser gelöst. Hierzu wurde über einen Tropftrichter 120.0 mL (1.00 Äq., 0.97 mol, 115.0 g) *rac*-1,2-Diaminocyclohexan derart zugetropft, dass die Temperatur 65 °C nicht überschritt. Hierzu wurden 50.0 mL (0.90 Äq., 0.88 mmol, 52.5 g) Eisessig deart zugetropft, dass die Temperatur 75 °C nicht überschritt. Über einen Zeitraum von zwei Stunden wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Das farblose Salz des Tartrats wurde abgenutscht und mit kaltem Wasser (1x 50 mL) und Methanol (6x 50 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Vom erhaltenen Tartrat-Salz wurden 75 g (1.0 Äq., 0.28 mol) in 375 mL DCM suspendiert. Hierzu wurde eine Lösung von 113.5 g (10.0 Äq., 2.84 mol) NaOH in 310 mL Wasser gegeben und die Mischung für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die wässrige Phase mit DCM extrahiert (3x 100 mL) und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach vorsichtigem Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer (Produkt geht leicht mit über) wurde das Produkt mittels Sublimation (45 °C, 0.1 mbar) aufgereinigt. Die Ausbeute betrug 47 g (82 %).

**Schmelzpunkt:** 36 °C (Lit.<sup>[211]</sup>: 38-40 °C)

Zur Bestimmung des enantiomeren Überschusses wurde ein kleiner Teil des Produktes durch Reaktion mit Benzaldehyd in Ethanol nach Terence *et al.*<sup>[212]</sup> zum entsprechenden Diimin umgesetzt. Die Bestimmung des Enantiomerenverhältnis erfolgte dann über chirale HPLC (Daicel OD-H;  $\lambda = 254$  nm, *n*Hex:2-Propanol 90:10, Flow 1.0 mL/min). Der ee betrug 98%.

**Chirale HPLC:**  $t_R = 4.8$  min, 22.8 min

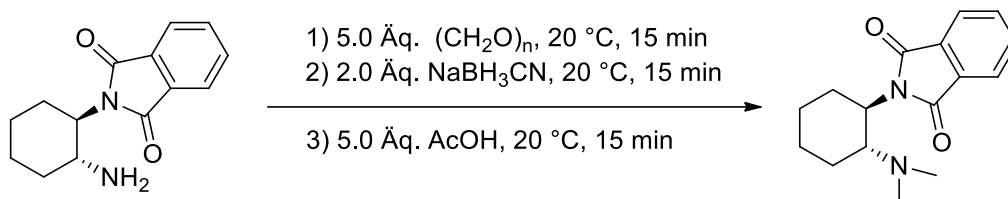
5.2.4.2 2-((1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexyl)isoindoline-1,3-dion

Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift<sup>[213]</sup> von Berkessel *et al.* In einem 100 mL Schlenk-Dreihalskolben mit Heizbad, Magnetrührer und Wasserabscheideapparat wurden zunächst 1.92 g *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (1.0 Äq., 10 mmol) vorgelegt und für 24 Stunden bei 80 °C im ÖLV getrocknet. Die Suspension wurde hiernach für 4 Stunden am Wasserabscheider in 50 mL Benzol refluxiert. (Die hingegen in der Original-Vorschrift beschriebene azeotrope Entfernung von Wasser in Xylol führt bei den dafür erforderlichen Temperaturen zur Bildung von bräunlichen, schwerlöslichen Rückständen.) Hiernach wurde das Lösemittel im Ölpumpenvakuum entfernt und 50 mL trockenes *o*-Xylol zugegeben. Zu dieser Suspension wurden zunächst 1.14 g (1.0 Äq., 10 mmol) (*R,R*)-DACH und sodann 1.481 g (1.0 Äq., 10 mmol) Phthalsäureanhydrid gegeben. Die Suspension wurde für 8 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 50 mL DCM aufgenommen. Hierzu wurden 50 mL einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gegeben und für 12 Stunden gerührt. Nach Abtrennen der organischen Phase und Waschen der wässrigen Phase mit DCM (3x 20 mL) wurden die gesammelten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mit *n*Hexan/Toluol 1:1 gewaschen. Es wurde ein bräunlicher Feststoff erhalten, die Ausbeute betrug 1.73 g (71 %). Das Produkt wurde hinreichend sauber erhalten und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.80 – 7.75 (m, 2H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 3.75 (td, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 2.23 – 1.93 (m, 2H), 1.84 – 1.62 (m, 3H), 1.48 – 1.03 (m, 5H)

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.8, 133.9, 131.9, 123.2, 58.6, 50.9, 36.8, 29.4, 25.7, 25.2

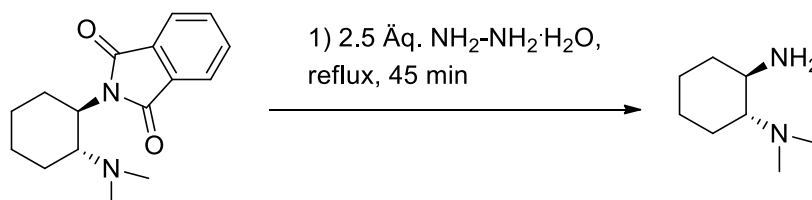
### 5.2.4.3 2-((1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl)isoindolin-1,3-dion



In einem 250 mL Schlenkkolben mit Magnetührer wurden 1.73 g (1.0 Äq., 7.1 mmol) 2-((1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexyl)isoindoline-1,3-dion in 40 mL MeCN vorgelegt. Hierzu wurden 1.066 g (5.0 Äq. 35.5 mmol) *p*-Formaldehyd gegeben und die Suspension für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Hiernach wurden 0.892 g (2.0 Äq., 14.2 mmol) NaCNBH<sub>3</sub> zugegeben und für 15 Minuten gerührt, hiernach wurden 2.030 mL (5.0 Äq., 35.5 mmol) Eisessig zugegeben und für zwei Stunden gerührt. Die Lösung wurde sodann mit 100 mL 2%-CH<sub>3</sub>OH/CHCl<sub>3</sub>-Gemisch verdünnt und hiernach mit 1N NaOH (3x 70 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde anschließend mit DCM rückextrahiert (2x 70 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in wenig Et<sub>2</sub>O suspendiert und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und das Produkt als gelblicher Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 1.293 g (67 %). Das Produkt wurde hinreichend sauber erhalten und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.09-1.41 (m; 3H), 1.76-1.94 (m; 5H), 2.15 (s; 6H), 3.29 (dt, *J* = 3.5, 11.4 Hz; 1H), 4.10 (dt, *J* = 3.6, 11.5 Hz; 1H), 7.63-7.69 (m; 2H), 7.76-7.82 (m; 2H)

### 5.2.4.4 (1*R*,2*R*)-*N,N*-dimethylcyclohexan-1,2-diamin



In einem 10 mL Kolben mit Rückflusskühler, Heizbad und Magnetührer wurden 1.2 g (1.0 Äq., 4.4 mmol) ((1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl)isoindolin-1,3-dion in 5 mL EtOH vorgelegt. Hierzu wurden 0.53 mL (2.5 Äq., 11 mmol) Hydrazin-Monohydrat gegeben und die Lösung für 45 min refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung auf

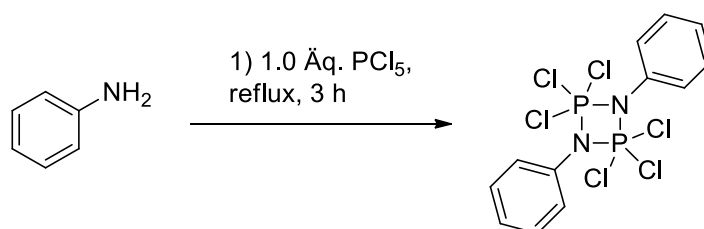


30 mL Et<sub>2</sub>O gegossen und der ausfallende Rückstand abfiltriert. Das Filtrat wurde bei Raumtemperatur im Ölpumpenvakuum (20 mbar)/Kühlfalle (Hydrazin!) eingengt. Das Produkt wurde als schwach gelbliches Öl erhalten. Die Ausbeute betrug 475 mg (76 %). Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.52 (td, *J* = 10.1, 4.1 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.02 – 1.57 (m, 7H), 1.22 – 0.96 (m, 4H)

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 69.9, 51.5, 40.3, 35.3, 25.7, 25.2, 20.7

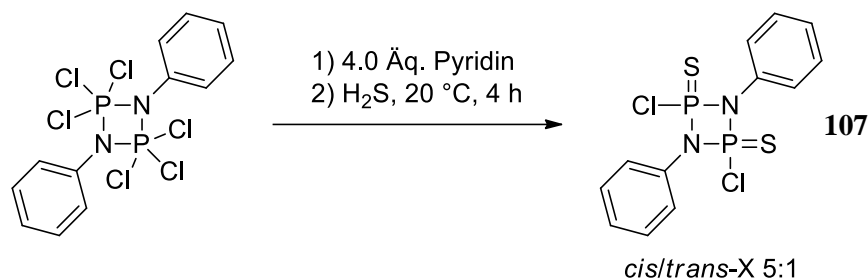
#### 5.2.4.5 2,2,2,4,4,4-Hexachloro-1,3-diphenyl-1,3,2,4-diazaphosphetidin



In einem 100 mL Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rückflusskühler, Heizbad und Magnetrührer wurden 8.33 g (1.0 Äq., 40 mmol) PCl<sub>5</sub> in 20 mL Benzol suspendiert. Hierzu wurde unter Rühren bei 20 °C eine Lösung von 3.65 mL (1.0 Äq., 40 mmol) Anilin in 40 mL Benzol getropft. Die neongelbe Suspension wurde hiernach für drei Stunden refluxiert, bis kein HCl-Gas mehr entstand. Die Lösung wurde bei 20 °C über Nacht stehen gelassen und hiernach filtriert. Der weiße Rückstand wurde mit Benzol gewaschen (3·20 mL). Die Ausbeute betrug 6.82 g (75 %).

**Schmelzpunkt:** 182-186 °C (Lit.<sup>[214]</sup>: 180-182 °C)

### 5.2.4.6 2,4-Dichloro-1,3-diphenyl-1,3,2,4-diazaphosphetidin-2,4-disulfid



In einer Gas-Wasch-Flasche mit Magnetrührer und zwei angehängten Waschflaschen mit konz. NaOH-Lsg. wurden 6.0 g (1.0 Äq., 13.2 mmol) Hexachloro-1,3-diphenyl-diazaphosphetidin in 70 mL trockenem Benzol suspendiert. Hierzu wurden 4.26 mL (4.0 Äq., 52.9 mmol) trockenes Pyridin zugetropft und hiernach für vier Stunden ein Strom von H<sub>2</sub>S-Gas durch die Lösung geleitet. Nach Abschluss der Reaktion wurde die Suspension unter Argon inert filtriert. Das Filtrat wurde im Ölpumpenvakuum zur Trockne eingengt und der erhaltene Feststoff hiernach zweifach aus Benzol (je 15 mL) umkristallisiert. Das Produkt wurde als farblose Nadeln erhalten. Nach Entfernen von Kristall-Benzol im Ölpumpenvakuum wurden 2.01 g (40 %) als weißer Feststoff erhalten. Das Produkt liegt in der Form seiner *cis*- und *trans*-Isomere vor, deren Verhältnis über Kristallographie und NMR zu 5:1 bestimmt werden konnte.

**Schmelzpunkt:** 146 °C

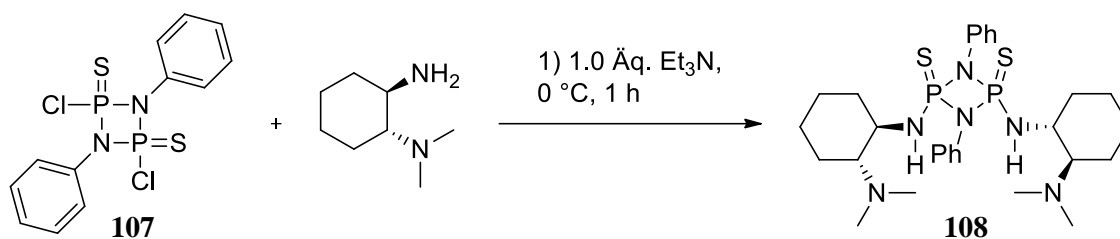
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (*cis*): δ = 7.69 - 7.66 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.44 - 7.42 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (*cis*): δ = 132.2, 130.2, 127.7, 122.9 (t, *J* = 6.5 Hz)

**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR** (127 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (*cis*): δ = 36.83 (*trans*): δ = 38.97

**Daten der Kristallstrukturanalyse** (C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>P<sub>2</sub>, M = 457.29 g mol<sup>-1</sup>): Raumgruppe CmCm; orthorombisch; a = 9.6268(1), b = 13.5104(1), c = 15.6103(8) Å, β = 90°; V = 2030.3(2) Å<sup>3</sup>; Z = 4; T = 100(2) K; Reflektion gesamt: 4308, einzeln: 4308, beobachtet: 1223[I > 2σ(I)]; R1 = 0.0328, wR2 = 0.0841; GOF = 1.056

### 5.2.4.7 *cis/trans*-2,4-Bis(((1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl)amino)-1,3-diphenyl-1,3,2,4-diazadiphosphetidin-2,4-disulfid



In einem Schlenk-Kolben mit Magnetrührer und Eisbad wurden 400 mg (1.0 Äq., 2.81 mmol) **107** in 4 mL DCM vorgelegt. Zu dieser Lösung wurde bei 0 °C mittels Spritze eine Lösung von 532 mg (0.5 Äq., 1.40 mmol) (1*R*,2*R*)-*N,N*-dimethylcyclohexan-1,2-diamin in 2 mL DCM getropft. Die Lösung wurde bei dieser Temperatur für 0.5 Stunden gerührt und hiernach 0.39 mL (1.0 Äq., 2.81 mmol) Et<sub>3</sub>N zugetropft und für weitere 0.5 Stunden gerührt. Hiernach wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Die Suspension wurde hiernach unter Argon inert filtriert und das Filtrat im Ölpumpenvakuum zur Trockne eingengt. Der verbleibende Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (neutrales Alumina der Aktivität V, EtOAc/*n*Hex 1:7). Es ist darauf zu achten, die Aufreinigung zügig durchzuführen, da der Produktverlust auf der Säule ansonsten zu hoch wird. Das Produkt wurde in der Form von farblosen Feststoffen als Fraktionen seiner *cis*- und *trans*-Isomere erhalten. Die Ausbeute betrug 171 mg *cis*-**108** (21 %) und 228 mg *trans*-**108** (28 %). Die Produkte sind feuchtigkeitsempfindlich und zersetzen sich in Methanol rasch zu dem entsprechenden Ringöffnungs-Produkt.

***Cis*-108:**

**Schmelzpunkt:** >110 °C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H, NH), 3.14 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.21-2.15 (m, 2H), 2.09 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 1.82-1.61 (m, 6H), 1.26-1.07 (m, 8H)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 136.3, 129.3, 123.8, 119.7, 68.1, 54.9, 40.5, 34.6, 25.3, 24.8, 21.5

**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR** (127 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 46.80

**FT-IR (ATR)**  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3049 (s), 2933 (s), 2860 (m), 1635 (m), 1598 (s), 1496 (s), 1282 (m), 1132 (w), 1099 (m), 952 (m)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): berechn. für  $[\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{P}_2\text{S}_2 + \text{H}]$  591.2616; gefunden: 591.2610

**Daten der Kristallstrukturanalyse** ( $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{P}_2\text{S}_2$ ,  $M = 589.74 \text{ g mol}^{-1}$ ): Raumgruppe  $\text{P}_{21}\text{P}_{21}\text{P}_{21}$ ; orthorombisch;  $a = 9.517(4)$ ,  $b = 17.928(1)$ ,  $c = 18.494(7) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 90^\circ$ ;  $V = 3155(3) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 4$ ;  $T = 100(2) \text{ K}$ ; Reflektion gesamt: 4903, einzeln: 3207, beobachtet: 1436 [ $I > 2\sigma(I)$ ];  $R1 = 0.0694$ ,  $wR2 = 0.1167$ ;  $\text{GOF} = 0.1432$

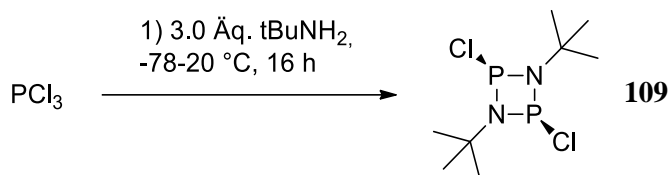
**Trans-108:**

**Schmelzpunkt:**  $>115 \text{ }^\circ\text{C}$  (Zersetzung)

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.74$  (d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 2H), 7.58 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 2H), 7.39 – 7.30 (m, 4H), 7.08 (dd,  $J = 15.5, 7.5 \text{ Hz}$ , 2H), 5.17 (s, 2H, NH), 3.21 – 2.88 (m, 2H), 2.51 – 2.41 (m, 2H), 2.15 – 2.06 (m, 2H), 1.98 (s, 12H), 1.69 (t,  $J = 10.8 \text{ Hz}$ , 4H), 1.49 – 1.41 (m, 2H), 1.20 – 0.83 (m, 8H)

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 136.8$  (d,  $J_{\text{P-C}} = 24.3 \text{ Hz}$ ), 129.3, 123.2 (d,  $J_{\text{P-C}} = 17.2 \text{ Hz}$ ), 118.3 (dt,  $J_{\text{P-C}} = 19.6, 7.6 \text{ Hz}$ ), 68.0, 67.9, 67.8, 54.4, 40.4, 33.4, 25.2, 24.3, 21.4

**$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (127 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 42.49$

**5.2.4.8 1,3-di-tert-butyl-2,4-dichloro-1,3,2,4-diazadiphosphetidine**

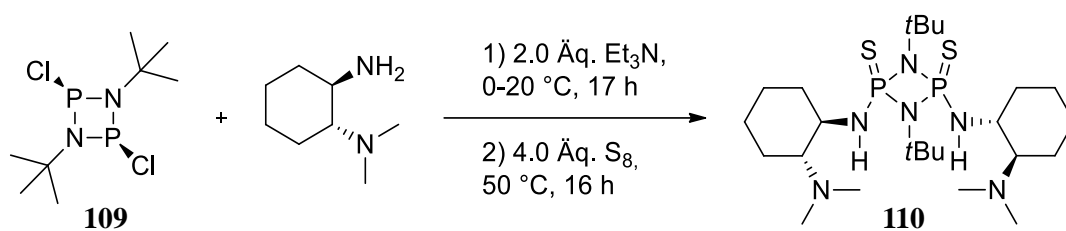
Nach einer Vorschrift von Wright *et al.*<sup>[215]</sup> wurden in einem 250 mL Schlenkkolben mit Tropftrichter, Magnetrührer und Kühlbad 8.4 mL (1.0 Äq., 95 mmol) frisch destilliertes  $\text{PCl}_3$  in 150 mL THF vorgelegt. Über einen Zeitraum von einer Stunde wurde hierzu unter kräftigem Rühren bei -78 °C 30 mL (3.0 Äq., 286 mmol) frisch destilliertes  $t\text{BuNH}_2$  getropft. Da hierbei sofort große Mengen an Hydrochlorid-Salzen ausfallen, ist es zwingend notwendig, einen geeignet großen Rührbalken einzusetzen und den Prozess konstant zu überwachen, um eine fortwährende Durchmischung der Suspension zu gewährleisten. Es wurde für vier Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Hiernach wurde für weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde im ÖLV entfernt und der verbleibende kristalline Feststoff über eine Vigreux-Kolonnen destilliert. Es ist hierbei empfehlenswert, den Kühlfinger nicht zu kühlen, da das Produkt sonst daran kristallisiert, sondern in regelmäßigen Intervallen mit der Heizpistole mäßig anzuwärmen. Die Hauptfraktion wird bei 75 °C Kopftemperatur (0.2 mbar) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 8.232 g (63 %).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.39$  (s, 18H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 54.5$  (t,  $J = 6.7$  Hz), 30.6 (t,  $J = 6.2$  Hz)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$  (127 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 207.65$

### 5.2.4.9 *cis*-1,3-di-*tert*-butyl-2,4-bis(((*1R,2R*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl)amino)-1,3,2,4-diazadiphosphetidin-2,4-disulfid



In einem Schlenk-Kolben mit Magnetrührer und Kühlbad wurden 200 mg (2.0 Äq., 1.4 mmol) (*R,R*)-DMDACH und 0.389 mL (2.0 Äq., 1.4 mmol) Et<sub>3</sub>N in 2 mL Et<sub>2</sub>O vorgelegt. Hierzu wurde bei 0 °C tropfenweise eine Lösung von 196 mg (1.0 Äq., 0.7 mmol) **109** in 4 mL Et<sub>2</sub>O zugetropft und für eine Stunde gerührt. Hiernach wurde für weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde hiernach unter Argon inert filtriert und das Lösemittel hiernach im ÖLV abgezogen. Der Rückstand wurde in 5 mL Toluol gelöst und hierzu 90 mg (4.0 Äq, 2.8 mmol) elementarer Schwefel gegeben. Das Lösemittel wurde hiernach im ÖLV entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, EtOAc/MeOH/Net<sub>3</sub> 80:20:1). Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten, die Ausbeute betrug 210 mg (54 %).

