

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Synthese und Charakterisierung von *tropos* und *atropos*
Phosphorliganden
& Untersuchung der SDE-Aktivität derivatisierter Aminosäuren in
achiraler Umgebung

Stefanie Auras
aus
Stuttgart, Deutschland

2021

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28. November 2011 von Herrn **Prof. Dr. Oliver Trapp** betreut.

Eidesstattliche Versicherung

Diese Dissertation wurde eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 11.10.2021

.....

(Stefanie Auras)

Dissertation eingereicht am	13.10.2021
1. Gutachter:	Prof. Dr. Oliver Trapp
2. Gutachter:	Prof. Dr. Paul Knochel
Mündliche Prüfung am	17.11.2021

Für meine Familie

Publikationen und Posterpräsentationen

Publikationen

Scorpio-Ligand: Synthesis of Biphenyl-Dihydroazepine Phosphoramidite Ligands for Asymmetric Hydrogenation

S. Auras, O. Trapp*, *Helv. Chim. Acta* **2021**, *104*, e2100147.

Diastereoselective Synthesis of Diamide-bridged Biphenyls

S. Auras, O. Trapp*, *in preparation*.

Posterpräsentationen

S. Auras, Marie-Louise Karin Morkos, Kerstin Zawatzky, O. Trapp, 28th International Symposium on Chiral Discrimination (*Chirality* 2016), Heidelberg (Germany).

S. Auras, Marie-Louise Karin Morkos, Kerstin Zawatzky, Oliver Trapp*, SFB 858 Synergetic Effects in Chemistry – From Additivity towards Cooperativity, Münster (Germany), 2nd Poster Prize.

Kurzfassung

Die Entwicklung von effizienten Katalysatoren für enantioselektive Reaktionen ist von großer Bedeutung für Wissenschaft und Industrie. Der Einsatz stereodynamischer Katalysatoren, die molekulare Wechselwirkungen eingehen, ist ein leistungsfähiges Instrument zur Kontrolle der Stereochemie einer katalytischen Reaktion. Ein entscheidender Faktor beim rationalen Design effizienter Katalysatoren ist die Frage der Chiralitätsübertragung in der Katalyse. Die vorgelegte Dissertation widmet sich diesem Themenkomplex in vier Kapiteln. In den ersten drei wurden unterschiedliche Phosphoramidit- und Bisphosphinitliganden synthetisiert und charakterisiert und deren Anwendung in der enantioselektiven Rh-katalysierten Hydrierung untersucht. Im letzten Kapitel wurde die Selbstdisproportionierung von Enantiomeren (SDE) unter achiralen Bedingungen untersucht.

Im ersten Kapitel wurde ein hochdynamischer Phosphoramiditligand synthetisiert und charakterisiert, der über eine implementierte Ibuprofeineinheit als Selektand verfügt. Durch die Interaktion mit einem geeigneten Selektor gelang es den entsprechenden Rh-Katalysator zu einem gewissen Teil auszurichten. Die Grundlage für die Ausrichtung und die dadurch hervorgerufene Chiralitätsübertragung in der Rh-katalysierten Hydrierung beruht auf der Bildung nicht-kovalenter, diastereomerer Addukte unterschiedlicher Energie.

Im zweiten Teil der Dissertation wurden Dihydroazepin-verbrückte Biphenole, *N*-acyliert mit Aminosäuren, aufgebaut, die bei Raumtemperatur *atrop* vorliegen, jedoch bei erhöhter Temperatur flexibel werden. Durch zentral-zu-axiale Chiralitätsübertragung können die Biphenole ausgerichtet werden. Die Verbindungen wurden mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie-Circulardichroismus (HPLC-CD) untersucht und es konnte die Inversionsbarriere der Biarylachse mittels einer neu entwickelten *stopped-flow* Drei-Säulen-Chromatographie Technik bestimmt werden. Der Rh-Komplex des Pivaloylglycin-modifizierten Biphenyls konnte erfolgreich in der enantioselektiven katalytischen Hydrierung von 2-Acetamidoacrylat (MAA) und Methyl-2-acetamido-3-phenylacrylat (MAC) mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 94% eingesetzt werden.

Auf diesen Ergebnissen aufbauend wurde im dritten Teil der Dissertation durch eine einfache, modulare diastereoselektive Synthese ein Diamid-verbrücktes Biarylsystem aufgebaut. Entscheidend ist die Verwendung eines atropen Biarylgrundgerüsts, wobei nur ein Enantiomer mit einem chiralen Diamin reagiert. Das Diamid-verbrückte BINOL zeigte interessantes Aggregationsverhalten in deuteriertem Dimethylsulfoxid. Abschließend wurde der Bisphosphinitligand in der enantioselektiven Rh-katalysierten Hydrierung von MAA und MAC mit Selektivitäten von bis zu 20% *ee* eingesetzt.

Molekulare Interaktion und die Ausbildung nicht-kovalenter Aggregate sind die Grundlage für das Phänomen der Selbstdisproportionierung von Enantiomeren (SDE) von skalemischen Verbindungen unter achiralen Bedingungen. Im letzten Teil der vorgelegten Dissertation wurden verschiedene fluorierte und nitrierte Aminosäurederivate synthetisiert und deren SDE-Aktivität wurde mittels NMR-Spektroskopie und Säulenchromatographie untersucht. Hierbei konnten für die skalemischen Mischungen große Signalaufspaltungen sowie große Signalverschiebungen für die enantiomerenreinen und racemischen Proben in den NMR-Spektren beobachtet werden. Darüber hinaus konnte der Einfluss der Konzentration und des Substitutionsmusters der Probe auf die SDE-Aktivität untersucht werden. Durch die säulenchromatographische Trennung skalemischer Mischungen an achiraler Phase konnten Fraktionen mit unterschiedlichen Enantiomerenüberschüssen erhalten werden.

Abstract

The development of efficient catalysts for enantioselective reactions is of tremendous importance in science and industry. The use of stereodynamic catalysts that undergo molecular interactions is a powerful tool for controlling the stereochemistry of a catalytic reaction. A critical factor in the rational design of efficient catalysts is the issue of chirality transfer in catalysis. The presented dissertation is devoted to this complex of topics in four chapters. In the first three, different phosphoramidite and bisphosphinite ligands were synthesized and characterized and their application in the enantioselective Rh-catalyzed hydrogenation was investigated. In the last chapter, the self-disproportionation of enantiomers (SDE) under achiral conditions was investigated.

In the first chapter, a highly dynamic phosphoramidite ligand was synthesized and characterized, which contains an implemented ibuprofen unit as selectand. By interacting with a suitable selector, it was possible to align the corresponding Rh catalyst to a certain extent. The alignment and resulting chirality transfer in Rh-catalyzed hydrogenations is based on the formation of non-covalent, diastereomeric adducts of different energy.

In the second part of the dissertation, dihydroazepine-bridged biphenols, *N*-acylated with amino acids, were constructed, which are atropic at room temperature but become flexible at elevated temperature. Central-to-axial chirality transfer allows the biphenols to be aligned. The compounds were investigated by high-performance liquid chromatography-circular dichroism (HPLC-CD) and it was possible to determine the inversion barrier of the biaryl axis using a newly developed stopped-flow three-column chromatography technique. The Rh complex of the pivaloylglycine-modified biphenyl was successfully applied in enantioselective catalytic hydrogenation of 2-acetamidoacrylate (MAA) and methyl 2-acetamido-3-phenylacrylate (MAC), achieving enantiomeric excesses of up to 94%.

Based on these results, a diamide-bridged biaryl system was constructed in the third part of the dissertation by a simple modular diastereoselective synthesis. Crucial is the use of an atropic biaryl backbone, whereby only one enantiomer reacts with a chiral diamine. The diamide-bridged BINOL showed interesting aggregation behavior in deuterated dimethyl sulfoxide. Finally, the bisphosphinite ligand was used in the enantioselective Rh-catalyzed hydrogenation of MAA and MAC with selectivities of up to 20% *ee*.

Molecular interaction and the formation of non-covalent aggregates are the basis for the phenomenon of self-disproportionation of enantiomers (SDE) of scalemic compounds under achiral conditions. In the last part of the present dissertation, different fluorinated and nitrated amino acid derivatives were synthesized and their SDE activity was investigated by NMR spectroscopy and column chromatography. Here, large signal splittings were observed for the scalemic mixtures as well as large signal shifts for the

enantiomerically pure and racemic samples in the NMR spectra. Furthermore, the influence of the concentration and substitution pattern of the sample on the SDE activity could be investigated. Column chromatographic separation of racemic mixtures on an achiral phase gave fractions with different enantiomeric excesses.

Abkürzungsverzeichnis

α	Trennfaktor
Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
Ala	Alanin
APCI	Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck
Äq.	Äquivalente
ar	aryl
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion
ax	axial
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BIPHEP	2,2'-(Diphenylphosphanyl)-1,1'-biphenyl
BIPOLE	2,2'-Biphenol
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bu	Butyl
calcd.	Calculated
CD	Circulardichroismus
Chiraphos	Bis(diphenylphosphino)butan
COD	1,5-Cyclobutadien
COMU	(1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)dimethylamino-morpholino-carbenium-hexafluorophosphat
CSP	Chirale Stationärphase
<i>D</i>	Diffusionskoeffizient
DAD	Diodenarray-Detektor
DACH	Diaminocyclohexan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichloromethan
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss
DFT	Dichtefunktionaltheorie
dGC	dynamische Gaschromatographie
DHPLC	dynamische Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOSY	diffusionsgeordnete Spektroskopie
DPEN	Diphenylethylendiamin
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis

Abkürzungsverzeichnis

EDCI·HCl	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid hydrochlorid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
equiv.	equivalents
<i>er</i>	Enantiomerenverhältnis
ESDA	Enantioselektive Selbst-Disproportionierung an achiralen Phasen
Et	Ethyl
EtOAc	Essigsäureethylester
FT	Fourier-Transformation
$\Delta G^\ddagger$	Gibbs frei Energi
GC	Gaschromatographie
$\Delta H^\ddagger$	Aktivierungsenthalpie
h	Stunde(n)
<i>h</i>	Planck'sches Wirkungsquantum
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HR-EI	hochauflösende Elektronenstoßionisation
HR-ESI	hochauflösende Elektrosprayionisation
HMBC	heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy
Hz	Hertz
i.d.	Innendurchmesser
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
ⁱ Pr	Isopropyl
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
<i>k</i>	Retentionsfaktor
<i>k_B</i>	Boltzmannkonstante
<i>m</i>	<i>meta</i>
<i>M</i>	molar
MAA	Methyl 2-acetamidoacrylat
MAC	Methyl-2-acetamido-3-phenylacrylat
Me	Methyl
min	Minute(n)
MPLC	Medium Presurre Flüssigkeitschromatgraphie
MS	Massenspektrometrie
MSD	Massenselektiver-Detektor
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
NOESY	nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
<i>O</i>	<i>ortho</i>
<i>P</i>	<i>para</i>
Phe	Phenylalanin

Abkürzungsverzeichnis

ppm	parts per million
q	quartär
R	Universelle Gaskonstante
R_F	Retentionsfaktor
s	Sekunden
$\Delta S^\ddagger$	Aktivierungsentropie
SDE	Selbst-Disproportionierung von Enantiomeren
sfHPLC	<i>stopped-flow</i> Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
SIDA	Selbst-induzierter diastereoselektiver Anisochronismus
t	Retentionszeit
THF	Tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
V	Volumen
Val	Valin
w_h	Peakbreite bei halber Höhe

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	SYNTHESE EINES STEREODYNAMISCHEN LIGANDEN	3
2.1	Kenntnisstand	3
2.1.1	Stereodynamische Liganden	3
2.1.2	Whelk-O1 Selektor und Naproxen	8
2.1.3	Whelk-O1 Selektor und stereodynamische BIPHEPO-Katalysatoren	9
2.1.4	Untersuchung der Stereodynamik von Verbindungen durch HPLC	10
2.1.4.1	Dynamische HPLC	10
2.1.5	<i>Stopped-flow</i> HPLC	11
2.2	Zielsetzung	13
2.3	Ergebnisse und Diskussion	14
2.3.1	Synthese und Charakterisierung des Whelk-O1 Selektors	14
2.3.2	Synthese und Charakterisierung des Phosphoramiditliganden	16
2.3.3	Enantioselektive Rh-katalysierte Hydrierungen von MAA	23
2.4	Zusammenfassung	27
3	SYNTHESE DIHYDROAZEPIN-VERBRÜCKTER BIPHENYLE	28
3.1	Kenntnisstand	28
3.1.1	Verbrückte Biphenyle	28
3.1.2	Azepin- und Dihydroazepin-verbrückte Biaryle	29
3.2	Zielsetzung	33
3.3	Ergebnisse und Diskussion	34
3.3.1	Synthese der Dihydroazepin-verbrückten Biphenylamide	34
3.3.2	Charakterisierung des Pivaloylvalin-modifizierten Dihydroazepin-verbrückten Biphenyls	35
3.3.3	Charakterisierung des Pivaloylglycin-modifizierten Dihydroazepin-verbrückten Biphenyls	40
3.3.3.1	Mehrdimensionale <i>Stopped-flow</i> -Drei-Säulen-Chromatographie	40
3.3.4	Synthese und Untersuchung des Phosphoramiditliganden	45
3.3.5	Enantioselektive Rh-katalysierte Hydrierungen von MAA und MAC	46
3.4	Zusammenfassung	48

4	SYNTHESE DIAMID-VERBRÜCKTER BIPHENYLE	49
4.1	Kenntnisstand	49
4.2	Zielsetzung	52
4.3	Ergebnisse und Diskussion	53
4.3.1	Synthese und Charakterisierung Diamid-verbrückter Biphenyle	53
4.3.2	Ligandensynthese	58
4.3.3	Enantioselektive Rh-katalysierte Hydrierungen von MAA und MAC	59
4.4	Zusammenfassung	61
5	SELBST-DISPROPORTIONIERUNG VON ENANTIOMEREN DERIVATISierter AMINOSÄUREN	62
5.1	Kenntnisstand	62
5.2	Zielsetzung	65
5.3	Ergebnisse und Diskussion	66
5.3.1	Synthese der modifizierten Aminosäurederivate	66
5.3.2	Untersuchung der SIDA-Aktivität der modifizierten Aminosäurederivate	66
5.3.2.1	Bis-3,5-(trifluormethyl)benzoylalaninmethylester	66
5.3.2.2	Bis-3,5-(trifluormethyl)benzoylphenylalaninmethylester (43)	72
5.3.2.3	4-Fluor-2-trifluormethylbenzoylalaninmethylester (42) und 4-Fluor-2-trifluormethylbenzoylphenylalaninmethylester (44)	75
5.3.2.4	Bis-3,5-(dinitrobenzoyl)phenylalaninmethylester (45)	76
5.3.3	Untersuchungen der ESDA-Aktivität von Bis-3,5-(trifluormethyl)benzoyl-phenylalaninmethylester	79
5.4	Zusammenfassung	83
6	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	85
7	EXPERIMENTAL SECTION	89
7.1	Chemicals and Solvents	89
7.2	Analytical methods	89
7.3	Experimental data for chapter 2	91
7.3.1	4-(Naphthalen-2-yl)-4-oxobutanoic acid (5)	91
7.3.2	4-(Naphthalen-2-yl)butanoic acid (6)	91
7.3.3	2,3-Dihydrophenanthren-4(1H)-one (7)	92

7.3.4	3-methyl-2,3-dihydrophenanthren-4(1H)-one (8)	92
7.3.5	3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-4-amine (9)	93
7.3.6	N-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-4-yl)-3,5-dinitrobenzamide (2)	93
7.3.7	Methyl 2-(4-hydroxyphenyl)propanoate (12)	94
7.3.8	Methyl 2-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)propanoate (13)	94
7.3.9	Methyl 2-(4-hydroxy-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-propanoate (14)	95
7.3.10	Methyl 2-(2',6'-dihydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoate (16)	95
7.3.11	5-(1-methoxy-1-oxo-2l3-propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diyl diacetate (17)	96
7.3.12	(S)-2-(2',6'-dihydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ((S)-18)	97
7.3.13	(R)-2-(2',6'-dihydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ((R)-18)	97
7.3.14	Methyl 2-(6-(diethylamino)dibenzo[d,f][1,3,2]dioxaphosphepin-2-yl)propanoate (1)	97
7.3.15	Hydrogenation experiments	98
7.4	Experimental data for chapter 3	99
7.4.1	Pivaloylglycine (29a)	99
7.4.2	Pivaloyl-L-valine (29b)	99
7.4.3	6,6'-Dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2,2'-dicarboxylic acid (23)	100
7.4.4	(6,6'-Dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diyl)dimethanol (24)	100
7.4.5	2,2'-Bis(bromomethyl)-6,6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl (25)	101
7.4.6	6-Allyl-1,11-dimethoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepine (26)	101
7.4.7	1,11-Dimethoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepin (27)	102
7.4.8	General procedure for the synthesis of biphenyl amides	102
7.4.9	N-(2-(1,11-Dimethoxy-5,7-dihydro-6H-dibenzo[c,e]azepin-6-yl)-2-oxoethyl)pivalamide (30a)	103
7.4.10	N-(1-(1,11-Dimethoxy-5,7-dihydro-6H-dibenzo[c,e]azepin-6-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)pivalamide (30b)	103
7.4.11	General procedure for the deprotection of dimethoxybiphenylamide	104
7.4.12	N-(2-(1,11-dihydroxy-5,7-dihydro-6H-dibenzo[c,e]azepin-6-yl)-2-oxoethyl)pivalamide (21a)	105
7.4.13	N-(2-(1,11-Dihydroxy-5,7-dihydro-6H-dibenzo[c,e]azepin-6-yl)-2-oxoethyl)pivalamide (21b)	105
7.4.14	N-(2-(11-(Diethylamino)-4,6-dihydro-5H-10,12-dioxo-5-aza-11-phosphadibenzo[ef,kl]heptalen-5-yl)-2-oxoethyl)pivalamide (31)	107
7.4.15	Hydrogenation experiments	108
7.5	Experimental data for chapter 4	109
7.5.1	(R,R)-DACH-selector modified methoxy-protected 2,2'-biphenol (R,R,S _{ax})-37	109
7.5.2	(R,R)-DACH-selector modified 2,2'-biphenol (R,R,S _{ax})-33	109
7.5.3	NOESY NMR (598.74 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 K)	111
7.5.4	(R,R)-DACH-selector modified 2,2'-bisphosphinite (R,R,S _{ax})-40	111
7.5.5	Hydrogenation experiments	112
7.5.6	Chrystallographic data for (R,R,S _{ax})-37	112

7.6	Experimental data for chapter 5	114
7.6.1	General procedure for the synthesis of derivatized amino acids	114
7.6.2	Methyl (3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl)-D-alaninate (41)	115
7.6.3	Methyl (3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl)-L-alaninate ((S)-41)	115
7.6.4	Methyl (4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzoyl)-D-alaninate ((R)-42)	116
7.6.5	Methyl (4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzoyl)-L-alaninate ((S)-42)	116
7.6.6	Methyl (3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl)-D-phenylalaninate ((R)-43)	117
7.6.7	Methyl (3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl)-L-phenylalaninate ((S)-43)	117
7.6.8	Methyl (4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzoyl)-D-phenylalaninate ((R)-44)	118
7.6.9	Methyl (4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzoyl)-L-phenylalaninate ((S)-44)	118
7.6.10	Methyl (3,5-dinitrobenzoyl)-D-phenylalaninate ((R)-45)	119
7.6.11	Methyl (3,5-dinitrobenzoyl)-L-phenylalaninate ((S)-45)	119
7.6.12	ESDA investigation	120
Literaturverzeichnis		121

1 Einleitung

Die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen ist von großer Bedeutung für Pharmazeutika, Agrarchemikalien, Duftstoffe und andere biologische Anwendungen. Ein markantes Beispiel ist das monocyclische Terpenketon Carvon. Während (*R*)-(-)-Carvon das Aroma von Krauser Minze bestimmt, dominiert (*S*)-(+)-Carvon den Geschmack von Echtem Kümmel (Abbildung 1a). Da menschliche Geruchs- und Geschmacksrezeptoren, abgesehen von Glycin aus L-Aminosäuren aufgebaut sind, werden die Enantiomere differenziert wahrgenommen.^[1] Die Eigenschaft, dass Enantiomere in chiraler Umgebung unterschieden werden, ist vor allem für die Entwicklung neuer Medikamente entscheidend. Häufig zeigt nur ein Enantiomer therapeutische Wirksamkeit, das Eutomer, wohingegen das andere Enantiomer, das Distomer, inaktiv ist. Das Distomer ist in manchen Fällen nicht nur biologisch inaktiv, sondern wirkt antagonistisch oder kann gesundheitsschädigende Nebenwirkungen aufweisen. (*R*)-Penicillamin, eine nicht proteinogene Aminosäure, die beispielsweise als Wirkstoff gegen Rheuma eingesetzt werden kann, wird nur enantiomerenrein verabreicht. Das Enantiomer (*S*)-Penicillamin hat eine toxische Wirkung, da der Körper es nicht von anderen proteinogenen Aminosäuren unterscheiden kann (Abbildung 1b).^[2]

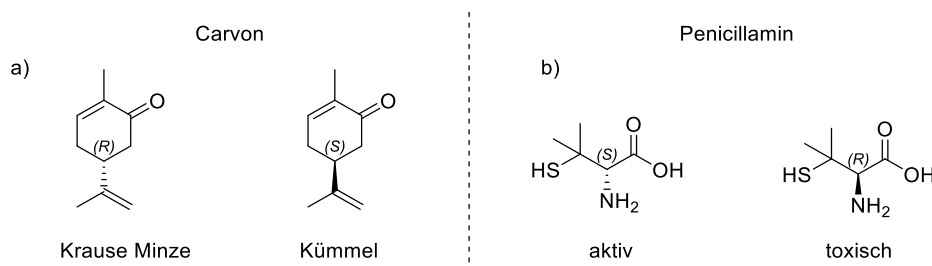


Abbildung 1: a) Enantiomere des Carvons; b) Enantiomere des Penicillamins.

Die Stereodynamik chemischer Verbindungen ist ein weiterer wichtiger Aspekt hinsichtlich der Sicherheit von Arzneimitteln. Thalidomid, der Wirkstoff des Medikaments Contergan®, welches zu dem wohl bekanntesten Arzneimittelskandal der Welt führte, unterliegt einer solchen Dynamik. Das sedierend wirkende (*R*)-Enantiomer racemisiert *in vivo* in das teratogene (*S*)-Enantiomer. Alleinige Verabreichung von (*R*)-Thalidomid hätte den Skandal somit nicht verhindern können.^[3] Aus diesem Grund ist die genaue Untersuchung der Dynamik stereolabiler Verbindungen entscheidend.^[4]

Wie an den vorangegangenen Beispielen deutlich wird, ist die Forschung über die Gewinnung enantiomerenreiner Substanzen und deren Verständnis ein wichtiges Gebiet in der Chemie und verwandten Naturwissenschaften. In der Vergangenheit wurden hauptsächlich zwei Ansätze verfolgt, um enantiomerenangereicherte Verbindungen zu erhalten. Bei achiralen Synthesemethoden müssen die erhaltenen Racemate mit präparativen Methoden optisch aufgetrennt werden, was in der Regel

zeitaufwendig ist und nur bis zu 50% des gewünschten Enantiomers liefert. In asymmetrischen Katalysen ist die Verwendung chiraler Pools, chiraler Hilfsstoffe bzw. Reagenzien oder enantiomerenreiner Katalysatoren erforderlich, deren Synthese oft teuer und zeitaufwendig ist. Um den Aufwand dieser Verfahren zu reduzieren, hat in den letzten Jahren der Einsatz racemischer Katalysatoren mit stereochemisch flexiblen Liganden in der asymmetrischen Katalyse für großes Interesse gesorgt und in der Forschung an Bedeutung gewonnen.^[5-10]

2 Synthese eines stereodynamischen Liganden

2.1 Kenntnisstand

2.1.1 Stereodynamische Liganden

Übergangsmetall-katalysierte asymmetrische Reaktionen unter Verwendung optisch reiner Liganden gehören zu den vielseitigsten und bewährtesten Methoden zur Herstellung enantiomerenangereicherter Verbindungen. Eine Herausforderung bei der Entwicklung geeigneter Katalysatoren ist die Frage wie die Stereoinformation der Liganden bei der Katalyse auf die Produkte übertragen werden kann. Bei dem von Bosnich *et al.* entwickelten zweizähnigen (*S,S*)-CHIRAPHOS^[11] befindet sich das Chiralitätszentrum zentral im Rückgrat des Liganden, bei dem von Knowles entwickelten (*R,R*)-DIPAMP^[12] an den koordinierenden Phosphoratomen (Abbildung 2a). Der von Noyori und Takaya entwickelte BINAP-Ligand^[13-14] ist einer der am weitesten verbreiteten Liganden für die asymmetrische Hydrierung von Olefinen und Ketonen, bei denen die chirale Information nicht zentral, sondern in einer starren, atropisomeren Achse gespeichert ist (Abbildung 2b).

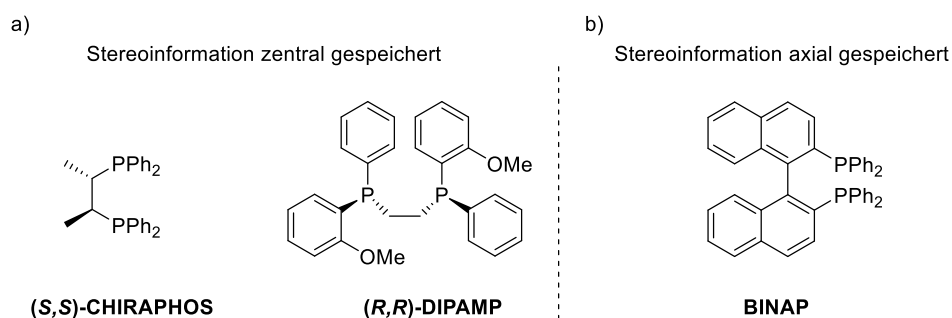


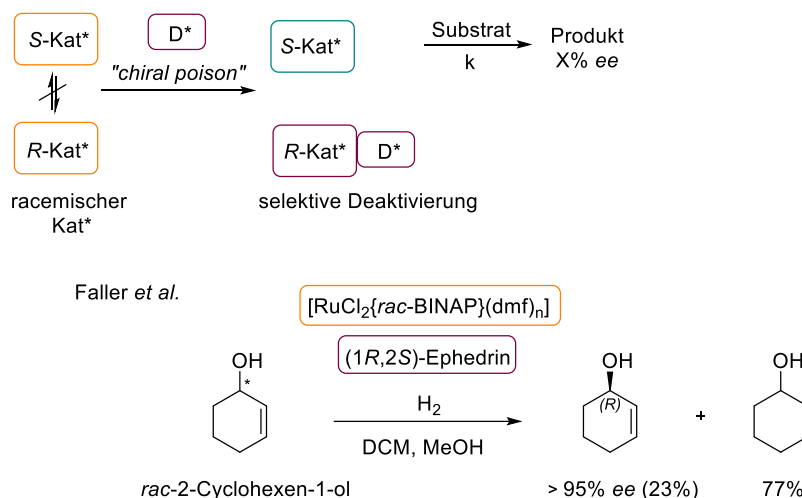
Abbildung 2: a) (*S,S*)-CHIRAPHOS und (*R,R*)-DIPAMP: Stereoinformation zentral gespeichert; b) BINAP: Stereoinformation axial gespeichert.

Da die Synthese enantiomerenreiner Liganden oft anspruchsvoll ist, wurden Strategien entwickelt, die es ermöglichen in asymmetrischen Reaktionen racemische Katalysatoren einzusetzen.^[6, 15] Durch eine selektive Deaktivierung oder Aktivierung des racemischen Katalysators ist eine solche asymmetrische Reaktionsführung realisierbar (Abbildung 3).

Bei der asymmetrischen Deaktivierung reagiert idealerweise nur ein Enantiomer des racemischen Katalysators mit einer chiralen Verbindung (*chiral poison*), wodurch dessen Reaktivität selektiv inhibiert wird. Ein Beispiel für eine deaktivierende Reaktionsführung ist die kinetische Racematspaltung von *rac*-2-Cyclohexen-1-ol von Faller *et al.* mit einem racemischen Ru-Katalysator und (1*R*,2*S*)-Ephedrin als chiralem Deaktivierungsreagenz (Abbildung 3a).^[16] Ein Nachteil bei der asymmetrischen Deaktivierung ist, dass die Enantiomerenüberschüsse der Reaktion nicht höher sind als bei der Verwendung des enantiomerenreinen Katalysators, während die Ausbeute bei gleicher Stoffmenge nur halb so groß ist.^[6]

2 Synthese eines stereodynamischen Liganden

a) Asymmetrische Deaktivierung



b) Asymmetrische Aktivierung

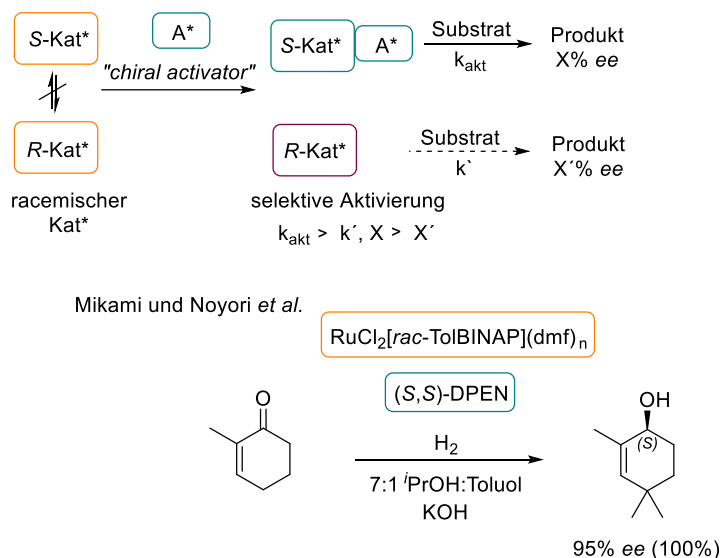


Abbildung 3: Schematischer Aufbau der asymmetrischen Reaktionsführung, ausgehend von einem racemischen Katalysator. a) Asymmetrische Deaktivierung anhand eines Beispiels von Faller *et al.*^[16] und b) Asymmetrische Aktivierung anhand eines Beispiels von Mikami und Noyori *et al.*^[17]

Bei der asymmetrischen Aktivierung interagiert ein Enantiomer des racemischen Katalysators mit einem chiralen Aktivator, wodurch dessen Reaktivität selektiv gesteigert wird. Dadurch können höhere Enantiomerenüberschüsse als bei der Verwendung des enantiomerenreinen Katalysators erzielt werden (positiver nichtlinearer Effekt).^[6] Mikami und Noyori *et al.* verwendeten für die asymmetrische Hydrierung von Allylketonen eine Mischung eines racemischen Ru-Katalysators mit (S,S) -Diphenylethylendiamin ((S,S) -DPEN) als chiralem Aktivator. Dabei konnte festgestellt werden, dass (S,S) -DPEN vorzugsweise das (R) -Isomer des racemischen Katalysators aktiviert (Abbildung 3b).^[17]

Während Verbindungen wie BINAP *atrop* sind, sind die auf einem Biphenyl-Motiv basierenden Strukturen wie die Rh-Komplexe von Phosphoramiditen^[8] und Bisphosphiniten,^[18] und BIPHEP-Liganden^[19-20] stereodynamische *tropos* Systeme, bei denen die Interkonversionsbarriere um die Biarylachse in der aufgeführten Reihenfolge steigt. Die Höhe der Interkonversionsbarriere hängt auch stark von der Position und Größe der Biarylsubstituenten ab. So liegen *di-ortho*-substituierte Biphenyle wie Binaphthyl-Verbindungen *atrop* vor (Abbildung 4).^[21]

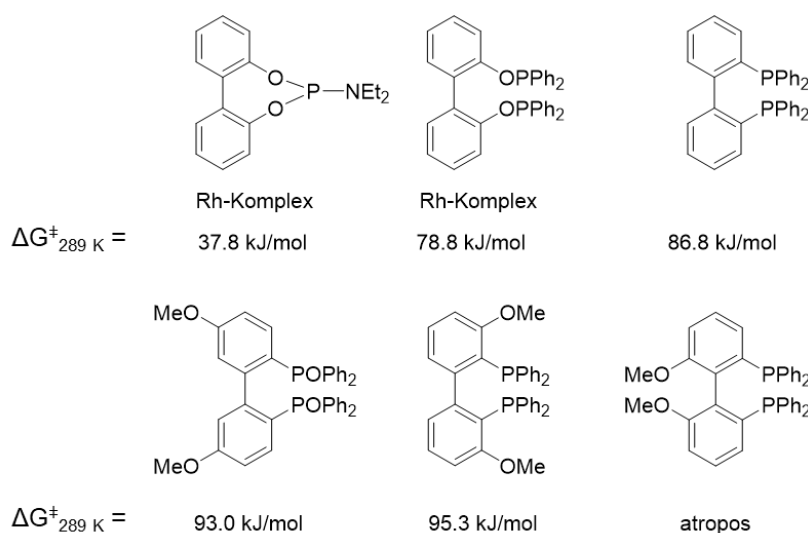


Abbildung 4: Vergleich der Inversionsbarriere um die Biarylachse für Phosphorverbindungen mit Biphenyl-Rückgrat.