*Nachtrag: Die verhältnismäßig geringe Ausbeute (trotz 100% Umsatz im NMR) deutet auf Verluste bei der chromatographischen Aufreinigung. Wie später anhand der CP-Anionenrezeptoren 119 und 120 gezeigt, können Cyclodiphosph(V)azane sehr gut kristallisiert werden, dies ist in jedem Fall vorzuziehen.*

**Schmelzpunkt:** 205 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.50(s, 2H, NH), 3.04 (s, 2H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.18 (s, 12H), 2.11 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 1.86-1.73 (m, 4H), 1.63 (s, 2H), 1.58 (s, 18H), 1.28-1.11 (m, 8H)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 68.4 (t, *J*<sub>PC</sub> = 5.9 Hz), 56.8, 55.1, 41.2, 33.8, 30.2 (t, *J*<sub>PC</sub> = 4.6 Hz), 25.4, 24.6, 21.7

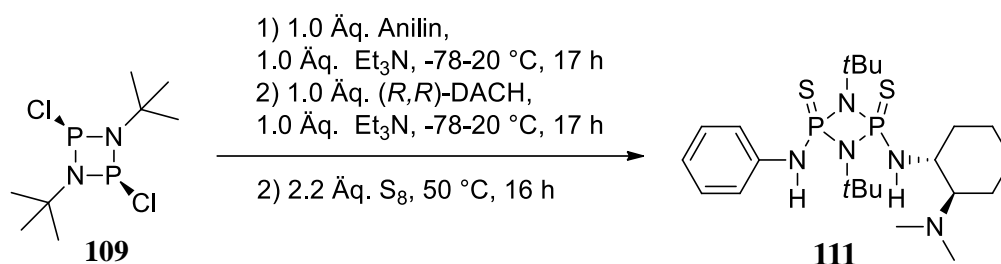
**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR** (127 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 46.37

**FT-IR (ATR)** ν [cm<sup>-1</sup>]: 2985 (s), 1639 (s), 1531 (s), 1512 (m), 1400 (m), 1242 (w), 1002 (w)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): berechn. für [C<sub>24</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + H] 551.3242; gefunden: 551.3237

**Daten der Kristallstrukturanalyse** ( $C_{24}H_{52}N_6P_2S_2$ ,  $M = 550.32 \text{ g mol}^{-1}$ ): Raumgruppe  $P_{21}$ ; monoklin;  $a = 9.7823(2)$ ,  $b = 12.6943(3)$ ,  $c = 12.4351(3) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 90^\circ$ ;  $V = 1544.18(6) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 2$ ;  $T = 100(2) \text{ K}$ ; Reflektion gesamt: 9167, einzeln: 6637, beobachtet: 5735[ $I > 2\sigma(I)$ ];  $R1 = 0.0341$ ,  $wR2 = 0.0852$ ;  $GOF = 1.022$

**5.2.4.10 1,3-Di-tert-butyl-2-(((1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl)amino)-4-(phenylamino)-1,3,2,4-diazadiphosphetidin-2,4-disulfid**



In einem Schlenk-Kolben mit Magnetrührer und Kühlbad wurden 385 mg (1.0 Äq, 1.4 mmol) **109** in 10 mL THF vorgelegt. Zu dieser Lösung wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  eine Lösung von 0.193 mL (1.0 Äq., 1.4 mmol)  $\text{Et}_3\text{N}$  und 0.138 mL (1.0 Äq., 1.4 mmol) Anilin in 4 mL THF zugetropft. Nach einer Stunde wurde die Suspension auf Raumtemperatur aufgewärmt und für weitere 16 Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf  $-78^\circ\text{C}$  wurden eine Lösung von 0.193 mL (1.0 Äq., 1.4 mmol)  $\text{Et}_3\text{N}$  und 199 mg (1.0 Äq., 1.4 mmol) (*R,R*)-DMDACH in 2 mL THF getropft. Die Suspension wurde nach einer halben Stunde auf Raumtemperatur aufgewärmt und über Nacht gerührt. Hiernach wurde unter Argon inert filtriert und das Lösemittel im ÖLV entfernt. Der Rückstand wurde in 10 mL Toluol aufgenommen und 96 mg (2.2 Äq., 3 mmol) elementarer Schwefel hinzugefügt. Die Suspension wurde hiernach für 16 Stunden bei  $50^\circ\text{C}$  gerührt. Das Lösemittel wurde im ÖLV entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, EtOAc/*n*Hex 1:1 Gradient zu 1:0). Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 183 mg (26 %).

*Nachtrag: Die verhältnismäßig geringe Ausbeute (trotz 100% Umsatz im NMR) deutet auf Verluste bei der chromatographischen Aufreinigung. Wie später anhand der CP-Anionenrezeptoren 119 und 120 gezeigt, können Cyclodiphosph(V)azane sehr gut kristallisiert werden, dies ist in jedem Fall vorzuziehen.*

**Schmelzpunkt:**  $191^\circ\text{C}$

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.26$  (t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 2H),  $7.15$  (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2H),  $7.03$  (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1H),  $5.35$  (d,  $J_{\text{PH}} = 13.6 \text{ Hz}$ , 1H, NH),  $4.24$  (s, 1H, NH),  $3.19$ - $3.10$  (m, 1H),  $2.87$ -

2.83 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.72 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 10H), 1.45 (s, 9H), 1.23-1.02 (m, 4H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 140.0$  (d,  $J_{PC} = 7.0$  Hz), 129.7, 123.8, 120.5 (d,  $J_{PC} = 5.5$  Hz), 68.5 (d,  $J_{PC} = 11.3$  Hz), 57.5, 56.9, 55.3, 41.5, 35.0, 29.9, 29.8, 25.4, 24.6, 21.8

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (127 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 47.74$

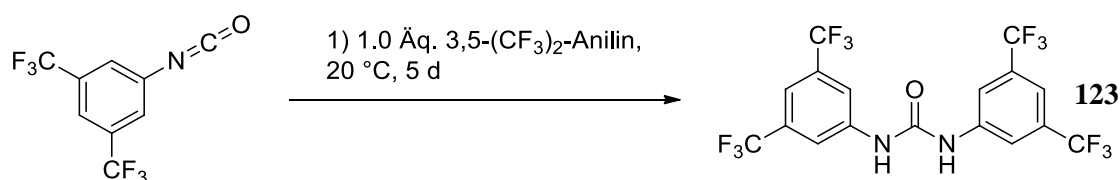
**FT-IR (ATR)**  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3248 (s), 2974 (m), 2937 (m), 2868 (w), 1598 (w), 1494 (m), 1386 (m), 1369 (m), 1055 (s), 902 (s)

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** berechn. für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{P}_2\text{S}_2 + \text{H}]$  502.2351; gefunden: 502.2344

**Daten der Kristallstrukturanalyse** ( $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{P}_2\text{S}_2$ ,  $M = 501.66$  g mol<sup>-1</sup>): Raumgruppe  $\text{P}_{21}\text{P}_{21}\text{P}_{21}$ ; orthorombisch;  $a = 10.4209(3)$ ,  $b = 22.6478(7)$ ,  $c = 23.1679(4)$  Å,  $\beta = 90^\circ$ ;  $V = 5467.9(2)$  Å<sup>3</sup>;  $Z = 8$ ;  $T = 100(2)$  K; Reflektion gesamt: 11888, einzeln: 11888, beobachtet: 8809 [ $I > 2\sigma(I)$ ];  $R1 = 0.0422$ ,  $wR2 = 0.1167$ ;  $\text{GOF} = 0.0754$

## 5.2.5 Synthese von Anionen-Rezeptoren

### 5.2.5.1 1,3-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)urea

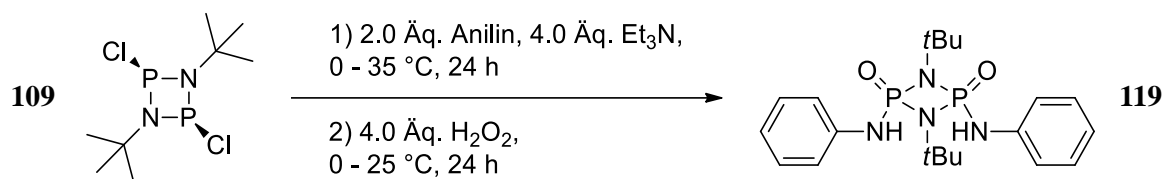


Nach einer Vorschrift von Oh *et al.*<sup>[216]</sup> wurden in einem Schlenk-Kolben 0.368 mL (1.0 Äq., 2 mmol, 542 mg) 3,5-bis(trifluormethyl)phenyl-isocyanat in 4 mL DCM vorgelegt. Hierzu wurden 0.346 mL (1.0 Äq., 2 mmol, 510 mg) 3,5-bis(trifluormethyl)phenyl-amin gegeben und für fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit kaltem DCM (3x 5 mL) gewaschen. Es wurde ein weißer Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 803 mg (83 %).

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 9.74$  (s, 2H), 8.18 (s, 4H), 7.71 (s, 2H)



### 5.2.5.2 *cis*-1,3-Di-*tert*-butyl-2,4-bis(phenylamino)-1,3,2,4-diazadiphosphetidin-2,4-dioxid



In einem Schlenk-Kolben mit Magnetrührer und Kühlbad wurden 275 mg (1.0 Äq., 1 mmol) **109** in 8 mL THF vorgelegt. Hierzu wurde bei 0 °C 0.182 mL (2.0 Äq., 2 mmol) frisch destilliertes Anilin mittels Spritze zugetropft. Nach 10 Minuten Rühren wurden 0.554 mL (4.0 Äq., 4 mmol) Et<sub>3</sub>N zugetropft und die entstandene Suspension für weitere 50 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Hiernach wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und für zwei Stunden bei dieser und weitere 21 Stunden bei 35 °C gerührt. Hiernach wurden die Hydrochlorid-Salze über eine Fritte abfiltriert und die Lösung mit 20 mL technischem THF verdünnt. Nach Kühlung auf 0 °C wurden 0.34 mL (4.0 Äq., 4 mmol, 35% stabilisiert) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lsg. zugetropft und die Lösung für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Hiernach wurde für weitere 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen aller Lösemittel im ÖLV wurde der verbleibende Rückstand zweifach aus einer kleinen Menge technischem MeOH umkristallisiert. Das erhaltene kristalline **119**·MeOH wurde für 48 Stunden im ÖLV erhitzt, um MeOH zu entfernen. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 203 mg (47 %).

**Schmelzpunkt:** 273-276 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 7.28 – 7.24 (m, 10H), 6.94 (ddd, *J* = 8.4, 5.5, 3.1 Hz, 2H, NH), 1.28 (s, 18H)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 141.1 (s, C<sub>q</sub>), 129.0 (s, C<sub>t</sub>), 121.4 (s, C<sub>t</sub>), 118.6 (m, C<sub>t</sub>), 53.9 (s, C<sub>q</sub>), 30.0 (t, *J*<sub>CP</sub> = 4.1 Hz, C<sub>p</sub>)

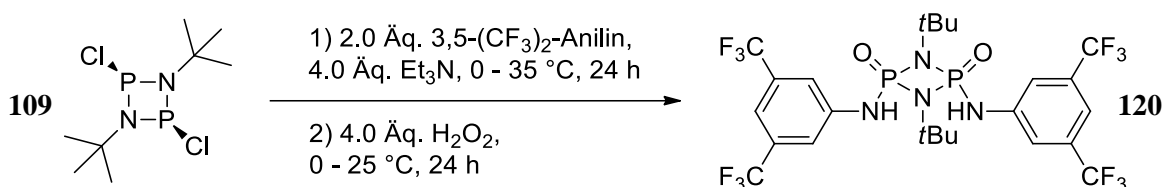
**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR** (127 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = -5.09

**FT-IR (ATR)** ν [cm<sup>-1</sup>]: 3392 (s), 2974 (m), 1600 (m), 1496 (s), 1417 (w), 1369 (w), 1246 (s), 1093 (s), 947 (s)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): berechn. für [C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub> + H], 421.1916757; gefunden: 421.1915

**Daten der Kristallstrukturanalyse** ( $C_{48}H_{84}N_8O_8P_4S_4$ , **119**·DMSO Dimer  $M = 1153.35 \text{ g mol}^{-1}$ ): Raumgruppe  $P_{21}$ ; monoklin;  $a = 9.2548(1)$ ,  $b = 12.0187(7)$ ,  $c = 26.481(3) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 94.285(6)^\circ$ ;  $V = 2937.3(6) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 2$   $T = 100(2) \text{ K}$ ; Reflektion gesamt: 10011, einzeln: 8045, beobachtet: 7010 [ $I > 2\sigma(I)$ ];  $R1 = 0.0645$ ,  $wR2 = 0.1520$ ;  $GOF = 1.115$

### 5.2.5.3 *cis*-2,4-bis((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-1,3-di-*tert*-butyl-1,3,2,4-diazadiphosphetidin-2,4-dioxid



In einem Schlenk-Kolben mit Magnetrührer und Kühlbad wurden 275 mg (1.0 Äq., 1 mmol) **109** in 8 mL THF vorgelegt. Hierzu wurde bei 0 °C 0.312 mL (2.0 Äq., 2 mmol, 458 mg) 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Anilin mittels Spritze zugetropft. Nach 10 Minuten Rühren wurden 0.554 mL (4.0 Äq., 4 mmol) Et<sub>3</sub>N zugetropft und die entstandene Suspension für weitere 50 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Hiernach wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und für zwei Stunden bei dieser und weitere 21 Stunden bei 35 °C gerührt. Hiernach wurden die Hydrochlorid-Salze über eine Fritte abfiltriert und die Lösung mit 20 mL technischem THF verdünnt (Alternativ kann das THF im ÖLV entfernt und das P(III)-Zwischenprodukt **118** aus einer kleinen Menge Pentan kristallisiert werden). Nach Kühlung auf 0 °C wurden 0.34 mL (4.0 Äq., 4 mmol, 35% stabilisiert) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lsg. zugetropft und die Lösung für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Hiernach wurde für weitere 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen aller Lösemittel im ÖLV wurde der verbleibende Rückstand zunächst aus wenig kochendem technischen DMSO und hiernach aus einer kleinen Menge technischem MeOH umkristallisiert. Das erhaltene kristalline **120**·MeOH wurde für 48 Stunden im ÖLV erhitzt, um MeOH zu entfernen. Das Produkt ist empfindlich gegenüber säulenchromatographischer Aufreinigung (ohne Additive auf SiO<sub>2</sub> getestet), weshalb sich diese nicht empfiehlt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 256 mg (37 %).

**Schmelzpunkt:** 249-251 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Aceton-D<sub>6</sub>):  $\delta = 8.04$  (s, 4H), 7.61 (s, 2H), 7.36 (s, 2H, NH), 1.42 (s, 18H)

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (75 MHz, Aceton- $\text{D}_6$ ):  $\delta = 144.3$  (t,  $J_{\text{CP}} = 1.3$  Hz,  $\text{C}_q$ ), 132.8 (q,  $J_{\text{CF}} = 33.0$  Hz,  $\text{C}_q$ ), 124.4 (q,  $J_{\text{CF}} = 272.0$  Hz,  $\text{C}_q$ ), 119.5 – 119.1 (m,  $\text{C}_l$ ), 115.8 – 115.5 (m,  $\text{C}_l$ ), 55.9, 30.59 (t,  $J_{\text{CP}} = 4.7$  Hz,  $\text{C}_p$ )

**$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (127 MHz, Aceton- $\text{D}_6$ ):  $\delta = -5.56$

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (282 MHz, Aceton- $\text{D}_6$ ):  $\delta = -63.60$

**FT-IR (ATR)**  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3439 (s), 3253 (m), 1620 (m), 1469 (m), 1379 (s), 1276 (s), 1122 (m), 979 (m)

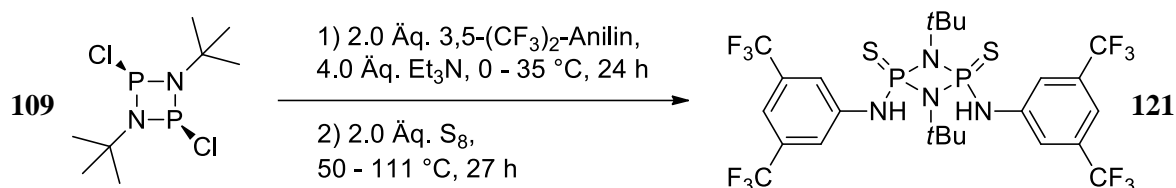
**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): berechn. für  $[\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_{12}\text{P}_2 + \text{H}]$ , 693.1412; gefunden: 693.1410

**Daten der Kristallstrukturanalyse** ( $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{P}_2$ ·**118**·*i*Pentan,  $M = 748.53$  g mol $^{-1}$ ): Raumgruppe P-1; triklin;  $a = 12.2790(5)$ ,  $b = 12.3211(5)$ ,  $c = 12.9406(5)$  Å,  $\beta = 84.404(2)^\circ$ ;  $V = 1720.24(1)$  Å $^3$ ;  $Z = 2$   $T = 100(2)$  K; Reflektion gesamt: 11725, einzeln: 7491, beobachtet: 4802[ $I > 2\sigma(I)$ ];  $R1 = 0.0542$ ,  $wR2 = 0.1416$ ; GOF = 1.083

**Daten der Kristallstrukturanalyse** ( $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{F}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{P}_2\text{S}_2$ ·**120**·2DMSO,  $M = 848.68$  g mol $^{-1}$ ): Raumgruppe  $\text{P}_{21/C}$ ; monoklin;  $a = 17.0103(7)$ ,  $b = 14.8355(7)$ ,  $c = 17.3079(4)$  Å,  $\beta = 117.951(2)^\circ$ ;  $V = 3858.4(3)$  Å $^3$ ;  $Z = 4$   $T = 100(2)$  K; Reflektion gesamt: 21508, einzeln: 8403, beobachtet: 5307[ $I > 2\sigma(I)$ ];  $R1 = 0.0614$ ,  $wR2 = 0.1725$ ; GOF = 1.109

**Daten der Kristallstrukturanalyse** ( $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{P}_2$ ·**120**·2MeOH,  $M = 756.51$  g mol $^{-1}$ ): Raumgruppe  $\text{P}_{21/C}$ ; monoklin;  $a = 11.6038(6)$ ,  $b = 23.1379(1)$ ,  $c = 12.3923(4)$  Å,  $\beta = 91.880(3)^\circ$ ;  $V = 3325.4(3)$  Å $^3$ ;  $Z = 4$   $T = 100(2)$  K; Reflektion gesamt: 18493, einzeln: 7243, beobachtet: 3856[ $I > 2\sigma(I)$ ];  $R1 = 0.0563$ ,  $wR2 = 0.1288$ ; GOF = 0.959

### 5.2.5.4 Syntheseversuch von *cis*-2,4-bis((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-1,3-di-tert-butyl-1,3,2,4-diazadiphosphetidine 2,4-disulfid



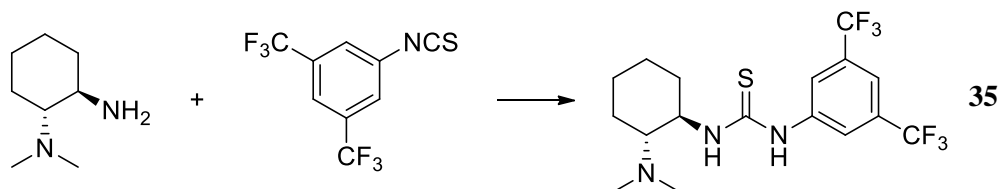
In einem Schlenk-Kolben mit Magnetrührer und Kühlbad wurden 275 mg (1.0 Äq., 1 mmol) **109** in 8 mL THF vorgelegt. Hierzu wurde bei 0 °C 0.312 mL (2.0 Äq., 2 mmol, 458 mg) 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Anilin mittels Spritze zugetropft. Nach 10 Minuten Rühren wurden 0.554 mL (4.0 Äq., 4 mmol) Et<sub>3</sub>N zugetropft und die entstandene Suspension für weitere 50 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Hiernach wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und für zwei Stunden bei dieser und weitere 21 Stunden bei 35 °C gerührt. Hiernach wurde die Suspension unter Argon inert-filtriert und das Filtrat im ÖLV zur Trockne eingengt. Der verbleibende Feststoff wurde in 15 mL entgastem Toluol aufgenommen und 64 mg (2.0 Äq., 2 mmol) elementarer Schwefel wurden zugegeben. Die Lösung wurde hiernach für 24 Stunden auf 50 °C erhitzt. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde ein viskoses Öl erhalten. Durchgeführte <sup>31</sup>P-NMR spektroskopische Untersuchungen mit flächenmäßig übereinstimmenden Signalen bei 84.7 ppm und 46.5 ppm legten nahe, dass es sich hierbei um das partiell oxidierte P(III)P(V)-Zwischenprodukt handelte. Daher wurde das erhaltene Öl erneut in 15 mL entgastem Toluol aufgenommen und nach Zugabe von 32 mg (1.0 Äq., 1 mmol) elementarem Schwefel für weitere drei Stunden refluxiert. Nach Filtrieren und Abziehen des Lösemittels am Verdampfungsrotator wurde ein gelbliches Rohprodukt erhalten. Die <sup>31</sup>P-NMR spektroskopische Untersuchung mit Signalen bei 40.2 ppm und 39.8 ppm legte hierbei nahe, dass es sich um ein Gemisch des *cis*- und *trans*-Isomers von **121** handelte. Kristallisationsversuche führten zur Bildung von Kristall-Gemischen der Isomere die nicht getrennt werden konnten. Es konnten jedoch geeignete Einkristalle für die Kristallstrukturanalyse erhalten werden.

*Cis*-**121**:

**Daten der Kristallstrukturanalyse** (C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>F<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub>·**121**·2DMSO, M = 802.68 g mol<sup>-1</sup>): Raumgruppe P-1; triklin; a = 10.5215(9), b = 11.5502(12), c = 16.6939(2) Å, β = 72.186(6)°; V = 1748.6(3) Å<sup>3</sup>; Z = 2 T = 100(2) K; Reflektion gesamt: 8376, einzeln: 6070, beobachtet: 3440[I > 2σ(I)]; R1 = 0.0730, wR2 = 0.1758; GOF = 0.999

## 5.2.6 Synthese Alkaloid-basierter Thioharnstoff-Katalysatoren

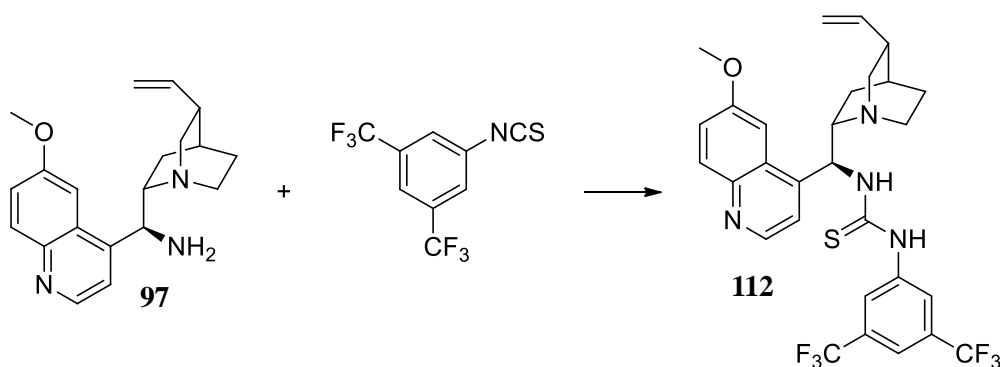
### 5.2.6.1 Takemoto Katalysator



Nach einer Vorschrift von Chen *et al.*<sup>[217]</sup> wurden in einem 50 mL Schlenk-Kolben mit Magnetrührer 355 mg (1.0 Äq., 2.5 mmol) (*R,R*)-*N,N*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine in 10 mL DCM vorgelegt. Hierzu wurden 0.57 mL (1.25 Äq., 3.13 mmol, 847 mg) 3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenylisothiocyanat getropft und bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, DCM:MeOH 20:1). Die Ausbeute betrug 500 mg (48 %).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.83 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.45 (td, *J* = 10.9, 3.5 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.06 – 1.65 (m, 4H), 1.23 (tt, *J* = 28.0, 12.4 Hz, 5H)

### 5.2.6.2 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((S)-(7-methoxynaphthalen-1-yl))((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)Thioharnstoff

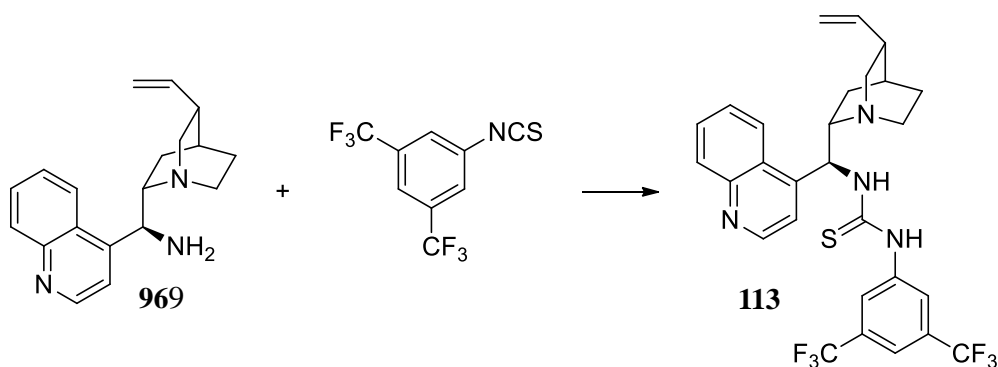


Nach einer Vorschrift von Chen *et al.*<sup>[217]</sup> wurden in einem 50 mL Schlenk-Kolben mit Magnetrührer 372 mg (1.0 Äq., 1.15 mmol) 9-*epi*-Amino-Chinin **97** in 5 mL DCM vorgelegt. Hierzu wurden 0.26 mL (1.25 Äq., 1.44 mmol, 390 mg) 3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenylisothiocyanat getropft und bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt zweifach

säulenchromatographisch aufgereinigt (erst Silicagel, DCM:MeOH 20:1, dann neutrales Alumina, DCM:MeOH 30:1), wobei erhaltene Mischfraktionen verworfen wurden. Die Ausbeute betrug 65 mg (10 %).

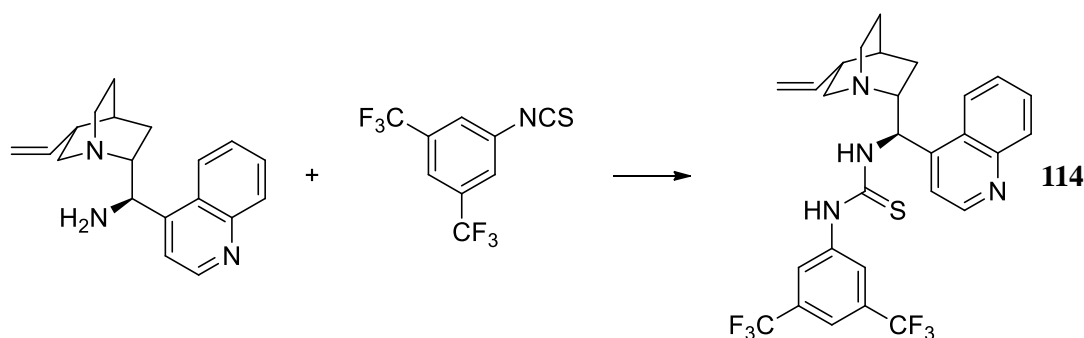
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.56 (s, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.78 – 7.56 (m, 2H), 7.38 (dd,  $J$  = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.74 – 5.60 (m, 1H), 5.09 – 4.93 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.55 – 3.07 (m, 3H), 2.80 (dd,  $J$  = 14.2, 8.7 Hz, 2H), 2.38 (s, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.43 (t,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 0.96 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H)

### 5.2.6.3 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((S)-quinolin-4-yl((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)thioharnstoff



Nach einer Vorschrift von Chen *et al.*<sup>[217]</sup> wurden in einem 50 mL Schlenk-Kolben mit Magnetrührer 601 mg (1.0 Äq., 2.04 mmol) 9-*epi*-Aminocinchonidin **96** in 10 mL DCM vorgelegt. Hierzu wurden 0.47 mL (1.25 Äq., 2.55 mmol, 691 mg) 3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenylisothiocyanat getropft und bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, DCM:MeOH 15:1). Die Ausbeute betrug 864 mg (75 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.83 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.76 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.84-5.73 (m, 1H), 5.72-5.64 (m, 1H), 5.03-4.97 (m, 2H), 3.24-3.12 (m, 3H), 2.80 (s, 2H), 2.35 (s, 1H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 1H), 1.19-0.80 (m, 3H)

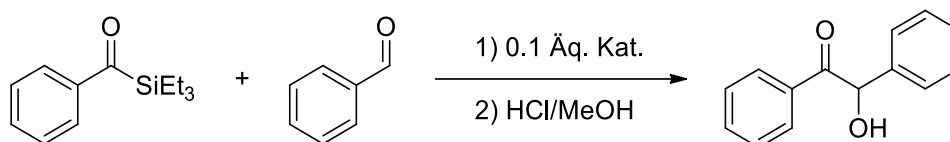
**5.2.6.4 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((*R*)-quinolin-4-yl((1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)thioharnstoff**

Nach einer Vorschrift von *Chen et al.*<sup>217</sup> wurden in einem 50 mL Schlenk-Kolben mit Magnetrührer 400 mg (1.0 Äq., 1.36 mmol) 9-*epi*-Amino-Cinchonin **95** in 10 mL DCM vorgelegt. Hierzu wurden 0.37 mL (1.25 Äq., 1.7 mmol, 460 mg) 3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenylisothiocyanat getropft und bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, DCM:MeOH 50:1 Gradient zu 20:1). Die Ausbeute betrug 170 mg (22 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.68 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 2.6, 9.2 Hz, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 5.70-5.65 (m, 1H), 5.04 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.44-3.42 (m, 2H), 3.23 (dd,  $J$  = 10.2, 13.5 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.28-1.24 (m, 1H), 0.96 (s, 1H)

### 5.3 Asymmetrische Katalysen

#### 5.3.1 Lithiummetallphosphonat-katalysierte Umpolung



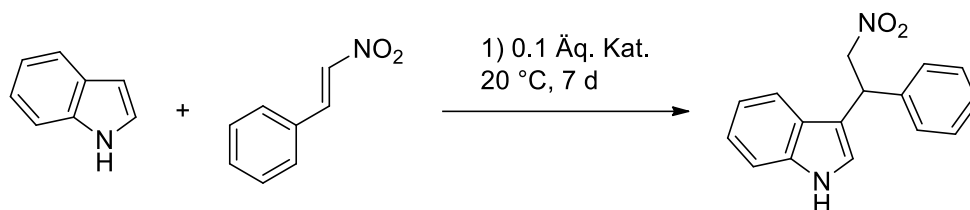
In einem Schlenkkolben mit Magnetrührer und Kühlbad wurde unter Argon 0.04 mmol (0.1 Äq.) Katalysator, sowie 0.075 mL (1.0 Äq., 0.35 mmol) Acylsilan und 0.05 mL Benzaldehyd (1.5 Äq., 0.52 mmol) Benzaldehyd in 6 mL THF vorgelegt. Bei 0 °C 0.1 mL (0.4 Äq., 0.16 mmol, 1.6 M in Hexan) *n*Butyllithium zugetropft und für 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, sowie weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur. Hiernach wurde 10 mL einer 1:1 MeOH/HCl 2M Lösung zugegeben und für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (3x 10 mL) und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Silicagel, *c*Hex/EtOAc 4:1) aufgereinigt. Das Produkt konnte als farbloser Feststoff isoliert werden. Der Enantiomerenüberschuss wurde über chirale HPLC (Daicel OD-H;  $\lambda = 254$  nm, *n*Hex:2-Propanol 95:5, Flow 0.8 mL/min) detektiert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.97 - 7.91$  (m, 1H), 7.54 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.46 – 7.25 (m, 4H), 5.98 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H)

**Chirale HPLC:**  $t_R = 20.18$  min (*R*), 29.70 min (*S*)



### 5.3.2 Katalytische asymmetrische Friedel-Craft-Alkylierung von Indol

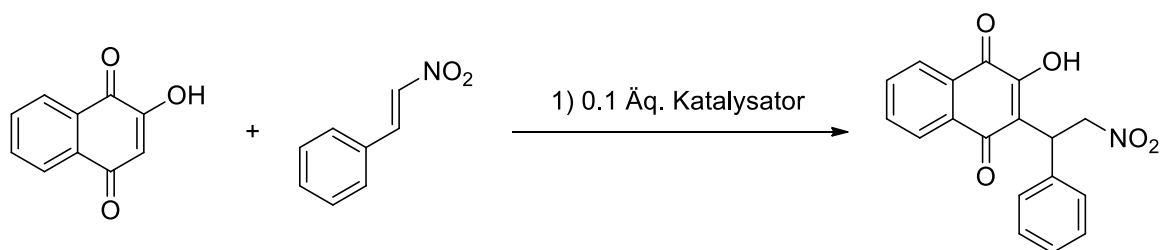


In einem typischen Versuch wurden in einem ausgeheiztem Vial mit Rührfisch 15 mg (1.0 Äq., 0.1 mmol)  $\beta$ -Nitrostyren, sowie 26.4 mg (1.5 Äq., 0.15 mmol) Indol in 0.1 mL Toluol vorgelegt. Hierzu wurden 0.01 Äq. (0.01 mmol) Katalysator gegeben und die Lösung für sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde hiernach direkt säulenchromatographisch (Silicagel, *n*Hex:MTBE 5:1) aufgearbeitet. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten. Der Enantiomerenüberschuss wurde über chirale HPLC (Daicel OD-H;  $\lambda = 245$  nm, *n*Hex:2-Propanol 90:10, Flow 0.8 mL/min) detektiert.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.06$  (s, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.38 – 7.15 (m, 7H), 7.11 – 6.97 (m, 2H), 5.18 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 5.06 (dd,  $J = 12.1, 7.3$  Hz, 1H), 4.93 (dd,  $J = 12.1, 8.2$  Hz, 1H)

**Chirale HPLC:**  $t_{\text{R}} = 93.15$  min (*R*), 100.85 min (*S*)

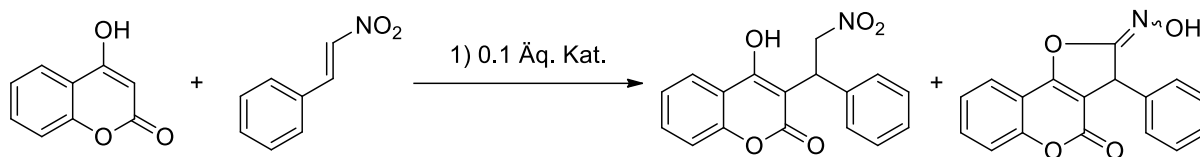
### 5.3.3 Asymmetrische Michael-Addition von 2-Hydroxy-Naphthochinon an $\beta$ -Nitrostyren