Racemische Liganden und Katalysatoren, die stereodynamisch flexibel sind, bieten gegenüber unflexiblen Verbindungen den Vorteil, in der asymmetrischen Katalyse durch die Zugabe eines chiralen Additivs ausgerichtet werden zu können. Die gebildeten diastereomeren Addukte sind energetisch verschieden. Aufgrund der niedrigen Rotationsbarriere erfolgt eine Gleichgewichtsverschiebung, so dass ein diastereomeren-angereicherter Katalysator entsteht (Abbildung 5). Mikami und Noyori *et al.* verwendeten einen Ru-Komplex mit einem flexiblen *rac*-BIPHEP Liganden für die enantioselektive Hydrierung von Ketonen. Durch Zugabe von (*S,S*)-DPEN als chiralem Aktivator und einer Deracemisierung bei 80 °C für 30 min, konnte der Katalysator im Verhältnis 3:1 ((*S,S*)-DPEN-(*S_{ax}*)-BIPHEP:(*S,S*)-DPEN-(*R_{ax}*)-BIPHEP) ausgerichtet werden. So konnte ein Enantiomerenüberschuss von 84% erreicht werden (Abbildung 5).^[22]

2 Synthese eines stereodynamischen Liganden

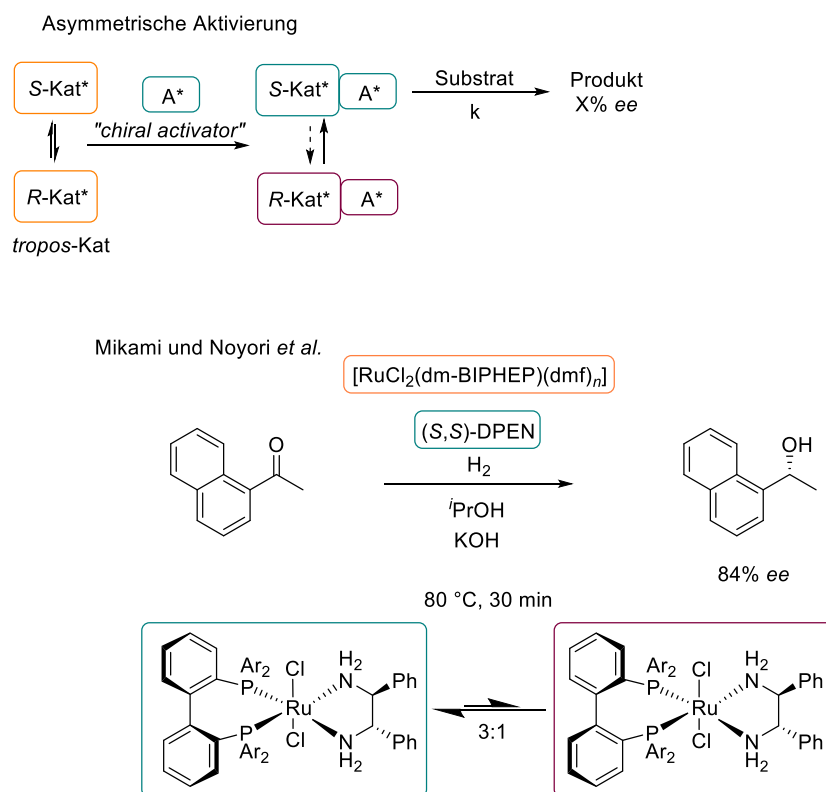


Abbildung 5: Schematischer Aufbau der asymmetrischen Aktivierung, ausgehend von einem racemischen, stereodynamisch flexiblen Katalysators nach Mikami *et al.*^[6] Asymmetrische Aktivierung anhand eines Beispiels von Mikami und Noyori *et al.*^[22]

Eine Weiterentwicklung in dieser Art der Reaktionsführung ist die Verwendung chiraler Aktivatoren zur Deracemisierung der Katalysatoren und deren anschließende Abspaltung bei niedrigen Temperaturen, wodurch freie Koordinationsstellen an den Metallzentren erhalten bleiben. Mikami *et al.* verwendeten (*R*)-2,2'-Diamino-1,1'-binaphthalin ((*R*)-DABN), um einen racemischen Pd-BIPHEP-Katalysator bei erhöhter Temperatur in die (*R_{ax}*)-Konfiguration auszurichten. (*R*)-DABN wurde anschließend bei 0 °C mit Trifluormethansulfonsäure unter Erhalt der Konfiguration des Katalysators wieder abgespalten und konnte sodann in einer asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion eingesetzt werden.^[23] Ein weiteres Beispiel ist die Ausrichtung eines Au-BIPHEP-Katalysators durch den Zusatz eines chiralen Anions, das anschließend durch Salzsäure bei tiefen Temperaturen abgespalten wurde. Der auf diese Weise erhaltene enantiomerenreine Komplex wurde in der asymmetrischen intramolekularen Hydroaminierung eingesetzt.^[24]

In Arbeiten von Trapp *et al.* wurden chirale Auxiliare zur Ausrichtung der Rotamere kovalent an das Rückgrat stereodynamischer Liganden gebunden. Die BIPHEP-Katalysatoren in Abbildung 6a wurden für die enantioselektive Hydrierung von Olefinen verwendet und können durch Temperaturveränderung gesteuert werden.^[25-26] Phosphoramidit- und Bisphosphinit-Liganden haben eine niedrigere Interkonversionsbarriere als BIPHEP-Liganden, wodurch eine Fülle an Möglichkeiten zur Anreicherung eines Rotamers durch implementierte Interaktionsstellen für nicht-kovalente Wechselwirkungen mit Additiven entsteht. Von L-Valin und L-Prolin abgeleitete Selektanden für stereodynamische Biphenyle, die ursprünglich als enantioselektive Selektoren in chiralen Stationärphasen (CSP) für die chirale Gaschromatographie (GC), namentlich der Chirasil-Val,^[27] und auf Prolin basierenden CSP für die chirale HPLC von Pirkle *et al.*^[28] entwickelt wurden, wurden von Trapp *et al.* in supramolekularen Katalysatoren eingeführt. Der Bisphosphinit-Katalysator 6b konnte durch nicht-kovalente Wechselwirkung mit Additiven, basierend auf derivatisierten Aminosäuren, ausgerichtet werden. Für die Interaktion des Katalysators mit dem in Abbildung 6b gezeigten Additiv konnte in der enantioselektiven Rh-katalysierten Hydrierung von MAA ein Enantiomerenüberschuss von 82% erzielt werden, wohingegen ohne Additiv nur ein *ee* von 27% erreicht wurde.^[10] Der dem Katalysator 6b analoge Phosphoramidit-Rh-Komplex besitzt zudem selbsthemmende Eigenschaften von enantioselektiven Produkt-Ligand-Wechselwirkungen in der Hydrierung prochiraler Olefine.^[10] Der Ligand in Abbildung 6c wird durch die Interaktion mit speziell entwickelten Additiven einer strukturellen Veränderung unterzogen, die dessen Selektivität beeinflusst und ist in der Lage mit den Katalyseprodukten prochiraler Olefine zu wechselwirken. Der Rh-Komplex des Liganden konnte so erfolgreich in einer selbstamplifizierenden Katalyse eingesetzt werden.^[29] Der Bisphosphinit-Ligand in Abbildung 6d verfügt über Interaktionsstellen basierend auf Aminosäurediamiden. Die Ausrichtung des Liganden funktioniert durch ein intermolekulares Ineinandergreifen der Interaktionsstellen zweier Liganden, ohne den Zusatz von Additiven, wodurch dimere Strukturen ausgebildet werden. Mit dem Bisphosphinit in Abbildung 6d konnten hohe Enantiomerenüberschüsse in der enantioselektiven Rh-katalysierten Hydrierung erzielt werden.^[30]

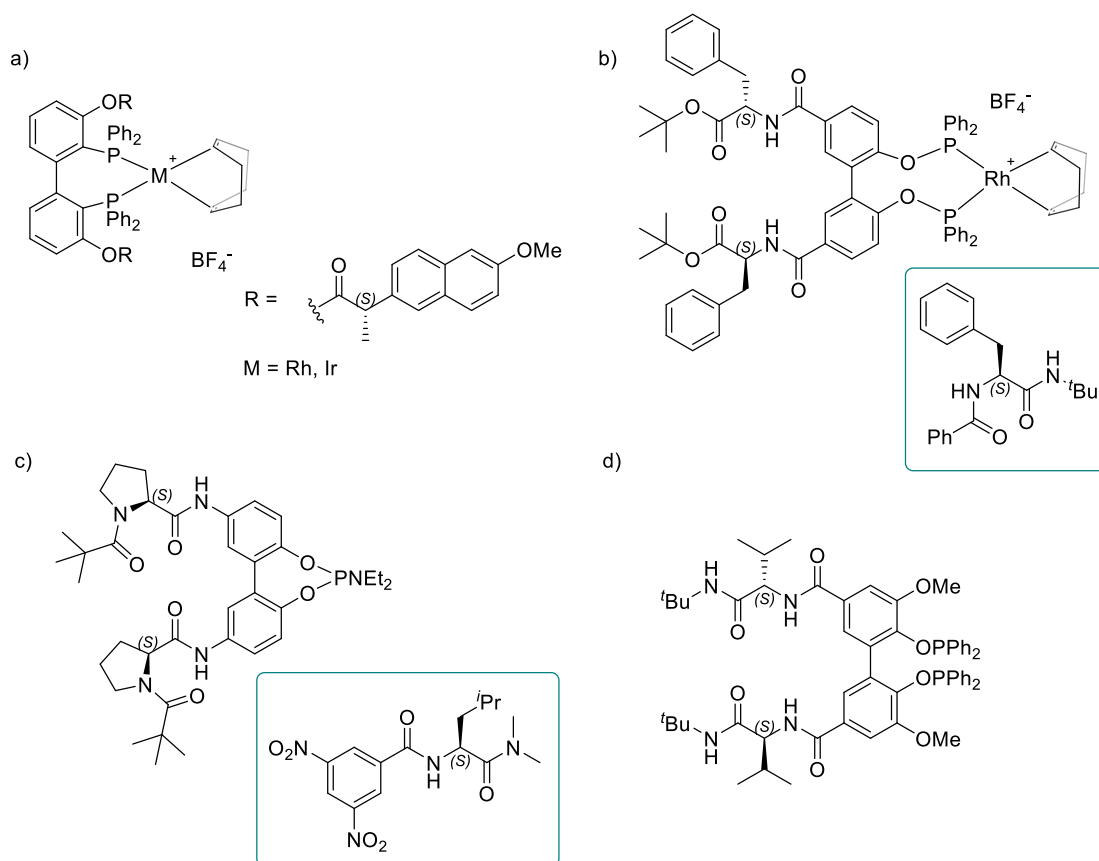


Abbildung 6: Beispiele von supramolekularen Katalysatoren und -Liganden für die enantioselective Hydrierung von Trapp *et al.*

2.1.2 Whelk-O1 Selektor und Naproxen

Pharmazeutisch wird Naproxen, ein α -Arylpropionat, als nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) verwendet, wobei ausschließlich das (S)-Enantiomer fiebersenkende, schmerzlindernde und entzündungshemmende Wirkung besitzt.^[31] Der enantiomerenreine Arzneistoff kann unter anderem durch Racematspaltung von *rac*-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionsäure oder durch enantioselective Synthese aus 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)acrylsäure hergestellt werden.^[32] 1992 wurde von Pirkle *et al.*^[33] nach dem reziproken Prinzip eine chirale immobilisierte Stationärphase entwickelt, die es ermöglicht *rac*-Naproxen mit einem Trennfaktor von $\alpha = 2.26$ mittels HPLC zu trennen. Der chirale Selektor der (S,S)-Whelk-O1 Phase, *N*-((3*S*,4*S*)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-4-yl)-3,5-dinitrobenzamid, besteht aus einer π -sauren 3,5-Dinitrobenzamidgruppe, die senkrecht zu einem π -basischen polynuklearen Aromaten orientiert ist. (Abbildung 7a).

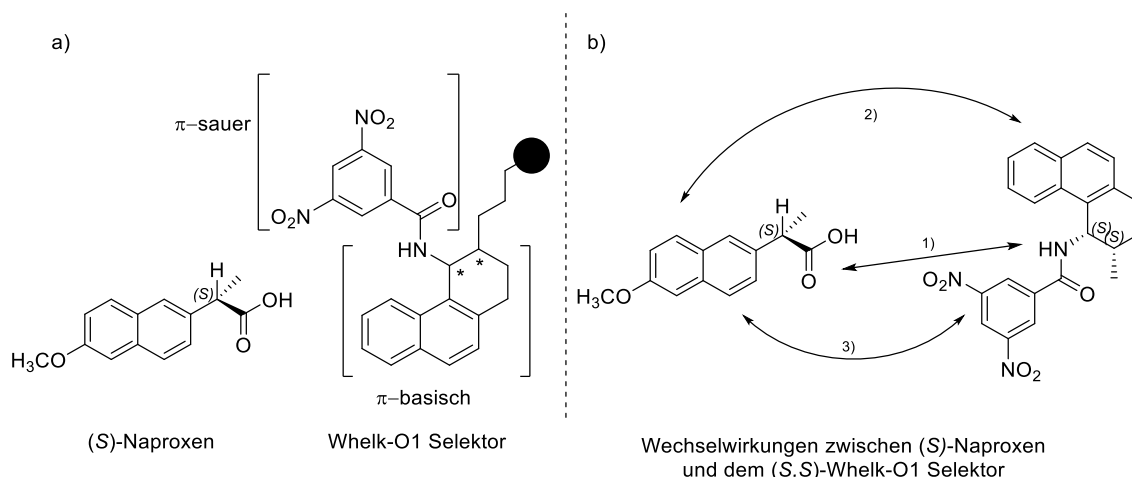


Abbildung 7: a) (S)-Naproxen und der Whelk-O1 Selektor und b) Darstellung der Interaktion zwischen Naproxendimethylamid und dem WhelkO-1 Selektor. 1) Wasserstoffbrückenbindung, 2) *face-to-face* Interaktionen, 3) *face-to-edge* Interaktionen.

Die chirale Erkennung zwischen dem Selektor und Naproxen beruht auf der Drei-Punkte-Regel.^[34] Die Amid-NH-Funktion des Selektors dient als 1) Wasserstoffbrückendonator, dadurch wird die Ausbildung von 2) *face-to-face*- und 3) *face-to-edge*-Wechselwirkungen mit dem Analytmolekül erleichtert (Abbildung 7b).^[35-36] Hinzu kommt die *cis*-Verknüpfung der Alkylkette im gebundenen Selektor, die sich positiv auf die Interaktion auswirkt, indem sie die Näherung des Analyten von der falschen Seite sterisch verhindert. Die Whelk-O1 Phase zeigt nicht nur eine hervorragende Trennleistung für Naproxen, auch für andere α -Arylpropionsäuren wie Ibuprofen ($\alpha = 1.12$) oder Cicloprofen ($\alpha = 1.71$) sowie weitere Substanzklassen werden hohe Trennfaktoren erreicht,^[33] sodass sie sich kommerziell etabliert hat.

2.1.3 Whelk-O1 Selektor und stereodynamische BIPHEPO-Katalysatoren

Im Rahmen der Dissertationen von Marie-Louise Karin Morkos^[37] und Kerstin Zawatzky^[38] im Arbeitskreis Trapp wurde untersucht, inwieweit die nicht kovalente Interaktion des freien Whelk-O1 Selektors mit dem stereodynamischen BIPHEPO I, der mit einer Ibuprofeineinheit als Selektand ausgestattet ist, Einfluss auf die Produktzusammensetzung in einer asymmetrischen phosphinoxid-katalysierten Doppelaldolreaktion nehmen kann (Abbildung 8).

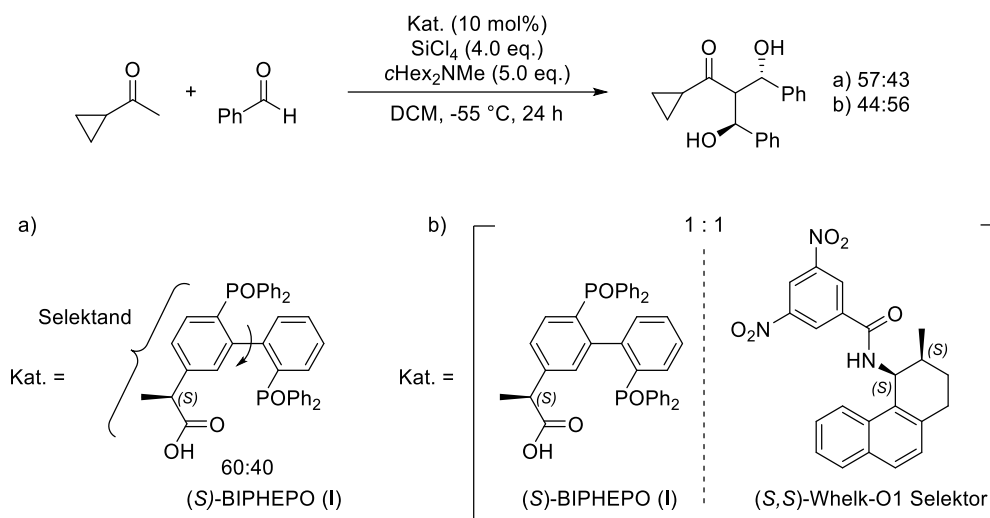


Abbildung 8: Doppelaldolreaktion: a) Katalyse mit (S)-BIPHEPO (I); b) Katalyse mit (S)-BIPHEPO (I) und dem (S,S)-Whelk-O1 Selektor im Verhältnis 1:1 in Anlehnung an Marie-Louise Karin Morkos und Kerstin Zawatzky.^[37-38]

Die Reaktion wurde zunächst ausschließlich mit dem (S)-BIPHEPO (I), dessen Rotamere in einem Verhältnis von 60:40 vorliegen, in Abwesenheit des Whelk-O1 Selektors durchgeführt und das Enantiomerenverhältnis des Produktes anschließend mittels HPLC untersucht. Hierbei lag ein leichter Überschuss des zuerst eluierenden Enantiomers (57:43) des Aldoladditionsproduktes vor. Im nächsten Schritt wurden der Whelk-O1 Selektor und I im Verhältnis 1:1 gemischt und für 12 h bei 8 °C ausgerichtet. Die direkt im Anschluss durchgeführte Doppelaldolreaktion ergab ein Produktverhältnis von (44:56) zugunsten des später eluierenden Enantiomers. Die Umkehr des Enantiomerenverhältnisses der Produkte zeigt, dass die Änderung der Rotamerzusammensetzung des stereodynamischen BIPHEPOs durch Interaktion mit dem Whelk-O1 Selektor den stereochemischen Verlauf einer Katalyse verändern kann.

2.1.4 Untersuchung der Stereodynamik von Verbindungen durch HPLC

2.1.4.1 Dynamische HPLC

Für die Bestimmung der Dynamik stereolabiler Verbindungen können neben chiroptischen Methoden, dynamische NMR Spektroskopie (DNMR) sowie verschiedene dynamische chromatographische Methoden angewendet werden. Bei letzteren Verfahren werden nur geringste Mengen an Substanz benötigt und es ist möglich Racemate sowie nicht racemische Mischungen der Enantiomere zu verwenden. Für größere, nicht flüchtige Substanzen eignet sich vor allem dynamische HPLC (DHPLC).^[39] In Abbildung 9 ist die Temperaturabhängigkeit der Interkonversion einer racemischen Probe während einer chromatographischen Trennung gezeigt. Es können drei Fälle unterschieden werden: a) Wenn die Interkonversion langsam verglichen mit dem Trennprozess abläuft, treten zwei separate Peaks auf. b) Mit steigender Temperatur laufen sowohl die Interkonversion als auch die Trennung der Enantiomere in einem zeitlich ähnlichen Bereich ab und es wird ein temperaturabhängiges Plateau beobachtet.^[39] c) Ist die Temperatur so hoch, dass die Interkonversion schneller als der Trennprozess verläuft, wird schließlich Peakkoaleszenz detektiert.

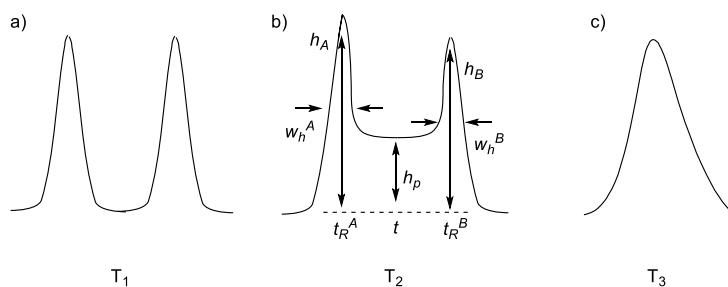


Abbildung 9: Charakteristische Elutionsprofile einer interkonvertierenden Verbindung bei verschiedenen Temperaturen $T_1 < T_2 < T_3$ a) Bei T_1 ist noch keine Interkonversion zu beobachten, b) bei T_2 ist die Interkonversion durch Plateaubildung zu erkennen, c) Bei T_3 ist die Interkonversion schnell, es tritt Peakkoaleszenz auf.

Durch Bestimmung der chromatographischen Parameter (Peakhöhe h_A , h_B ; Peakbreite w_h^A , w_h^B ; Plateauhöhe h_P ; Retentionszeit t_R^A , t_R^B) bei verschiedenen Temperaturen, mit der von Trapp entwickelten Software *DCXplorer*,^[40] ist es möglich, durch Anwendung der von Trapp hergeleiteten *Unified Equation*,^[41] die Geschwindigkeitskonstante k des Interkonversionsprozesses direkt aus dem Chromatogramm zu berechnen. Mit Hilfe der *Eyring-Gleichung*^[42] kann aus der bestimmten Geschwindigkeitskonstanten k , die freie Aktivierungsenergie $\Delta G^\ddagger$ des Interkonversionsprozesses berechnet werden (Gleichung 1).

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln \left(\frac{kh}{\kappa k_B T} \right) \quad \text{Gleichung 1}$$

Hierbei entspricht k_B der Boltzmann-Konstanten ($k_B = 1.381 \cdot 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$), h dem Planck'schen Wirkungsquantum ($h = 6.626 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$) und R der universellen Gaskonstanten ($R = 8.314 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$). Der statistische Faktor κ beträgt 0.5 für einen entarteten Interkonversionsprozess.^[41] Die Aktivierungsenthalpie $\Delta H^\ddagger$ (Steigung der Ausgleichsgeraden, Steigung = $-\Delta H^\ddagger/R$) und die Aktivierungsentropie $\Delta S^\ddagger$ (Ordinatenabschnitt der Ausgleichsgeraden, Schnittpunkt = $\ln(k/h) + \Delta S^\ddagger/R$) ergeben sich nach Einsetzen der Gibbs-Helmholtz-Gleichung (Gleichung 2) in die Eyring-Gleichung und deren Auftragung von $\ln(k/T)$ gegen T^{-1}

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad \text{Gleichung 2}$$

2.1.5 Stopped-flow HPLC

Im Unterschied zu DHPLC werden bei der *Stopped-flow* HPLC (*sfHPLC*) die Stereoisomere zunächst chromatographisch getrennt und der Fluss der mobilen Phase gestoppt. Durch Temperaturerhöhung werden die getrennten Enantiomere teilweise auf der chiralen Säule racemisiert. Anschließend wird die CSP auf die ursprüngliche, niedrigere Temperatur gebracht und die neu gebildete Enantiomerenmischung in der zweiten Säulenhälfte aufgetrennt. Aus dem Verhältnis der neu erhaltenen Peakflächen, der Racemisierungstemperatur T und der -zeit t , können die Geschwindigkeitskonstanten k der Interkonversion bestimmt werden.^[39] Die Kinetik der Interkonversion ist nicht nur zeit- und temperaturabhängig, sondern auch abhängig von der Zusammensetzung der mobilen Phase und von dem verwendeten Säulenmaterial.^[19] Aus diesem Grund kann es bei *sfHPLC* Messungen zu einer

Deracemisierung, bzw. einer Anreicherung eines Enantiomers kommen,^[43-45] da in diesen Fällen die Geschwindigkeitskonstante k_{rac} beider Enantiomere variiert.

Trapp *et al.* gelang es die Stereodynamik des *tropos*-chiralen 2,2'-Bis(diphenylphosphino)biphenyl mittels multidimensionaler DHPLC zu untersuchen, wobei drei Stationärphasen hintereinandergeschaltet werden (Abbildung 10). Dadurch konnte die Dynamik und Kinetik der Interkonversion in einem einzigen Versuchsaufbau bestimmt werden.^[20]

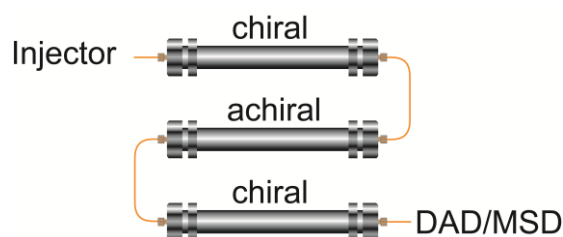


Abbildung 10: Schematischer Aufbau der multidimensionalen DHPLC mit drei hintereinandergeschalteten Säulen.

Auf der ersten, chiralen Säule werden die Enantiomere getrennt und auf eine zweite, achirale Phase gespült, wo eine teilweise Racemisierung der Enantiomere stattfindet. Auf der dritten Säule, die wieder eine CSP enthält, kann der Grad der Re-Racemisierung genau analysiert werden. Die erhaltenen Elutionsprofile weisen eine unterschiedliche Komplexität und einen unterschiedlichen Informationsgehalt auf, die von der Temperatur der einzelnen Säulen abhängen. Dadurch ist die simultane Untersuchung von dynamischen (Enantiomerisierung) und kinetischen (Racemisierung) Prozessen möglich.^[46]

2.2 Zielsetzung

Das Ziel des Projektes, aufbauend auf den im Kapitel 2.1.3 vermittelten Kenntnisstand, ist die Synthese und Charakterisierung des stereodynamischen Phosphoramiditliganden (**1**), der aufgrund des implementierten Ibuprofensystems als Selektand in 5-Position mit dem Whelk-O1 Selektor (**2**) interagieren kann (Abbildung 11a). Die Transformation des BIPHEPO- zu einem Phosphoramiditliganden setzt die Interkonversionsbarriere der Rotamere herab, welche für letztere ca. 40 kJ/mol beträgt.^[29] Der Ligand soll zunächst auf den immobilisierten Whelk-O1 Phasen untersucht werden. Abschließend soll der Einfluss des freien Whelk-O1 Selektors auf **1** in der Rh-katalysierten asymmetrischen Hydrierung untersucht werden. Durch die nicht-kovalente Selektor-Selektand-Wechselwirkung soll im Zuge eines Chiralitätstransfers eine Anreicherung eines Ligandrotamers herbeigeführt werden (Abbildung 11b).

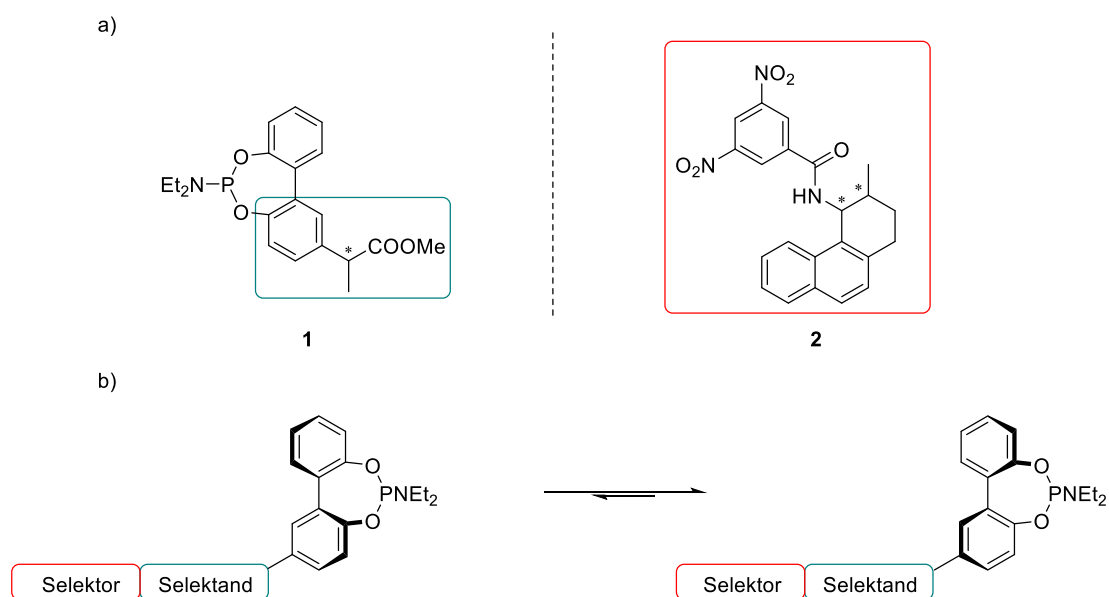
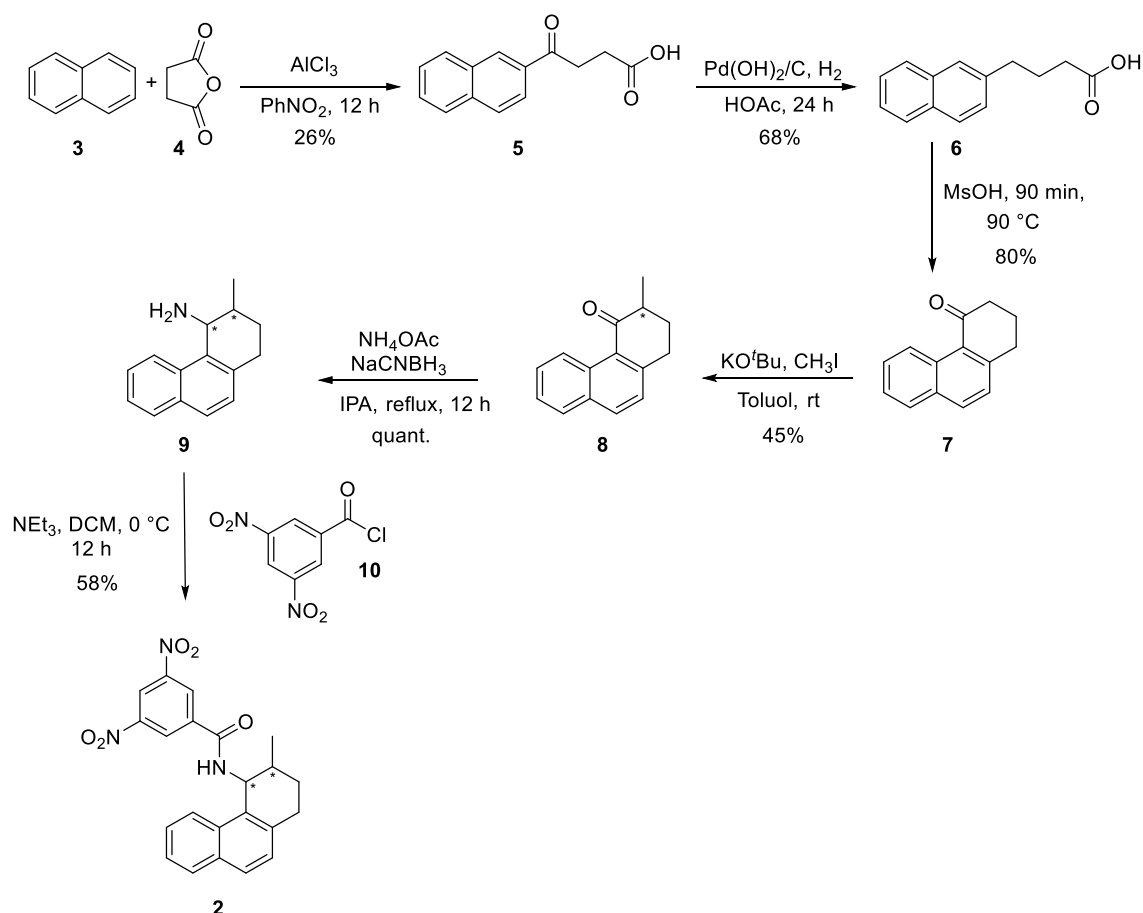


Abbildung 11: a) Phosphoramiditligand mit dem implementierten Ibuprofensystem (**1**) und dem Whelk-O1 Selektor (**2**); b) Anreicherung des energetisch bevorzugten Diastereomers durch nicht-kovalente Selektor-Selektand-Wechselwirkung.