In einem Schlenk-Kolben mit Magnetrührer wurden 34.8 mg (1.0 Äq., 0.2 mmol) 2-Hydroxy-1,4-Naphthochinon sowie 32.8 mg (1.1 Äq., 0.22 mmol) *trans*- $\beta$ -Nitrostyren in 1.2 mL Lösemittel vorgelegt. Hierzu wurde 0.02 mmol (0.1 Äq.) Katalysator gegeben und bei Raumtemperatur für drei Stunden gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die tiefrote Lösung direct säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, Der Enantiomerenüberschuss des literaturbekanntes<sup>[218]</sup> Produkts wurde über chirale HPLC (Daicel OJ-H;  $\lambda = 254$  nm, *n*Hex:2-Propanol 50:50, Flow 1.0 mL/min) detektiert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.02$  (ddd,  $J = 14.9, 7.7, 1.2$  Hz, 2H),  $7.66$  (dtd,  $J = 24.9, 7.5, 1.3$  Hz, 3H),  $7.43 - 7.34$  (m, 2H),  $7.30 - 7.14$  (m, 3H),  $5.41$  (dd,  $J = 13.1, 9.0$  Hz, 1H),  $5.24$  (dd,  $J = 8.9, 6.7$  Hz, 1H),  $5.07$  (dd,  $J = 13.1, 6.7$  Hz, 1H)

**Chirale HPLC:**  $t_R = 12.3$  min (*S*),  $26.0$  min (*R*)

**5.3.3.1 Asymmetrische Michael-Addition von 4-Hydroxy-Cumarin an  $\beta$ -Nitrostyren**

In einem Schlenk-Kolben mit Magnetrührer wurden 32.4 mg (1.0 Äq., 0.2 mmol) 4-Hydroxycumarin und 36.0 mg (1.2 Äq., 0.24 mmol) *trans*- $\beta$ -Nitrostyren in 2,4 mL Lösemittel vorgelegt. Hierzu wurde bei Raumtemperatur 0.02 mmol (0.1 Äq.) Katalysator gegeben und für sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die tiefrote Lösung direct säulenchromatographisch aufgereinigt (Silicagel, HPLC (Whelk (*R,R*)-O1;  $\lambda = 254$  nm, *n*Hex:2-Propanol 60:40, Flow 0.5 mL/min) detektiert.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.92 - 7.75$  (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.37 - 7.24 (m, 5H), 5.46 (dd,  $J = 12.9, 7.4$  Hz, 1H), 5.32 - 5.25 (m, 1H), 5.19 (dd,  $J = 12.9, 6.6$  Hz, 1H)

**Chirale HPLC:**  $t_R = 9.5$  min, 12.8 min



## 6 Anhang

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

AFM	Atomic Force Microscopy
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
Äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
BIFOL	Biphenyl-2,2'-bisfenchol
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Bn	Benzyl
Cy	Cyclohexyl
DACH	Diaminocyclohexan
DCM	Dichlormethan
DHP	Dihdropyran
DHQD	Dihydroquinidine
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMDACH	<i>N,N</i> -DiMethyl-1,2-DiAminoCycloHexan
DMG	Directing Metallating Group
DMSO	Dimethylsulfoxid
Dioxan	1,4-Dioxan
DOSY	Diffusion Ordered Spectroscopy
dr	diastereomeric ratio
EI	Elektronenstoßionisation
ee	enantiomeric excess
eV	Elektronenvolt
EtOAc	Essigsäureethlyester
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
GC	Gaschromatographie
h	hour(s)
HB	Hydrogen Bond
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
<i>i</i>	iso
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Kopplungskonstante [Hz]
K	Gleichgewichtskonstante

kcal	1 Kilokalorie = 4.184 Kilojoule
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LRMS	Low Resolution Mass Spectroscopy
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
M	Molare
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	minute(s)
MOM	Methoxymethylether
Ms	Methansulfonyl
MtBE	Methyltertbutylether
MS	Mass Spectroscopy
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NEt <sub>3</sub>	Triethylamin
NHC	N-Heterocyclic Carbene
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
OMe	Methoxy
ppm	parts per million
Ph	Phenyl
<i>p</i> TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
quant.	quantitativ
R <sub>f</sub>	Ratio of fronts
rt	room temperature
Smp.	Schmelzpunkt
SOMO	Singly Occupied Molecular Orbital
T	Temperatur [°C]
TADDOL	2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraphenyl-dioxolan-4,5-dimethanol
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
<i>t</i> BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
TBA	Tetrabutylammonium
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
t <sub>R</sub>	Retentionszeit
TRIP	3,3'-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diaryl-hydrogen phosphat
WB	Wasserstoffbrücke
*	Chiralitätszentrum

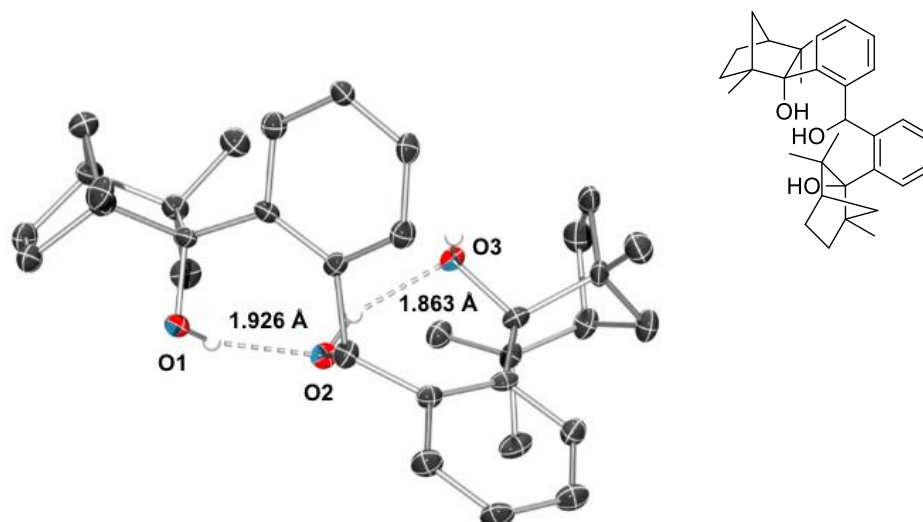
## 6.2 Batch-File TURBOMOL-6.3

```
#!/bin/bash -l
#SBATCH --partition smp
#SBATCH --job-name optall
#SBATCH --output optallout_%j.output
#SBATCH --mem=3000
#SBATCH --nodes 1
#SBATCH --ntasks-per-node 4
#SBATCH --time 120:00:00
module load turbomole/6.3
touch /tmp/nodefile_${SLURM_JOB_ID}.ib0
touch /tmp/nodefile_${SLURM_JOB_ID}.eth0
echo "-----ib0"
cat /tmp/nodefile_${SLURM_JOB_ID}.ib0
echo "-----eth0"
cat /tmp/nodefile_${SLURM_JOB_ID}.eth0
echo "-----"
time -p jobex -ri -c 1000 -np $NCORES >& out.out
ls -lah /tmp | grep nodefile
time -p jobex -ri -c 1000 -np $NCORES >& out.out
aoforce -ri > aoforce.out
t2x -c > xout
```

Das oben angegebene Beispiel-Batch-File startet TURBOMOL-Jobs auf dem HPC-Cluster *Cheops* der Universität zu Köln. Häufig geänderte Parameter sind `mem` (Speicher in Megabyte), `ntasks-per-node` (Anzahl der genutzten logischen Prozessoren pro Knotenpunkt), `time` (maximale Laufzeit des Prozesses in Stunden auf dem Cluster) und die in den letzten drei Zeilen angegebenen genutzten Module von TURBOMOL-6.3 (z.B. für Optimierung, Frequenzanalyse etc.). Auf `Scripte` wurde in den meisten Fällen nicht zurückgegriffen, mit Ausnahme der Suche von Übergangszuständen auf Grundlage von zuvor optimierten Strukturen mit „eingefrorenen“ Koordinaten, hierfür wurden teilweise von Dr. Matthias Leven entwickelte `Scripte` eingesetzt.<sup>[28]</sup> Die für TURBOMOL-6.3 benötigten Koordinaten und `control-files` wurden in allen anderen Fällen mit der graphischen Benutzeroberfläche `TmoleX 4.0` erstellt und manuell auf den Cluster transferiert.

### 6.3 Röntgenstrukturdaten

Molekülstruktur von *(1S,2S,4R)*-2-(2-(hydroxy(2-((*1S,2R,4S*)-2-hydroxy-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)phenyl)methyl)phenyl)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol

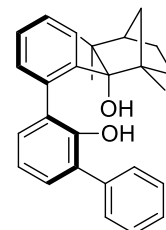
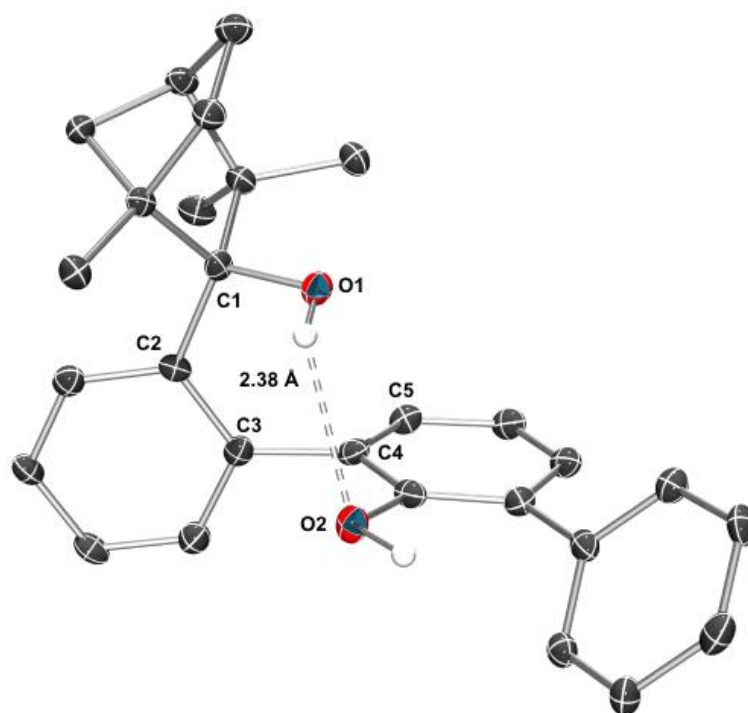


**Tabelle 15:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **53**.

Summenformel	$C_{33}H_{44}O_3$
Molmasse	488.68
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Orthorhombisch, P212121
Gitterkonstanten	$a = 7.7307(11)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 13.4453(15)$ Å $\beta = 90^\circ$ $c = 25.209(4)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$2620.3(6)$ Å <sup>3</sup>
Dichte (berechnet)	1.239 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	0.077 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1064
Kristallgröße	.3 x .3 x .2 mm
Gemessener Theta-Bereich	2.21 to 27.00°.
Indexgrenzen	$-9 \leq h \leq 4$ , $-10 \leq k \leq 15$ , $-28 \leq l \leq 31$
Beobachtete Reflexe [ $I > 2\sigma(I)$ ]	2292
Theta-Bereich	27 bis 87.5 %
Absorptionskorrektur	keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	4303 / 0 / 344
Anpassungsgüte $F^2$	0.864
R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0557$ , $wR2 = 0.0993$
Max/min RED	0.256 und $-0.239e$ Å <sup>-3</sup>



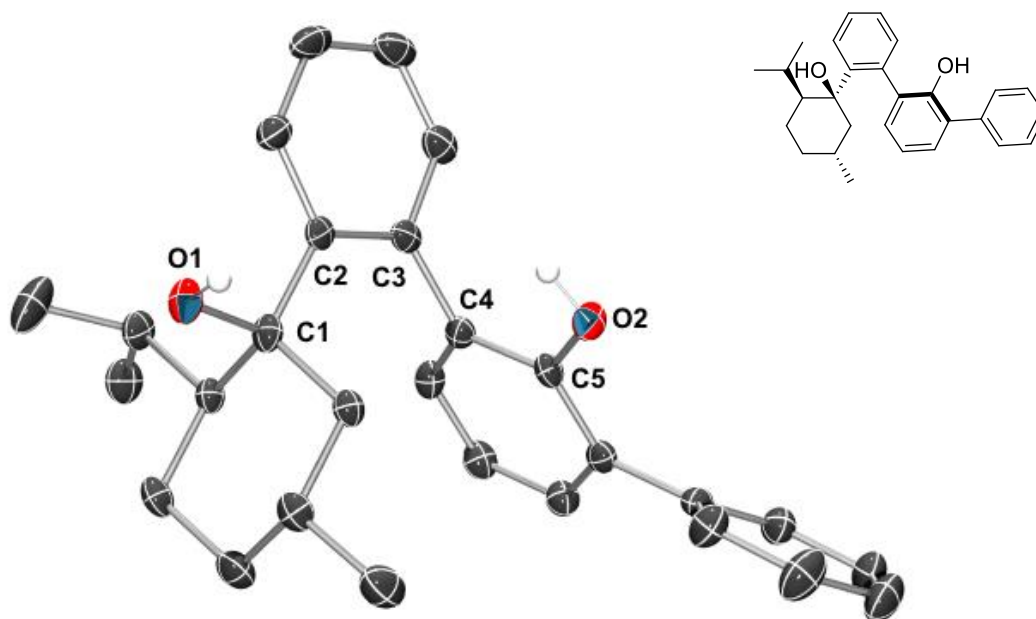
**Molekülstruktur von (2*S*,4*R*)-2-(2'-hydroxy-[1,1':3',1''-terphenyl]-2-yl)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol**



**Tabelle 16:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **57**.

Summenformel	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>
Molmasse	398.52
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Orthorombisch, P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Gitterkonstanten	a = 7.2158(6) Å α = 90° b = 11.1151(1) Å β = 90° c = 26.8663(7) Å γ = 90°
Volumen	2154.8(3) Å <sup>3</sup>
Dichte (berechnet)	1.228 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	0.075 mm <sup>-1</sup>
F(000)	856
Kristallgröße	.3 x .3 x .2 mm
Gemessener Theta-Bereich	2.38 to 27.00°.
Indexgrenzen	-8 ≤ h ≤ 9, -8 ≤ k ≤ 14, -27 ≤ l ≤ 34
Beobachtete Reflexe [I > 2σ(I)]	7894
Theta-Bereich	27 bis 99.6 %
Absorptionskorrektur	keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4375 / 0 / 282
Anpassungsgüte F <sup>2</sup>	1.003
R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0373, wR2 = 0.0799
Max/min RED	0.171 und -0.187 e Å <sup>-3</sup>

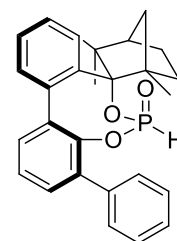
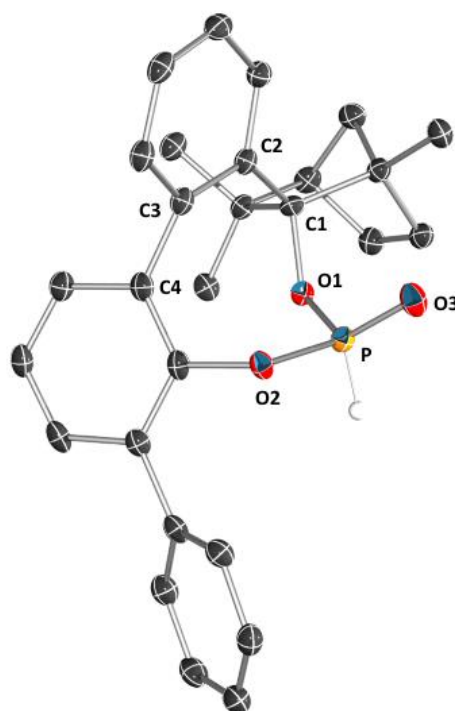
**Molekülstruktur von ((1*S*,2*S*)-1-hydroxy-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)-[1,1':3',1''-terphenyl]-2'-ol**



**Tabelle 17:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **58**.

Summenformel	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>
Molmasse	400.54
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Monoklin, P21
Gitterkonstanten	a = 11.3940(7) Å    α = 90° b = 8.5607(3) Å    β = 105.631(3)° c = 12.0657(7) Å    γ = 90°
Volumen	1133.37(1) Å <sup>3</sup>
Dichte (berechnet)	1.236 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	0.072 mm <sup>-1</sup>
F(000)	432
Kristallgröße	.3 x .15 x .1 mm
Gemessener Theta-Bereich	1.75 to 27.00°.
Indexgrenzen	-10 ≤ h ≤ 14, -10 ≤ k ≤ 10, -15 ≤ l ≤ 15
Beobachtete Reflexe [I > 2σ(I)]	1962
Theta-Bereich	27 bis 100 %
Absorptionskorrektur	keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2640 / 1 / 282
Anpassungsgüte F <sup>2</sup>	0.951
R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0375, wR2 = 0.0694
Max/min RED	0.134 und -0.212 e Å <sup>-3</sup>

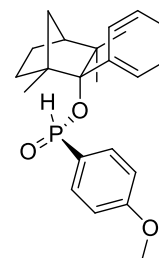
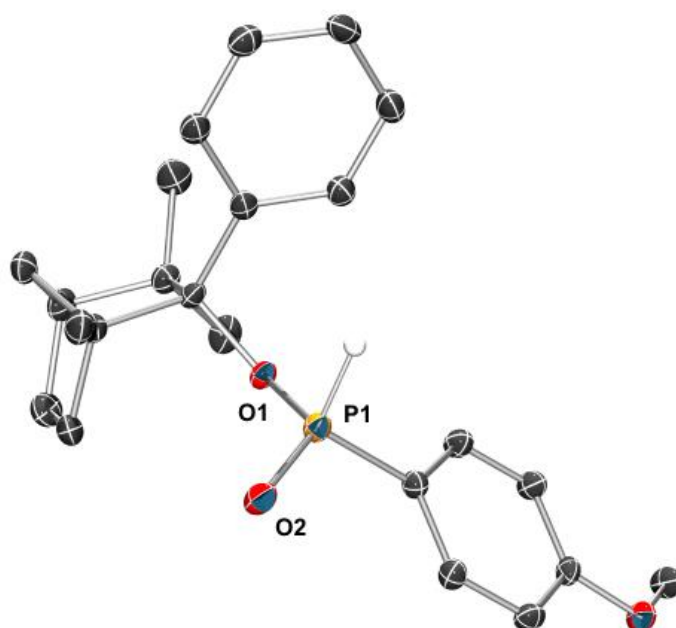
**Molekülstruktur von (2*S*,4*R*)-1,3,3-trimethyl-4'-phenylspiro-[bicyclo[2.2.1]heptane-2,8'-dibenzo[*d,f*][1,3,2]dioxaphosphocin]-6'-oxid**



**Tabelle 18:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **64**.

Summenformel	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> P
Molmasse	444.48
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Monoklin, P21
Gitterkonstanten	a = 8.3914(1) Å    α = 90° b = 14.7303(1) Å    β = 101.7° c = 9.2217(1) Å    γ = 90°
Volumen	1116.1(2) Å <sup>3</sup>
Dichte (berechnet)	1.323 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	0.152 mm <sup>-1</sup>
F(000)	472
Kristallgröße	.3 x .3 x .2 mm
Gemessener Theta-Bereich	1.26 to 26.99°.
Indexgrenzen	-10 ≤ h ≤ 7, -18 ≤ k ≤ 15, -6 ≤ l ≤ 11
Beobachtete Reflexe [I > 2σ(I)]	3652
Theta-Bereich	26.99 bis 99.6 %
Absorptionskorrektur	keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4322 / 1 / 296
Anpassungsgüte F <sup>2</sup>	0.924
R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0367, wR2 = 0.0798
Max/min RED	0.193 und -0.332 e Å <sup>-3</sup>

### Molekülstruktur von *exo*-Phenylfenchyl-Anisylphosphinat



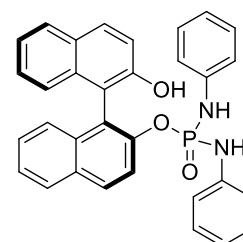
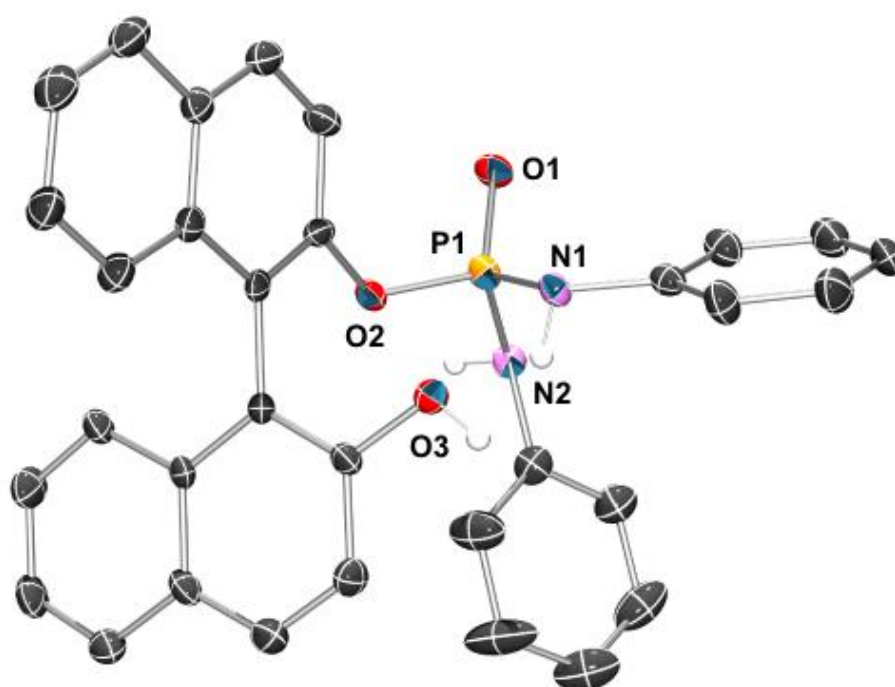
**Tabelle 19:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **76**.