2.3 Ergebnisse und Diskussion

2.3.1 Synthese und Charakterisierung des Whelk-O1 Selektors

Die Synthese des Whelk-O1 Selektors **2** erfolgte über die in Schema 1 dargestellte Route. Ausgehend von Naphthalin (**3**) und Bernsteinsäureanhydrid (**4**) wurde in drei Stufen das Grundgerüst 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren (**7**) nach einer Vorschrift von Ligenfelder und Kellog *et al.*^[47] synthetisiert. Die darauffolgenden Reaktionsschritte erfolgten anschließend in Anlehnung an eine Vorschrift von Pirkle *et al.*^[48] die bereits im Arbeitskreis Trapp im Rahmen der Dissertation von Marie-Louise Karin Morkos etabliert wurde.^[37]



Schema 1: Syntheseroute zur Darstellung des Whelk-O1 Selektors **2**.

Zunächst wurde in einer Friedel-Crafts-Acylierung 4-(Naphthalin-2-yl)-4-oxobutansäure (**5**) hergestellt. Dazu wurden **3** und **4** mit Aluminiumchlorid als Katalysator in Nitrophenol für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. **5** konnte in 26% Ausbeute erhalten werden. Die Reduktion zu 4-(Naphthalin-2-yl)butansäure (**6**) erfolgte in Essigsäure mit Palladiumhydroxid auf Kohle und Wasserstoff bei Atmosphärendruck für 24 h in einer Ausbeute von 68%. Anschließend wurde das Grundgerüst **7** aufgebaut. Dazu wurde die Säure **6** bei 90°C in Methansulfonsäure gegeben und für eineinhalb Stunden gerührt. Der Ringschluss erfolgte in einer Ausbeute von 80%. Im nächsten Schritt wurde das erste stereogene Zentrum des Whelk-O1 Selektors

2 aufgebaut. Die Synthese erfolgte nach einem abgeänderten Protokoll von Marie-Louise Karin Morkos aus dem Arbeitskreis Trapp, wodurch die Ausbeute gesteigert werden konnte. Hierzu wurde Toluol auf 50 °C erhitzt, Kalium-*tert*-butanolat und anschließend das Keton **7** hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 15 min gerührt und dabei abgekühlt. Anschließend wurde Methyljodid hinzugegeben und für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das *mono*-methylierte Produkt **8** konnte so mit einer Ausbeute von 45% erhalten werden. Das zweite stereogene Zentrum wurde durch eine reduktive Aminierung mit Natriumcyanoborhydrid und Ammoniumacetat in Isopropanol (*i*-PrOH) eingeführt, wobei vier Stereoisomere gebildet werden. Die Reduktion zu **9** erfolgt *cis*-selektiv (*cis:trans* 5:1).^[48] Die anschließende Amidkupplung erfolgte mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (**10**) und NEt₃, wobei **2** in einer Ausbeute von 58% erhalten wurde. Durch säulenchromatographische Aufarbeitung wurden die Konfigurationsisomere weitestgehend voneinander getrennt, sodass die semi-präparative Trennung der beiden *cisoiden* Enantiomere mittels HPLC erleichtert wurde.

Die Zuordnung der Konfiguration der Isomere erfolgte nach Marie-Louise Karin Morkos, die durch anomale Röntgenbeugung die (*S,S*)-Konfiguration dem zuerst eluierenden Isomer von **2** zuordnen konnte.^[37] Daraus folgt, dass es sich bei dem dritten Peak um das Enantiomer (*R,R*)-**2** handelt (Abbildung 12). Anschließend wurden die vier Stereoisomere des Whelk-O1 Selektors mittels semi-präparativer HPLC getrennt.

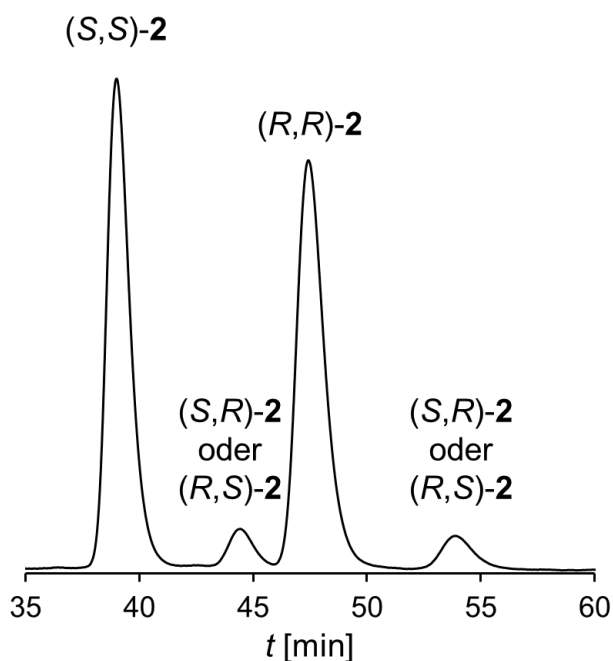
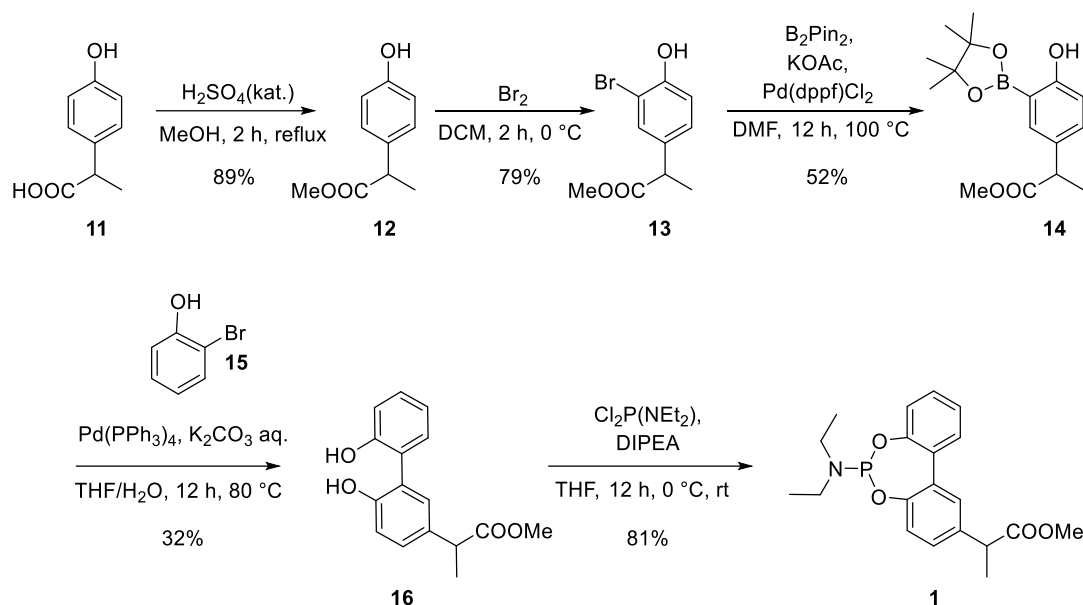


Abbildung 12: Trennung von **2** mittels analytischer HPLC: Chiralpak IC (5 μ m, 4.6 x 250 mm), *n*-Hexan: *i*-PrOH 90:10 (v/v), 1 mL/min, λ = 210 nm: t = 39.00 min ((*S,S*)-**2**, *cis*), 44.4 min ((*R,S*)-**2** oder (*S,R*)-**2**, *trans*), 47.4 min ((*R,R*)-**2**, *cis*), 53.9 min ((*R,S*)-**2** oder (*S,R*)-**2**, *trans*).

2.3.2 Synthese und Charakterisierung des Phosphoramiditliganden

Die Synthese des Phosphoramiditliganden **1** erfolgte über fünf Stufen (Schema 2). Das Biphenol **16** wurde nach einer im Arbeitskreis Trapp von Kerstin Zawatzky etablierten Methode hergestellt.^[38]



Schema 2: Syntheseroute zur Darstellung des Phosphoramiditliganden **1**.

2-(4-Hydroxyphenyl)propansäure (**11**) wurde zunächst in Methanol mit einer katalytischen Menge Schwefelsäure in 89% Ausbeute verestert. Nach anschließender Bromierung konnte **13** in einer Ausbeute von 79% erhalten werden. In einer Suzuki-Miyaura-Kupplung mit Bis(pinacolato)diboran und Pd(dppf)Cl₂ als Katalysator wurde **13** boryliert. Das Biphenol **16** wurde daraufhin in einer Suzuki-Kupplung aus der borylierten Verbindung **14** und 2-Bromphenol (**15**) mittels Pd(PPh₃)₄ als Katalysator in 32% Ausbeute hergestellt. Im letzten Schritt wurde der Phosphoramiditligand **1** synthetisiert. Dazu wurde **16** mittels Cl₂P(NEt₂) und DIPEA in THF für 12 h unter Schutzgas versetzt. Durch anschließende wasser- und sauerstofffreie Aufarbeitung konnte **1** in 81% Ausbeute erhalten werden.

Im Anschluss erfolgte die Untersuchung des Liganden **1** mittels analytischer HPLC auf der chiralen Phase Chiralpak IC (5 µm, 4.6 x 250 mm). Interessanterweise konnten mit einem Laufmittelgemisch *n*-Hexan:*i*-PrOH 99:01 (v/v) vier Isomere (**1a-d**) voneinander getrennt werden, die in einem Verhältnis von 1:1:1:1 vorliegen (Abbildung 13).

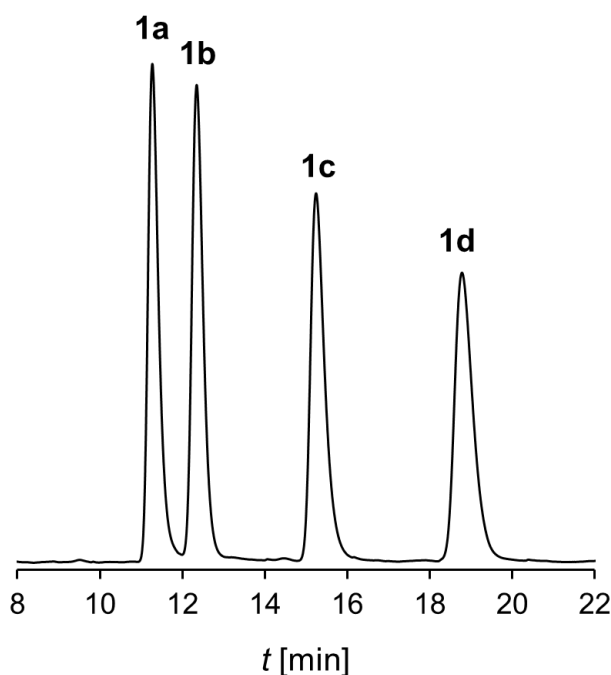


Abbildung 13: Trennung von **1** mittels analytischer HPLC: Chiralpak IC (5 μ m, 4.6 x 250 mm), *n*-Hexan:*i*-PrOH 99:01 (v/v), 1.0 mL/min, λ = 280 nm: t = 11.3 min (**1a**), 12.3 min (**1b**), 15.3 min (**1c**) und 18.9 min (**1d**).

Zwei Isomere resultieren dabei aus der Trennung des (*R*)- und (*S*)-Selektanden. *Tropos* Biphenylphosphoramidite haben eine Rotationsbarriere von ca. 40 kJ/mol bei Raumtemperatur.^[29] HPLC eignet sich für Substanzen mit höheren Interkonversionsbarrieren zwischen ca. 75 und 110 kJ/mol,^[49] solange das System während der Messung bei Raumtemperatur betrieben wird. Daher kann es sich bei den zwei weiteren Peaks nicht um die axialen Rotamere handeln.

Da das Biphenol-Grundgerüst nur an einem Ring in 5-Position einen Substituenten aufweist, ist der Ligand C_1 -symmetrisch. Das führt dazu, dass ein zweites stereogenes Zentrum am Phosphoratom entsteht (Abbildung 14a). **1** besteht somit aus insgesamt acht Stereoisomeren. (*S,S_P*), (*R,R_P*), (*S,R_P*) und (*R,S_P*), wobei jedes durch zwei bei Raumtemperatur interkonvertierende Rotamere repräsentiert wird (Abbildung 14b).

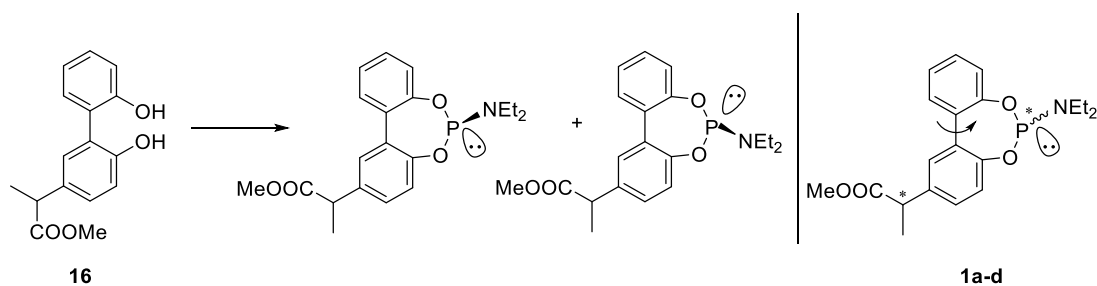


Abbildung 14: a) Bildung der Diastereomere mit stereogenem Phosphor; b) Acht Stereoisomere:**1a-d** (*S,S_P*), (*R,R_P*), (*S,R_P*) und (*R,S_P*), wobei jedes durch zwei bei Raumtemperatur interkonvertierende Rotamere repräsentiert wird.

Phosphit- und Phosphoramiditliganden mit stereogenem Phosphor auf der Basis von C_1 -symmetrischen BINOLen sind selten. In Abbildung 15a-c sind Beispiele für literaturbekannte Verbindungen gezeigt. Der von Gavrilov *et al.* entwickelte 1,1-Binaphthylphosphoramiditligand in Abbildung 15a ist in 6-Position mit Brom substituiert. Die Phosphorylierung erfolgte diastereoselektiv und es wird angenommen, dass das (S_a, S_p)-Epimer entstanden ist. Der Ligand zeigt vielversprechende Anwendung in enantioselektiven Rh-katalysierten Hydrierungen mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 95% in der Hydrierung von Methyl-2-Acetamidoacrylat (MAA) zugunsten des (*R*)-Produktes und kam auch in Pd-katalysierten allylischen Substitutionen zu Einsatz. Jedoch konnte anhand der von Gavrilov *et al.* publizierten Daten kein Rückschluss gezogen werden, ob der Chiralitätstransfer in der Katalyse auf dem stereogenen Phosphor oder der axialen Chiralität des *atropen* 1,1-Binaphthyl-Grundgerüsts beruht.^[50] Abbildung 15b zeigt eine Reihe in 3-Position *mono*-substituierter (*R*)-Binaphtholphosphoramidit-Liganden für die asymmetrische Pd-katalysierte [3+2]-Cycloaddition von Trimethylenmethan mit Aldehyden von Trost *et al.*, deren Synthese mit hoher Diastereoselektivität zugunsten der (R_p)-Konfiguration erfolgte, wobei nur ein Diastereomer katalytisch aktiv ist.^[51] Der *mono*-methylierte Ligand zeigt zudem, im Gegensatz zu dem katalytisch inaktiven in 3,3'-Position *di*-methylierten Pendant, eine Stereoselektivität von 82% *ee* bei einem Umsatz von 91%. Die Änderungen der Substituenten haben einen Einfluss auf den Umsatz und den Enantiomerenüberschuss in der Katalyse, wobei der Dihydrofuransubstituent den besten Enantiomerenüberschuss für die [3+2]-Cycloaddition mit 2-Naphthaldehyd lieferte (87%). Jedoch konnte auch hier keine allgemeine Aussage über den tatsächlichen Chiralitätstransfer getroffen werden. Die Bildung der *mono*-substituierten, Binaphthyl-basierten Phosphoramidite in Abbildung 15c erfolgte ebenfalls diastereoselektiv. Für **I** wurde hauptsächlich der (S_{ax}, P_s)-Ligand gebildet, für **II** wurde eine (S_{ax}, P_R)-Konfiguration bevorzugt.^[52] In der Rh-katalysierten Hydrierung von Itaconsäuredimethylester (bis zu 96.8% *ee*) und MAA (bis zu >99% *ee*) konnte festgestellt werden, dass in fast allen Fällen die Konfiguration des BINOLs die Stereoselektivität der Hydrierung bestimmt hat. Itaconsäuredimethylester wurde zugunsten der (*S*)-Konfiguration hydriert, MAA zugunsten der (*R*)-Konfiguration. Dies entspricht der Selektivität der unsubstituierten C_2 -symmetrischen (S_{ax})-Phosphoramiditliganden für diese Substrate. Durch die Bildung des stereogenen Phosphors werden jedoch *matched* und *mismatched* Diastereomere gebildet, die eine Auswirkung auf den Enantiomerenüberschuss der Reaktion, aber nicht auf die Konfiguration des Produktes haben. Mit dem Ligand (S_{ax}, P_s)-**I** (R = CPh) konnte für Itaconsäuredimethylester ein Enantiomerenüberschuss von 96.3% erhalten werden, mit (S_{ax}, P_R)-**I** (R = CPh) verringerte sich der *ee* auf 72.5% und bei einer Mischung der beiden Diastereomere wurden Werte dazwischen erreicht. Für MAA war dieser Effekt weniger stark ausgeprägt.

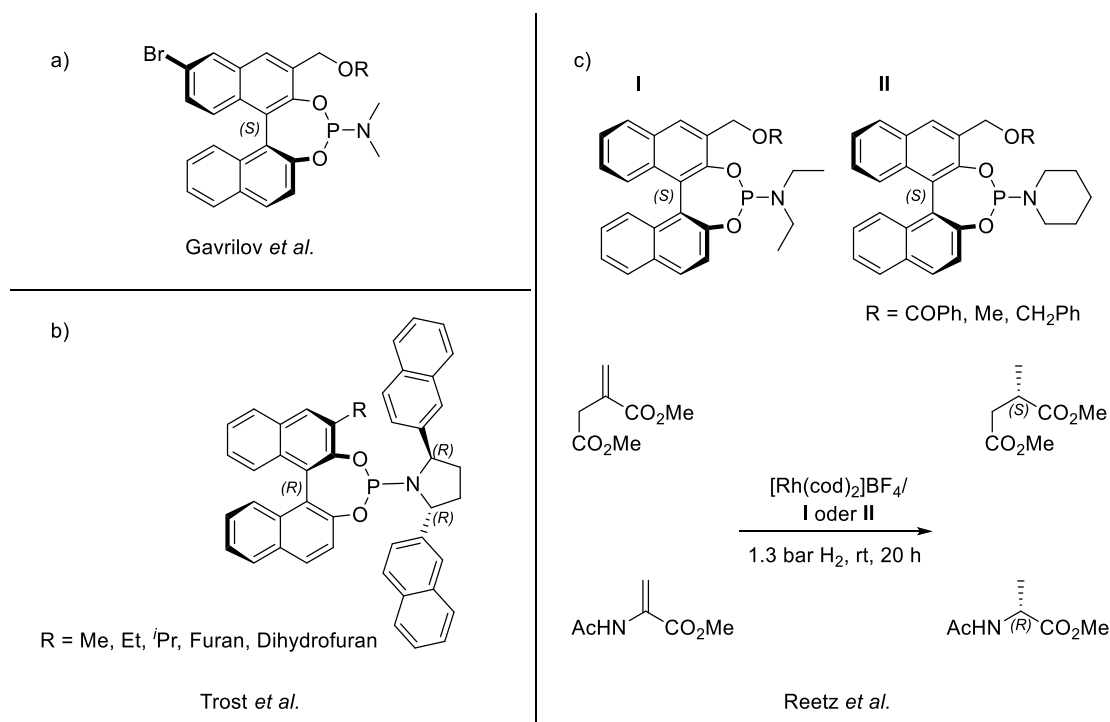


Abbildung 15: Liganden mit stereogenem Phosphor basierend auf C₁-symmetrischen BINOLen und deren Anwendung.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in den gezeigten Beispielen die Konfiguration des stereogenen Phosphors eine untergeordnete Rolle auf den Chiralitätstransfer in den genannten, asymmetrischen Reaktionen spielt. Jedoch kann die Bildung von *matched* und *mismatched* Paaren und die Wahl der Substituenten die Katalyse beeinflussen.

Im Gegensatz zu den in Abbildung 15 diskutierten Liganden erfolgte die Synthese von **1** nicht diastereoselektiv. Die Isomere konnten mittels HPLC in einem Verhältnis von 1:1:1:1 aufgetrennt werden (Abbildung 13). Grund dafür könnte sein, dass es sich bei dem Grundgerüst des Liganden nicht um ein *atropes* Binaphthyl-System handelt, sondern um ein flexibles Biphenol. Darüber hinaus ist bei den in 3-Position substituierten Liganden in Abbildung 15b und c eine diastereoselektive Synthese durch sterische Hinderung bevorzugt.

Nach der semi-präparativen Trennung mittels HPLC (Chiralpak IC (5 μm, 20 x 250 mm), *n*-Hexan:*i*-PrOH 99:01 (v/v), 18.6 mL/min, λ = 280 nm) wurden die Isomere mittels ³¹P-NMR-Spektroskopie untersucht (Abbildung 16).

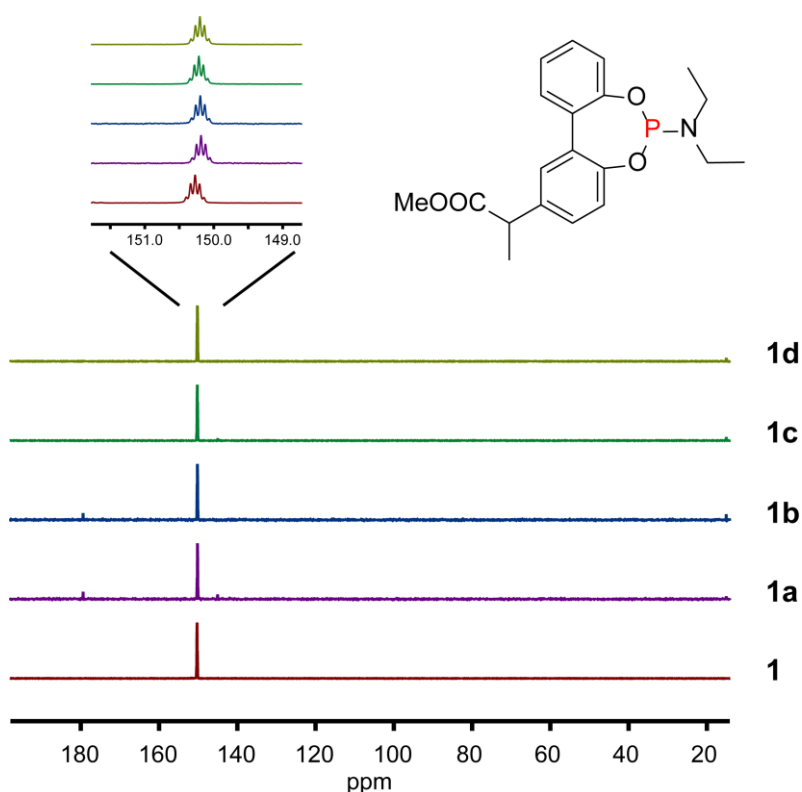


Abbildung 16: ^{31}P -NMR-Spektrum von **1** und **1a-d** (CDCl_3 (dd), 162.00 MHz, 300 K).

Interessanterweise fällt hierbei auf, dass sowohl die Mischung der Stereoisomere **1** als auch die einzelnen Isomere **1a-d** die gleiche Verschiebung in den NMR-Spektren aufweisen. Für die ($S_{\text{ax}}, S_{\text{P}}$)-Liganden aus Abbildung 15c ergaben sich tieffeldverschobene Signale (höhere δ -Werte) im ^{31}P -NMR-Spektrum im Gegensatz zu den ($S_{\text{ax}}, R_{\text{P}}$)-Liganden.^[52]

Im Anschluss wurden die Liganden mittels dynamischer HPLC untersucht. Ziel dieser Messungen war die Untersuchung der Barriere der Phosphorinversion. Dazu wurde die chirale Säule während der Messung in Intervallen von 10 °C von Raumtemperatur auf 80 °C erhitzt. Jedoch konnte keine Plateaubildung beobachtet werden. Zudem wurden die Isomere einzeln für mehrere Stunden bei ≥ 70 °C erhitzt, wobei auch hier keine Inversion festgestellt werden konnte. Das heißt, dass die Konfiguration des Phosphors bei Raumtemperatur stabil ist.

Im Anschluss wurde **1** auf den beiden Whelk-O1 Phasen a) (S,S)-Whelk-O1 und b) (R,R)-Whelk-O1 vermessen (Abbildung 17).

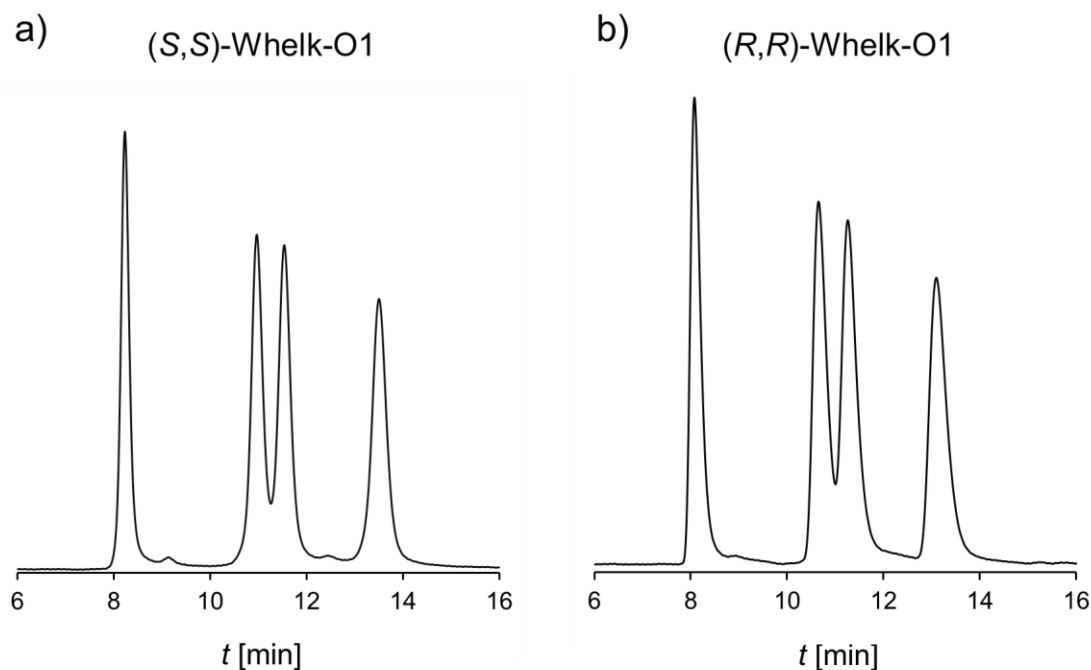
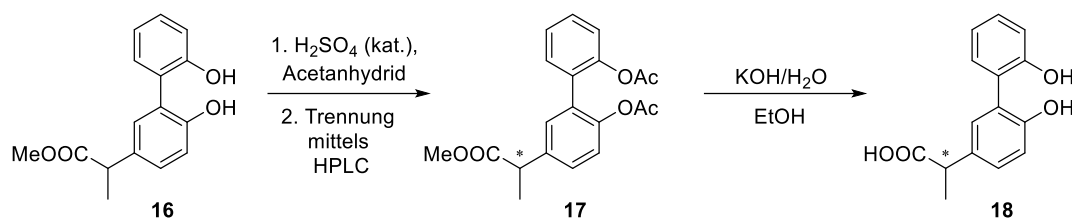


Abbildung 17: Trennung der Stereoisomere des Phosphoramiditliganden **1** auf den Phasen: a) (S,S)-Whelk-O1 (5 μ m, 4.6 x 250 mm), *n*-Hexan:*i*-PrOH 80:20 (v/v), 1.0 mL/min, λ = 210 nm: t = 8.4 min, 11.1 min, 11.7 min und 13.7 min; b) (R,R)-Whelk-O1 (5 μ m, 4.6 x 250 mm), *n*-Hexan:*i*-PrOH 80:20 (v/v), 1.0 mL/min, λ = 210 nm: t = 8.2 min, 10.9 min, 11.5 min und 13.5 min.

Für die Zurordnung der Konfiguration der Ibuprofeneinheit des Phosphoramiditliganden wurden die mittels semi-präparativer HPLC getrennten Isomere separat auf den beiden Phasen vermessen. Für die Enantiomere von Naproxen und anderen α -Arylpropionsäuren gilt, dass das (S)-Enantiomer eine stärkere Wechselwirkung mit der (S,S)-Whelk-O1 Phase aufweist.^[48] Daher sollten die Isomere von **1** mit einer (S)-konfigurierten Ibuprofeneinheit auf der (S,S)-Whelk-O1 Phase zuletzt eluieren und auf der (R,R)-Whelk-O1 Phase, aufgrund der geringeren Wechselwirkung, zuerst. Jedoch konnte anhand der Retentionszeiten der einzeln vermessenen Isomere die Zuordnung nicht aussagekräftig bestimmt werden, weshalb eine andere Strategie verfolgt wurde.

Dazu wurde zunächst das Biphenol **16** für eine bessere Trennung acetyliert. Anschließend wurde das Acetyl-geschützte Biphenyl **17** mittels semi-präparativer HPLC getrennt (Chiralpak IC (5 μ m, 20 x 250 mm), *n*-Hexan:*i*-PrOH 85:15 (v/v), 18.6 mL/min, λ = 280 nm: t = 11.8 min und 15.8 min). Die Enantiomere von **17** wurden dann separat entschützt und die Enantiomere des Diol **18** auf den beiden Whelk-O1 Phasen vermessen (Schema 3).



Schema 3: Syntheseroute und semi-präparative Trennung mittels HPLC ((Chiralpak IC (5 μm , 20 x 250 mm), *n*-Hexan:*i*-PrOH 85:15 (v/v), 18.6 mL/min, λ = 280 nm: t = 11.8 min und 15.8 min) zur Darstellung der Enantiomere des entschützten Biphenyls **18**.

In Abbildung 18 ist die Vermessung und die Zuordnung der Konfiguration der Ibuprofeneinheit der Enantiomere von **18** auf den beiden Whelk-O1 Phasen gezeigt. Für (*S*)-**18** ergibt sich eine stärkere Wechselwirkung mit der (*S,S*)-Whelk-O1 und eine schwächere Wechselwirkung mit der (*R,R*)-Whelk-O1 Phase (Abbildung 18a). Für (*R*)-**18** gilt der umgedrehte Fall (Abbildung 18b).

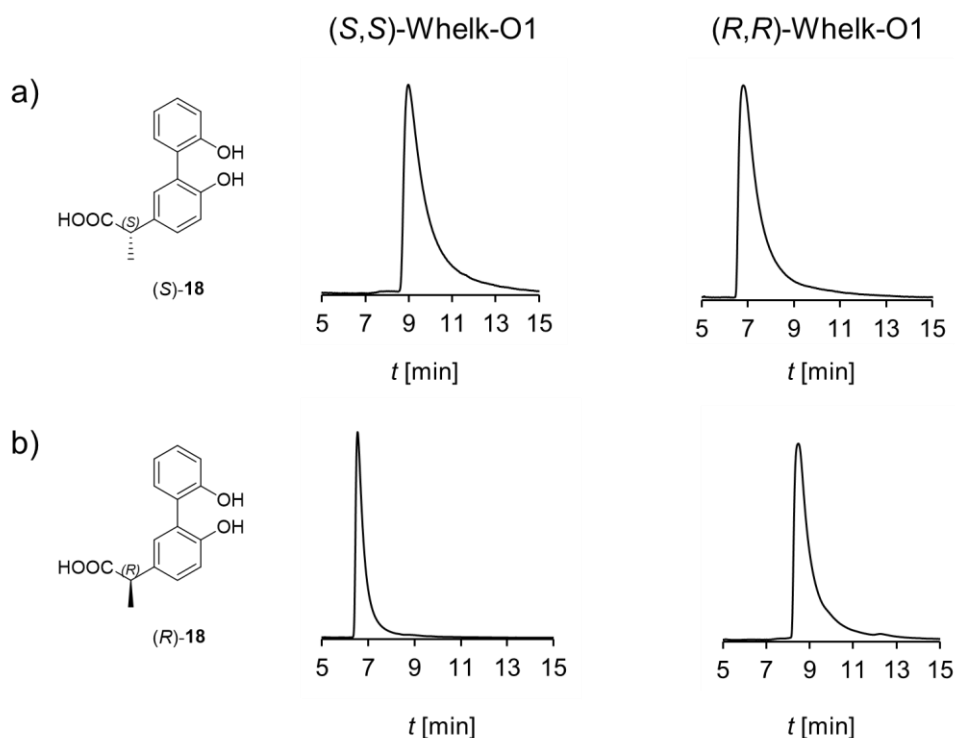


Abbildung 18: Analytische HPLC Messung von a) (*S*)-**18** auf der (*S,S*)-Whelk-O1 (t = 9.0 min) und der (*R,R*)-Whelk-O1 (t = 6.8 min) Phase und b) (*R*)-**18** auf der (*S,S*)-Whelk-O1 (t = 6.5 min) und der (*R,R*)-Whelk-O1 (t = 8.5 min) Phase ((5 μm , 4.6 x 250 mm), *n*-Hexan:*i*-PrOH 80:20 (v/v), 1.0 mL/min, λ = 280 nm).

Aus (*S*)-**18** wurde dann der Phosphoramiditligand (*S*)-**19** synthetisiert und mittels HPLC auf der Chiralpak IC Säule vermessen ((5 μm , 4.6 x 250 mm), *n*-Hexan:*i*-PrOH 99:01 (v/v), 1.0 mL/min, λ = 254 nm: t = 10.7 und 11.0 min) (Abbildung 19). Im Vergleich zu dem Phosphoramiditligand **1** ist bei (*S*)-**19** die Carboxylgruppe entschützt, jedoch kann auf Basis des etablierten Interaktionsmusters der beiden zu vergleichenden Strukturen aus den Retentionszeiten geschlussfolgert werden, dass es sich bei den beiden zuerst eluierenden Isomeren **1a** und **1b** mit hoher Wahrscheinlichkeit um die (*S*)-konfigurierten

Phosphoramiditliganden handeln muss (vgl. Abbildung 13). Die Konfiguration des stereogenen Phosphors konnte mit dieser Methodik nicht bestimmt werden.

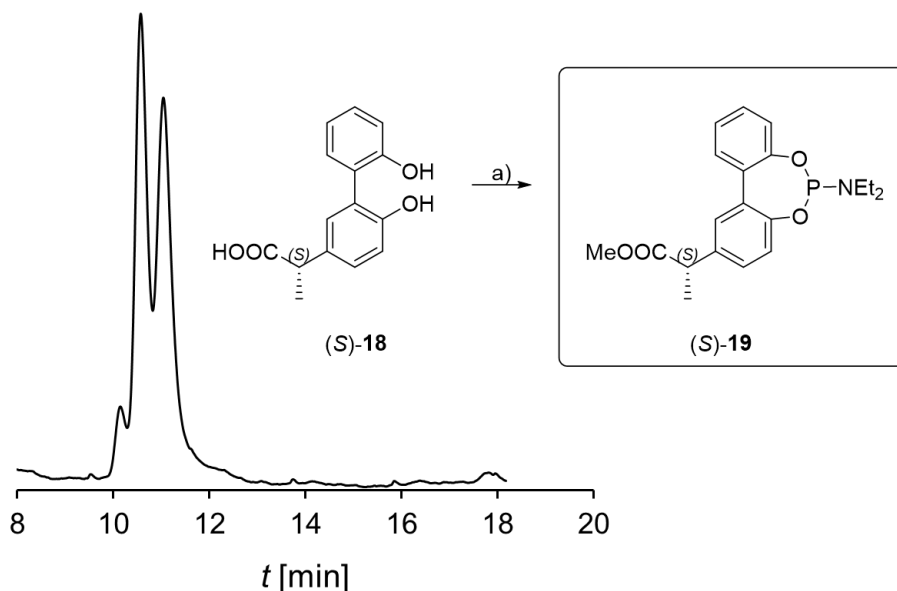


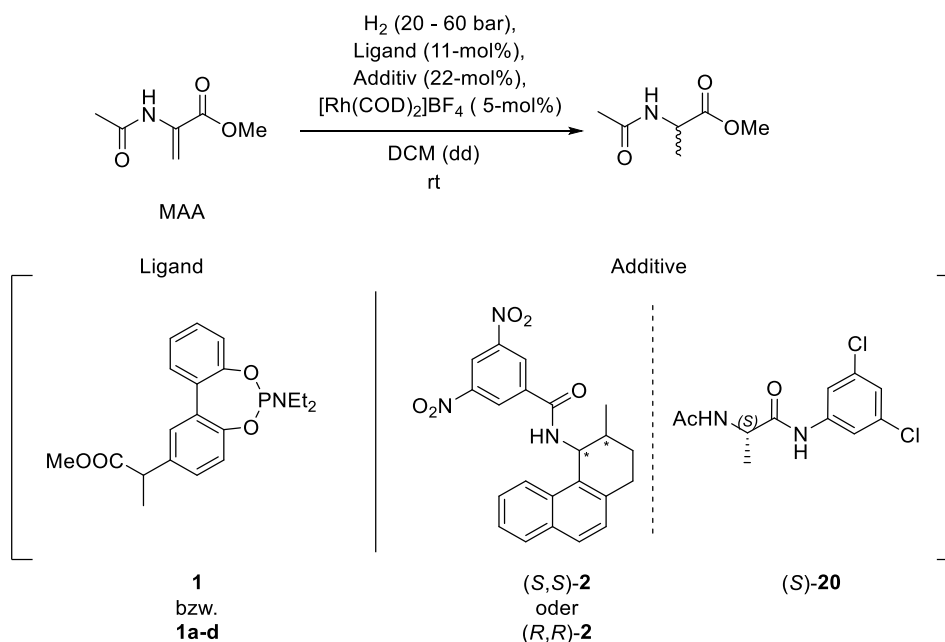
Abbildung 19: Trennung der Stereoisomere von (S)-19 mittels analytische HPLC: Chiralpak IC (5 μ m, 4.6 x 250 mm), *n*-Hexan:*i*-PrOH 99:01 (v/v), 1.0 mL/min, λ = 254 nm: t = 10.7 min und 11.0 min; a) Cl_2PNEt_2 , DIPEA, DCM (dd).

2.3.3 Enantioselektive Rh-katalysierte Hydrierungen von MAA

Für die die Rh-katalysierte, enantioselektive Hydrierung von 2-Acetamidoacrylsäuremethylester (MAA) wurde sowohl der racemische Ligand **1** als auch die einzelnen Isomere **1a-d** verwendet. Als Selektor wurden sowohl (S,S)-Whelk-O1 ((S,S)-**2**), (R,R)-Whelk-O1 ((R,R)-**2**) oder (S)-2-Acetamido-N-(3,5-dichlorophenyl)propanamid ((S)-**20**), ein Derivat des Selektors der Chiralpak IC Säule, verwendet. **20** wurde zusätzlich als Selektor gewählt, da der Phosphoramiditligand **1** mit der Chiralpak IC Säule stark wechselwirkte (Abbildung 13). Eine Übersicht über die durchgeführten Katalyseexperimente ist in Schema 4 abgebildet.

Für die Hydrierungen mit den einzelnen Isomeren **1a-d** wurden diese mittels semi-präparativer HPLC getrennt (Chiralpak IC (5 μ m, 20 x 250 mm), *n*-Hexan:*i*-PrOH 99:01 (v/v), 18.6 mL/min, λ = 280 nm). Anschließend wurde das Lösungsmittel direkt entfernt und die getrennten Liganden **1a-d** bis zur Verwendung unter Schutzgas gelagert. Die Synthese des Rh-Katalysators erfolgte *in situ*. $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (5-mol%) und 11-mol% des jeweiligen Liganden wurden in trockenem, entgastem (dd) Dichlormethan vorgelegt und für 30 min gerührt. Für die Hydrierungen unter Zugabe eines Selektors wurden diese zur Katalysatormischung hinzugegeben (22-mol%) und für weitere 30 min gerührt. Eine Deracemisierung über mehrere Stunden bei tiefer Temperatur wie in Kapitel 2.1.3 beschrieben ist, aufgrund der geringeren Interkonversionsbarriere von Phosphoramiditen im Vergleich zu den BIPHEPO-Liganden, nicht

notwendig. Anschließend wurde MAA hinzugegeben, das Reaktionsgemisch in ein NMR-Rohr überführt und im Reaktor bei 60 bzw. 20 bar Wasserstoff hydriert.



Schema 4: Übersicht über die Rh-katalysierte Hydrierung von MAA mit **1** bzw. **1a-d** mit und ohne Zugabe der Selektoren (S,S)-2, (R,R)-2 oder (S)-2-Acetamido-N-(3,5-dichlorophenyl)propanamid (**20**).

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Hydrierungen gezeigt. In Eintrag 1 - 5 sind die Ergebnisse der Katalyse ohne Zugabe eines chiralen Additivs zu sehen. Zunächst wurde der Mix aller vier Isomere (**1**) verwendet (Eintrag 1). Die Reaktion lieferte keinen Enantiomerenüberschuss, woraus sich schließen lässt, dass der Selektor im Rückgrat an sich keinerlei Einfluss auf die Ligandausrichtung im Übergangszustand hat, in welcher die Selektivität der Katalyse bestimmt wird. Dies ist unter der Annahme zu erwarten, dass die axiale Chiralität des Liganden den Chiralitätstransfer auf das Produkt dominiert und es zu keiner Ausrichtung zugunsten eines Rotamers kommt. Die Messung liefert darüber hinaus noch die Erkenntnis, dass es zu keiner Bildung von *matched* und *mismatched* Paaren kommt, was durch die Struktur des Liganden möglich wäre, da Phosphoramidite monodentate Liganden sind und an Rhodium jeweils zwei Liganden koordinieren. In den Einträgen 2 - 4 sind die Ergebnisse der Katalysen der getrennten Isomere (**1a-d**) ohne Additiv zu sehen. Bei diesen Hydrierungen sollte untersucht werden, ob der stereogene Phosphor, bzw. die chirale Ibuprofeineinheit der Liganden einen Einfluss auf die Enantioselektivität der Katalyse hat. Da die Produkte racemisch erhalten wurden, wird die Annahme bestätigt, dass der chirale Phosphor bei den hier vorliegenden Liganden eine untergeordnete Rolle bei der Übertragung der Chiralität spielt.

2 Synthese eines stereodynamischen Liganden

Tabelle 1: Ergebnisse der Hydrierungen von MAA mit **1** und den getrennten Isomeren **1a-d** mit und ohne Zusatz von Additiven.

Eintrag	Ligand	Additiv	H ₂ [bar]	Umsatz [%]	ee [%] (S)
1	1	-	60	100	0
2	(S)- 1a	-	20	100	0
3	(S)- 1b	-	20	100	0
4	(R)- 1c	-	20	100	0
5	(R)- 1d	-	20	100	0
6	(R)- 1c	(R,R)- 2	20	100	8
7	(R)- 1c	(S,S)- 2	20	100	8
8 ^[a]	(R)- 1c	(S,S)- 2	20	65	13
9	(R)- 1c	(S)- 20	20	100	8
10	(R)- 1d	(R,R)- 2	20	100	7
11	(R)- 1d	(S,S)- 2	20	52	3

[a] Reaktionstemperatur -20 °C

Für die Selektor-Selektand-Wechselwirkungsstudien wurden zunächst die (R)-konfigurierten Liganden (R)-**1c** und (R)-**1d** mit dem (R,R)-Whelk-O1 Selektor ((R,R)-**2**) untersucht, da hier die zu erwartende Wechselwirkung, in Anlehnung an die Elutionsreihenfolge der entsprechenden Pirkle HPLC Phasen, am Größten ist. Dabei konnte für (R)-**1c** ein ee von 8% (Eintrag 6) und für (R)-**1d** ein ee von 7% (Eintrag 10) zugunsten des (S)-konfigurierten Produktes erhalten werden. Zum Vergleich wurde im Anschluss der (S,S)-Whelk-O1 Selektor ((S,S)-**2**) als Additiv eingesetzt (Eintrag 7 und 11). Interessanterweise sind die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse mit denen unter Verwendung von (R,R)-**2** vergleichbar, auch wenn bei der Kombination mit (R)-**1d** der ee auf 3% fällt (Eintrag 11). Unter der Annahme, dass der Enantioselektivität der Katalysen die transiente, nicht-kovalente Adduktbildung von Selektor und Selektand zugrunde liegt, wurde untersucht, ob eine Absenkung der Temperatur zu einer gesteigerten Enantioselektivität durch ausgeprägtere Wechselwirkung der Interaktionspartner führen würde. Im Vergleich von Eintrag 7 (rt) konnte die Selektivität bei einer Hydrierung bei -20 °C (Eintrag 8) auf 13% ee erhöht werden. Abschließend wurde noch eine Hydrierung mit (S)-**20** durchgeführt. Auch hier konnte ein ee von 8% zugunsten des (S)-Enantiomers erhalten werden (Eintrag 9).

Die Zugabe der unterschiedlichen Selektoren (S,S)-**2**, (R,R)-**2** und (S)-**20** zu den Liganden (R)-**1c** und (R)-**1d** hat einen Einfluss auf die Enantioselektivität der Reaktion. Ein Grund für die moderate Selektivität der Reaktion könnte in der abgemilderten Ausbildung von Selektor-Selektand-Wechselwirkungen liegen (vgl. Abbildung 7b). Zum einen wurden die Phosphoramiditliganden (R)-**1c** und (R)-**1d** nicht als Carbonsäuren, sondern als Carbonsäureester, aufgrund der erleichterten Trennbarkeit mittels HPLC, eingesetzt. Es ist möglich, dass Wasserstoffbrückenbindung als entscheidende Selektor-Selektand-

Interaktion weniger stark ausgeprägt ist. Zum anderen ist der Ibuprofenselektand in das Biphenylgerüst der Phosphoramiditliganden (*R*)-**1c** und (*R*)-**1d** implementiert. Bei der Rh-katalysierten Hydrierung koordinieren zwei Phosphoramiditliganden an das Metallzentrum. Dies könnte dazu führen, dass durch sterische Hinderung sowohl die Wasserstoffbrückenbindung als auch die π - π -Wechselwirkungen weniger stark ausgeprägt sind, als beispielsweise für Naproxen und den Whelk-O1 Selektor.

Pirkle und Welch untersuchten mittels molekularer Modellierung die Wechselwirkungen der diastereomeren Adsorbate von (*S*)- und (*R*)-Naproxen mit dem Vorgänger der (*S,S*)-Whelk-O1 Phase, der über eine längere Alkylkette an Siliciumdioxid gebunden ist.^[53-54] Die Modellierung zeigt, dass auch zwischen (*R*)-Naproxen und der (*S,S*)-Whelk-O1 Phase Wasserstoffbrückenbindungen und *face-to-edge* π - π -Wechselwirkungen möglich sind. Zudem spielt die Anbindung an Siliciumdioxid eine entscheidende Rolle, da durch eine kürzere Alkylkette die Trennung von Naproxen verbessert werden konnte. Dies könnte eine Erklärung für die vergleichbaren Enantiomerenüberschüsse bei der Katalyse von (*R*)-**1c** und (*R*)-**1d** mit den Selektoren (*S,S*)-**2** und (*R,R*)-**2** sein. Zudem liegen Rh-Phosphoramiditkomplexe der Form RhL_2 in einem komplizierten Gleichgewicht zahlreicher Spezies vor,^[29] deren Gleichgewicht durch die beiden Enantiomere des Whelk-O1-Selektors auf komplexe Art beeinflusst werden kann.

2.4 Zusammenfassung

Für die selektorinduzierte Ausrichtung eines stereodynamischen Liganden wurde der Phosphoramiditligand **1** und die Whelk-O1 Selektoren ((*S,S*)-**2** und (*R,R*)-**2**) synthetisiert. Die Selektoren (*S,S*)-**2** und (*R,R*)-**2** basieren auf den kommerziell-erhältlichen, chiralen Whelk-O1 Stationärphasen für die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, die für die Enantiomere von Naproxen und anderen α -Arylpropionsäuren eine hohe Trennleistung aufweisen. Mittels HPLC konnte **1** in vier Isomere, in einem Verhältnis von 1:1:1:1, aufgetrennt werden. Da das Biphenol-Grundgerüst nur an einem Ring den Selektanden in 5-Position aufweist, ist der Ligand C_1 -symmetrisch, was dazu führt, dass ein stereogenes Zentrum am Phosphoratom entsteht. Der Phosphoramiditligand **1** besteht somit aus insgesamt acht Stereoisomeren. (*S,S_P*), (*R,R_P*), (*S,R_P*) und (*R,S_P*), wobei jedes durch zwei bei Raumtemperatur interkonvertierende Rotamere repräsentiert wird. Für die beiden zuletzt eluierenden Isomere **1c** und **1d** konnte anschließend die (*R*)-konfigurierte Ibuprofeneinheit bestimmt werden, wodurch den beiden zuerst eluierenden Isomere **1a** und **1b** die (*S*)-konfigurierte Ibuprofeneinheit zugeordnet werden konnte. Abschließend wurde **1** und die mittels semi-präparativer HPLC getrennten Isomere **1a-d** ohne Zugabe eines Additivs und (*R*)-**1c** und (*R*)-**1d** unter Zugabe von (*R,R*)-**2**, (*S,S*)-**2** und (*S*)-**20** in der enantioselektiven Rh-katalysierten Hydrierung von MAA eingesetzt. Bei den Hydrierungen ohne Zugabe eines Selektors wurde das Produkt racemisch erhalten, was darauf hinweist, dass sowohl der stereogene Phosphor als auch der freie Selektor an sich keinen Einfluss auf den enantioselektiven Übergangszustand der Katalyse hat. Bei den Hydrierungen mit dem Liganden (*R*)-**1c** verlief die Katalyse sowohl unter Zugabe des Selektors (*R,R*)-**2** als auch des Selektors (*S,S*)-**2** mit einem Enantiomerenüberschuss von 8% *ee* zugunsten des (*S*)-konfigurierten Produkts. Bei -20 °C konnte für (*R*)-**1c** und (*S,S*)-**2** ein *ee* von 13% erhalten werden. Dies deutet auf eine leichte Anreicherung eines Rotamers und eine Chiralitätsübertragung in der Katalyse durch die Selektor-Selektand Wechselwirkung des Liganden mit (*R,R*)-**2** und (*S,S*)-**2** hin. Für (*R*)-**1d** konnte ein *ee* von 7% für die Hydrierung unter Zugabe des Selektors (*R,R*)-**2** und ein *ee* von 3% unter Zugabe des Selektors (*S,S*)-**2** erhalten werden.

3 Synthese Dihydroazepin-verbrückter Biphenyle

3.1 Kenntnisstand

3.1.1 Verbrückte Biphenyle

Im vorherigen Kapitel wurden bereits die Begriffe *tropos* und *atropos* für axial chirale Biaryle eingeführt und Bedingungen für deren Klassifizierung genannt. In verbrückten Biarylsystemen in denen zwei *ortho* Substituenten miteinander verbrückt sind, ist der Einfluss auf die Rotationsbarriere stark von der Ringgröße der Verbrückung abhängig.^[55]

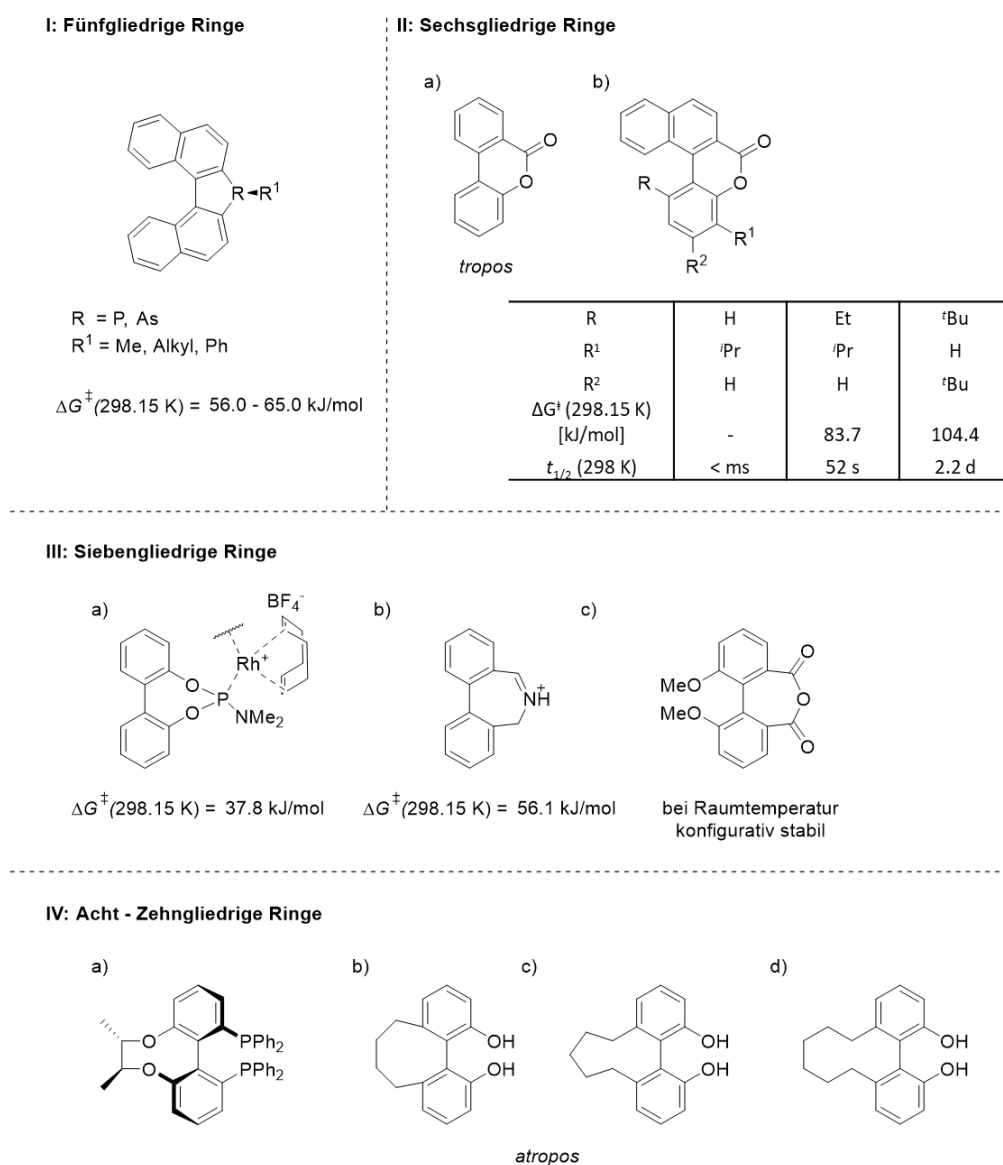


Abbildung 20: Ausgewählte Beispiele für einfach verbrückte Biaryle: I: Fünfringe; II: Sechsringe; III: Siebenringe; IV: Acht - Zehnringe.

Bei fünfgliedrig-verbrückten Biarylen ist die Rotation meist ungehindert und die Rotamere können bei Raumtemperatur nicht voneinander getrennt werden.^[55] Temperaturabhängige ¹H-NMR-Messungen von

Phosphor- und Arsen-verbrückten Binaphthylsystemen ergaben Aktivierungsenergien $\Delta G^\ddagger$ (298.15 K) von 56.0 - 65.0 kJ/mol (Abbildung 20I).^[56-57] Für sechsgliedrige Ringe ist die freie Rotation stark von dem Substitutionsmuster der Biaryle abhängig. Bringmann *et al.* haben zahlreiche Beispiele für Lacton-verbrückte Biaryle untersucht.^[55, 58-60] Das Lacton-verbrückte Biaryl in IIa interkonvertiert schnell. Bei substituierten Biarylen steigt die Rotationsbarriere $\Delta G^\ddagger$ (298.15 K) mit der Größe des maßgebenden Substituenten R von 83.7 kJ/mol (R = Et) auf 104.4 kJ/mol (R = *t*Bu) (Abbildung 20IIb). Die Rotationsbarriere von siebengliedrigen Ringen ist vergleichbar mit derjenigen ihrer unverbrückten Analoga.^[55] 2,2'-verbrückte Phosphoramidite sind bei Raumtemperatur konfiguratив labil (Abbildung 20IIIa).^[29] Das gleiche gilt für Azepin-verbrückte Biphenyle, deren Salze eine Interkonversionsbarriere von ca. 56.1 kJ/mol aufweisen (Abbildung 20IIIb).^[61] Dagegen ist das Säureanhydrid-verbrückte Biaryl in Abbildung 20IIIc aufgrund der *ortho* Substituenten in 2,2'-Position bei Raumtemperatur stabil. Jedoch konnte gezeigt werden, dass durch die Verbrückung die Racemisierung schneller verläuft als bei der entsprechenden offenkettigen Dicarbonsäure.^[62] Höhergliedrige Ringe sind meistens konfiguratив stabil und liegen *atrop* vor. In Abbildung 20 IV sind Beispiele von Biarylen gezeigt, die durch acht- bis zehngliedrige Ringe verbrückt sind. Das Phosphin in Abbildung 20IVa wurde von Chan *et al.* *atrop*-selektiv synthetisiert und in asymmetrischen Hydrierungen eingesetzt.^[63] Fu *et al.* untersuchten die verbrückten Binole in Abbildung 20IVb-d hinsichtlich des Einflusses ihrer unterschiedlichen Diederwinkel auf die Reaktivität in enantioselektiven Additionsreaktionen von Diethylzink an Aldehyde. Darüber hinaus wurden die analogen Phosphoramiditliganden bei der enantioselektiven Addition von metallorganischen Reagenzien an Enone untersucht. Bei beiden Reaktionen wurde mit dem neungliedrigen Ring mit einem Diederwinkel von 82.9° die höchste Enantioselektivität erreicht. Der Wert des Diederwinkels liegt zwischen dem des acht- (61.4°) und des zehngliedrigen Ringes (100.8°). Die enantiomerenreine Darstellung der Liganden erfolgte durch Kupplung entsprechender racemischer Vorläufer mit einem chiralen Derivatisierungsreagenz und anschließender Aufreinigung durch Säulenchromatographie.^[64]

3.1.2 Azepin- und Dihydroazepin-verbrückte Biaryle

Chirale Azepin- und Dihydroazepinbiaryle werden als Liganden und Organokatalysatoren für diverse enantioselektive Reaktionen verwendet. Zweizählige Diamine und Aminophosphine mit einem Binaphthyl-Rückgrat wurden in der enantioselektiven Addition von Alkylolithium an Aldehyde zur Synthese chiraler Alkohole (Abbildung 21a),^[65] der enantioselektiven Dihydroxylierung von Olefinen in Gegenwart von Osmiumtetroxid (Abbildung 21a)^[66] und der enantioselektiven Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung (Abbildung 21b)^[67] eingesetzt. Zweizählige Aminoalkohole wurden in der enantioselektiven Addition von Diethylzink an aromatische Aldehyde mit hohen Enantioselektivitäten verwendet (Abbildung 21c).^[68-69] Das in Abbildung 21d gezeigte Dihydroazepin-verbrückte Biaryl wurde erfolgreich in der Kreuzaldol-Reaktion^[70] sowie in der Mannich-Reaktion^[71] eingesetzt. Maruoka *et al.* verwendeten Dihydroazepin-verbrückte Katalysatoren für die regio- und stereoselektive Konjugataddition von Aldehyden an β -Tosyl-Enone mit hoher syn-Selektivität und Enantiomerenüberschüssen von bis zu

94% (Abbildung 21e).^[72] Durch Änderung des Naphthalin- in ein Biaryl-basiertes Rückgrat und die Einführung von Substituenten die als Wasserstoffbrückenbindungsdonoren fungieren können, konnte die enantioselektive und diastereodivergente Konjugataddition von Aldehyden an elektronenarme Olefine mit hohem Enantiomerenüberschuss und moderater anti-Regioselektivität realisiert werden (Abbildung 21f).^[73] Eine weitere Anwendung Azepin-verbrückter Biaryle und deren Salze ist die asymmetrische Epoxidierung von Olefinen (Abbildung 21g und 21h).^[74-76]

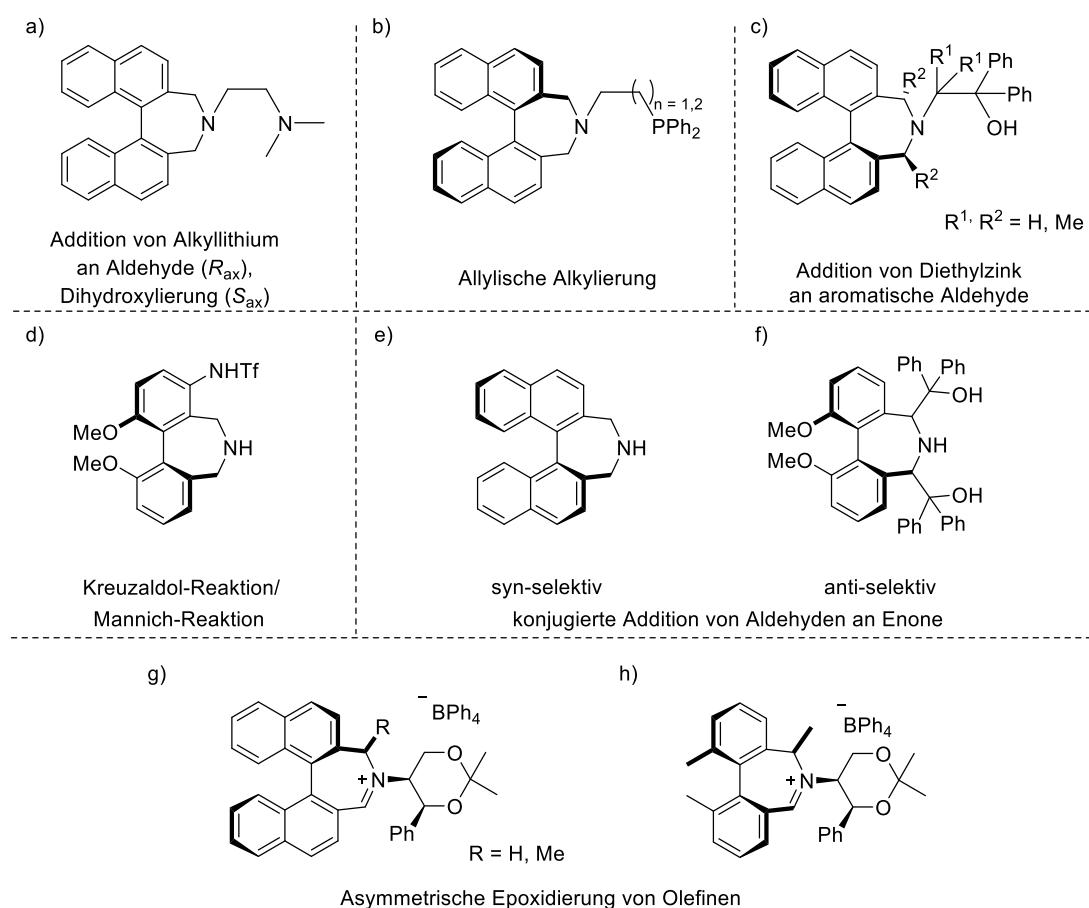


Abbildung 21: Ausgewählte Beispiele für Azepin- und Dihydroazepin-verbrückte Verbindungen und deren Einsatz in enantioselektiven Reaktionen.