Summenformel	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> P
Molmasse	384.43
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Orthorhombisch, P212121
Gitterkonstanten	a = 8.1000(6) Å    α = 90° b = 9.0150(9) Å    β = 90° c = 28.289(3) Å    γ = 90°
Volumen	2065.7(3) Å <sup>3</sup>
Dichte (berechnet)	1.236 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	0.153 mm <sup>-1</sup>
F(000)	824
Kristallgröße	.3 x .15 x .1 mm
Gemessener Theta-Bereich	1.44 to 27.00°.
Indexgrenzen	-10 ≤ h ≤ 7, -8 ≤ k ≤ 11, -33 ≤ l ≤ 36
Beobachtete Reflexe [I > 2σ(I)]	3246
Theta-Bereich	27 bis 100 %
Absorptionskorrektur	keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4252 / 0 / 252
Anpassungsgüte F <sup>2</sup>	0.879
R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0394, wR2 = 0.0770
Max/min RED	0.182 und -0.252 e Å <sup>-3</sup>

Molekülstruktur von *N,N'*-diphenylphosphordiamidochlorid

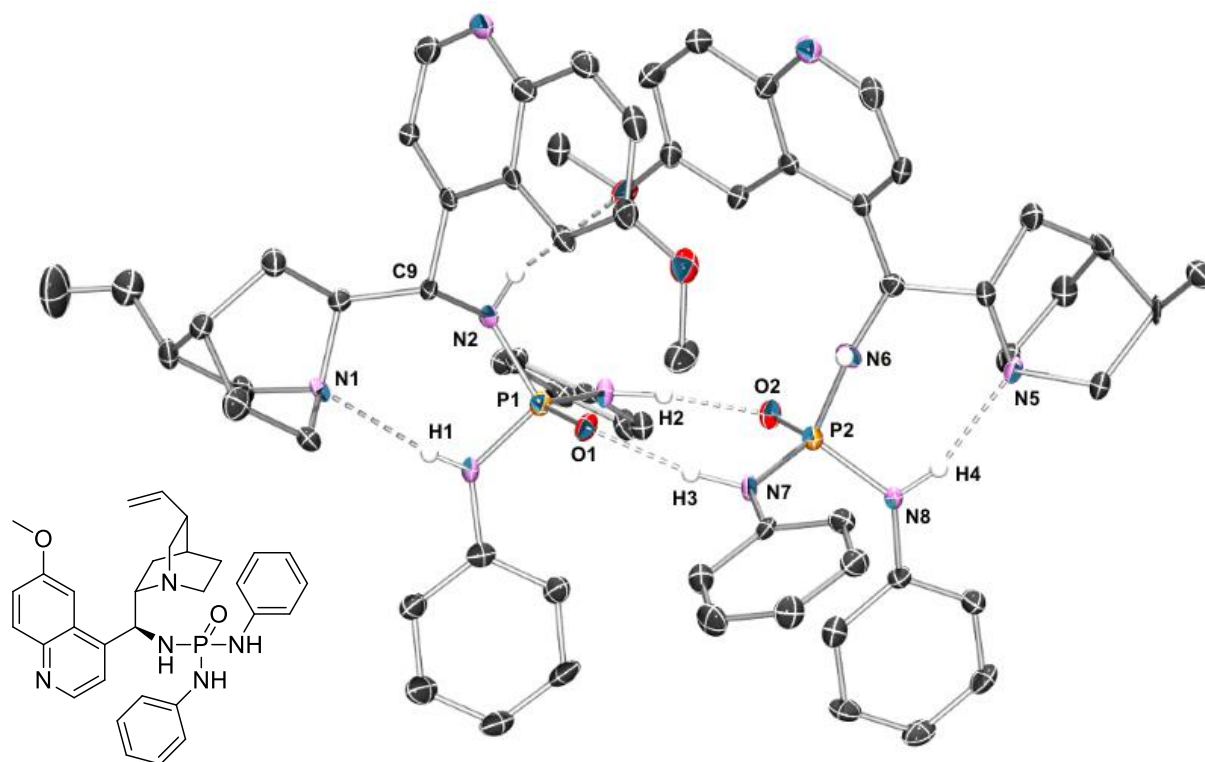
Tabelle 20: Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 79.

Summenformel	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P
Molmasse	266.66
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Monoklin, P21
Gitterkonstanten	a = 12.5113(7) Å   α = 90° b = 5.4053(2) Å   β = 114.793(3)° c = 12.0657(7) Å   γ = 90°
Volumen	1207.49(1) Å <sup>3</sup>
Dichte (berechnet)	1.467 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	0.432 mm <sup>-1</sup>
F(000)	552
Kristallgröße	.5 x .4 x .4 mm
Gemessener Theta-Bereich	1.75 to 27.00°.
Indexgrenzen	-10 ≤ h ≤ 14, -10 ≤ k ≤ 10, -15 ≤ l ≤ 15
Beobachtete Reflexe [I > 2σ(I)]	2269
Theta-Bereich	27 bis 99.8 %
Absorptionskorrektur	keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2630 / 0 / 162
Anpassungsgüte F <sup>2</sup>	1.103
R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0307, wR2 = 0.0881
Max/min RED	0.298 und -0.524 e Å <sup>-3</sup>

**Molekülstruktur von (S)-2'-(N,N'-diphenylphosphorodiamido-oxy)-1,1'-binaphthyl-2-ol**

**Tabelle 21:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **80**.

Summenformel	C <sub>36</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P
Molmasse	400.54
Temperatur	298(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Orthorombisch, P21P21P21
Gitterkonstanten	a = 13.6706(1) Å    α = 90° b = 14.4925(2) Å    β = 90° c = 16.5006(1) Å    γ = 90°
Volumen	3269.1(7) Å <sup>3</sup>
Dichte (berechnet)	1.200 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	0.124 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1248
Kristallgröße	.2 x .05 x .03 mm
Gemessener Theta-Bereich	1.93 to 27.00°.
Indexgrenzen	-16 ≤ h ≤ 17, -16 ≤ k ≤ 18, -20 ≤ l ≤ 17
Beobachtete Reflexe [I > 2σ(I)]	1946
Theta-Bereich	27 bis 96.5 %
Absorptionskorrektur	keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	6504 / 0 / 390
Anpassungsgüte F <sup>2</sup>	0.849
R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0644, wR2 = 0.1018
Max/min RED	0.220 und -0.320 e Å <sup>-3</sup>

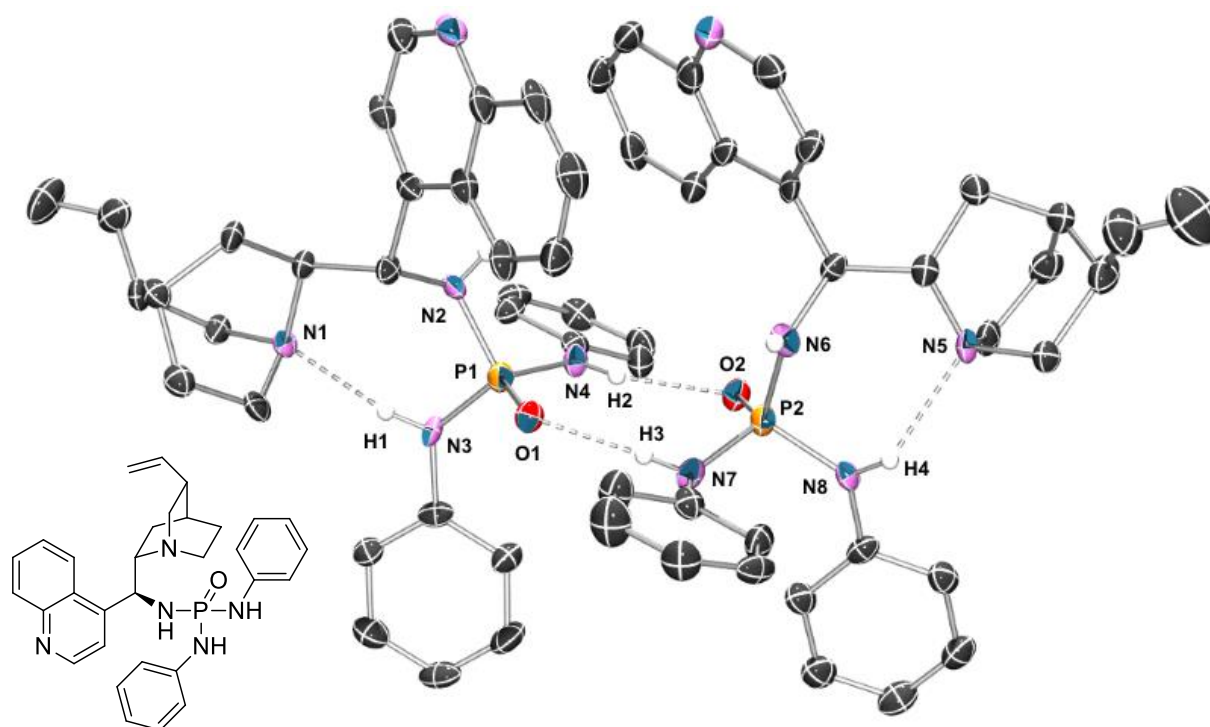
**Molekülstruktur von (N,N'-Diphenylphosphorodiamido)-9-Amido-*epi*-Chinin**



**Tabelle 22:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **98** Dimer.

Summenformel	$C_{85}H_{96}N_{10}O_4P_2$
Molmasse	1383.66
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Monoklin, P21P21P21
Gitterkonstanten	$a = 13.2005(7)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 14.9724(6)$ Å $\beta = 103.5^\circ$ $c = 19.2057(1)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$3690.5(3)$ Å <sup>3</sup>
Dichte (berechnet)	1.245 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	0.118 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1476
Kristallgröße	.5 x .5 x .2 mm
Gemessener Theta-Bereich	1.09 to 27.00°.
Indexgrenzen	$-16 \leq h \leq 12$ , $-17 \leq k \leq 19$ , $-16 \leq l \leq 24$
Beobachtete Reflexe [ $I > 2\sigma(I)$ ]	7457
Theta-Bereich	27 bis 99.9 %
Absorptionskorrektur	keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	15009 / 1 / 943
Anpassungsgüte $F^2$	0.879
R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0600$ , $wR2 = 0.0917$
Max/min RED	0.314 und -0.354 e Å <sup>-3</sup>

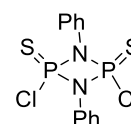
**Molekülstruktur von (N,N'-Diphenylphosphorodiamido)-9-Amido-*epi*-Cinchonidin**



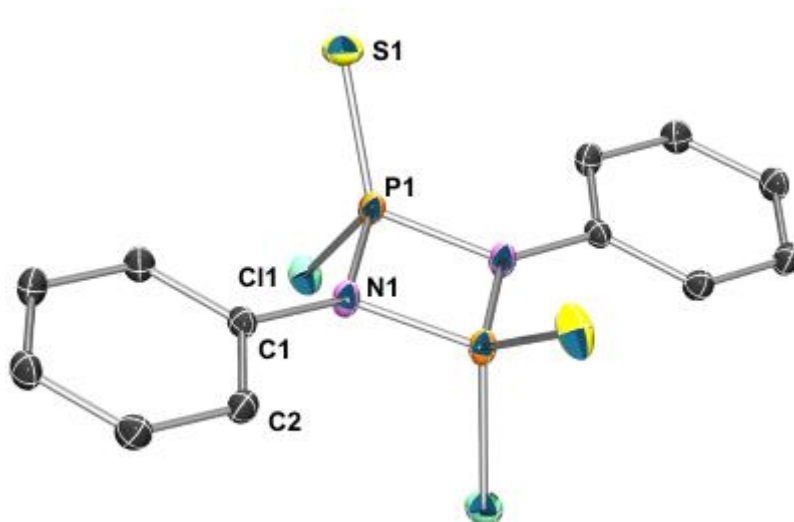
**Tabelle 23:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **99** Dimer.

Summenformel	$C_{83}H_{92}N_{10}O_2P_2$
Molmasse	1323.61
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Monoklin, P21P21P21
Gitterkonstanten	$a = 13.1487(1) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 14.9968(6) \text{ \AA}$ $\beta = 103.7^\circ$ $c = 19.2057(1) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$3569.1(6) \text{ \AA}^3$
Dichte (berechnet)	$1.232 \text{ Mg/m}^3$
Absorptionskoeffizient	$0.117 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	1412
Kristallgröße	.15 x .1 x .05 mm
Gemessener Theta-Bereich	1.09 to 27.00°.
Indexgrenzen	$-16 \leq h \leq 12$ , $-17 \leq k \leq 19$ , $-16 \leq l \leq 24$
Beobachtete Reflexe [ $I > 2\sigma(I)$ ]	5520
Theta-Bereich	27 bis 99.8 %
Absorptionskorrektur	Keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	10932 / 7 / 895
Anpassungsgüte $F^2$	0.926
R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0698$ , $wR2 = 0.1167$
Max/min RED	0.926 und $-0.248 \text{ e \AA}^{-3}$

### Molekülstruktur von 2,4-Dichloro-1,3-diphenyl-1,3,2,4-diazaphosphetidin-2,4-disulfid



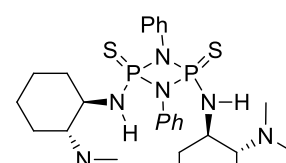


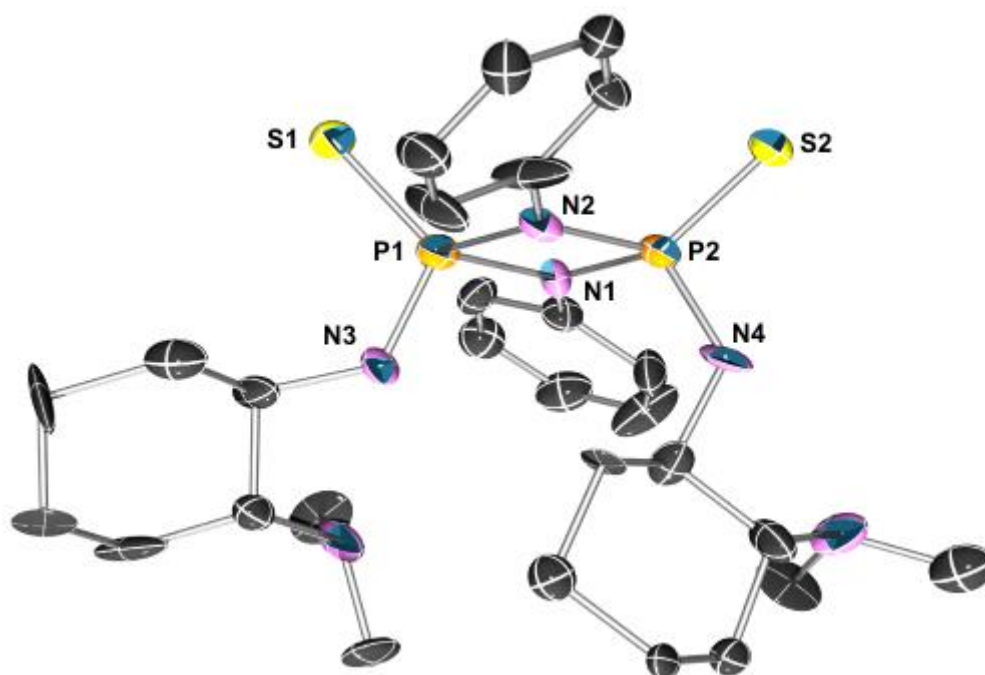


**Tabelle 24:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **107**.

Summenformel	$C_{18}H_{16}Cl_2N_2S_2P_2$
Molmasse	457.29
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Orthorombisch, CmCm
Gitterkonstanten	$a = 9.6268(7)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 13.5104(1)$ Å $\beta = 90^\circ$ $c = 15.6103(8)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$2030.3(2)$ Å <sup>3</sup>
Dichte (berechnet)	1.496 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	$0.689$ mm <sup>-1</sup>
F(000)	936
Kristallgröße	.6 x .3 x .2 mm
Gemessener Theta-Bereich	2.60 to 27.00°.
Indexgrenzen	$-10 \leq h \leq 12$ , $-17 \leq k \leq 14$ , $-19 \leq l \leq 14$
Beobachtete Reflexe [ $I > 2\sigma(I)$ ]	1223
Theta-Bereich	27 bis 100 %
Absorptionskorrektur	Keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	1223 / 0 / 74
Anpassungsgüte $F^2$	1.056
R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0328$ , $wR2 = 0.0841$
Max/min RED	0.802 und -0.604 e Å <sup>-3</sup>