Während die in Abbildung 21 gezeigten verbrückten Liganden und Organokatalysatoren durch das implementierte Naphthalin-Rückgrat oder durch eine zusätzliche *di-ortho*-Substitution *atrop* vorliegen, sind Verbindungen ohne Substituenten in 6,6'-Position stereodynamisch flexibel.^[61] Durch Einführung von Substituenten in den Dihydroazepinring kann jedoch ein Isomer *atrop*-selektiv angereichert werden. Dies wurde zuerst von Kündig *et al.* erkannt, die dem Amin in Abbildung 22a eine vorherrschende (S_{ax})-Konfiguration zuordnen konnten.^[77] Kürzlich berichteten Zhang *et al.* über eine Ir-katalysierte, intramolekulare, asymmetrische reduktive Aminierung, mit der es gelang, verschiedene Dihydroazepinverbindungen mit bis zu 97% *ee* zu synthetisieren (Abbildung 22b).^[78]

3 Synthese Dihydroazepin-verbrückter Biphenyle

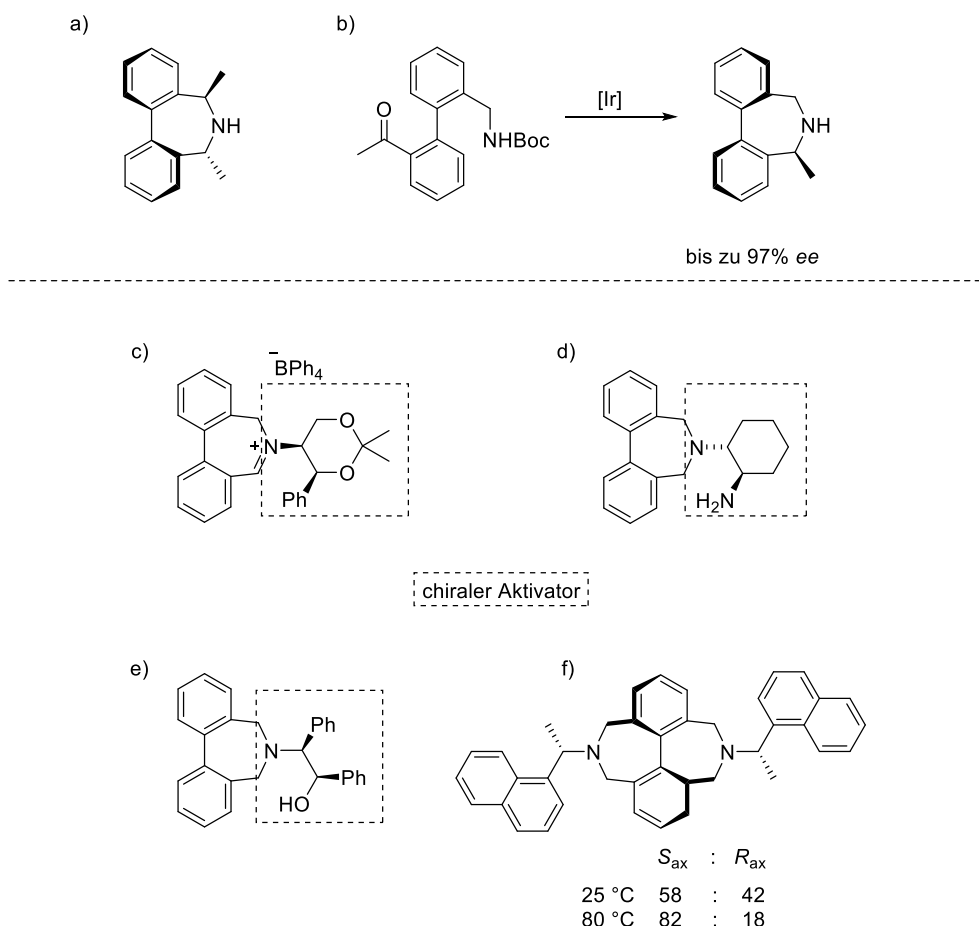


Abbildung 22: a) Kündigs Amin;^[77] b) Beispiel für eine *atrop*-selektive Synthese Dihydroazepin-verbrückter Verbindungen, wobei die Ausrichtung über den Substituenten im Dihydroazepinring erfolgt;^[78] c), d) und e) Beispiele für Biarylazepine und Biaryldihydroazepine, die durch einen chiralen Aktivator ausgerichtet sind;^[76, 79-80] f) Beispiel für doppelt-verbrückte Biaryldihydroazepine, die bei Raumtemperatur konfiguratativ stabil und bei 80 °C flexibel sind.^[61]

Neben der Einführung von Substituenten ist die Verwendung von chiralen Aktivatoren eine weitere Möglichkeit eine Auslenkung des Isomerengleichgewichts durch zentral-zu-axiale Chiralitätsübertragung zu induzieren (Abbildung 22c^[76, 79] und 22d^[80]). Scafato *et al.* untersuchten den in Abbildung 22e gezeigten Liganden für den enantioselektiven Aryltransfer an aromatische Aldehyde mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 96%. Mittels elektronischer Zirkulardichroismus Spektroskopie (ECD-Spektroskopie) wurde der Chiralitätstransfer des chiralen Aminoalkohols auf das flexible Biaryl zugunsten der (R_{ax})-Konfiguration ermittelt.^[81] Die erreichten Enantiomerenüberschüsse mit dem in Abbildung 22e gezeigten *tropos* System sind somit vergleichbar mit einem *atropos* (R_{ax})-Binaphthyl-basierten Analogon, entwickelt von Chan und Mitarbeitern mit *ees* von bis zu 99% in der asymmetrischen Arylierung von aromatischen Aldehyden.^[82] Lacour *et al.* untersuchten doppelt-verbrückte Biaryle, bei denen die Biarylachse bei Raumtemperatur *atrop* vorliegt, jedoch bei erhöhter Temperatur stereodynamisch flexibel wird. Für das in Abbildung 22f gezeigte Beispiel ist die Achse bei Raumtemperatur durch kinetische Kontrolle zugunsten der (S_{ax})-Konfiguration ausgerichtet ((S_{ax}):(R_{ax}) 58:42). Bei 80 °C (20 h, Benzol) verschiebt sich das Gleichgewicht weiter in Richtung (S_{ax})-Konfiguration ((S_{ax}):(R_{ax}) 82:18).^[61]

Rosini und Superchi *et al.* entwickelten eine Methode auf Basis verbrückter Biarylverbindungen, die es erlaubt, die Absolutkonfiguration chiraler Verbindungen wie chiraler 1,2- und 1,3-Diole (Abbildung 23a),^[83] chiraler primärer Amine^[84] und chiraler Carbonsäuren (Abbildung 23b)^[85] anhand von einfachen chiroptischen Daten zu bestimmen. Grundvoraussetzung für diese Art der Bestimmung der Absolutkonfiguration ist die Kopplung der chiralen Verbindungen an chiroptisch-aktive Chromophore. Durch zentral-zu-axiale Chiralitätsübertragung der kovalent-gebundenen chiralen Verbindungen auf die flexiblen chiroptisch-aktiven Biaryle wird eine bevorzugte Ausrichtung der Biarylachse induziert. CD-spektroskopische Messungen können dann verwendet werden, um die Chiralität der Achse in den Chromophoren zu bestimmen und die absolute Konfiguration der chiralen Verbindung kann dann durch indirekten Nachweis abgeleitet werden. Rosini und Superchi gelang es dabei einen allgemeinen Mechanismus für den Einfluss der chiralen Verbindungen, in Abhängigkeit von deren Sterik, auf die bevorzugte axiale Ausrichtung der flexiblen Biphenyle zu identifizieren.^[85]

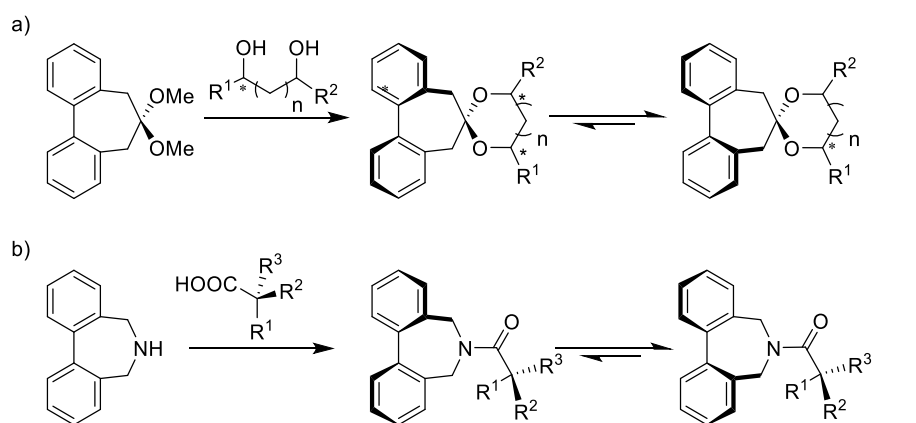
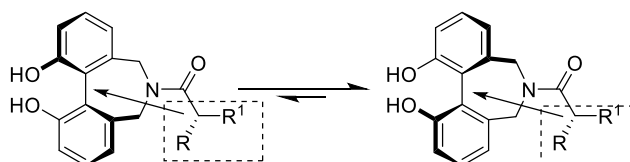


Abbildung 23: Bestimmung der Absolutkonfiguration a) chiraler 1,2- und 1,3-Diole^[83] und b) chiraler Carbonsäuren^[85] durch Kopplung an 2,2'-verbrückte Biaryle als Chromophore. Durch eine zentral-zu-axiale Chiralitätsübertragung wird eine bevorzugte Ausrichtung der Biarylachse induziert, die CD-spektroskopisch untersucht werden kann.

3.2 Zielsetzung

Von L-Valin und L-Prolin abgeleitete Selektoren für stereodynamische Biphenyle wurden von Trapp und Mitarbeitern in enantioselektiven Katalysen eingesetzt^[8, 10, 18, 30] und wurden ursprünglich als Selektoren in chiralen Stationärphasen für die Hochleistungs-GC-Säule CHIRASIL-Val^[27] zur Trennung derivatisierter Aminosäuren, und einer von Pirkle *et al.* für Flüssigchromatographie entwickelten Prolin-basierten Stationärphase zur Trennung von *N*-(3,5-Dinitrobenzoyl)- α -aminosäureestern eingesetzt.^[28]

In diesem Kapitel sollen Dihydroazepin-verbrückte Biphenyle, *N*-acyliert mit Aminosäure-basierten Selektoreinheiten, synthetisiert und charakterisiert werden. Als chirale Selektoreinheiten sollen Pivaloyl-L-valin und L-Prolin verwendet werden. Als Vergleich zu den chiralen Selektoren soll Pivaloylglycin in das Rückgrat implementiert werden (Abbildung 24). Die Selektoren sind zur Bildung intermolekularer Wasserstoffbrückenbindungen befähigt und sollen als chirale Aktivatoren durch Chiralitätstranfer auf die Achse das Gleichgewicht der Rotamerzusammensetzung auslenken können.



Chiralitätstranfer der Aminosäure-basierten Selektoren auf die Achse zur Auslenkung des Gleichgewichts

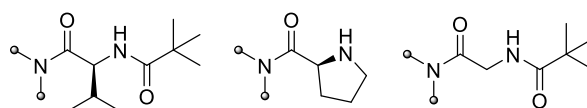


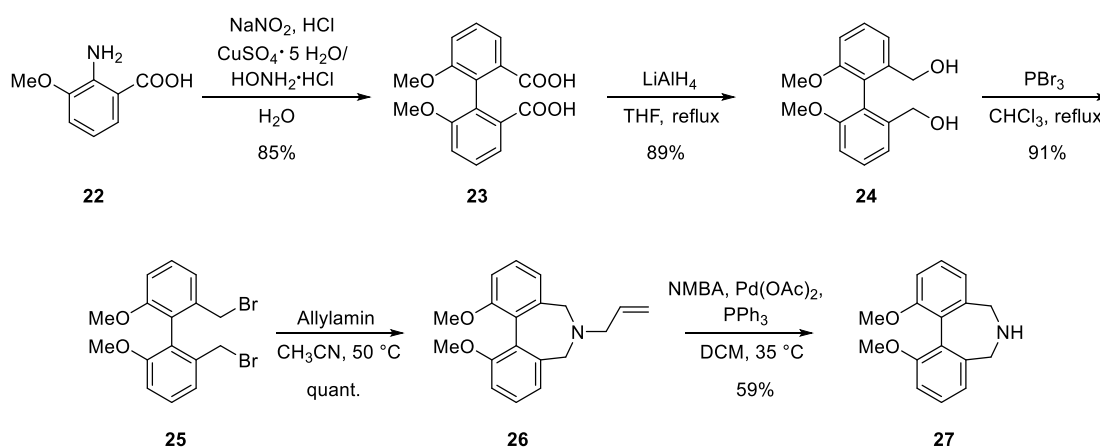
Abbildung 24: Zielverbindungen für die Synthese der Azepin-verbrückten Biphenole, *N*-acyliert mit Pivaloyl-L-valin, L-Prolin und Pivaloylglycin,.

Nach erfolgreicher Synthese sollen die Verbindungen auf ihr stereodynamisches Verhalten untersucht werden. Der Fokus liegt dabei auf der Bestimmung der Interkonversionssbarriere der einfach verbrückten Liganden und auf der Leistungsfähigkeit des Chiralitätstransfers auf die Achse in *tetra-ortho*-substituierten, monoverbrückten Biphenylen. Abschließend sollen die Liganden auf ihre Einsatzmöglichkeiten in enantioselektiven Rh-katalysierten Hydrierungen getestet werden.

3.3 Ergebnisse und Diskussion

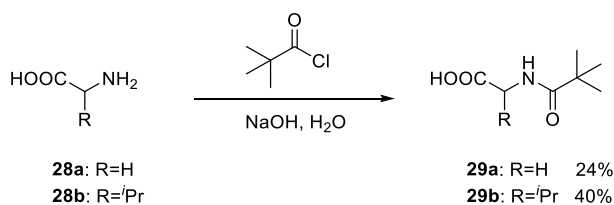
3.3.1 Synthese der Dihydroazepin-verbrückten Biphenylamide

Das Dihydroazepin-verbrückte Biphenyl wurde ausgehend von 2-Amino-3-methoxybenzoesäure (**22**) synthetisiert. Dazu wurde zunächst 6,6'-Dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2,2'-dicarboxylsäure (**23**) in einer Sandmeyer-ähnlichen Reaktion mit NaNO_2 und einem Cu(I) -Katalysator in 85% aufgebaut.^[86] Anschließend erfolgte die Reduktion der Dicarbonsäure **23** mit LiAlH_4 zu dem Diol **24** mit einer Ausbeute von 89%. Die anschließenden Reaktionsschritte erfolgten in Anlehnung an Superchi *et al.*^[87] Nach Bromierung mit PBr_3 (91%) konnte das Dibromid **25** mit Allylamin quantitativ zu dem Allyldihydroazepin **26** cyclisiert werden. Die Entschützung mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (NMBA), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und PPh_3 lieferte das Dihydroazepin-verbrückte Biphenyl **27** in einer Ausbeute von 59% (Schema 5).^[88]



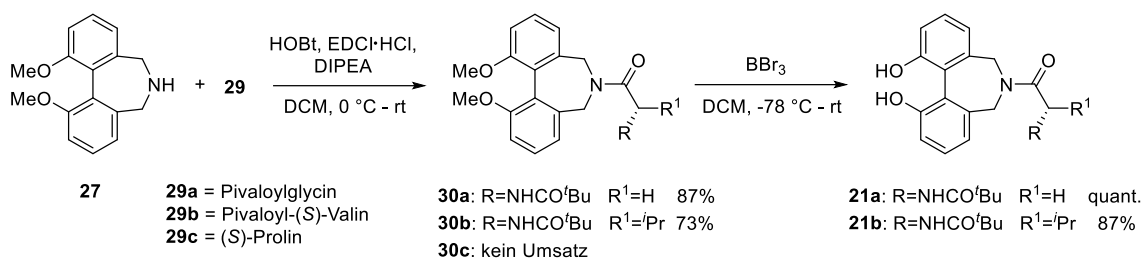
Schema 5: Syntheseroute des Dihydroazepin-verbrückten Biphenyls **27**.

Die Selektoren Pivaloylglycin (**29a**) und Pivaloyl-(S)-Valin (**29b**) wurden ausgehend von den entsprechenden Aminosäuren mit Pivaloylchlorid und einer 2M Natriumhydroxidlösung synthetisiert. Die Enantiomerenreinheit von Pivaloyl-(S)-Valin (**29b**) wurde anschließend mittels analytischer HPLC (Chiralpak IC, 1 mL/min, *n*-Hexan:*i*-PrOH, 85:15 (v/v), $t_1 = 5.68$ min) und Vergleichsproben auf $\geq 99\%$ ermittelt (Schema 6).



Schema 6: Synthese der Selektoren Pivaloylglycin (**29a**) und Pivaloyl-(S)-Valin (**29b**).

Die Synthese der Selektor-modifizierten Biphenyle **21a** und **21b** erfolgte mit den Standardreagenzien HOBt, EDCI·HCl und DIPEA und anschließender Entschützung mit BBr_3 (Schema 7).



Schema 7: Synthese der Selektor-modifizierten Biphenyle **21a** und **21b**.

Die Kupplung von **27** mit Pivaloylglycin lieferte **30a** in 87% Ausbeute. Die anschließende Entschützung verlief quantitativ. Das Dihydroazepin-verbrückte Biphenyl **21a** wurde racemisch erhalten, was mittels analytischer HPLC bestätigt wurde (Chiralpak IA, 1 mL/min, *n*-Hexan:*i*-PrOH, 85:15 (v:v), $t_1 = 9.6$ min, $t_2 = 13.6$ min).

Bei der Kupplung von Pivaloyl-(S)-Valin mit **27** racemisierte der Valinselektor, sodass vier Stereoisomere in einer Ausbeute von 73% erhalten wurden (Chiralpak IC, 1 mL/min, *n*-Hexan:*i*-PrOH, 80:20 (v/v), $t_1 = 5.3$ min, $t_2 = 6.6$ min, $t_3 = 12.6$ min, $t_4 = 15.4$ min). Die Verwendung anderer Reagenzien wie COMU in DMF und EDCI·HCl/DMAP in DCM führte ebenfalls zu einer Racemisierung. Nach Entschützung wurde **21b** mit 87% erhalten.

Mit (S)-Prolin konnte das Dihydroazepin-verbrückte Biphenyl **30c** nicht synthetisiert werden, da während der Reaktion eine Polymerisation des Prolins stattgefunden hat. Daher wurde die Synthese nicht weiterverfolgt.

3.3.2 Charakterisierung des Pivaloylvalin-modifizierten Dihydroazepin-verbrückten Biphenyls

Die Zuordnung der Konfigurationen der vier Stereoisomere des Pivaloylvalin-modifizierten Biphenyls **21b** erfolgte in Anlehnung an Arbeiten von Rosini und Superchi *et al.*^[84-85, 87] Diese nutzten flexible Dihydroazepin-verbrückte Biphenyle als Chromophor zur Bestimmung der Absolutkonfiguration von Carbonsäuren mittels Circular dichroismus-Spektroskopie (CD-Spektroskopie). Durch den Chiralitätstransfer der stereogenen Carbonsäuren auf das axial-chirale Biphenyl wird ein Rotamer thermodynamisch bevorzugt. Das Vorzeichen der A-Bande im CD-Spektrum korreliert mit der Chiralität der Achse des Biphenyls. Bei einer negativen A-Bande liegt die Konfiguration (S_{ax}) vor, bei einer positiven A-Bande liegt (R_{ax}) vor (Abbildung 25a). Diese Vorgehensweise erlaubt, anhand der Betrachtung des Vorzeichens der A-Bande des CD-Signals, die Bestimmung der Absolutkonfiguration der Carbonsäure. Dabei wird die bevorzugte Ausrichtung der Achse bei Alkyl-substituierten Dihydroazepinen durch deren Größe und die daraus resultierenden sterischen Wechselwirkungen bestimmt. Dieser Ansatz wurde auf verschiedene Substrate übertragen und bestätigt.^[85] In Abbildung 25b ist die Ausrichtung der Rotamere des Dihydroazepin-verbrückten Biphenyls am Beispiel eines *N*-BOC-(S)-Valin Substituenten zu sehen. Für die (S_{ax})-Konfiguration ist die größte Gruppe (R_L), die Isopropylgruppe, sterisch günstiger orientiert

als für die (R_{ax})-Konfiguration. Daher liegt das Rotameren-Gleichgewicht auf Seiten der (S_{ax})-Konfiguration. Für *N*-BOC-(*R*)-Valin gilt der umgekehrte Fall.

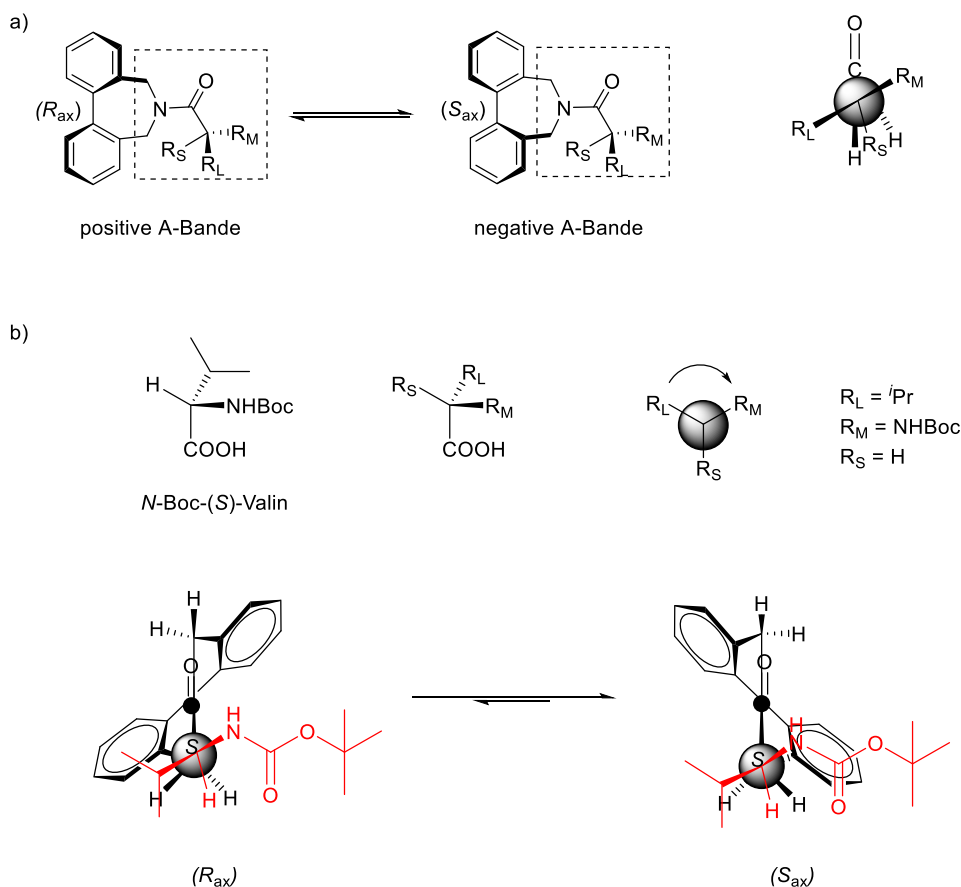


Abbildung 25: a) Veranschaulichung des Rotameren-Gleichgewichts in Alkyl-substituierten Dihydroazepin-verbrückten Biphenylen und das zugehörige Vorzeichen der A-Bande. b) Zusammenhang zwischen der bevorzugten Ausrichtung der Achse und der Konfiguration des chiralen Substituenten (*N*-BOC-(*S*)-Valin), aufgrund von sterischen Wechselwirkungen. Abbildung adaptiert von Rosini *et al.*^[87, 89]

Um die Position der A-Bande des Pivaloylvalin-modifizierten Biphenyls **21b** zu bestimmen, wurde zunächst das UV-Spektrum von **21b** bei der HPLC-Messung untersucht. In Abbildung 26a ist das Chromatogramm von **21b** zu sehen (Chiralpak IC, 1 mL/min, *n*-Hexan:*i*-PrOH, 90:10 (v/v), 280 nm). In Abbildung 26b ist stellvertretend das UV-Spektrum des zuerst eluierenden Stereoisomers gezeigt. Das Absorptionsmaximum der A-Bande kann daraus auf $\lambda_{max} = 290$ nm bestimmt werden. Im Vergleich zu den von Rosini und Superchi *et al.* untersuchten Dihydroazepin-verbrückten Biphenylen (A-Bande bei $\lambda_{max} = 250$ nm) ergibt sich, aufgrund der OH-Substitution in 2 und 2'-Position, eine bathochrom verschobene A-Bande.

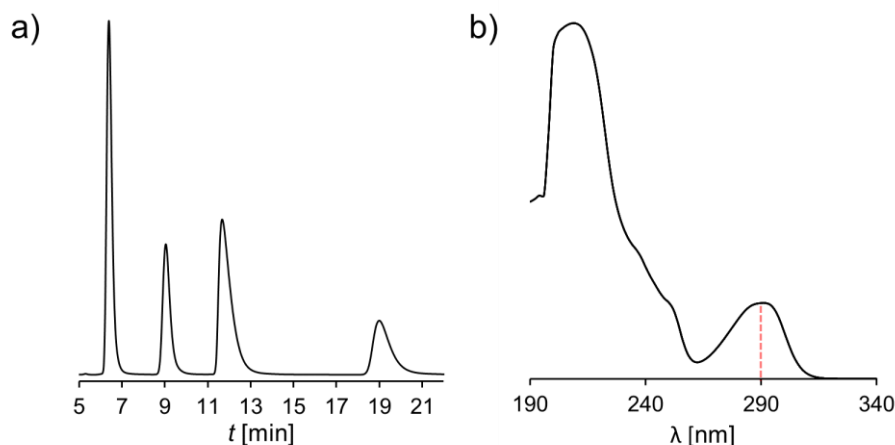


Abbildung 26: a) Analytische HPLC-Messung von **21b** (Chiralpak IC, 1 mL/min, *n*-Hexan:*i*-PrOH, 90:10 (v/v)); b) UV-Spektrum des zuerst eluierenden Stereoisomers, $\lambda_{\text{max}} = 290$ nm.

Durch Kopplung der HPLC (Chiralpak IC, 1 mL/min, *n*-Hexan:*i*-PrOH, 90:10 (v/v)) mit einem CD-Detektor konnte das Vorzeichen des CD-Signals für alle vier Stereoisomere ermittelt und die Konfiguration der Biarylachse bestimmt werden. Dadurch konnte zudem, nach dem zuvor beschriebenen Verfahren, indirekt die Absolutkonfiguration der Aminosäureselektoren der Stereoisomere bestimmt werden (Abbildung 27). Die vier Stereoisomere liegen in einem Verhältnis von 34:17:33:16 vor, wodurch Isomer 1 und 3 sowie Isomer 2 und 4 als Enantiomerenpaare identifiziert werden konnten. Den beiden zuerst eluierenden Isomeren konnte aufgrund des positiven CD-Signals die (R_{ax})-Konfiguration zugeordnet werden, den letzten beiden die (S_{ax})-Konfiguration (negatives Signal). Unter der Annahme, dass die Isopropylgruppe gegenüber dem H-Atom und der Pivaloylgruppe den größten sterischen Einfluss hat, kann dem Pivaloylvalin-Substituenten des zuerst und zuletzt eluierenden Isomers zusätzlich die (*R*)-Konfiguration zugeordnet werden, da für Pivaloyl-(*R*)-Valin die (R_{ax})-Konfiguration bevorzugt wird. Dementsprechend handelt es sich bei dem zweiten und dritten Isomer um den Pivaloyl-(*S*)-Valin-Substituenten, für den die (S_{ax})-Konfiguration bevorzugt wird.

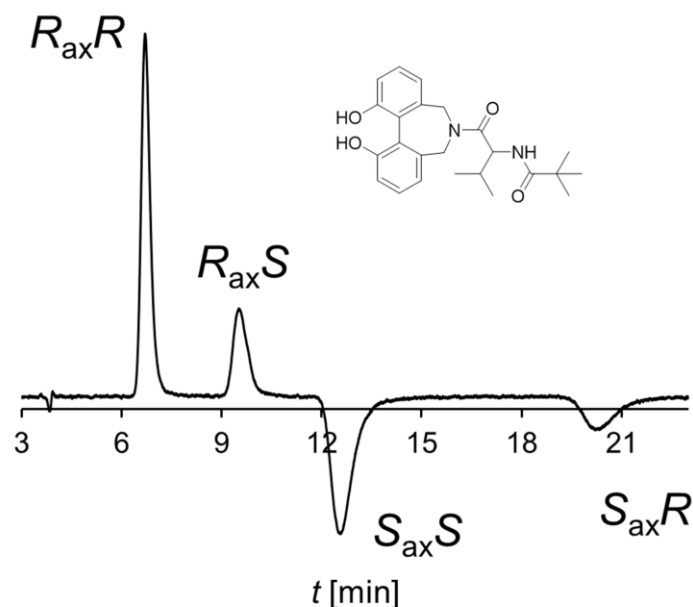


Abbildung 27: HPLC-CD Signal von **21b** bei 290 nm (Chiralpak IC, 1 mL/min, *n*-Hexan:*i*-PrOH, 90:10 (v/v)).

Zur Untersuchung ihrer Stereodynamik wurden die vier Isomere mittels semi-präparativer HPLC getrennt, (Chiralpak IC, 20 mL/min, *n*-Hexan:*i*-PrOH 90:10 (v/v)) und anschließend einzeln für 18 h in *i*-PrOH bei 80 °C temperiert.

Dabei wurde für die Probe des ($R_{ax}R$)-Isomers eine teilweise Inversion der Biphenyl-Achse in das entsprechende ($S_{ax}R$)-Isomer beobachtet (Abbildung 28a). Ein weiteres Isomer konnte nicht beobachtet werden. Das entstandene Diastereomerengemisch lag im Verhältnis ($R_{ax}R$: $S_{ax}R$) von 75:25 vor. Für das ($R_{ax}S$)-Isomer konnte demgegenüber eine Diastereomerisierung in ein Gemisch von ($R_{ax}S$: $S_{ax}S$) im Verhältnis 30:70 beobachtet werden (Abbildung 28b). Die Verhältnisse der Inversion von ($R_{ax}R$: $S_{ax}R$) und ($R_{ax}S$: $S_{ax}S$) sollten theoretisch identisch sein. Die Abweichung deutet darauf hin, dass die letztgenannte Probe nicht vollständig äquilibriert wurde.