**Molekülstruktur von *cis/trans*-2,4-Bis(((1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)-cyclohexyl)amino)-1,3-diphenyl-1,3,2,4-diazadiphosphetidin-2,4-disulfid**

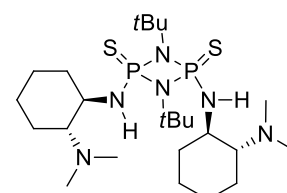


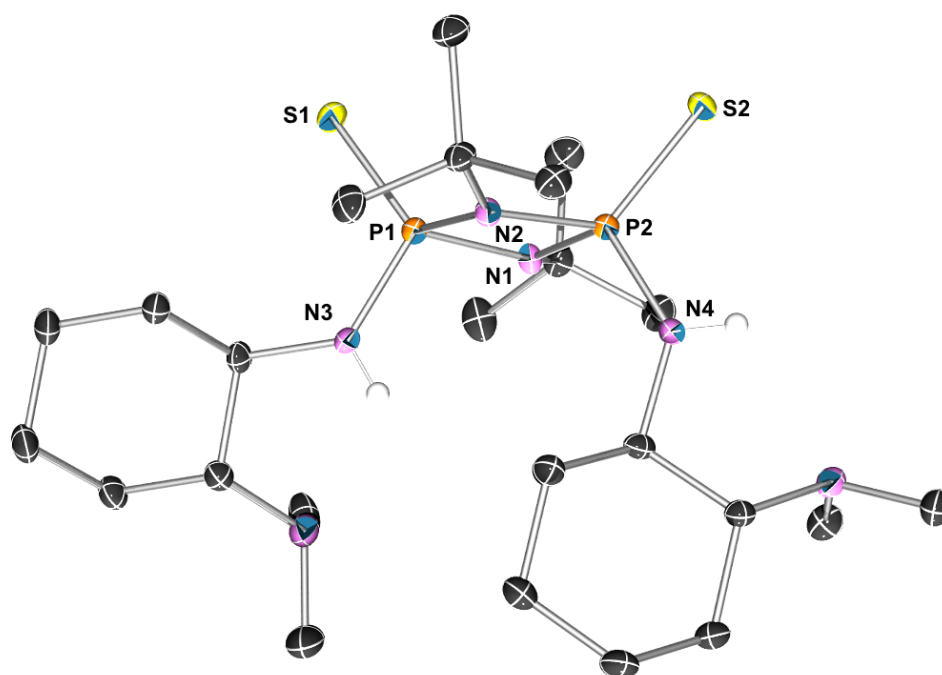


**Tabelle 25:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **108**.

Summenformel	$C_{28}H_{43}N_6P_2S_2$
Molmasse	589.74
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Orthorombisch, P21P21P21
Gitterkonstanten	$a = 9.517(4)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 17.928(1)$ Å $\beta = 90^\circ$ $c = 18.494(7)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$3155(3)$ Å <sup>3</sup>
Dichte (berechnet)	$1.241$ Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	$0.298$ mm <sup>-1</sup>
F(000)	1260
Kristallgröße	.15 x .07 x .03 mm
Gemessener Theta-Bereich	1.58 to 24.83°.
Indexgrenzen	$-10 \leq h \leq 7$ , $-10 \leq k \leq 16$ , $-14 \leq l \leq 21$
Beobachtete Reflexe [ $I > 2\sigma(I)$ ]	1436
Theta-Bereich	27 bis 64.9 %
Absorptionskorrektur	Keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	3207 / 60 / 348
Anpassungsgüte F <sup>2</sup>	0.855
R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0694, wR2 = 0.1432
Max/min RED	0.287 und -0.278 e Å <sup>-3</sup>

**Molekülstruktur** von **cis-1,3-di-tert-butyl-2,4-bis(((1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)-cyclohexyl)amino)-1,3,2,4-diazadiphosphetidin-2,4-disulfid**

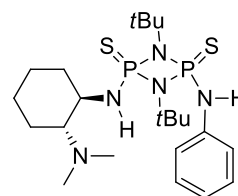


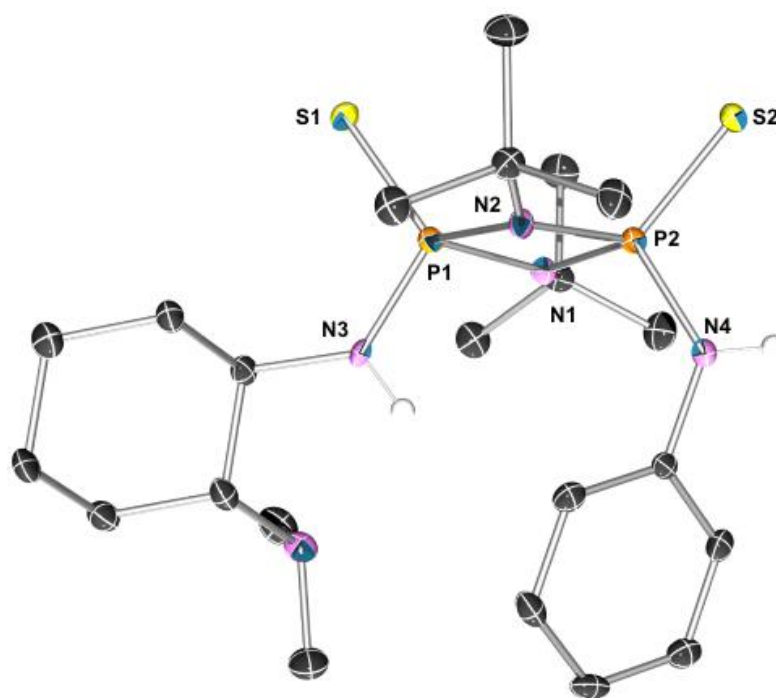


**Tabelle 26:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **110**.

Summenformel	C <sub>25</sub> H <sub>52</sub> N <sub>6</sub> P <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
Molmasse	550.78
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Monoklin, P21
Gitterkonstanten	a = 9.7823(2) Å    α = 90° b = 12.6943(3) Å    β = 90° c = 12.4351(3) Å    γ = 90°
Volumen	1544.18(6) Å <sup>3</sup>
Dichte (berechnet)	1.219 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	0.299 mm <sup>-1</sup>
F(000)	600
Kristallgröße	.25 x .15 x .1 mm
Gemessener Theta-Bereich	1.64 to 26.99°.
Indexgrenzen	-12 ≤ h ≤ 12, -16 ≤ k ≤ 16, -11 ≤ l ≤ 15
Beobachtete Reflexe [I > 2σ(I)]	5735
Theta-Bereich	27 bis 100 %
Absorptionskorrektur	Keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	6637 / 1 / 325
Anpassungsgüte F <sup>2</sup>	1.022
R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0341, wR2 = 0.0718
Max/min RED	0.220 und -0.250 e Å <sup>-3</sup>

**Molekülstruktur** von **1,3-Di-tert-butyl-2-(((1R,2R)-2-(dimethylamino)-cyclohexyl)amino)-4-(phenylamino)-1,3,2,4-diazadiphosphetidin-2,4-disulfid**

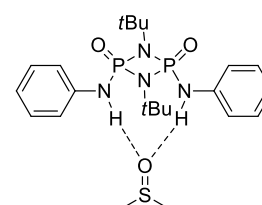


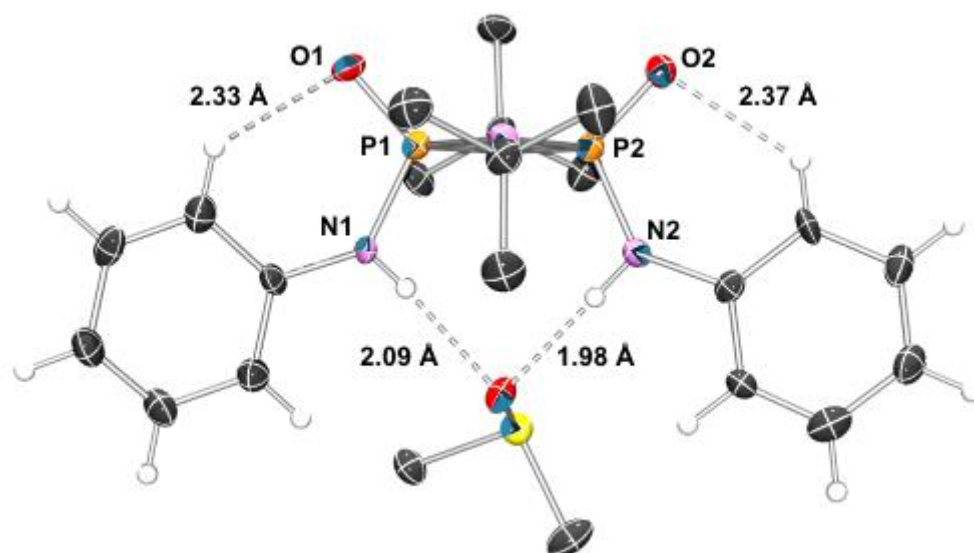


**Tabelle 27:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **111**.

Summenformel	C <sub>22</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> P <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
Molmasse	501.66
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Orthorombisch, P21P21P21
Gitterkonstanten	a = 10.4209(1) Å    α = 90° b = 22.6478(6) Å    β = 90° c = 23.1679(1) Å    γ = 90°
Volumen	5467.9(2) Å <sup>3</sup>
Dichte (berechnet)	1.219 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	0.331 mm <sup>-1</sup>
F(000)	2160
Kristallgröße	.3 x .2 x .1 mm
Gemessener Theta-Bereich	1.26 to 27.00°.
Indexgrenzen	-13 ≤ h ≤ 13, -28 ≤ k ≤ 28, -29 ≤ l ≤ 29
Beobachtete Reflexe [I > 2σ(I)]	8809
Theta-Bereich	27 bis 100 %
Absorptionskorrektur	Keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	11888 / 0 / 575
Anpassungsgüte F <sup>2</sup>	1.035
R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0422, wR2 = 0.0754
Max/min RED	0.303 und -0.283 e Å <sup>-3</sup>

**Molekülstruktur** von **cis-1,3-Di-tert-butyl-2,4-bis(phenylamino)-1,3,2,4-diazadiphosphetidin-2,4-dioxid**

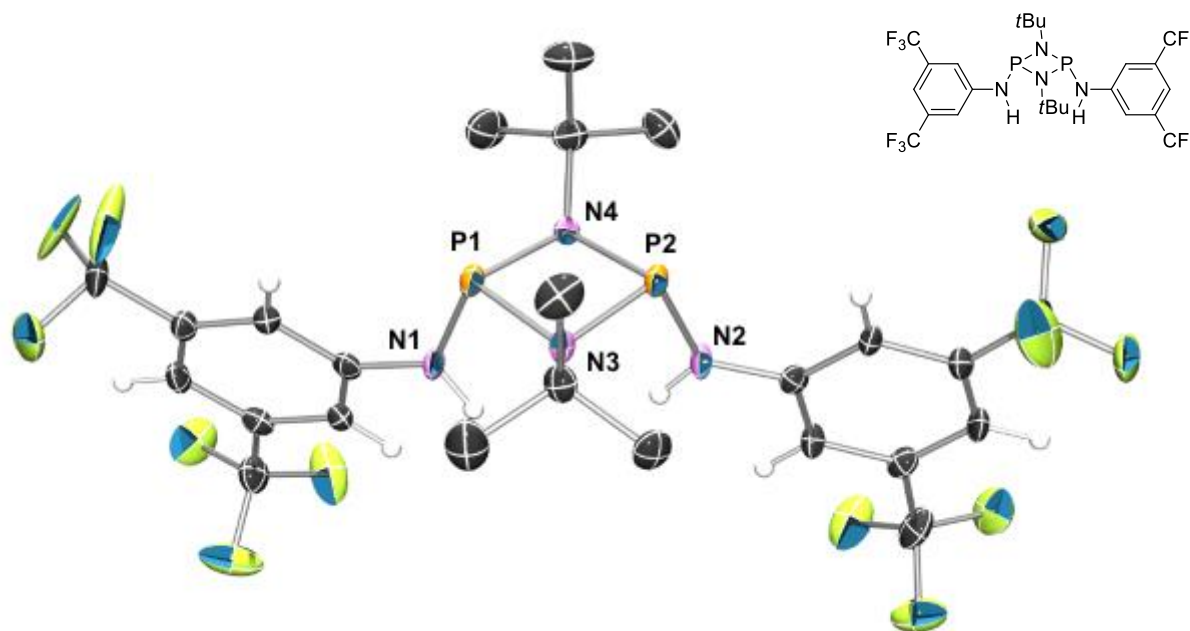




**Tabelle 28:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **119-DMSO** Dimer.

Summenformel	C <sub>48</sub> H <sub>84</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub> P <sub>4</sub> S <sub>4</sub>
Molmasse	1153.35
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Monoklin, P21
Gitterkonstanten	a = 9.2548(1) Å    α = 90° b = 12.0187(6) Å    β = 94.285(6)° c = 26.481(3) Å    γ = 90°
Volumen	2937.3(6) Å <sup>3</sup>
Dichte (berechnet)	1.304 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	0.326 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1232
Kristallgröße	.15 x .07 x .03 mm
Gemessener Theta-Bereich	1.86 to 27.00°.
Indexgrenzen	-8 ≤ h ≤ 11, -15 ≤ k ≤ 15, -33 ≤ l ≤ 26
Beobachtete Reflexe [I > 2σ(I)]	7010
Theta-Bereich	27 bis 84.6 %
Absorptionskorrektur	Keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	8045 / 5 / 685
Anpassungsgüte F <sup>2</sup>	1.115
R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.00645, wR2 = 0.1520
Max/min RED	1.500 und -0.506 e Å <sup>-3</sup>

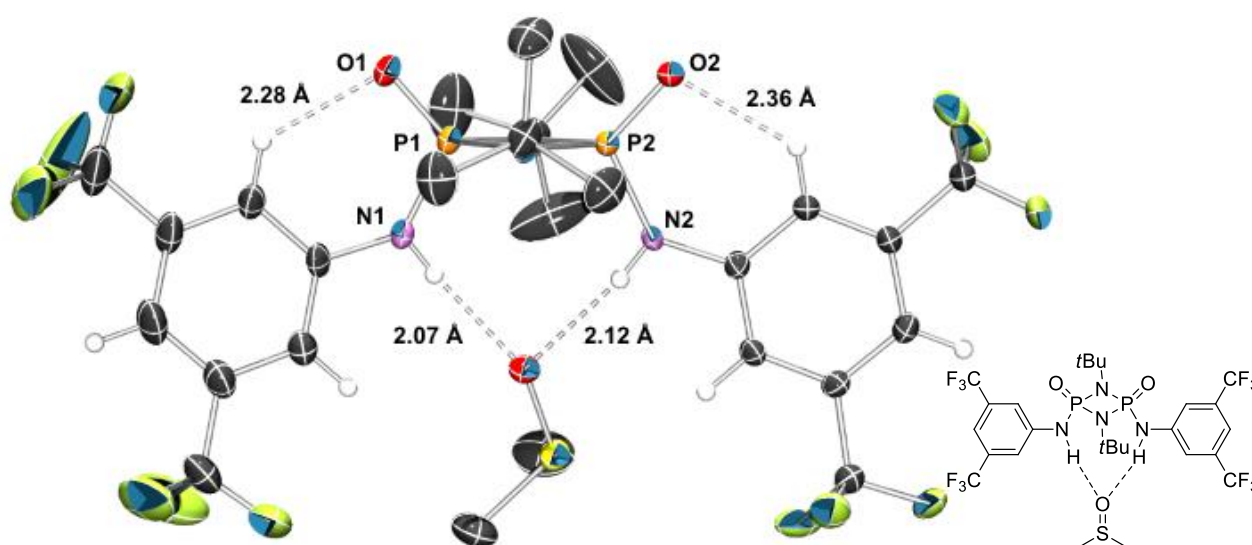
### Molekülstruktur von *cis*-2,4-bis((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-1,3-di-*tert*-butyl-1,3,2,4-diazadiphosphetidin



**Tabelle 29:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **118**-iPentan.

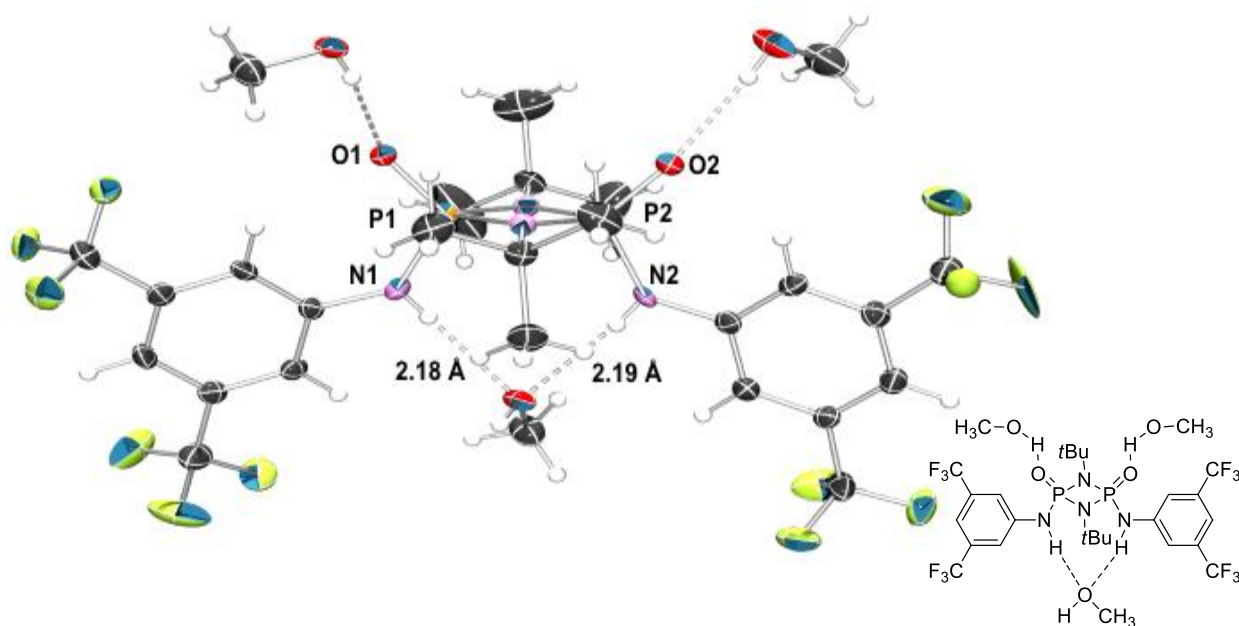
Summenformel	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> F <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> P <sub>2</sub>
Molmasse	748.53
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Triklin, P-1
Gitterkonstanten	a = 12.2790(5) Å    α = 84.106(2)° b = 12.3211(5) Å    β = 84.404(2)° c = 17.3079(5) Å    γ = 62.220(2)°
Volumen	1720.24(12) Å <sup>3</sup>
Dichte (berechnet)	1.445 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	0.317 mm <sup>-1</sup>
F(000)	768
Kristallgröße	.4 x .4 x .1 mm
Gemessener Theta-Bereich	1.58 to 27.00°.
Indexgrenzen	-15 ≤ h ≤ 15, -15 ≤ k ≤ 15, -16 ≤ l ≤ 16
Beobachtete Reflexe [I > 2σ(I)]	4802
Theta-Bereich	27 bis 99.7 %
Absorptionskorrektur	Keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	7491 / 0 / 468
Anpassungsgüte F <sup>2</sup>	1.083
R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.00542, wR2 = 0.1416
Max/min RED	0.791 und -0.396 e Å <sup>-3</sup>

**Molekülstrukturen von *cis*-2,4-bis((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-1,3-di-*tert*-butyl-1,3,2,4-diazadiphosphetidin-2,4-dioxid**



**Tabelle 30:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **120**·2DMSO.

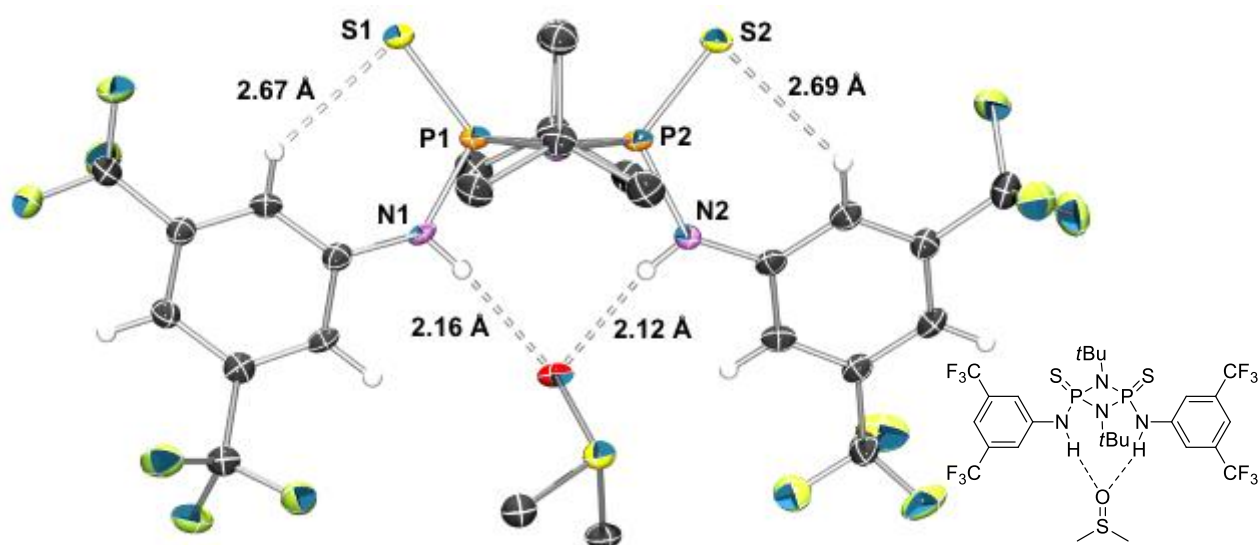
Summenformel	C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> F <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> P <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
Molmasse	848.68
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Monoklin, P21/c
Gitterkonstanten	a = 17.0103(7) Å    α = 90° b = 12.0187(6) Å    β = 117.951(2)° c = 17.3079(5) Å    γ = 90°
Volumen	3858.3(3) Å <sup>3</sup>
Dichte (berechnet)	1.461 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	0.317 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1744
Kristallgröße	.3 x .07 x .03 mm
Gemessener Theta-Bereich	1.36 to 27.00°.
Indexgrenzen	-21 ≤ h ≤ 20, -18 ≤ k ≤ 17, -22 ≤ l ≤ 21
Beobachtete Reflexe [I > 2σ(I)]	5307
Theta-Bereich	27 bis 99.9 %
Absorptionskorrektur	Keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	8403 / 0 / 501
Anpassungsgüte F <sup>2</sup>	1.109
R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.00614, wR2 = 0.1725
Max/min RED	0.556 und -0.738 e <sup>-3</sup>

**Tabelle 31:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **120·2MeOH**.

Summenformel	$C_{24}H_{26}F_{12}N_4O_2P_2$
Molmasse	756.51
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Monoklin, P21/c
Gitterkonstanten	$a = 11.6038(6)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 12.0187(6)$ Å $\beta = 91.880(3)^\circ$ $c = 12.3923(4)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$3325.4(3)$ Å <sup>3</sup>
Dichte (berechnet)	$1.511$ Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	$0.237$ mm <sup>-1</sup>
F(000)	1552
Kristallgröße	.2 x .1 x .05 mm
Gemessener Theta-Bereich	1.76 to 27.00°.
Indexgrenzen	$-9 \leq h \leq 14$ , $-28 \leq k \leq 29$ , $-14 \leq l \leq 15$
Beobachtete Reflexe [ $I > 2\sigma(I)$ ]	3856
Theta-Bereich	27 bis 99.8 %
Absorptionskorrektur	Keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	7243 / 0 / 484
Anpassungsgüte $F^2$	0.959
R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0563$ , $wR2 = 0.1288$
Max/min RED	0.883 und $-0.386$ e Å <sup>-3</sup>



**Molekülstruktur von *cis*-2,4-bis((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-1,3-di-tert-butyl-1,3,2,4-diazadiphosphetidin-2,4-disulfid**



**Tabelle 32:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 120·2DMSO.

Summenformel	$C_{24}H_{32}F_{12}N_4O_1P_2S_3$
Molmasse	802.68
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Triklin, P-1
Gitterkonstanten	$a = 10.5215(9)$ Å $\alpha = 72.569(4)^\circ$ $b = 11.5502(1)$ Å $\beta = 72.186(6)^\circ$ $c = 16.6939(2)$ Å $\gamma = 67.775(5)^\circ$
Volumen	$1748.6(3)$ Å <sup>3</sup>
Dichte (berechnet)	$1.524$ Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	$0.396$ mm <sup>-1</sup>
F(000)	820
Kristallgröße	.2 x .07 x .03 mm
Gemessener Theta-Bereich	2.11 to 25.00°.
Indexgrenzen	$-11 \leq h \leq 12$ , $-13 \leq k \leq 13$ , $-15 \leq l \leq 19$
Beobachtete Reflexe [ $I > 2\sigma(I)$ ]	3440
Theta-Bereich	25 bis 98.5 %
Absorptionskorrektur	Keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	6070 / 2 / 449
Anpassungsgüte $F^2$	0.999
R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0730$ , $wR2 = 0.1758$
Max/min RED	0.893 und -0.405 e Å <sup>-3</sup>



## 7 Literatur

- [1] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.
- [2] a) R. A. Sheldon, *Chemtech* **1994**, *24*, 38-47; b) R. A. Sheldon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, *68*, 381-388.
- [3] G. Rothenberg, *Catalysis: Concepts and Green Applications*, Weinheim: Wiley-VCH, **2008**.
- [4] a) S. C. Stinson, Chiral Pharmaceuticals, *Chem. Eng. News.* **2001**, *79*, 79-97; b) V. Gulati, *J. Indian. Med. Assoc.* **2007**, *105*, 173-174.
- [5] B. S. Sekhon, *J. Mod. Med. Chem.* **2013**, *1*, 10-36.
- [6] a) K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032; b) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022; c) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007
- [7] C. S. Foote, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 323-440.
- [8] E. Bergin, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.* **2012**, *108*, 353-371.
- [9] a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175.
- [10] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840-3864.
- [11] S. C. Pan, B. List, *Schering Foundation Symposium Proceedings* **2008**, *2*, 141
- [12] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304-308.
- [13] M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo, *Drug Discovery Today*, **2007**, *12*, 8-26.
- [14] S. E. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198-7199.
- [15] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *7*, 496-497; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- [16] L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16-17.
- [17] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- [18] A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancourt, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *124*, 1842-1843.
- [19] W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386-7387.
- [20] a) N. Halland, A. Braunton, S. Bachmann, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4790-4791; b) M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108-4109.
- [21] T. Mukaiyama, H. Ishikawa, H. Koshino, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17789-17800.
- [22] U. GroSelj, D. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, I. Krossing, P. Klose, Y. Hayashi, T. Uchimaru, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1225-1259.
- [23] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- [24] a) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458-2460; b) W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874-9875; c) M. Harmata, S. K. Ghosh, X. Hong, S. Wacharasindhu, P. Kirchhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058-2059.
- [25] C. M. Reisinger, X. Wang, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8112-8115.
- [26] W. Wong, H. Li, J. Wong, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1637-1639
- [27] M. Leven, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 155-165.
- [28] M. Leven, *Dissertation*, Universität zu Köln **2013**
- [29] K. Narasaka, T. Okauchi, K. Tanaka, M. Murakami, *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 2099-2102.

- [30] A. Mastracchio, A. A. Warkentin, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *PNAS* **2010**, *107*, 20648-20651.
- [31] J. M. Um, O. Gutierrez, F. Schoenebeck, K. N. Houk, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6001-6005.
- [32] S. Mayer, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193-4195.
- [33] X. Wang, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1119-1122.
- [34] a) S. E. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198-7199; b) R. R. Knowles, S. Lin, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5030-5032.
- [35] D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 239-258.
- [36] a) F. Wöhler, J. von Liebig, *Ann. Pharm.* **1832**, *3*, 249-253; b) N. Zinin, *Ann. Pharm.* **1840**, *34*, 186-189.
- [37] A. Lapworth, *J. Am. Chem. Soc.* **1903**, *83*, 995-999.
- [38] Y. He, Y. Xue, *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 9222-9230.
- [39] T. Ugai, S. Tanaka, S. Dokawa, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, *63*, 296-301.
- [40] R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719-3726.
- [41] a) L. R. Domingo, M. J. Aurell, M. Arnó, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3432-3440; b) L. R. Domingo, R. J. Zaragoza. M. Arnó, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6616-6622; c) L. R. Domingo, R. J. Zaragoza, J. A. Saéz, M. Arnó, *Molecules* **2012**, *17*, 1335-1353; d) M. Schumacher, B. Goldfuss, *Chem. Eur. J.* **2014**, *submitted*.
- [42] A. Berkessel, V. R. Yatham, S. Elfert, J.-M. Neudörfl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11158-11162.
- [43] a) R. E. Koenigkramer, H. Zimmer, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1017-1020; b) K. Takeda, T. Tanaka, *Synlett* **1999**, *6*, 705-708; c) X. Linghu, J. R. Potnick, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3070-3071.
- [44] M. Schumacher, B. Goldfuss, *Tetrahedron* **2007**, *64*, 1648-1653.
- [45] J. C. Sheehan, D. Hunneman, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3666-3667.
- [46] a) D. Enders, O. Niemeier, T. Balensiefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1463-1467; b) H. Takikawa, Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 3492-3494.
- [47] H. Stetter, H. Kuhlmann, *Org. React.* **1991**, *79*, 2033-2052.
- [48] C. Guo, M. Schedler, C. G. Daniliuc, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10397-10401.
- [49] a) M. R. Nahm, X. Linghu, J. R. Potnick, C. M. Yates, P. S. White, J. S. Johnson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2377-2379; b) M. R. Rahm, J. R. Potnick, P. S. White, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2751-2756; c) M. R. Garrett, J. C. Tarr, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12944-12945.
- [50] H. Klare, *Diplomarbeit*, Universität zu Köln **2009**.
- [51] A. Gliga, *Dissertation*, Universität zu Köln **2011**.
- [52] F. Soki, *Dissertation*, Universität zu Köln **2008**.
- [53] M. Schumacher, *Diplomarbeit*, Universität zu Köln, **2005**.
- [54] A. Gliga, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss, *Beilstein. J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1189-1197.
- [55] a) B. Goldfuss, M. Steigelmann, F. Rominger, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *9*, 1785-1792; b) M. Genov, K. Kostova, V. Dimitrov, *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8*, 1869-1876; c) M. Leven, N. E. Schlörer, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13443-13449; d) M. Leven, D. Müller, B. Goldfuss, *Synlett* **2011**, *17*, 2505-2508.
- [56] M. Steigelmann, *Dissertation*, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, **2003**.
- [57] a) B. Goldfuss, T. Löschmann, T. Kop-Weiershausen, J. M. Neudörfl, F. Rominger, *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*, No. 7; b) B. Goldfuss, T. Löschmann, F. Rominger, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5422-5431;

- c) F. Soki, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2139-2146; d) R. Blanco-Trillo, M. Leven, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *8*, 1451-1465.
- [58] D. W. Stephan, **2013**, Boremium Frustrated Lewis Pair Catalysts, Patent WO 2013/177708 A1.
- [59] G. C. Dickmu, I. P. Smoliakova, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *772*, 42-48.
- [60] G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **2010**, *123*, 52-60.
- [61] G. A. Jeffrey, *An introduction to hydrogen bonding* **1997**, Oxford University Press.
- [62] S. J. Grabowski, *Chem. Rev.* **2012**, *111*, 2597-2625.
- [63] F. H. Allen, J. E. Davies, J. E. Galloy, J. J. Johnson, O. Kennard, C. F. Macrave, E. M. Mitchel, J. M. Smith, D. G. Watson, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1991**, *31*, 187
- [64] a) H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417-430; b) J-I. Oku, S. Inoue, *J. C. S. Chem. Comm.* **1981**, 229-230; c) U. H. Dolling, P. Davies, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446-447.
- [65] a) J. Hine, S. Hahn, D. E. Miles, K. Ahn, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5092-5096; b) J. Hine, S-M. Linden, V. M. Kanagasabapathy, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5096-5099; c) J. Hine, S-M. Linden, V. M. Kanagasabapathy, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *106*, 7980-7981.
- [66] M. C. Etter, Z. U. Lipkowska, M. Zia-Ebrahimi, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8415-8426.
- [67] D. P. Curran, L. H. Kuo, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259-3261.
- [68] a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902; b) E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160.
- [69] a) P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217-220; b) A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407-414; c) K. M. Lippert, K. Hof, D. Gerbig, D. Ley, H. Hausmann, S. Guenther, P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919-5927.
- [70] a) F. G. Bordwell, D. J. Algrim, J. A. Harrelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5903-5904; b) G. Jakob, C. Tancon, Z. Zhang, K. M. Lippert, P. R. Schreiner, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724-1727.
- [71] a) F. H. Allen, C. M. Bird, R. S. Rowland, P. R. Raithby, *Acta. Crystallogr. B-Stru.* **1977**, *53*, 680-695; b) F. H. Allen, C. M. Bird, R. S. Rowland, P. R. Raithby, *Acta. Crystallogr. B-Stru.* **1997**, *53*, 696-701 ;P. A. Wood, E. Pidcock, F. H. Allen, *Acta Crystallogr. B-Stru.* **2008**, *64*, 491-496.
- [72] B. Tan, Y. Lu, X. Zeng, P. J. Chua, G. Zhong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2682-2685.
- [73] Z. Zhang, Z. Bao, H. Xing, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3151-3162.
- [74] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672-12673.
- [75] a) Y. Sohtome, A. Tanatain, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589-5592; b) R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576-6579; B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967-1969; c) A. Berkessel, K. Roland, J. M. Neudörfl, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4195-4198; d) Y. Yamaoka, H. Miyabe, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6686-6687; e) Y-Q. Fang, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5660-5661; f) A. Lu, P. Gao, Y. Wu, Y. Wang, Z. Zhou, C. Tang, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3141-3147; g) R. P. Knowles, S. Lin, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5030-5032.
- [76] S. H. Oh, H. S. Rho, J. W. Lee, J. E. Lee, S. H. Youk, J. Chin, C. E. Song, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7872-7875.
- [77] M. T. Robak, M. Trincado, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110-15111.
- [78] G. Suez, V. Bloch, G. Nisnevich, M. Gandelman, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2118-2122.
- [79] J. Huang, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5027-5029.
- [80] N. Takenaka, J. Chen, B. Captain, R. S. Sarangthem, A. Chandrakumar, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4536-4537.
- [81] E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org Lett.* **1999**, *1*, 157-160.

- [82] a) A. G. Schafer, J. M. Wieting, A. E. Mattson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5228-5231; b) A. G. Schafer, J. M. Wieting, T. J. Fisher, A. E. Mattson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *125*, 11531-11534.
- [83] J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416-14417.
- [84] Review: M. Tsakos, C. G. Kokotos, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10199-10222.
- [85] J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *25*, 6890-6899
- [86] R. I. Storer, C. Aciro, L. H. Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2330-2346.
- [87] T. J. Auvil, A. G. Schafer, A. E. Mattson, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2633-2644.
- [88] G. Jakab, C. Tancon, Z. Zhang, K. M. Lippert, P. R. Schreiner, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724-1727.
- [89] X. Ni, X. Li, Z. Wang, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1786-1789.
- [90] Y. Huang, A. K. Unii, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature* **2003**, *424*, 146-146.
- [91] N. T. McDougal, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094-12095.
- [92] A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743.
- [93] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568.
- [94] S. Hoffmann, A.M. Sayad, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424-7427.
- [95] M. Rueping, A. Kuenkel, I. Atodiresei, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539-4549.
- [96] A. A. Rodriguez, H. Yoo, J. W. Ziller, K. J. Shea, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6830-6833
- [97] R. R. Walvoord, P. N. H. Huynh, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16055-16065.
- [98] P. B. Cranwell, J. R. Hiscock, C. J. E. Haynes, M. E. Light, N. J. Wells, P. A. Gale, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 874-876.
- [99] A. Borovika, P-I. Tang, S. Klapman, P. Nagorny, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13424-13428.
- [100] Y-L. Liu, F. Zhou, J-J. Cao, C-B. Ji, M. Ding, J. Zhou, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *8*, 3847-3850.
- [101] M. Ding, F. Zhou, Y-L. Liu, C-H. Wang, X-L. Zhao, J. Zhou, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2035-2039.
- [102] R. Wu, X. Chaeng, A. Lu, Y. Wang, G. Wu, H. Song, Z. Zhou, C. Tang, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5034-5036.
- [103] K. Hu, Y. Wang, Z. Zhou, C. Tang, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 181-185.
- [104] H. Yue, H. Huang, G. Bian, H. Zong, F. Li, L. Song, *Tetrahedron Asymm.* **2014**, *25*, 170-180.
- [105] T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119-125.
- [106] a) S. J. Zuend, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15872-15883; b) P. Hammar, T. Marcelli, H. Hiemstra, F. Himo, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2537-2548; c) S. J. Zuend, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15358-15374.
- [107] A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Papái, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151-13160.
- [108] a) D. Almasi, D. A. Alonso, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6163-6168; b) X. Han, R. Lee, T. Chen, J. Luo, Y. Lu, K. W. Huang, *Sci. Rep.* **2013**, *3*, 2557-2564; c) T. Azuma, Y. Kobayashi, K. Sakata, T. Sasamori, N. Tokitoh, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1805-1812.
- [109] J.-L. Zhu, Y. Zhang, C. Liu, A.-M. Zheng, W. Wang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9813-9825.
- [110] B. Kótai, G. Kardos, A. Hamza, V. Farkas, I. Pápai, T. Soós, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5631-5639.
- [111] S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2837-2920.
- [112] Y. Xia, S-F. Zhu, Y. Yang, Q. L. Zhou, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 75-80.
- [113] a) M. Ganesh, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16464-16465; b) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4016-4018; c) J. F. Schneider, F. C. Falk, R. Fröhlich, J. Paradies, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2265-2269; d) S. S. So, J. A. Burkett, A. E. Mattson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 716-719.