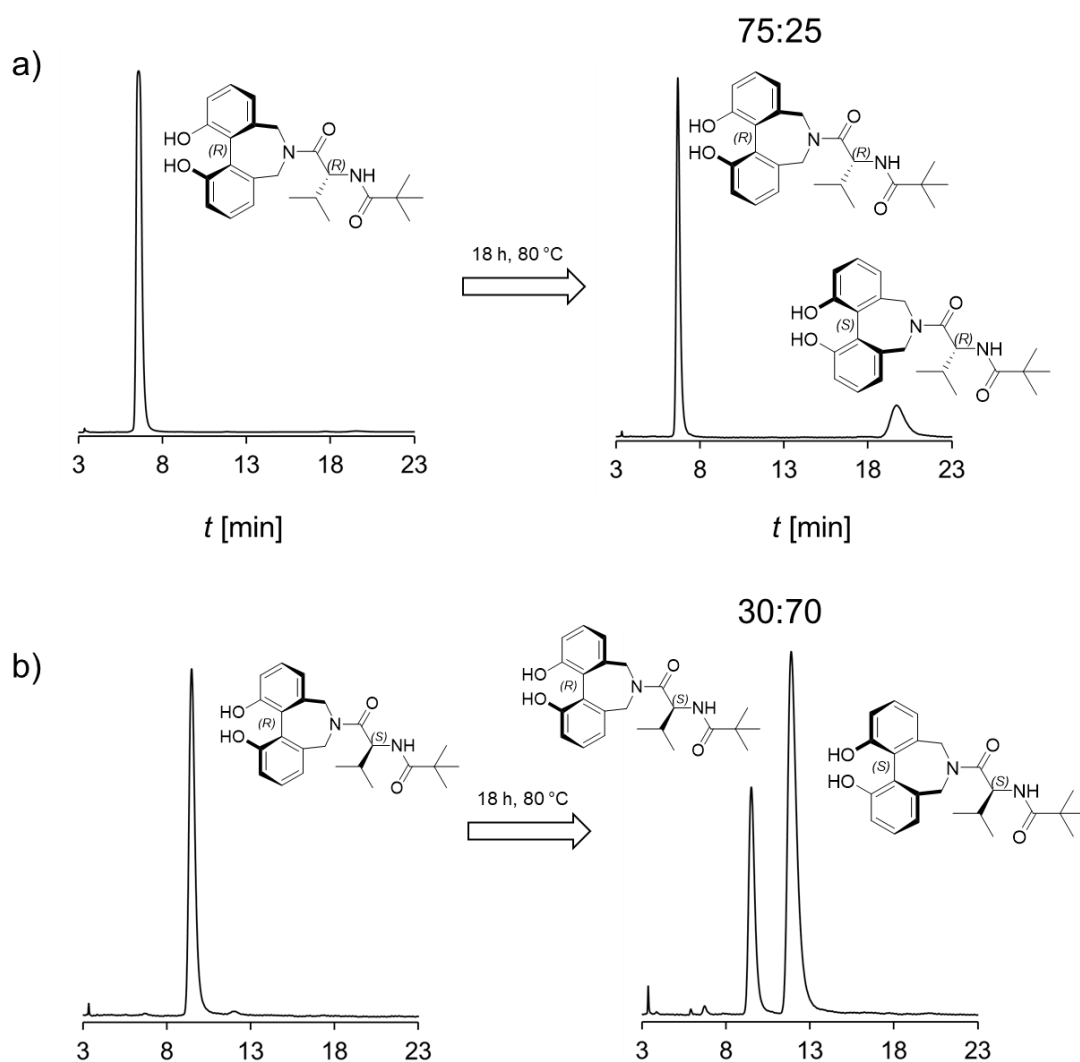


Abbildung 28: Änderung der Zusammensetzung der bei Raumtemperatur getrennten Isomere von a) ($R_{ax}R$)-**21b** und b) ($R_{ax}S$)-**21b** nach 18 h bei 80 °C.

Die Rotation um die Biphenyl-Achse stellt bei Erhitzen den bei weitem wahrscheinlicheren Prozess gegenüber der Isomerisierung des chiralen Selektors dar. Daher kann aus den Ergebnissen der Temperaturexperimente die Zuordnung der Rotamere ($R_{ax}R:S_{ax}R$) (Peak 1:Peak 4) und ($R_{ax}S:S_{ax}S$) (Peak 2:Peak 3) in Abbildung 27 bestätigt werden, da hierbei jeweils ausschließlich Inversion in das Isomer beobachtet wurde, dem die entgegengesetzte axiale Konfiguration zugeordnet wurde. Weiterhin wird deutlich, dass für den (*S*)- bzw. (*R*)-Pivaloylvalinsubstituent jeweils ein Rotamer, durch Chiralitätstransfer auf die Achse, thermodynamisch bevorzugt wird. Durch thermischen Einfluss kann dabei das Diastereomerenverhältnis zwischen dem Enantiomerenpaar ($R_{ax}R:S_{ax}S$) und dem Enantiomerenpaar ($S_{ax}R:R_{ax}S$) auf ca. 3:1 eingestellt werden.

Der Unterschied der freien Enthalpien ΔG° der beiden Rotamere ($R_{ax}R/S_{ax}R$) und ($R_{ax}S/S_{ax}S$) kann anhand Gleichung 3 abgeschätzt werden. Für die Gleichgewichtskonstante K wird das Verhältnis der Peakflächen nach dem thermischen Einfluss eingesetzt (Gleichung 3).

$$\Delta G^\circ = -RT \cdot \ln K \quad \text{mit } K = \frac{A_1(R_{ax})}{A_2(S_{ax})} \quad \text{Gleichung 3}$$

Daraus ergibt sich ein Wert von $\Delta G^\circ(R_{ax}R:S_{ax}R) = -3.23 \text{ kJ/mol}$ zugunsten des (R_{ax})-Isomers. Für das zweite Experiment ist $\Delta G^\circ(R_{ax}S:S_{ax}S) = 2.49 \text{ kJ/mol}$. In diesem Fall ist das (S_{ax})-Isomer thermodynamisch begünstigt.

3.3.3 Charakterisierung des Pivaloylglycin-modifizierten Dihydroazepin-verbrückten Biphenyls

Für die genaue Untersuchung der Racemisierungskinetik der Dihydroazepin-verbrückten Biphenyle wurde das strukturell sehr ähnliche Pivaloylglycin-modifizierte Biphenyl **21a** gewählt, da hier nur zwei Isomere vorliegen und dadurch die Bestimmung der Interkonversionsbarriere erleichtert wird.

3.3.3.1 Mehrdimensionale Stopped-flow-Drei-Säulen-Chromatographie

Für die Messung der Racemisierungskinetik des Glycinazepinliganden wurde eine neue mehrdimensionale *stopped-flow*-Drei-Säulen-Chromatographie Technik entwickelt, die eine Weiterentwicklung der von Trapp *et al.* verwendeten dynamischen Drei-Säulen-Chromatographie wie in Kapitel 2.1.5 beschrieben darstellt.^[20] Diese ermöglicht es die Geschwindigkeitskonstanten k_{enant} und daraus resultierend die Aktivierungsparameter $\Delta H^\ddagger$, $\Delta S^\ddagger$ und die freie Gibbs-Energie $\Delta G^\ddagger$ für die Interkonversion von Substanzen zu ermitteln, die nicht mittels dynamischer HPLC bestimmt werden können, da die Barriere für den Prozess zu hoch liegt, und für Fälle, in denen die Flüchtigkeit der Substanz für dynamische Gaschromatographie zu niedrig ist. Ein weiterer Vorteil der Methode besteht darin, dass der Analyt (hier: Enantiomere) vor der Messung nicht säulenchromatographisch abgetrennt und *off-column* separat bei unterschiedlichen Temperaturen mittels HPLC untersucht werden muss, um die Geschwindigkeitskonstante der Interkonversion bestimmen zu können.

In Abbildung 29 ist der experimentelle Aufbau der drei hintereinander geschalteten Säulen zu sehen. Auf der mittleren, achiralen Säule (Nucleodur) findet die Racemisierung durch Temperaturerhöhung (hier: im Bereich von 45 °C bis 70 °C) statt. Für die Enantiomerentrennung wurden die Säulen Chiralpak IA-3 (Partikelgröße 3.00 µm, Innendurchmesser 4.60 mm, Länge 15.0 cm) und Chiralpak IA (Partikelgröße 5.00 µm, Innendurchmesser 4.60 mm, Länge 25.0 cm) verwendet. Die drei Säulen sind über Kapillaren miteinander verbunden. Im Folgenden wird die Funktionsweise der neuen Technik erläutert.

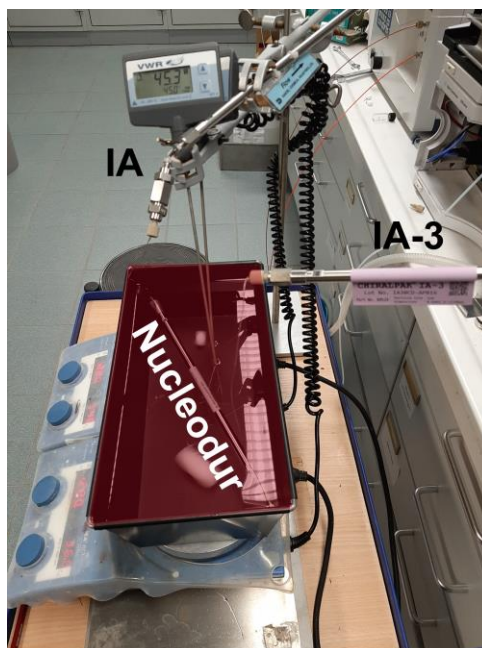


Abbildung 29: Experimenteller Aufbau der mehrdimensionalen *stopped-flow*-Drei-Säulen-Chromatographie Technik zur Untersuchung der Racemisierungskinetik.

Auf der ersten, chiralen Säule (IA-3), die bei Raumtemperatur betrieben wird, werden die Enantiomere in *S* und *R* getrennt (Abbildung 30a) und anschließend auf eine zweite, achirale Säule (Nucleodur) eluiert. Dort wird der Lösungsmittelfluss gestoppt und die Temperatur der Säule durch einen Thermostaten erhöht (hier: Temperaturen im Bereich zwischen 45 °C und 70 °C), wodurch eine Teilracemisierung der getrennten Enantiomere stattfinden kann, deren Geschwindigkeit k_{rac} von der Säulentemperatur T und der Reaktionszeit Δt abhängt. Durch die Interkonversion ändert sich die Enantiomerenzusammensetzung der beiden Peaks. Die neu entstandenen Enantiomere werden als R' und S' bezeichnet (Abbildung 30b). Um die neue Enantiomerenzusammensetzung untersuchen zu können, wird der Fluss wieder aufgenommen und die Enantiomere eluieren durch eine dritte, chirale Säule (IA). Diese wird wiederum auf Raumtemperatur gehalten, wodurch eine fortschreitende Racemisierung verhindert wird. Die erneute Auftrennung führt zu einem dritten Peak (Peaküberlagerung von Peak S' und R'), welcher zwischen den beiden Peaks der ursprünglichen Enantiomere *S* und *R* liegt (Abbildung 30c).

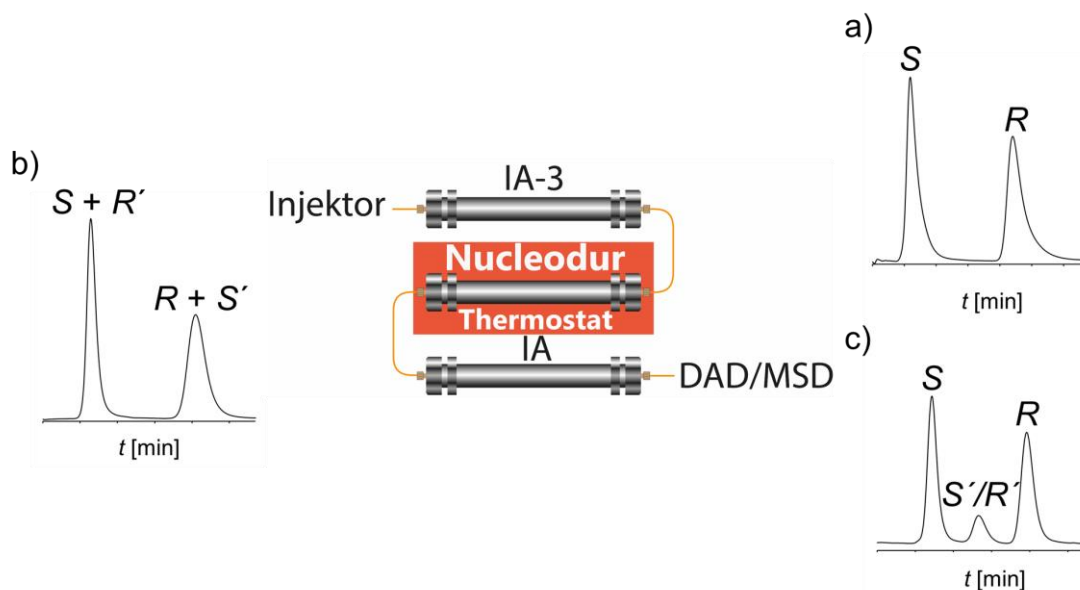


Abbildung 30: Schematischer Aufbau und dazugehörige Chromatogramme zur Messung der Racemisierungskinetik des Liganden durch mehrdimensionale *stopped-flow*-Drei-Säulen-Chromatographie. Die Substanz wird bei Raumtemperatur durch die erste, chirale Säule (IA-3) gespült, wobei die Enantiomere (S und R) getrennt werden. Auf der zweiten, achiralen Säule (Nucleodur) wird der Lösungsmittelfluss gestoppt und die Temperatur erhöht, wodurch eine Racemisierung der Enantiomere stattfindet. Anschließend wird der Fluss wieder aufgenommen. Die Enantiomere eluieren bei Raumtemperatur durch die dritte, chirale Säule (IA) und werden UV-spektroskopisch (DAD) sowie massenspektrometrisch (MSD) detektiert.

Aus den integrierten Peakflächen A_S , A_R und $A_{S',R'}$ der experimentell erhaltenen Chromatogramme kann anschließend die Geschwindigkeitskonstante nach Gleichung 4 berechnet werden. Die Gleichung wurde bereits für die Berechnung der Geschwindigkeitskonstante in der dynamischen Drei-Säulen-Chromatographie^[19-20] sowie in der mehrdimensionalen *stopped-flow*-Gaschromatographie eingesetzt.^[39, 90-91] Die Werte für die Konstante k_{enant} (reversibler Prozess) werden aus der Racemisierungskonstante k_{rac} (irreversibler Prozess) durch Multiplikation mit dem Faktor 0.5 erhalten.^[92] Der Wert für Δt ergibt sich aus der Zeit, wie lange die Substanz der Racemisierung unterworfen wurde und entspricht im gezeigten Experiment 18000 s. A_S und A_R sind die Peakflächen der äußeren Peaks, welche aus den nicht interkonvertierten Enantiomeren gebildet werden, $A_{S',R'}$ entspricht der Peakfläche des mittleren Peaks, welcher aus den auf der mittleren Säule durch Racemisierung neu gebildeten Enantiomeren R' und S' resultiert.

$$k_{enant} = \frac{k_{rac}}{2} = \frac{1}{2\Delta t} \ln \left(\frac{er+1}{er-1} \right) = \frac{1}{2\Delta t} \ln \left(\frac{A_S + A_R + A_{S',R'}}{A_S + A_R - A_{S',R'}} \right) \quad \text{Gleichung 4}$$

Für den Ablauf der Messung musste der Ligand zunächst auf den Stationärphasen (IA-3, IA und Nucleodur) einzeln analysiert werden, um ein geeignetes Laufmittel und den richtigen Zeitpunkt für den Stopp des Lösungsmittelflusses herauszufinden. Darüber hinaus muss der Trennfaktor α genügend groß sein, um eine gute Separation der Rotamere zu gewährleisten. Für das Laufmittel lieferte das Verhältnis *n*-Hexan:EtOH, 60:40 für einen Lösungsmittelfluss von 1 mL/min die besten Ergebnisse und definierte Peakformen. Der Zeitpunkt für den Stopp des Lösungsmittelflusses wurde nach der Untersuchung auf

5.60 min festgelegt. Die Retentionszeiten des Liganden auf der chiralen IA-3 Säule ergeben sich zu $t_1 = 2.59$ min und $t_2 = 4.20$ min, für die achirale Phase (Nucleodur) ergab sich ein Wert von $t = 3.79$ min. Nach 5.60 min haben somit beide Rotamere die erste Säule (IA-3) durchlaufen und verweilen auf der zweiten Säule (Nucleodur), um dort der Racemisierung durch Temperaturerhöhung unterworfen werden zu können. Die Retentionszeiten für die dritte Säule (IA), im einzelnen Durchlauf, sind $t_1 = 4.39$ min und $t_2 = 5.80$ min. Der Trennfaktor ($\alpha = 1.32$) ist somit hoch genug, um S , S'/R' und R auftrennen zu können.

In Abbildung 31 sind die experimentellen Peakprofile zur Bestimmung der Racemisierungskinetik von **21a** durch die mehrdimensionale *stopped-flow*-Drei-Säulen-Chromatographie gezeigt. Die entsprechenden integrierten Peakflächen und die daraus berechneten Geschwindigkeitskonstanten k_{enant} sind in Tabelle 2 angegeben.

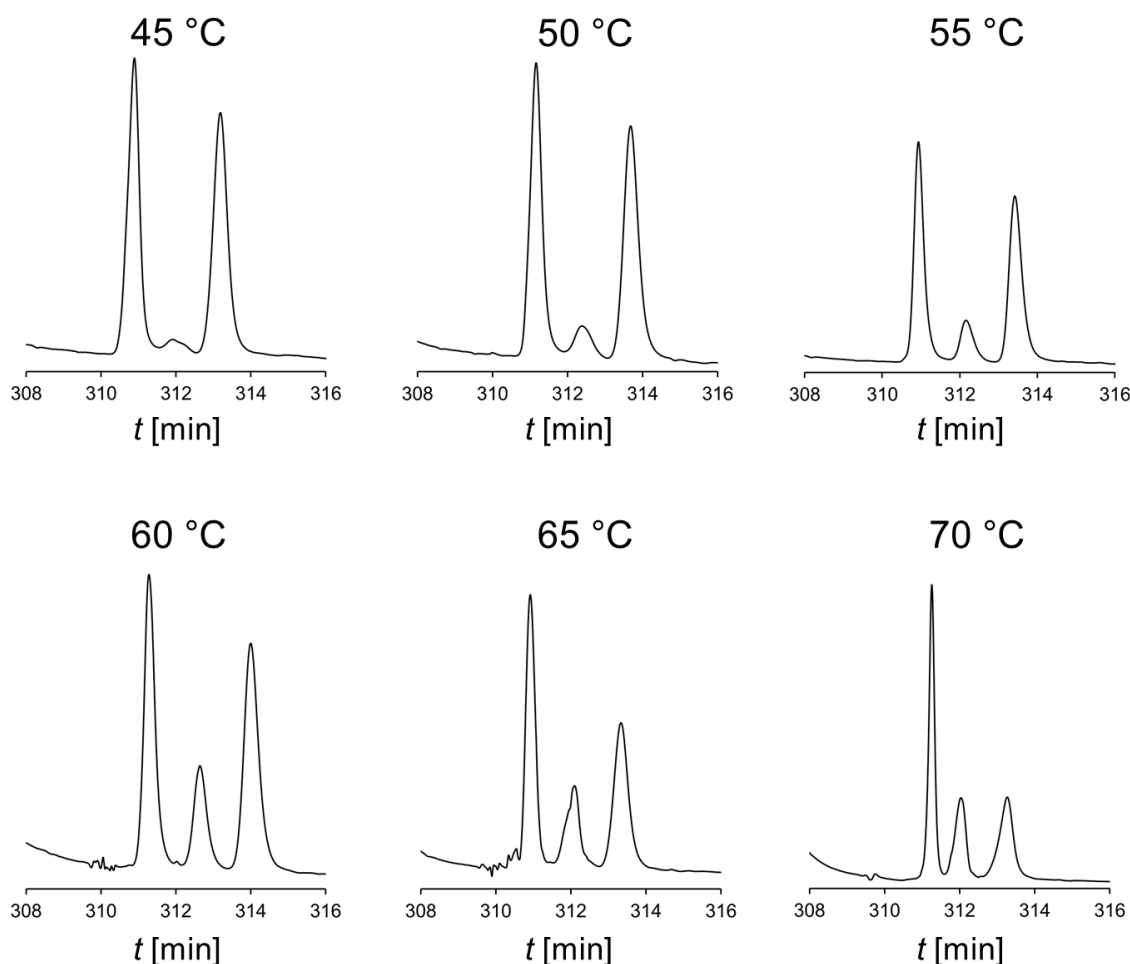


Abbildung 31: Experimentelle Peakprofile zur Bestimmung der Racemisierungskinetik von **21a** durch die mehrdimensionale-*stopped-flow*-Drei-Säulen-Chromatographie (Chiralpak IA-3 (rt), Nucleodur (45 °C-70 °C), Chiralpak IA (rt), 2 μ L, 1 mL/min, n -Hexan:EtOH, 60:40 (v/v), 280 nm).

3 Synthese Dihydroazepin-verbrückter Biphenyle

Tabelle 2: Integrierte Peakflächen A_S , A_R und $A_{S,R}$ und berechnete Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k_{enant} , $\ln(k_{\text{enant}})$ und $\ln(k_{\text{enant}}/T)$.

T [°C]	A_S	A_R	$A_{S,R}$	$k_{\text{enant}}[10^{-6} \text{ s}^{-1}]$ <i>stopped-flow-Drei-Säulen-HPLC</i>	$\ln(k_{\text{enant}})$	$\ln(k_{\text{enant}}/T)$
45	49.0	49.5	1.5	0.85	-14.0	-19.7
45	48.9	49.0	2.1	1.19	-13.6	-19.4
45	48.5	48.8	2.6	1.48	-13.4	-19.2
50	47.3	47.0	5.7	3.36	-12.6	-18.4
50	47.0	47.3	5.7	3.36	-12.6	-18.4
50	47.5	47.8	4.6	2.68	-12.8	-18.6
55	45.2	44.3	10.4	6.48	-11.9	-17.7
55	45.0	44.3	10.7	6.69	-11.9	-17.7
55	44.6	44.1	11.3	7.12	-11.8	-17.6
60	45.9	41.8	12.3	7.84	-11.8	-17.6
60	46.4	42.9	10.7	6.69	-11.9	-17.7
60	40.5	43.0	16.6	11.2	-11.4	-17.2
65	36.2	41.8	22.1	16.2	-11.0	-16.9
65	42.5	35.7	21.8	15.9	-11.0	-16.9
65	44.8	38.9	16.3	11.0	-11.4	-17.2
70	33.9	34.8	31.3	27.3	-10.5	-16.3
70	46.8	30.4	22.8	16.9	-11.0	-16.8
70	42.8	32.2	25.0	19.3	-10.9	-16.7

Die Gibbs-Energie $\Delta G^\ddagger$ kann aus den bestimmten Geschwindigkeitskonstanten k mit Hilfe der Eyring-Gleichung berechnet werden (Gleichung 5). Die Aktivierungsenthalpie $\Delta H^\ddagger$ (Steigung der Ausgleichsgeraden, Steigung = $-\Delta H^\ddagger/R$) und die Aktivierungsentropie $\Delta S^\ddagger$ (Ordinatenabschnitt der Ausgleichsgeraden, Schnittpunkt = $\ln(k/h) + \Delta S^\ddagger/R$) ergeben sich nach Einsetzen der Gibbs-Helmholtz-Gleichung (Gleichung 6) in die Eyring-Gleichung und deren Auftragung von $\ln(k/T)$ gegen T^{-1} (Abbildung 32).

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln \left(\frac{k_1^{ueh}}{\kappa k_B T} \right) \quad \text{Gleichung 5}$$

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger \quad \text{Gleichung 6}$$

Hierbei entspricht k_B der Boltzmann-Konstanten ($k_B = 1.381 \cdot 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$), h der Planck-Konstanten ($h = 6.626 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$) und R der allgemeinen Gaskonstanten ($R = 8.314 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$). Der statistische Faktor κ beträgt 0.5 für einen entarteten Interkonversionsprozess.

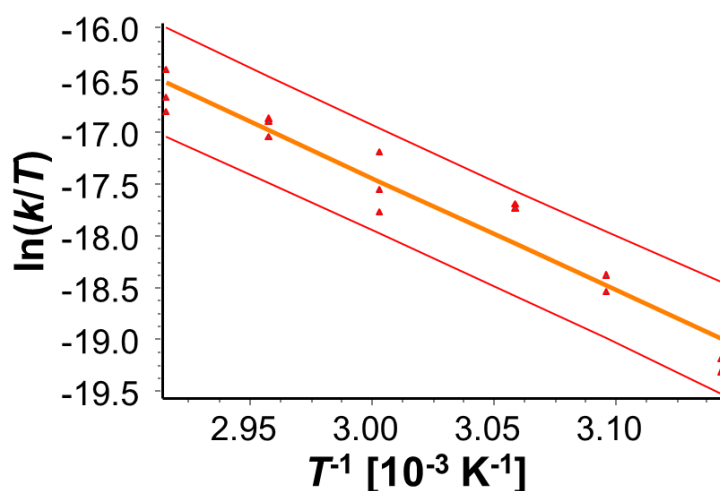


Abbildung 32: Eyring-Plot für die Bestimmung der Aktivierungsparameter $\Delta H^\ddagger$ und $\Delta S^\ddagger$ der Racemisierung von **21a** aus dem mehrdimensionalen *stopped-flow*-Drei-Säulen-Chromatographie Experiment. Die orangene Linie ist die Ausgleichsgerade. Die roten Linien stellen die Fehlerbalken der linearen Regression mit einem Konfidenzniveau von 95 % dar. Geradengleichung: $Y = -11.0320 x + 15.6325$; Korrelationsfaktor: $r = -0.959$; Restabweichung: $\sigma_y = 0.2561$; $\sigma(\text{Steigung}) = 833.4568$; $\sigma(\text{Schnittpunkt}) = 2.5163$.

Aus der Auswertung der Eyring-Auftragung wurden folgende Parameter bestimmt: $\Delta H^\ddagger = 91.72 \pm 6.93$ kJ/mol, $\Delta S^\ddagger = -61.8 \pm 9.9$ J/(K mol) und $\Delta G^\ddagger(298.15 \text{ K}) = 110.15$ kJ/mol. Das heißt, dass das Pivaloylglycin-modifizierte Biphenyl **21a** bei Raumtemperatur *atrop* vorliegt, jedoch thermisch, bei erhöhten Temperaturen, die Enantiomere ineinander überführbar sind, was durch die *off-column* Experimente für das Pivaloylvalin-modifizierte Biphenyl **21b** aus Kapitel 3.3.2 bestätigt wird. Der deutlich negative Wert für die Aktivierungsentropie lässt auf einen stark geordneten Übergangszustand während der Interkonversion schließen.

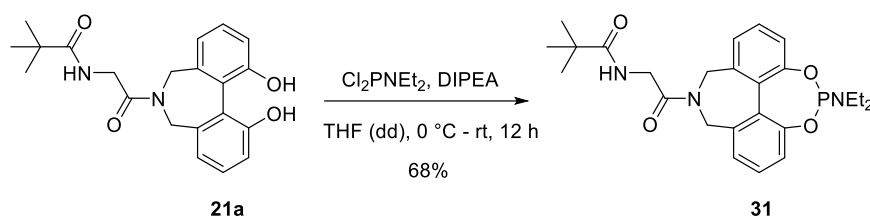
Der Wert für die Gibbs-Energie, der durch die neu entwickelte mehrdimensionale *stopped-flow*-Drei-Säulen-Chromatographie Technik bestimmt werden konnte, stimmt in der Größenordnung mit *off-column* bestimmten Werten aus der Literatur für *tetra-ortho*-substituierte, einfach-Lacton-verbrückte Biphenyle^[55, 58] und für Derivate doppelt verbrückter Biphenylazepine (~ 104 kJ/mol)^[61] wie in Kapitel 3.1.1 beschrieben sowie für *di-ortho*-substituierte Biphenyle mit sterisch anspruchsvollen Substituenten ($-\text{CF}_3$, $-\text{iPr}$, $\sim 107 - 112$ kJ/mol)^[93-94], die durch DGC bestimmt wurden, überein.

Anhand der Form des Eyring-Plots (linear, $r = -0.9598$, geringe Fehler) kann gesagt werden, dass die neu entwickelte Methode zur Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante, trotz der hohen Temperaturen und der langen Verweilzeit des Analyten auf der Säule, zuverlässige Ergebnisse liefert.

3.3.4 Synthese und Untersuchung des Phosphoramiditliganden

Da bei der Synthese des Pivaloyl-(S)-valin-modifizierten Biphenyls **21b** Racemisierung auftrat und dadurch vier Stereoisomere erhalten wurden, wurde die anschließende Ligandensynthese nur mit dem Pivaloylglycin-modifizierten Dihydroazepin-verbrückten Biphenyl **21a** durchgeführt.

Die Reaktion erfolgte durch Umsetzung von **21a** mit Cl_2PNEt_2 und DIPEA in THF (Schema 8).



Schema 8: Synthese des Phosphoramiditliganden **31**.

Zur Bestimmung der Konfiguration wurde analog dem in Kapitel 3.3.2 beschriebenen Verfahren das Vorzeichen des CD-Signals bei 280 nm, gekoppelt an eine analytische HPLC-Messung, untersucht (Chiralpak IC, 1 mL/min, *n*-Hexan:*i*-PrOH, 90:10 (v/v)). Dem zuerst eluierenden Rotamer von **21a** konnte anhand der negativen A-Bande die (S_{ax})-Konfiguration zugeordnet werden, dem zweiten Rotamer (positive A-Bande) die (R_{ax})-Konfiguration (Abbildung 33).

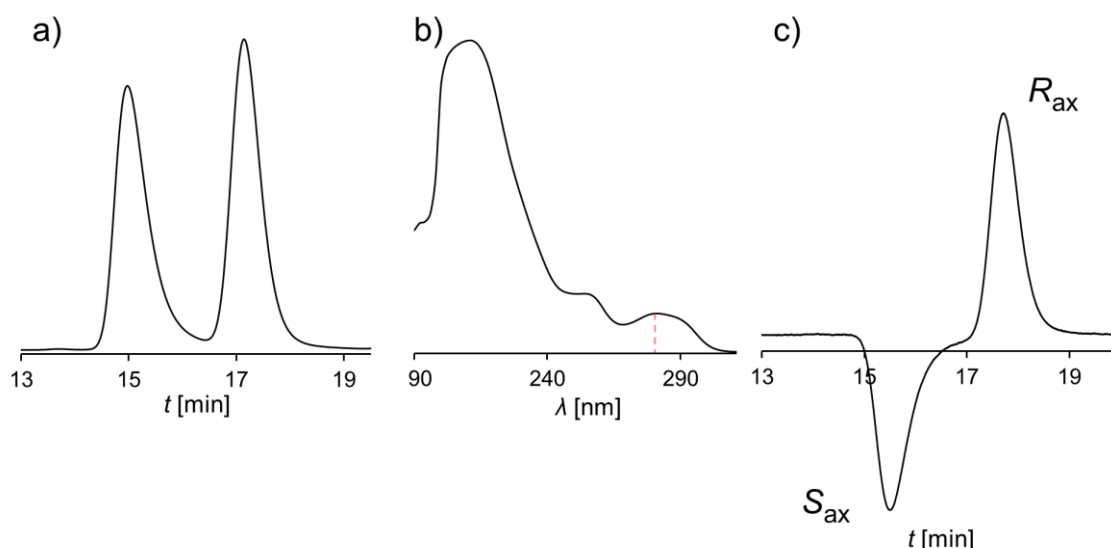
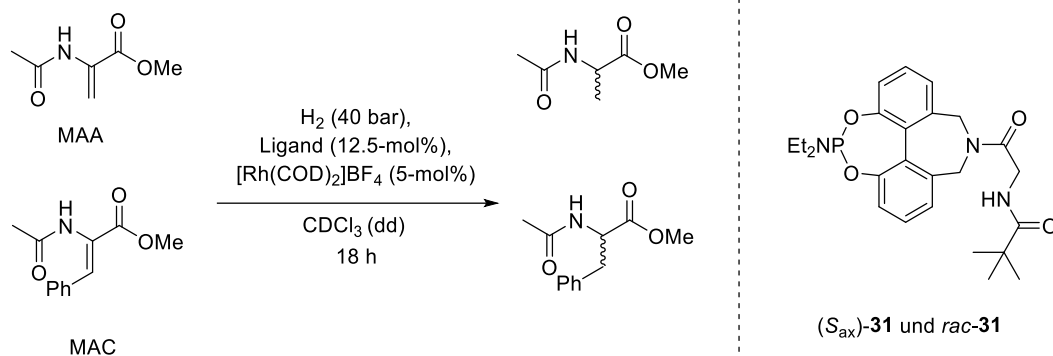


Abbildung 33: a) HPLC von **21a** (Chiralpak IC, 1 mL/min, *n*-Hexan:*i*-PrOH, 90:10 (v/v)); b) UV-Spektrum des zuerst eluierenden Enantiomers von **21a**; c) HPLC-CD von **21a** bei 280 nm.