- [114] D. Roca-López, E. Marqués-López, A. Alcaine, P. Merino, R. P. Herrera, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4503-4510.
- [115] J. W. Lown, *Pharmacol. Ther.* **1993**, *60*, 185-214.
- [116] W. M. Zhou, H. Liu, D. M. Du, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2817-2820.
- [117] B. V. S. Reddy, S. M. Reddy, M. Swain, *RSC Advances* **2013**, *3*, 930-936.
- [118] a) W. Yang, D. M. Du, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1241-1246; b) E. Zhou, B. Liu, C. Dong, *Tetrahedron: Asymm.* **2014**, *25*, 181-186.
- [119] R. C. Silva, G. P. Silva, D. P. Sungi, J. G. M. Pontes, A. G. Ferreira, A. G. Corrêa, M. W. Paixao, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9007-9012.
- [120] P. Kasaplar, C. Rodriguez-Esrich, M. A. Pericas, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3498-3501.
- [121] E. B. B. Ong, N. Watanabe, A. Salto, Y. Futamura, K. H. El Galil, A. Kolto, N. Najimudin, H. Osada, *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 14049-14056.
- [122] R. Argotte-Ramos, G. Ramírez-Avila, M. Carmen Rodríguez-Gitiérrez, M. Ovilla-Munoz, H. Lanz-Mendoza, M. H. Rodríguez, M. González-Cortazar, L. Alvarez, *J. Nat. Prod.* **2006**, 1442-1444.
- [123] L. Verotta, E. Lovaglio, G. Vidari, P. V. Finzi, M. G. Neri, A. Raimondi, S. Parapini, D. Taramelli, A. Riva, E. Bombardelli, *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2867-2879.
- [124] R. A. O'Reilly, *N. Engl. J. Med.* **1976**, *295*, 354-357.
- [125] D. K. Barange, V. Kavala, C-W. Kuo, P-M. Lei, C-F. Yao, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2870-2877.
- [126] R-Q. Mei, X-Y. Xu, L. Peng, F. Wang, F. Tian, L-X. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1286-1289.
- [127] D. Dauzonne, H. Josien, P. Demerseman, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7359-7371.
- [128] C. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7020.
- [129] Review: P. D. Beer, P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 486-516.
- [130] Review: Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187-1198.
- [131] F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 720-721.
- [132] R. A. Pascal, J. Spergel, D. V. Engbersen, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4099-4102.
- [133] J. Mareda, S. Matile, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 28-37.
- [134] Anion- $\pi$ -Wechselwirkungen: A. Robertazzi, F. Krull, E-W. Knapp, P. Gamez, *Cryst. Eng. Comm.* **2011**, *13*, 3293-3300.
- [135] a) M. D. Best, S. L. Tobey, E. V. Anslyn, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 3-15; b) Q-S. Lu, L. Dong, J. Zhang, J. Li, L. Jiang, Y. Huang, S. Qin, C-W. Hu, X-Q. Yu, *Org. Lett.* **2009**, *34*, 669-672; c) C. R. Bondy, S. Loeb, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 77-99; d) J. Li, H. Chen, H. Lin, *J. Photochem. Photobiol. B* **2009**, *97*, 18-21; e) Q. Chen, C. F. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6493-6496; f) V. Amendola, L. Fabrizzi, L. Mosca, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3889-3915; g) V. Amendola, G. Bergamaschi, M. Boiocchi, L. Fabrizzi, M. Milani, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4368-4380; h) P. Dydio, T. Zielinski, J. Jurczak, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1525-1530; i) G. Cafeo, F. H. Kohnke, A. J. P. White, D. Garozzo, A. Messina, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 649-656; j) F. Aydin, *Eur. J. Chem.* **2014**, *5*, 370-373.
- [136] E. Fan, S. A. Vanarman, S. Kincaid, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 369-370.
- [137] R. Prohens, S. Tomàs, J. Morey, P. M. Deyà, P. Ballester, A. Costa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1063-1066.
- [138] N. Busschaert, I. L. Kirby, S. Young, S. J. Coles, P. N. Horton, M. E. Light, P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4426-4430.
- [139] V. Amendola, L. Fabrizzi, L. Mosca, F-P. Schmidtchen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5972-5981.
- [140] a) R. Perez-Ruiz, Y. Diaz, B. Goldfuss, D. Hertel, K. Meerholz, A. G. Griesbeck, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3499-3504; b) A. Griesbeck, S. Hanft, Y. Díaz-Miara, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, *9*, 1385-1390.

- [141] a) M. Michaelis, G. Schroeter, *Chem. Ber.* **1894**, 27, 490; b) M. Michaelis, N. Silberstein, *Chem. Ber.* **1896**, 29, 247; c) M. Michaelis, *Annalen* **1903**, 326, 129.
- [142] a) R. R. Holmes, J. A. Foerstner, *Inorg. Chem.* **1963**, 2, 380; b) R. R. Holmes, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1334-1336.
- [143] K. W. Muir, J. F. Nixon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1405-1409.
- [144] a) R. Jefferson, J. F. Nixon, T. M. Painter, R. Keat, L. Stobbs, *J. Chem. Soc. Dalton* **1973**, 1414-1419; b) O. J. Scherer, P. Klusmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 752-753; c) A. Schulz, A. Villinger, A. Westenkirchner, *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 11457-11468; d) M. S. Balakrishna, M. Chandrasekaran, T. Joel, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 2264-2272; e) A. R. Davies, A. T. Dronsfield, R. N. Haszeldine, D. R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1973**, 379-385; f) T. Roth, H. Wadepohl, D. S. Wright, L. H. Gade, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 13823-13837.
- [145] L. Stahl, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 210, 203-250.
- [146] a) R. Keat, D. G. Thompson, *Dalton Trans.* **1980**, 928-936; b) T. G. Hill, R. C. Haltiwanger, M. L. Thompson, S. A. Katz, A. D. Norman, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 1770-1777.
- [147] H.-J. Chen, R. C. Haltiwanger, T. G. Hill, M. L. Thompson, D. E. Coons, A. D. Norman, *Inorg. Chem.* **1985**, 24, 4725-4730.
- [148] a) D. F. Moser, C. J. Carrow, L. Stahl, R. J. Staples, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 1246-1252; b) K. V. Axenov, M. Leskelä, T. Repo, *J. Catalysis* **2006**, 196-205.
- [149] M. S. Balakrishna, D. Suresh, G. S. Ananthnag, J. T. Mague, *Dalton Trans.* **2014**, 43, 8835-8848.
- [150] Übersicht über Oxidationsmöglichkeiten und Isomerie: R. Keat, D. G. Thompson, *J. Chem. Soc. Dalton.* **1980**, 928-936.
- [151] a) J. D. Healy, R. A. Shaw, M. Woods, *Phosphorus Sulfur* **1979**, 5, 363-369; b) P. J. Argent, J. D. Healy, E. H. Ibrahim, R. A. Shaw, M. Woods, *Phosphorus Sulfur* **1981**, 12, 95-102.
- [152] a) R. R. Suresh, K. C. K. Swamy, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6004-6007; b) S. Mohanti, M. S. Balakrishna, *Chem. Sci.* **2010**, 122, 137-142; c) K. C. K. Swamy, G. Gangadhararao, R. R. Suresh, N. N. B. Kumar, M. Chakravarty, *J. Organomet. Chem.* **2010**, 691, 1042-1051; d) M. S. Balakrishna, D. Suresh, J. T. Mague, *Inorg. Chem. Act.* **2011**, 372, 259-265.
- [153] a) G. G. Briand, T. Chivers, M. Krahn, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 233-234; b) K. V. Axenov, V. V. Votov, M. Klinga, M. Leskelä, T. Repo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 695-706; c) K. V. Axenov, M. Klinga, M. Leskelä, V. Kotov, T. Repo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 4702-4709; d) K. V. Axenov, M. Klinga, O. Lehtonen, H. T. Koskela, M. Leskelä, T. Repo, *Organometallics* **2007**, 26, 1444-1460.
- [154] B. Goldfuss, F. Rominger, *Tetrahedron* **2000**, 56, 881-884.
- [155] D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 92-138.
- [156] R. Noyori, I. Tomino, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5843-5849.
- [157] V. Dimitrov, M. Genov, S. Simova, A. Linden, *J. Organomet. Chem.* **1996**, 525, 213-224.
- [158] L. Gupta, A. C. Hoepker, K. J. Singh, D. B. Collum, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2231-2233.
- [159] R. Blanco, *Dissertation*, Universität zu Köln **2013**.
- [160] A. Gliga, H. Klare, M. Schumacher, F. Soki, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2, 256-263.
- [161] V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879-933.
- [162] G. H. Posner, K. A. Canella, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2571-2573.
- [163] Y. Alpagut, B. Goldfuss, J. M. Neudörfl, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, 693, 2139-2146.
- [164] V. Dimitrov, G. Dobrikov, M. Genov, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1323-1329.
- [165] B. Cardinal-David, D. E. A. Raup, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5345-5347.
- [166] A. Lee, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1-6.



- [167] S. Berger, S. Braun, H.-O. Kalinowski, *NMR-Spektroskopie von Nichtmetallen Band 3*. Thieme Stuttgart, Germany, **1993**, 121-122.
- [168] O. Bortolini, G. Fantin, V. Ferretti, M. Fogagnolo, P. P. Giovannini, A. Massi, S. Pacifico, D. Ragno, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *16*, 3244-3252.
- [169] J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172-1173.
- [170] K. Uehara, K. Fukaya, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7715-7718.
- [171] S. Giri, Y. Singh, *Bokin Bobai* **1978**, *6*, 340-342.
- [172] R. J. Cremllyn, K. Patel, L. Wu, *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 1457-1464.
- [173] Y. I. Kuramshin, N. R. Safiullina, A. A. Muratova, E. G. Yarkova, A. N. Pudovik, *Zh. Obshch. Khim.* **1975**, *45* 1194.
- [174] U. Fleischer, W. Kutzelnigg, A. Bleiber, J. Sauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7833-7838.
- [175] J. Burdon, J. C. Hotchkiss, W. B. Jennings, *Chem. Soc. Perk. T2* **1976**, 1052-1058.
- [176] V. E. Klimenko, G. Painel, V. V. Penkovskii, *Teoret. Eksp. Khimiya* **1985**, *21*, 221-222.
- [177] W. R. Zheng, J. L. Xu, T. Huang, Q. Yang, Z. C. Chen, *Res. Chem. Intermed.* **2011**, *37*, 31-45.
- [178] A. Rostami, A. Colin, X. Yu, M. G. Chudzinski, A. J. Lough, M. S. Taylor, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3983-3992.
- [179] J. Ireta, J. Neugebauer, M. Scheffler, *J. Phys. Chem. A.* **2004**, *108*, 5692-5698.
- [180] D. M. Purohit, V. H. Shah, *Heterocycl. Commun.* **1997**, *3*, 139-145.
- [181] J. P. Dutasta, J. P. Declercq, C. Esteban-Calderon, B. Tinant, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7136-7144.
- [182] a) O. J. Scherer, P. Klusmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 743-744; b) J. C. T. R. Laurent, St. Burckett, B. Hitchcock, J. F. Nixon, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *249*, 243-254; c) L. N. Markovskii, V. D. Romanenko, E. O. Klebanskii, M. I. Povolotskii, A. N. Chernega, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1986**, *56*, 1721-1737.
- [183] a) S. Pohl, *Z. Naturforsch. B* **1979**, *34B*, 256-261; b) T. S. Cameron, C. K. Prout, K. D. Howlett, *Acta Cryst. Sect. B* **1975**, 2333-2335; c) G. J. Bullen, J. S. Rutherford, P. A. Tucker, *Acta Cryst. Sect. B* **1973**, *29*, 1439-1445; d) F. Garcia, R. A. Kowenicki, I. Kuzu, L. Riera, M. McPartlin, D. S. Wright, *Dalton T.* **2004**, *18*, 2904-2909.
- [184] I. Silaghi-Dumitrescu, I. Haiduc, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1994**, *91*, 21-36
- [185] a) W. M. Zhou, H. Liu, D. M. Du, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2817-2820; b) Q. S. Guo, D. M. Du, *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 197-202; c) W. Yang, D. M. Du, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1241-1246; d) P. Kasaplar, C. Rodriguez-Esrich, M. A. Pericas, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3498-3501; e) B. V. Reddy, S. M. Reddy, M. Swain, *RSC Advances* **2013**, *3*, 930-936; f) E. Zhou, B. Liu, C. Dong, *Tetrahedron: Asymmetry*, *25*, 181-186.
- [186] S. H. McCooey, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367-6370.
- [187] Dokumentation zu TURBOMOL 6.6
- [188] a) J.-J. Wang, J.-H. Lao, Z.-P. Hu, R.-J. Lu, S.-Z. Nie, Q.-S. Du, M. Yan, *Arkivoc* **2010**, 229-243; b) D.-Q. Xu, Y.-F. Wang, W. Zhang, S.-P. Luo, A.-G. Zhong, A.-B. Xia, Z.-Y. Xu, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4177-4180.
- [189] G. R. Lief, C. J. Carrow, L. Stahl, *Organometallics* **2001**, *20*, 1629-1635.
- [190] a) O. J. Scherer, P. Klusmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 743-744; b) M. S. Balakrishna, R. Venkateswaran, J. T. Mague, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 1398-1406.
- [191] a) L. Horner, H. Winkler, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 461-462; b) G. H. Senkler, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 291-291.
- [192] a) P. J. Argent, J. D. Healy, E. H. Ibrahim, R. A. Shaw, M. Woods, *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1981**, *12*, 95-102 ; b) I. Schranz, D. F. Moser, L. Stahl, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 5814-5819.

- [193] A. E. Hargrove, Z. Zhong, J. L. Sessler, E. V. Anslyn, *New J. Chem.* **2010**, *34*, 348-354.
- [194] Riedel: *Anorganische Chemie*, 4. Aufl. De Gruyter Berlin, **1999**
- [195] a) S. Pohl, *Z. Naturforsch. B* **1979**, *34B*, 256-261; b) T. S. Cameron, C. K. Prout, K. D. Howlett, *Acta Cryst. Sect. B* **1975**, 2333-2335; c) G. J. Bullen, J. S. Rutherford, P. A. Tucker, *Acta Cryst. Sect. B* **1973**, *29*, 1439-1445; d) F. Garcia, R. A. Kowenicki, I. Kuzu, L. Riera, M. McPartlin, D. S. Wright, *Dalton T.* **2004**, *18*, 2904-2909.
- [196] G. Bulloch, R. Keat and David G. Thompson, *J. Chem. Soc. Dalton* **1977**, 99-104.
- [197] Review: K. Brak, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534-561.
- [198] F. Kniep, S. H. Jungbauer, Q. Zhang, S. M. Walter, S. Schindler, I. Schnapperelle, E. Herdtweck, S. M. Huber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7028-7032.
- [199] A. Berkessel, S. Das, D. Pekel, J. M. Neudörfl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11660-1664.
- [200] G. Bergonzini, C. S. Schindler, C-J. Wallentin, E. N. Jacobsen, C. R. J. Stephenson, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 112-116.
- [201] H. Jansen, M. C. Samuels, E. P. A. Couzijn, J. C. Slootweg, A. W. Ehlers, P. Chen, K. Lammertsma, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1454-1458.
- [202] J. A. Miles, M. T. Beeny, K. W. Ratts, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 343-347.
- [203] E. B. Starkey, L. I. Smith, H. I. Ungnade, *Org. Synthesis*, **1943**, *2*, 225.
- [204] J. Cui, F. Marankan, W. Fu, D. Crich, A. Mesecar, M. E. Johnson, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 41-46.
- [205] R. Pudowik, *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya*, **1952**, 902-907.
- [206] A. Michaelis, G. Schulze, *Chem. Ber.* **1894**, *27*, 2573.
- [207] T. Taniguchi, T. Fukuba, S. Nakatsuka, S. Hayase, M. Kawatsura, H. Uno, T. J. Itoh, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*(10), 3875.
- [208] G. R. Chen, Y. Yang, L. Xi; L. Yuan-Chao, *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 166.
- [209] M. Zielińska-Bląjet, M. Kucharska, J. Skarzewski, *Synthesis*, **2006**, 1176-1182.
- [210] C. G. Oliva, A. M. S. Silva, D. I. S. P. Resende, F. A. A. Paz, J. A. S. Cavaleiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3449-3458.
- [211] N. Duguet, A. Donaldson, S. M. Leckie, J. Douglas, P. Shaplarid, T. B. Brown, G. Churchill, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 582-600.
- [212] V. A. Jones, S. Sriprang, M Thornton-Pett, P. Terence, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 199-218.
- [213] A. Berkessel, S. Mukherjee, T. N. Müller, F. Cleemann, K. Roland, M. Brandeburg, J.M. Neudörfl, *J. Lex, Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4319-4330.
- [214] I. N. Zhmurova, A. V. Kirsanov, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1960**, *30*, 3044.
- [215] A. Bashall, E. L. Doyle, C. Tubb, S. J. Kidd, M. McPartlin, A. D. Woods, D. S. Wright, *Chem. Commun.* **2001**, 2542-2543.
- [216] H. Y. Kim, K. Oh, *Org. Lett.* **2011**, *13* (6), 1306-1309.
- [217] T-Y. Liu, J. Long, B-J. Li, L. Jiang, R. Li, Y. Wu, L-S. Ding, Y-C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2097-2099.
- [218] W-M. Zhou, H. Liu, D-M. Du, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2817-2820.
- [219] D. K. Barange, V. Kavala, C-W. Kuo, P-M. Lei, C-F. Yao, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2870-2877.

## 8 Erklärung

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbstständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen –, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen – noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluß des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. Bernd Goldfuß betreut worden.

Köln 2014

.....

### 8.1 Publikationen

A. Gliga, **H. Klare**, M. Schumacher, F. Soki, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss, „New umpolung catalysts: reactivity and selectivity of terpenol-based lithium phosphonates in enantioselective benzoin type couplings“ *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2, 256-263.

**H. Klare**, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss, “New hydrogen-bonding organocatalysts: Chiral cyclodiphosphazanes and phosphorus amides as catalysts for asymmetric Michael-additions” *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 224-236.

**H. Klare**, S. Hanft, N. E. Schlörer, J. M. Neudörfl, A. Griesbeck, B. Goldfuss, „Anion Recognition with Hydrogen-Bonding Cyclodiphosphazanes“ *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 11847-11855.

F. Wolf, **H. Klare**, B. Goldfuss, „ Asymmetric Michael Addition of 4-hydroxycoumarine to  $\beta$ -Nitrostyrene: bifunctional H-bonding catalysts” *Chem. Eur. J.* **2015**, *submitted*