3.3.5 Enantioselektive Rh-katalysierte Hydrierungen von MAA und MAC

Für die Katalysen wurde sowohl *rac*-**31** als auch (S_{ax})-**31** verwendet. Für die Hydrierungen mit (S_{ax})-**31** wurde das zuerst eluierende Rotamer (S_{ax}) mittels semi-präparativer HPLC abgetrennt (Chiralpak IC, 20 mL/min, *n*-Hexan:*i*-PrOH, 90:10 (v/v)). Anschließend wurde das Lösungsmittel direkt entfernt und der Ligand unter Schutzgas bis zur Verwendung gelagert. Die Synthese des Rh-Katalysators erfolgte *in situ*. $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (5-mol%) und 12.5-mol% des Liganden wurden in trockenem, entgastem CDCl_3 vorgelegt und für 30 min gerührt. Anschließend wurde MAA bzw. MAC hinzugegeben, das Reaktionsgemisch in ein NMR-Rohr überführt und im Reaktor bei 40 bar Wasserstoff hydriert (Schema 9).

Schema 9: Rh-katalysierte Hydrierungen von MAA und MAC mit *rac*-**31** und (*S*_{ax})-**31**.

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Hydrierungen zusammengefasst.

Tabelle 3: Ergebnisse der Rh-katalysierten Hydrierungen von MAA und MAC.

Eintrag	Ligand 31	Substrat	<i>T</i> [°C]	Umsatz [%]	<i>ee</i> [%] <i>R</i>
1	<i>rac</i>	MAA	25	25	0
2	<i>S</i> _{ax}	MAA	25	100	84
3 ^[a]	<i>S</i> _{ax}	MAA	-20	52	94
4	<i>S</i> _{ax}	MAA	-40	100	84
5	<i>S</i> _{ax}	MAC	25	99	77
6	<i>S</i> _{ax}	MAC	-20	100	94
7	<i>S</i> _{ax}	MAC	-40	77	73

[a] Experiment ist nach 9 h abgebrochen

Für MAA konnte ein *ee* von 84% zugunsten des (*R*)-Enantiomers bei Raumtemperatur erhalten werden (Eintrag 2). Bei -20 °C erhöhte sich der erhaltene *ee* auf 94% (Eintrag 3). Dies ist zu erwarten, da Hydrierungen bei tieferen Temperaturen meistens mit einer Steigerung der Enantioselektivität einhergehen. Für MAC konnte bei Raumtemperatur ein *ee* von 77% erhalten werden (Eintrag 5) und bei -20 °C ein *ee* von 94%. Die Erniedrigung der Temperatur auf -40 °C erbrachte jedoch weder für MAA noch für MAC eine Steigerung in der Enantioselektivität (Eintrag 4 und 7). Für alle Einträge (2-7) ergibt sich ein Enantiomerenüberschuss zugunsten der (*R*)-konfigurierten Produkte. Als Vergleich wurde MAA zusätzlich mit dem racemischen Phosphoramiditliganden *rac*-**31** hydriert, was zu einem racemischen Produkt führt (Eintrag 1).

Die sehr hohen Enantiomerenüberschüsse, die durch den enantiomerenreinen Ligand (*S*)-**31** erzielt werden konnten zeigen, dass das Strukturmotiv dieser neu synthetisierten Liganden eine hohe Eignung für die Übertragung von chiraler Information in der untersuchten Katalyse besitzen.

3.4 Zusammenfassung

In Kapitel 3 wurden Pivaloylglycin- und Pivaloylvalin-modifizierte, Dihydroazepin-verbrückte Biphenyle synthetisiert und mittels HPLC und HPLC-CD-Messungen charakterisiert, die bei Raumtemperatur *atrop* vorliegen, jedoch bei erhöhter Temperatur ineinander überführbar sind. Dabei konnte der Einfluss der Selektoren Pivaloyl-(S)-valin und Pivaloyl-(R)-valin auf die bevorzugte Ausrichtung der Biarylachse untersucht werden. Für Pivaloyl-(S)-valin ist die (S_{ax})-Konfiguration thermodynamisch bevorzugt ($S_{ax}S:R_{ax}S$ 70:30), für Pivaloyl-(R)-valin die (R_{ax})-Konfiguration ($R_{ax}R:S_{ax}R$ 75:25). Die Grundstruktur des Dihydroazepin-verbrückten Biaryls **27** bietet die Möglichkeit durch einfache Amidkupplung eine Variation an Liganden mit unterschiedlichen chiralen sowie achiralen Selektoren zu synthetisieren. Durch die chiralen Selektoren kann thermodynamisch eine Rotamerenanreicherung durch zentral-zu-axiale Chiralitätsübertragung induziert werden, wobei durch die Wahl geeigneter Selektoren eine stärkere Anreicherung als mit Pivaloylvalin erreichbar sein könnte. Der Pivaloylglycin-modifizierte Phosphoramiditligand (S_{ax})-**31** wurde nach präparativer Trennung erfolgreich in der Rh-katalysierten Hydrierung von MAA und MAC eingesetzt. Dabei konnten Enantiomerenüberschüsse von 94% für MAA und MAC bei -20 °C erreicht werden. Darüber hinaus konnte durch eine neu entwickelte *stopped-flow*-Drei-Säulen-Chromatographie Methode die Racemisierungskinetik des Pivaloylglycin-modifizierten Dihydroazepin-verbrückten Biphenyls **21a** untersucht werden und aus der Auswertung der Eyring-Auftragung die Aktivierungsparameter der Interkonversion zu $\Delta H^\ddagger = 91.72 \pm 6.93$ kJ/mol, $\Delta S^\ddagger = -61.8 \pm 9.9$ J/(K mol) und $\Delta G^\ddagger (298.15\text{ K}) = 110.15$ kJ/mol bestimmt werden. Dabei wurden zwei chirale HPLC-Säulen (IA-3, IA) mit einer dazwischenliegenden achiralen HPLC-Säule (Nucleodur) gekoppelt, welche unabhängig voneinander temperiert werden können. Diese Methode bietet die Möglichkeit, stereodynamische Substanzen mit hohen Interkonversionsbarrieren ohne die vorherige Trennung der Enantiomere zu untersuchen, für welche DNMR oder DHPLC nicht geeignet sind.

4 Synthese Diamid-verbrückter Biphenyle

4.1 Kenntnisstand

Verbindungen mit einer 1,2-Diaminstruktur und deren Derivate sind von großem Interesse und werden in den unterschiedlichsten chemischen Gebieten, von der medizinischen Chemie, als biologisch aktive Substanzen, bis hin zu der organischen Chemie, vor allem im Bereich der asymmetrischen Synthese, als chirale Auxiliare, Liganden und Katalysatoren, angewendet.^[95-96] Als Grundgerüst für viele Verbindungen sind im Wesentlichen Diaminocyclohexan (DACH) und Diphenylethylendiamin (DPEN) von Bedeutung, da deren enantiomerenreine Formen kommerziell und zu moderaten Preisen erhältlich sind. Als Beispiel hierfür dient die Verwendung von (*R,R*)-*N,N'*-Dibenzylcyclohexan-1,2-diamin als chirales Auxiliar zur enantioselektiven Allylierung von aromatischen Aldehyden aus der Forschungsgruppe von Leighton und Mitarbeitern (Abbildung 34).^[97] Darauf aufbauend wurde eine modifizierte Allylsilan-Spezies **I** später für die regioselektive und enantioselektive Allylierung von symmetrischen und unsymmetrischen β -Diketonen mit hohen Enantiomerenüberschüssen und hoher Regioselektivität eingesetzt.^[98]

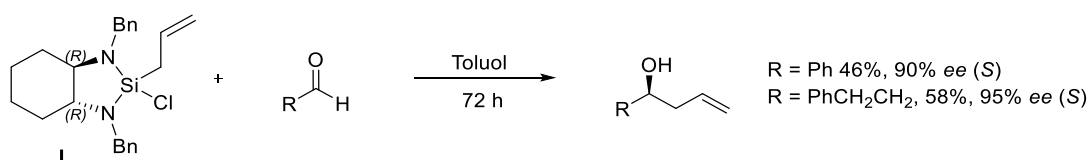


Abbildung 34: Enantioselektive Allylierung von aromatischen Aldehyden mit einer auf (*R,R*)-*N,N'*-Dibenzylcyclohexan-1,2-diamin basierenden Allylsilan-Spezies **I** als chirales Auxiliar nach Leighton *et al.*^[97]

In der Jacobsen Epoxidierung werden hoch enantioselektive DACH- und DPEN-modifizierte Mangan(III)-Salengerüste als Katalysatoren verwendet, die hohe Enantiomerenüberschüsse erzielen (Abbildung 35a).^[99] Trost *et al.* entwickelten 1992 auf DACH und DPEN basierende Phosphine (Abbildung 35b).^[100] Diese und strukturell verwandte Systeme werden seitdem in zahlreichen Pd-katalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierungen eingesetzt.^[101-103] Darüber hinaus berichteten de Vries *et al.* kürzlich über den Einsatz des (*S,S*)-DACH-Liganden (Abbildung 35b) in der Ru-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von Ketonen wie Acetophenon mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 96%.^[104] Noyori *et al.* entwickelten 1996 einen von DPEN abgeleiteten Katalysator für die Ruthenium(II)-katalysierte asymmetrische Transferhydrierung von Ketonen und Iminen, der es ermöglicht, ein Ameisensäure-Triethylamin-Gemisch anstatt von Isopropanol als Wasserstoffdonor zu verwenden (Abbildung 35c). Damit konnten für eine Vielzahl aromatischer Ketone Enantiomerenüberschüsse von bis zu 99% erzielt werden.^[105-106] Bis heute gehören Noyoris Katalysator und strukturell ähnliche Verbindungen zu den am häufigsten verwendeten Katalysatoren für die asymmetrische Transferhydrierung.^[107-108]

4 Synthese Diamid-verbrückter Biphenyle

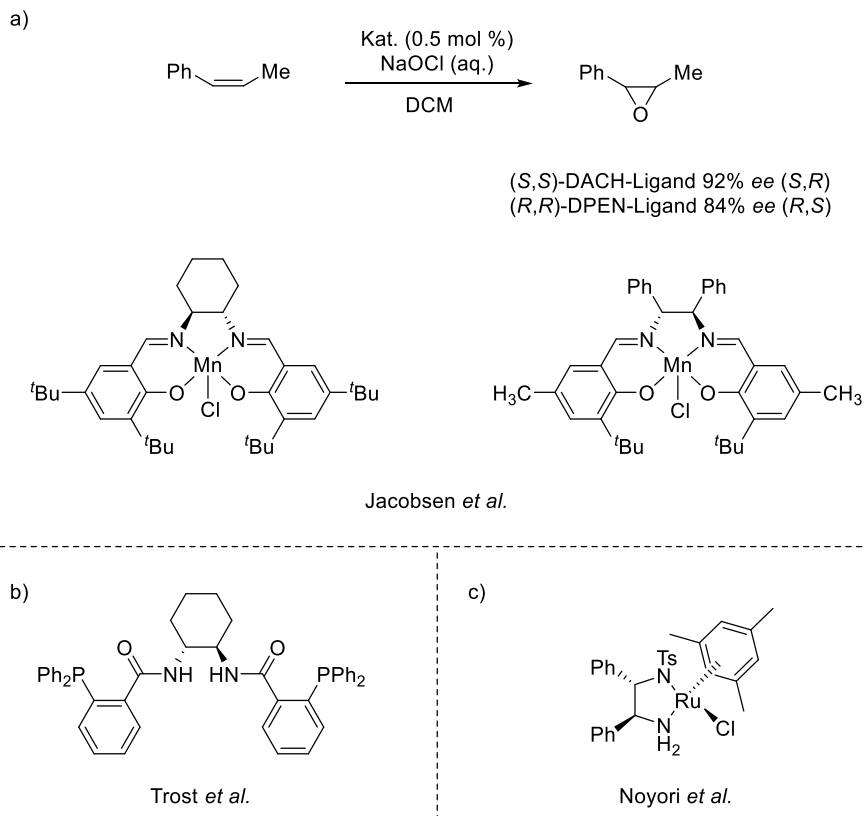


Abbildung 35: a) DACH- bzw. DPEN-modifizierte Salene für die Jacobson Epoxidierung,^[99] b) Trosts Phosphinligand für asymmetrische allylische Alkylierungen^[100] und c) Noyoris Katalysator für die Transferhydrierung.^[105]

Der Einsatz chiraler Diamine wie DPEN und DABN als chirale Aktivatoren in racemischen Katalysatoren wurde bereits in Kapitel 2.1.1 besprochen. Ein komplementärer Ansatz wurde von Walsh *et al.* in der asymmetrischen Alkylierung von aromatischen Aldehyden verfolgt (Abbildung 36).^[109] Hierbei wurden *meso*-1,2-Diamine und ihre jeweiligen Imine als achirale Liganden in Verbindung mit einem chiralen Binaphtholderivat als Coligand zur Erhöhung der Selektivität der Katalyse eingesetzt.

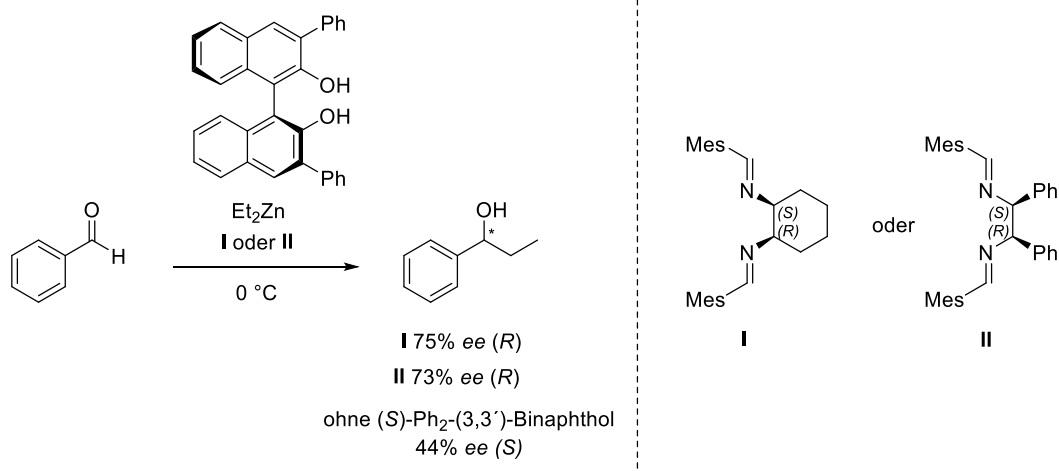


Abbildung 36: Asymmetrische Alkylierung von aromatischen Aldehyden unter Verwendung von *meso*-1,2-Diaminen und (S)-Ph₂-(3,3')-Binaphthol als chiralen Coliganden zur Erhöhung der Selektivität der Katalyse nach Walsh *et al.*^[109]

Darüber hinaus wurden (*R,R*)-DACH und (*R,R*)-DPEN zur Racematspaltung von Binaphtholderivaten^[110] eingesetzt. Mangeney *et al.*^[111] und Alexakis *et al.*^[112] verwendeten die *N,N'*-dimethylierten, enantiomerenreinen Spezies von DACH und DPEN zur Trennung racemischer Aldehyde. Bei der Reaktion bilden sich diastereomere Aminale, durch die es möglich ist, die Enantiomerenzusammensetzung der Aldehyde mit achiralen analytischen Methoden (NMR, HPLC) zu bestimmen.^[95] Zudem dienen symmetrische Diamine in der NMR-Spektroskopie als chirale Derivatisierungsreagenzien zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse von chiralen Alkoholen, Thiolen und Aminen.^[113-114]

4.2 Zielsetzung

Chirale vicinale Diamine sind aufgrund ihrer vielfältigen Einsatzmöglichkeiten eine interessante Substanzklasse in der organischen Chemie. In diesem Teil der Arbeit sollen Diamid-verbrückte Biphenyle diastereoselektiv durch Kupplung mit den gängigen, chiralen Diaminen (*R,R*)-DPEN und (*R,R*)-DACH synthetisiert werden (Abbildung 37). Der Vorteil einer diastereoselektiven Synthese liegt darin, dass der Ligand anschließend nicht präparativ mittels HPLC oder durch Derivatisierung getrennt werden muss. Darüber hinaus sind für die erdachte Synthesestrategie nur wenige Reaktionsschritte erforderlich. Der bei der Reaktion gebildete zehngliedrige Ring soll zudem die Rotation der Biphenylachse verhindern, wodurch die Liganden bei Raumtemperatur *atrop* vorliegen. Im Anschluss sollen Phosphorliganden synthetisiert und in der Rh-katalysierten enantioselektiven Hydrierung von MAA und MAC eingesetzt werden.

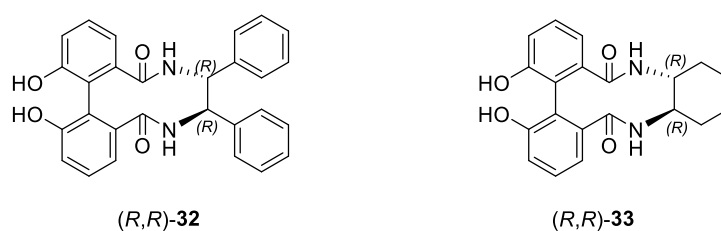
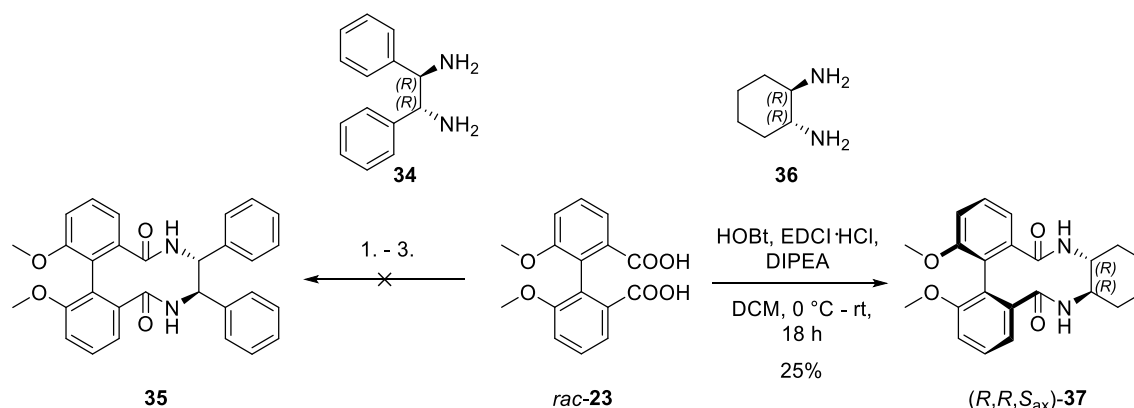


Abbildung 37: Zielverbindungen der diastereoselektiven Synthese zu den Diamid-verbrückten Biphenylen: (*R,R*)-32 und (*R,R*)-33.

4.3 Ergebnisse und Diskussion

4.3.1 Synthese und Charakterisierung Diamid-verbrückter Biphenyle

Die racemische Biphenyldicarbonsäure *rac*-**23** wurde mit (*R,R*)-DPEN (**34**) unter Verwendung von HOBT und EDCI·HCl umgesetzt. Jedoch lieferte die Reaktion nicht das gewünschte Diamid-verbrückte Biphenyl **35**. Für die Synthese wurden noch das Kupplungsreagenz COMU sowie Kupplung über das Säurechlorid, durch Reaktion mit SOCl₂, ausprobiert. Jedoch konnte **35** auch auf diese Weise nicht hergestellt werden (Schema 10, links).

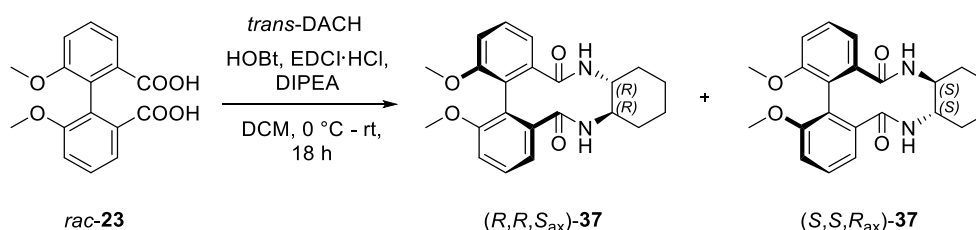


	Kupplungsreagenz	Lösungsmittel	Temperatur
1.	HOBT, EDCI, DIPEA	DCM	0 °C - rt
2.	COMU, DIPEA	DCM	0 °C - rt
3.	SOCl ₂ , DIPEA	THF	0 °C - rt

Schema 10: Synthese der Diamid-verbrückten Biphenyle **35** und (*R,R,S_{ax}*)-**37**, ausgehend von *rac*-**23** mit (*R,R*)-DPEN (**34**) und (*R,R*)-DACH (**36**).

Die Reaktion von *rac*-**23** mit (*R,R*)-DACH (**36**) lieferte das Diamid-verbrückte Biphenyl (*R,R,S_{ax}*)-**37** hingegen diastereoselektiv in einer Ausbeute von 25% (Schema 10, rechts).

Um den diastereoselektiven Verlauf der Synthese von (*R,R,S_{ax}*)-**37** zu bestätigen, wurde *rac*-**23** mit *trans*-DACH ((*R,R*)- und (*S,S*)-DACH) gekuppelt (Schema 11).



Schema 11: Synthese der Diamid-verbrückten Biphenyle (*R,R,S_{ax}*)-**37** und (*S,S,R_{ax}*)-**37**, ausgehend von *rac*-**23** mit *trans*-DACH.

Anschließend wurden die erhaltenen Produkte mittels chiraler HPLC untersucht und miteinander verglichen (Chiralpak IF (5 µm, 4.6 x 250 mm), 1 mL/min, *n*-Hexan:*i*-PrOH 80:20 (v/v)). In Abbildung

38 sind die Chromatogramme der Produkte der beiden Synthesen zu sehen. Bei der Reaktion mit *trans*-DACH wurden die Enantiomere (*R,R,S_{ax}*)-**37** und (*S,S,R_{ax}*)-**37** gebildet (zwei Peaks, Abbildung 38a). Mit (*R,R*)-DACH ist nur ein Peak ((*R,R,S_{ax}*)-**37**) unter den gleichen analytischen HPLC-Bedingungen zu sehen (Abbildung 38b).

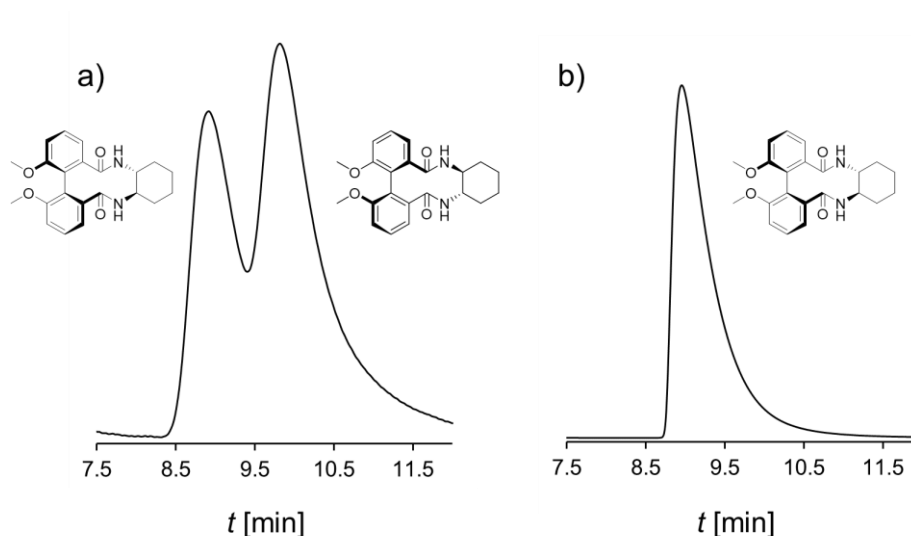


Abbildung 38: Chromatogramme von a) den Produkten (*R,R,S_{ax}*)-**37** ($t_{(R,R,S_{ax})-3} = 8.96$ min) und (*S,S,R_{ax}*)-**37** ($t_{(S,S,R_{ax})-3} = 9.85$ min) aus der Reaktion mit *trans*-DACH und b) dem Produkt (*R,R,S_{ax}*)-**37** ($t_{(R,R,S_{ax})-3} = 8.98$ min) aus der Reaktion mit (*R,R*)-DACH. Analytische Bedingungen: Chiralpak IF (5 μ m, 4.6 x 250 mm), 1 mL/min, *n*-Hexan:*i*-PrOH 80:20 (v/v).

Darüber hinaus konnte eine Kristallstruktur für das (*R,R*)-DACH-verbrückte Biphenyl (*R,R,S_{ax}*)-**37** erhalten werden, durch die die Zuordnung der (*S_{ax}*)-Konfiguration der Achse bestätigt werden konnte (Abbildung 39).

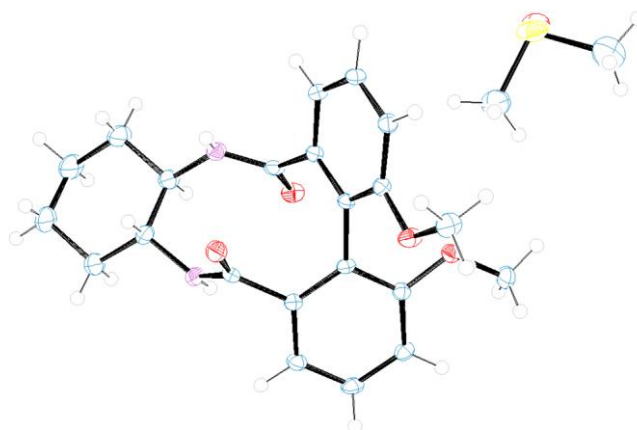
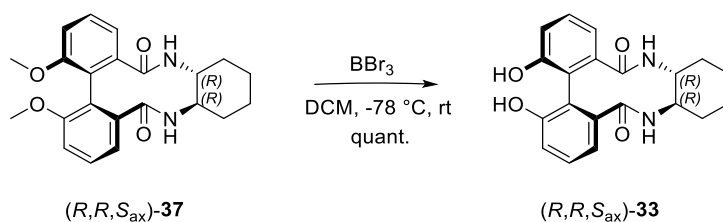


Abbildung 39: ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur von (*R,R,S_{ax}*)-**37** aus DMSO (ein Molekül DMSO in der Elementarzelle). Ellipsoide werden mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit dargestellt; blau: Kohlenstoff, hellgrau: Wasserstoff, rot: Sauerstoff, violett: Stickstoff, gelb: Schwefel.

Im Anschluss erfolgte die Entschützung von (*R,R,S_{ax}*)-**37** zum Biphenol (*R,R,S_{ax}*)-**33** mit BBr₃ in DCM (Schema 12).



Schema 12: Entschützung von (R,R,S_{ax}) -37 zum Diamid-verbrückten Biphenol (R,R,S_{ax}) -33.

Das freie Biphenol wurde anschließend NMR-spektroskopisch untersucht. Interessanterweise fiel dabei auf, dass sich das entschützte Biphenol (R,R,S_{ax}) -33 in unterschiedlichen Lösungsmitteln strukturell unterscheidet. In Abbildung 40 sind die ^1H -NMR-Spektren in wasserhaltigem (grau) und trockenem (rot) DMSO- d_6 gezeigt. In trockenem DMSO- d_6 sind zwei Spezies, in einem Verhältnis von 40:60 vorhanden. Der zweite Signalsatz ist stark tieffeldverschoben, vor allem für die NH-Resonanz ($\Delta\delta = 0.27$ ppm). Dies deutet daraufhin, dass die zweite Spezies stärkere Wasserstoffbrückenbindungen aufweist, als die erste Spezies, die auch in wasserhaltigem DMSO- d_6 zu sehen ist. Dies gilt jedoch nur für das freie Biphenol (R,R,S_{ax}) -33 und nicht für die Methoxy-geschützte Verbindung (R,R,S_{ax}) -37. Der zweite Signalsatz tritt auch im ^{13}C -NMR-Spektrum von (R,R,S_{ax}) -33 in trockenem DMSO- d_6 auf.

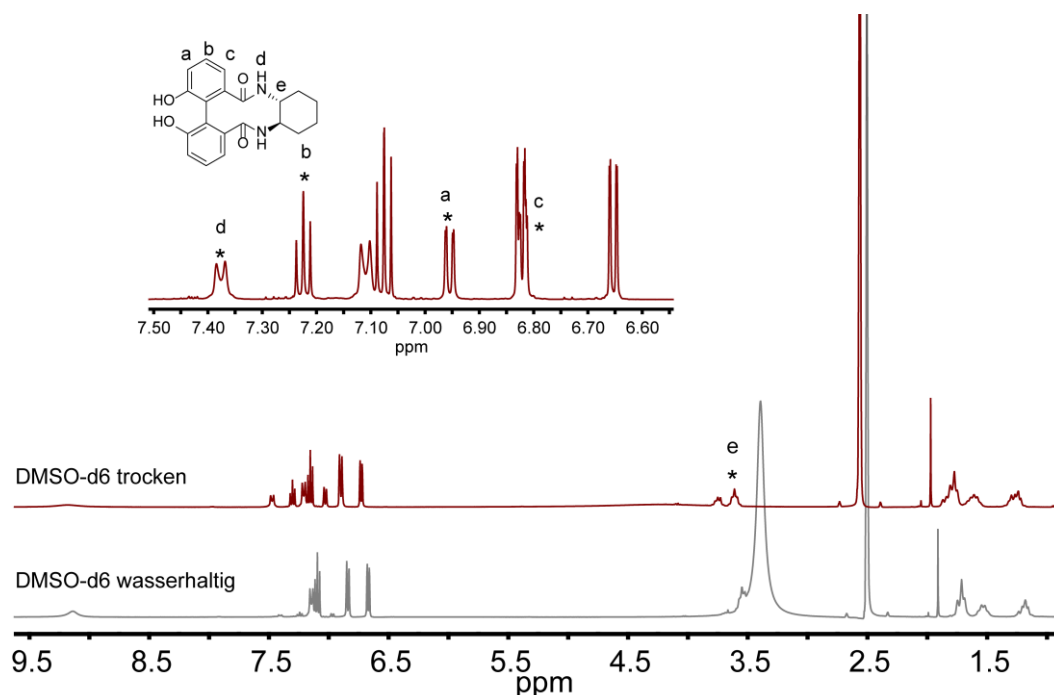


Abbildung 40: ^1H -NMR-Spektren von (R,R,S_{ax}) -33 in DMSO- d_6 , wasserhaltig (grau) und in DMSO- d_6 , trocken (rot) sowie ein vergrößerter Ausschnitt aus dem Aromatenbereich des Spektrums in DMSO- d_6 , trocken (rot). Zwei Spezies sind in trockenem DMSO- d_6 erkennbar, im Verhältnis 40:60 (400 MHz, 298.15 K).

Um die Natur der zweiten Spezies zu ermitteln wurde (R,R,S_{ax}) -33 noch in weiteren Lösungsmitteln vermessen (Abbildung 41). In trockenem CDCl_3 (ocker) ist die Bildung einer zweiten Spezies nur ansatzweise zu erkennen, jedoch lässt sich aufgrund der schlechten Löslichkeit von (R,R,S_{ax}) -33 in diesem Lösungsmittel keine genaue Aussage treffen. In trockenem Aceton- d_6 (rot) und Acetonitril- d_3 (hellgrün)

sowie in wässrigem Dichlormethan-d2 (dunkelgrün), Methanol-d4 (blau) und Acetonitril-d3 (violett) tritt keine zweite Spezies auf.

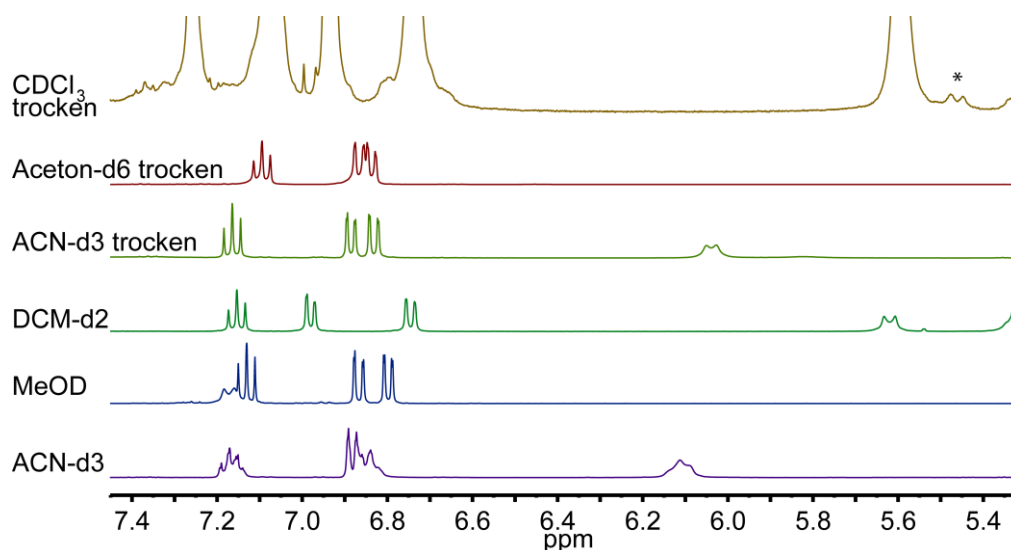


Abbildung 41: Aromaten-Region aus den ^1H -NMR-Spektren (400 MHz, 298.15 K) von (R,R,S_{ax}) -**33** in Acetonitril-d3 (violett), Methanol-d4 (blau), Dichlormethan-d2 (dunkelgrün), trockenem Acetonitril-d3 (hellgrün), trockenem Aceton-d6 (rot) und trockenem Chloroform-d1 (ocker).

Um zu klären, ob es sich bei der zweiten Spezies um ein Aggregat oder ein Isomer von (R,R,S_{ax}) -**33** handelt, wurden temperaturabhängige ^1H -NMR-Spektren in wasserfreiem DMSO-d6 (rt - 80°C) aufgenommen. Es konnte jedoch keine signifikante Änderung der Verhältnisse der Signale festgestellt werden. Daraus lässt sich schließen, dass es sich bei den beiden Spezies nicht um interkonvertierende Systeme handelt. Durch eine NOESY-Aufnahme konnte diese Vermutung bestätigt werden, da keine Kreuzsignale zwischen den NH-Resonanzen der beiden Spezies zu sehen sind (s. Kapitel 7.5.3, Abbildung 64).

In Abbildung 42 ist das DOSY-Spektrum des Diamid-verbrückten Biphenols (R,R,S_{ax}) -**33** in trockenem DMSO-d6 zu sehen. Hier wird ersichtlich, dass es sich bei den beiden Signalsätzen um verschieden große Spezies handelt, die einen unterschiedlichen Diffusionskoeffizienten aufweisen. Die kleinere Spezies hat einen Diffusionskoeffizienten von $\log D = -9.74$, die größere von $\log D = -9.86$. Wie oben beschrieben unterliegt die zweite, räumlich größere Spezies aufgrund der Tieffeldverschiebung der NH-Resonanz einer stärkeren Wasserstoffbrückenbindung. Es ist daher anzunehmen, dass es sich bei dem zweiten Signalsatz um ein Aggregat handelt, welches durch Wasserstoffbrückenbindung ausgebildet wird. Wasserhaltige und CH-azide Lösungsmittel zerstören die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Aggregaten, daher liegt das Biphenol (R,R,S_{ax}) -**33** hier nur monomer vor.

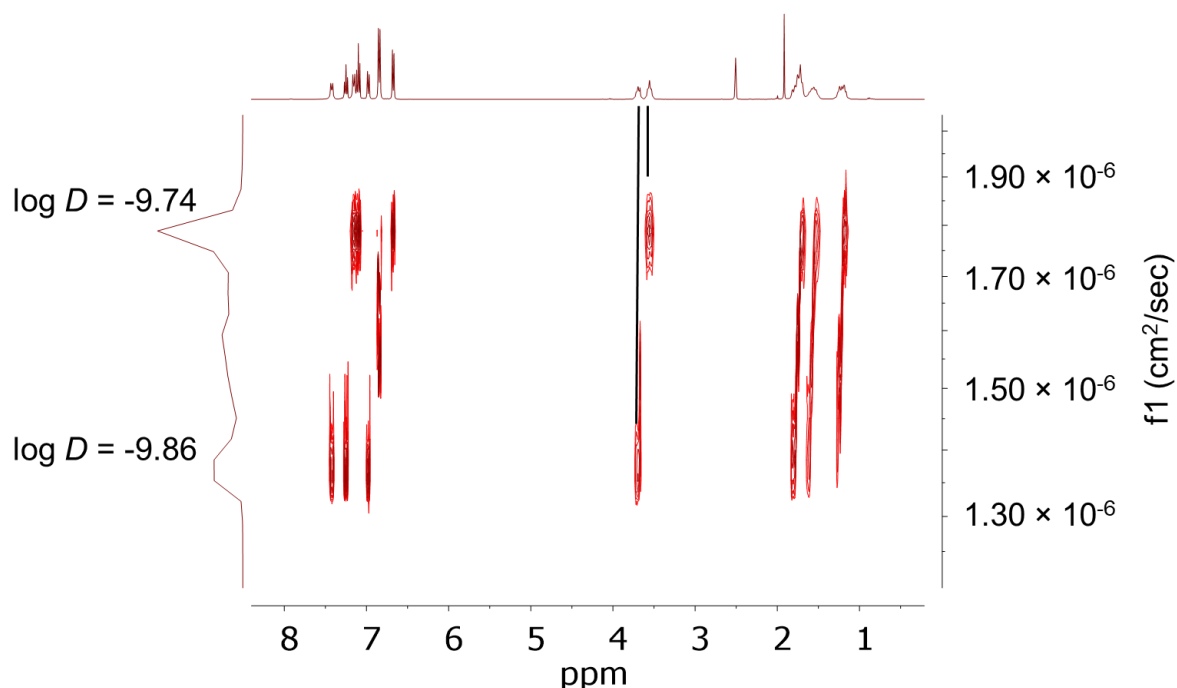


Abbildung 42: Ausschnitt aus dem DOSY-Spektrum von (R,R,S_{ax}) -**33** (400 MHz, 298.15 K, DMSO- d_6). Der Diffusionskoeffizient $\log D = -9.74$ entspricht der Konstante der monomeren Verbindung, $\log D = -9.86$ der der Aggregate.

Um die stereodynamischen Eigenschaften des entschützten Biphenols (R,R,S_{ax}) -**33** genauer zu untersuchen, wurden DFT-Berechnungen auf dem B3LYP/6-31G*-Theorieniveau durchgeführt. Dadurch konnte die Interkonversionsbarriere $\Delta G^\ddagger$ (298.15 K) von (R,R,S_{ax}) -**33** zu (R,R,R_{ax}) -**33** auf 148.7 kJ/mol bestimmt werden. Dieser Wert ist vergleichbar mit dem in Kapitel 3.3.3.1 bestimmten Wert für das Dihydroazepin-verbrückte Biphenyl **21a**. Eine Rotation der Biarylachse ist daher bei Raumtemperatur gehemmt. Darüber hinaus müsste die Änderung der Konfiguration der Achse mit einer Konformationsänderung des Cyclohexanrings einhergehen, was zu einer um ΔG° (298.15 K) = 86.4 kJ/mol ungünstigeren Struktur führt (Abbildung 43).

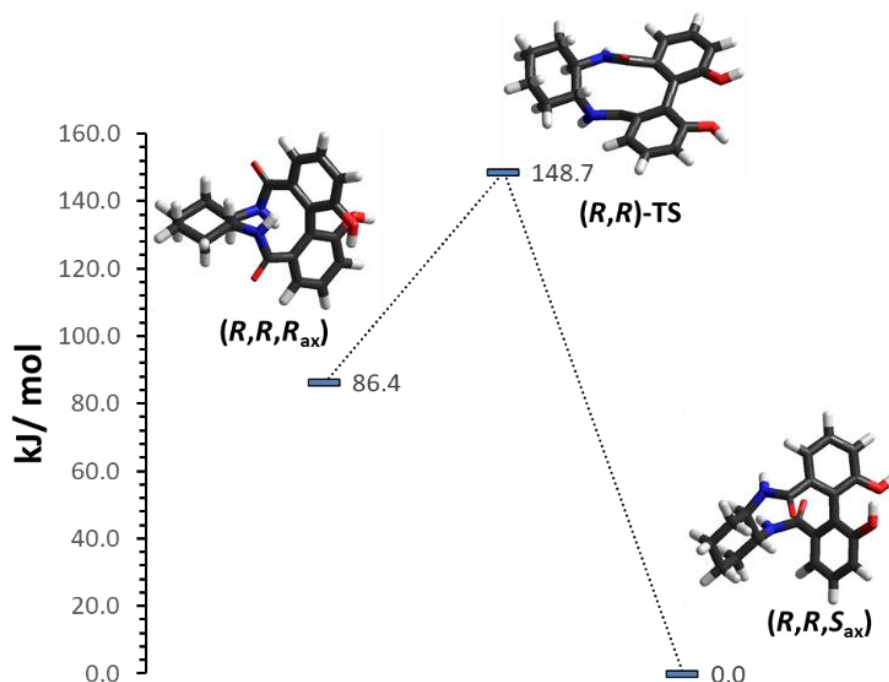
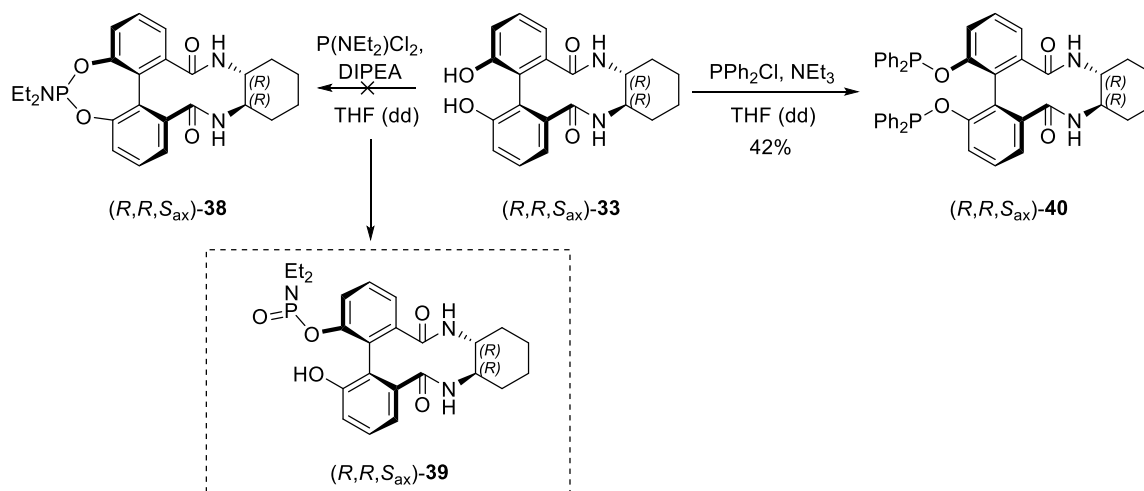


Abbildung 43: DFT-Rechnung (B3LYP/6-31G*) für die Interkonversion von (R,R,S_{ax}) -33 zu (R,R,R_{ax}) -33.

4.3.2 Ligandensynthese

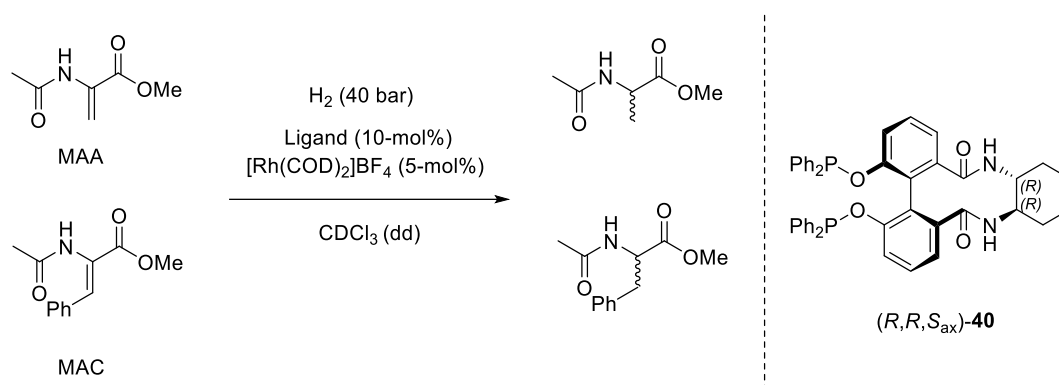
Zunächst sollte aus dem Biphenol (R,R,S_{ax}) -33 der Phosphoramiditligand (R,R,S_{ax}) -38 synthetisiert werden. Jedoch lieferte die Reaktion nicht das geschlossene Produkt, sondern die monosubstituierte Spezies (R,R,S_{ax}) -39 (Schema 13, links). Grund dafür ist der Diederwinkel von (R,R,S_{ax}) -33 der sich aufgrund der Verbrückung mit (R,R) -DACH ausbildet und so den Ringschluss verhindert. Aus diesem Grund wurde anstelle des einzähnigen Phosphoramiditliganden ein zweizähniger Bisphosphinitligand synthetisiert. Mittels PPh_2Cl und NEt_3 in trockenem und entgastem THF konnte (R,R,S_{ax}) -40 in einer Ausbeute von 42% erhalten werden (Schema 13, rechts).



Schema 13: Synthese der Phosphorliganden (R,R,S_{ax}) -38 (links) und (R,R,S_{ax}) -40 (rechts).

4.3.3 Enantioselektive Rh-katalysierte Hydrierungen von MAA und MAC

Abschließend wurde der Biphosphinitligand (*R,R,S_{ax}*)-**40** in der Rh-katalysierten Hydrierung von MAA und MAC getestet. Dazu wurde zunächst der Katalysator *in situ* synthetisiert und dessen Bildung NMR-spektroskopisch verfolgt. Nach 30 min wurde MAA bzw. MAC hinzugegeben, die Reaktionsmischung in ein NMR-Rohr überführt und im Reaktor mit 40 bar Wasserstoff hydriert (Schema 14).



Schema 14: Enantioselektive Rh-katalysierte Hydrierungen von MAA und MAC mit Phosphinitligand (*R,R,S_{ax}*)-**40**.

Die Ergebnisse der Hydrierungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Rh-katalysierten Hydrierungen von MAA und MAC mit (*R,R,S_{ax}*)-**40**.

Eintrag	Substrat	Zeit [h]	<i>T</i> [°C]	Umsatz [%]	<i>ee</i> [%] <i>R</i>
1	MAA	18	25	100	20
2	MAA	18	-20	100	20
3	MAA	2	25	100	20
4	MAC	18	25	100	14
5	MAC	18	-20	30	3
6	MAC	2	25	100	5

Die Einträge 1 - 3 zeigen die Ergebnisse der Hydrierungen von MAA. Bei 25 °C konnte ein *ee* von 20% zugunsten des (*R*)-Enantiomers erhalten werden (Eintrag 1). Sowohl die Erniedrigung der Temperatur auf -20 °C (Eintrag 2), als auch die Verkürzung der Reaktionszeit auf zwei Stunden (Eintrag 3), wodurch normalerweise die Selektivität der Reaktion begünstigt wird, konnten die Enantioselektivität der Reaktion nicht beeinflussen. Die Hydrierungen von MAC lieferten im Allgemeinen etwas moderatere Ergebnisse. Bei 25 °C wurde ein *ee* von 14% zugunsten des (*R*)-Enantiomers erhalten (Eintrag 4), während bei -20 °C ein Enantiomerenüberschuss von 3% erzielt wurde. Darüber hinaus sank der Umsatz durch die Temperaturerniedrigung auf 30% (Eintrag 5). Bei einer verkürzten Reaktionszeit von zwei Stunden konnte ein *ee* von 5% erhalten werden (Eintrag 6). Eine Ursache für die vergleichsweise moderate

Enantioselektivität von (*R,R,S_{ax}*)-**40** könnte die ungünstige Größe des Diederwinkels am Biphenyl sein, der sich aufgrund der Diamidverbrückung mit dem starren DACH-Rückgrat ausbildet. Dieser konnte auf $\alpha = 62.58^\circ$ anhand der Kristallstruktur bestimmt werden.

Die Wahl eines Diamins im Rückgrat, das einen günstigeren Diederwinkel induziert, könnte mit einer Steigerung der Enantioselektivität verbunden sein. Durch die modulare und einfache Syntheseroute der Liganden ist der Austausch der Diamine leicht möglich.

4.4 Zusammenfassung

In Kapitel 4 konnte ausgehend von 6,6'-Dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2,2'-dicarboxylsäure (*rac*-**23**) durch Reaktion mit (*R,R*)-DACH (**36**) das Diamid-verbrückte Biphenyl (*R,R,S_{ax}*)-**37** erfolgreich diastereoselektiv synthetisiert werden. Dies konnte durch eine Vergleichsreaktion der Dicarbonsäure *rac*-**23** mit *trans*-DACH mittels analytischer HPLC und durch eine erhaltene Kristallstruktur bestätigt werden. Des Weiteren wurde mittels DFT-Rechnungen (B3LYP/6-31G*) die Interkonversionsbarriere des Methoxy-entschützten Biphenols (*R,R,S_{ax}*)-**33** zu $\Delta G^\ddagger$ (298.15 K) = 148.7 kJ/mol bestimmt. Durch NMR-spektroskopische Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass (*R,R,S_{ax}*)-**33** in trockenem DMSO-*d*₆ ein interessantes Aggregationsverhalten zeigt (Abbildung 40 und Abbildung 42). Abschließend wurde der Bisphosphinitligand (*R,R,S_{ax}*)-**40** in der Rh-katalysierten Hydrierung von MAA und MAC eingesetzt. Hierbei konnten für MAA Enantiomerenüberschüsse von bis zu 20% generiert werden (Tabelle 4). Trotz der moderaten Enantiomerenüberschüsse stellt die in diesem Kapitel vorgestellte diastereoselektive Reaktion zur Darstellung Diamid-verbrückter Biphenyle eine interessante und schnelle Möglichkeit zur Synthese *atrop*er Biphenyle dar, die nicht präparativ getrennt werden müssen. Die Variation des chiralen Diamins im Rückgrat, welches einen günstigeren Diederwinkel induziert, könnte mit einer Steigerung der Enantioselektivität verbunden sein.

5 Selbst-Disproportionierung von Enantiomeren derivatisierter Aminosäuren

5.1 Kenntnisstand

Der Überbegriff Selbst-Disproportionierung von Enantiomeren (SDE) beschreibt das Phänomen, das zu einer spontanen Differenzierung von chiralen, nicht-racemischen Verbindungen bei der Anwendung physikalisch-chemischer Verfahren unter achiralen Bedingungen führt.^[115-116] Während der Effekt bei Phasenübergängen wie der Kristallisation, Sublimation und Destillation bekannt ist^[117] und dabei zu enantiomerenangereicherten und -abgereicherten Fraktionen führt, ist das Auftreten bei NMR-spektroskopischen und chromatographischen Analysen weniger weit verbreitet. Grundvoraussetzung für das Phänomen ist eine komplexe nicht-kovalente Aggregation der Analytmoleküle in Lösung durch Wasserstoffbrückenbindungen, π - π -stacking, Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, etc.^[118] Abbildung 44 zeigt vereinfacht die Wechselwirkungen chiraler, nicht racemischer Verbindungen in Lösung nach Soloshonok und Klika *et al.*,^[117-120] wobei ein dynamisches Gleichgewicht zwischen den möglichen intermolekularen Interaktionen besteht, an dem alle Moleküle beteiligt sind. Wenn heterochirale Wechselwirkungen bevorzugt werden, kommt es zur Bildung von racemischen Dimeren. Das überschüssige Enantiomer verbleibt als ungepaartes Monomer. Die (R,S)-Dimere und (S)-Monomere sind unterschiedliche chemische Einheiten und werden daher, wenn solche Wechselwirkungen unter achiralen Bedingungen stattfinden, ein unterschiedliches Verhalten zeigen. Folglich können racemische und enantiomerenreine bzw. enantiomerenangereicherte Einheiten getrennt werden. Im Fall der Bevorzugung homochiraler Wechselwirkungen können die im gezeigten Beispiel im Überschuss vorhandenen (S)-Monomere Aggregate höherer Ordnung bilden als die (R)-Monomere und zeigen dadurch ein unterschiedliches Verhalten.

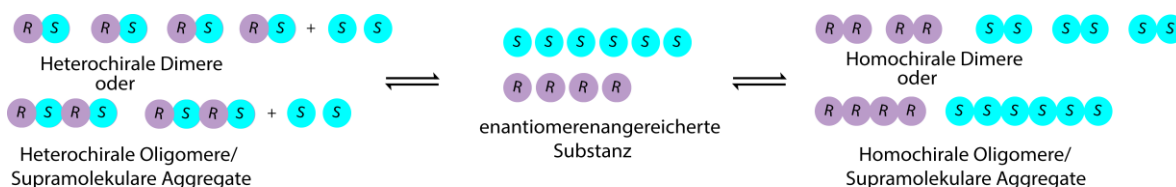


Abbildung 44: Gleichgewicht an möglichen intermolekularen Interaktionen chiraler, nicht-racemischer Verbindungen in Lösung zwischen Monomeren und homo- bzw. heterochiralen Aggregate höherer Ordnung. Abbildung adaptiert von Soloshonok und Klika *et al.*^[117-118, 120]

NMR-spektroskopisch ist die Bildung von Aggregaten, welche für die einzelnen Protonen zwei Signalsätze mit einer Intensität aufweisen, die proportional zur relativen Menge der einzelnen Enantiomere in einer gegebenen Probe sind, bekannt.^[121-127] Für dieses Verhalten wird neben dem Terminus SDE auch der Terminus selbst-induzierter diastereomerer Anisochronismus (SIDA) verwendet. Das erste Beispiel für die Ungleichheit von Enantiomeren wurde von Uskokovic *et al.* im Jahr 1969 für Dihydrochinolin beobachtet^[127] und über die Jahre wurde der Effekt für weitere Substanzklassen wie Phosphinamide,^[121] Carbonsäureamide^[122-123] und sogar Naturstoffe^[124-125] berichtet. Trapp *et al.* untersuchten

NMR-spektroskopisch Alaninderivate, die häufig Produkte enantioselektiver Hydrierungen zur Evaluierung neuer Katalysatoren darstellen.^[126] Diese wurden dazu in verschiedenen Enantiomerenverhältnissen (100:0, 90:10, ..., 50:50, ..., 10:90 und 0:100 *R:S*) in wasserfreiem Benzol vermessen. Acetylalaninmethylester, das Hydrierprodukt von MAA, zeigte dabei geringe SIDA-Aktivität, wohingegen der derivatisierte (3,5-Dinitrobenzoyl)alaninmethylester für fast alle Atome einen starken Effekt aufwies (Abbildung 45), der zu zwei Signalsätzen mit einer Integralintensität proportional zur relativen Menge der einzelnen Enantiomere führte. Durch die Derivatisierung wurden zusätzliche nicht-kovalente Wechselwirkungen wie π - π -stacking ermöglicht, die zu einer deutlichen Verstärkung des Effektes führten. Das Ausmaß der Signalaufspaltung $\Delta\delta$ der NH-Resonanz im ^1H -NMR-Spektrum war bis zu 0.22 ppm (90:10 *e.r.*) und bis zu 0.40 ppm (90:10 *e.r.*) für die Ester-C=O-Resonanz im ^{13}C -NMR-Spektrum. Darüber hinaus unterschieden sich die ^1H -NMR-Spektren der racemischen und der enantiomerenreinen Proben in der Signalverschiebung.

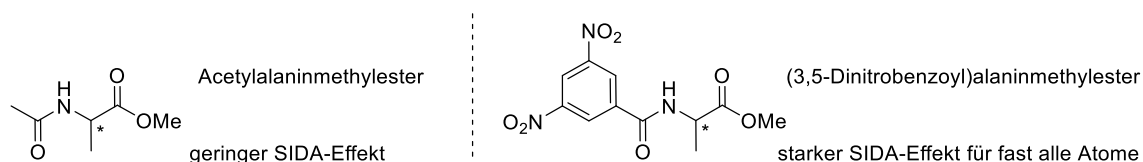


Abbildung 45: Von Trapp *et al.* untersuchte SIDA-aktive Substanzen.^[126]

Das Phänomen der SDE an achiralen Stationärphasen oder der enantioselektiven Selbstdisproportionierung an achiralen Phasen (ESDA) wurde unter anderem mittels HPLC,^[128-129] *medium pressure liquid chromatography* (MPLC),^[130] *gravity-driven* und *flash* Chromatographie^[119, 131-132] für viele Substanzklassen wie Sulfoxide^[131] und fluorierte Verbindungen^[133-134] sowie für verschiedene Chiralitätsarten beobachtet.^[129, 135-136] Der Effekt führt zu einer Anreicherung der Enantiomere, bis hin zu enantiomerenreinen Fraktionen, mit einem *ee* von über 99%, und einer entsprechenden Abreicherung in anderen Fraktionen im Vergleich zur Enantiomerenzusammensetzung des Ausgangsmaterials während der Chromatographie. Das erste Beispiel für SDE *via flash* Chromatographie an Silikagel wurde von Kagan *et al.* für Sulfoxide während Untersuchungen zur asymmetrischen Oxidation von prochiralen Sulfiden beobachtet.^[131] Achirale Säulenchromatographie von (*R*)-*p*-Toluolmethylsulfoxid mit anfänglichen 86% *ee* ergab Fraktionen, in denen der *ee* des Sulfoxids stufenweise von 99.5% *ee* in der ersten Fraktion auf 73.5% *ee* in der letzten Fraktion abnahm. Über die SDE von Aminosäuren (AS) und deren Derivaten sind zahlreiche Beispiele bekannt.^[137] Nakamura *et al.*^[130] unterwarfen eine Probe *N*-Acetylphenylalaninethylester mit 69% *ee* der MPLC unter Verwendung von Silikagel als stationärer Phase. Dabei konnte eine feine Grenze zwischen dem zuerst eluierenden enantiomerenreinen und dem nahezu racemischen Anteil beobachtet werden und es wurden Fraktionen mit > 99% *ee*, bis hin zu Fraktionen mit 52% *ee* erhalten. Ein weiteres interessantes Beispiel von Soloshonok *et al.*^[138] ist die Untersuchung der SDE von β -AS-Ethyl-3-(3,5-dinitrobenzamido)-4,4,4-trifluorbutanoat an Silikagel (Abbildung 46a). Unter optimierten Bedingungen wurde dabei ein Δee von 91.8% für eine Probe mit einem

anfänglichen Enantiomerenüberschuss von 66.6% und einem Laufmittelgemisch *n*-Hexan:Ethylacetat 5:1 erhalten, d.h. die erste Fraktion war fast vollständig racemisch (8.1% *ee*) und die letzten Fraktionen waren enantiomerenrein (> 99.9% *ee*). In einer späteren Publikation^[137, 139] konnte festgestellt werden, dass ohne die CF₃-Gruppe keine SDE *via* Chromatographie zu beobachten ist. Suzuki *et al.*^[119] untersuchten *N*-acetylierte α -alkylierte α -AS-Methyl-/Ethylester (Abbildung 46b) mittels Säulenchromatographie. Die Unterschiede der Enantiomerenverhältnisse in den einzelnen Fraktionen reichten von 17.6 – 24.5%, jedoch konnten keine enantiomerenreine Fraktionen erhalten werden. Interessanterweise eluierte der enantiomerenangereicherte Teil dabei zuerst. Hosaka *et al.*^[140] führten eine umfassende strukturelle Untersuchung von α -AS-Estern durch, um den Einfluss der Esterfunktionalität, der Seitenkette sowie der an den Amidstickstoff gebundenen Acylgruppe auf die SDE mittels Chromatographie zu bewerten (Abbildung 46c).

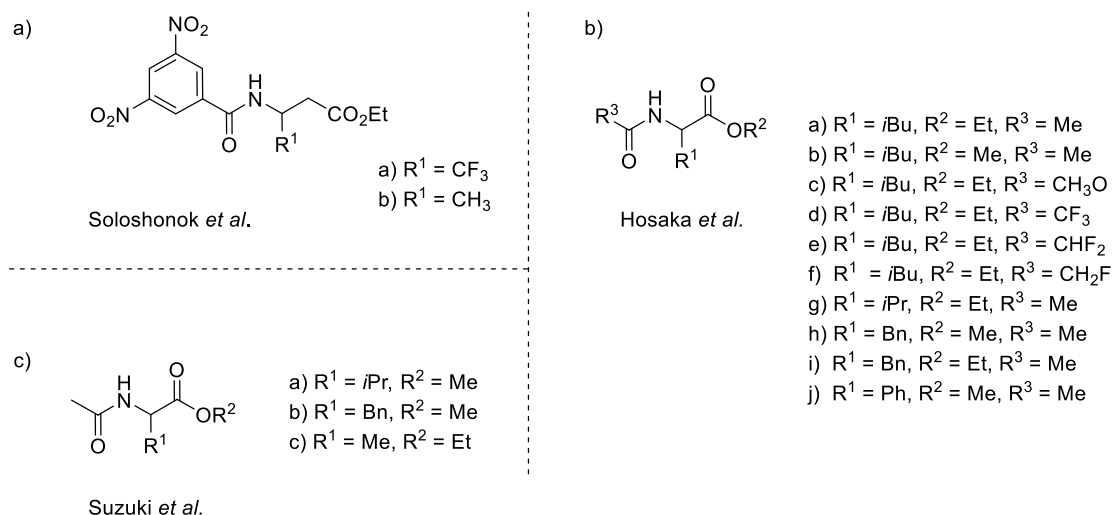


Abbildung 46: Von a) Soloshonok *et al.*,^[138] b) Suzuki *et al.*^[119] und c) Hosaka *et al.*^[140] untersuchte Verbindungen.

Das Ausmaß der SDE verschiedener Substanzen an achiralen Phasen und die Elutionsreihenfolge der enantiomerenangereicherten und –abgereicherten Fraktionen ist sehr komplex und sowohl abhängig von deren Struktur, dem verwendeten Säulenmaterial, dem Lösungsmittel, dem anfänglich eingesetzten Enantiomerenüberschuss als auch der Konzentration des Analyten. Viele Verbindungen, die keine Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden oder keine prädestinierten Substituenten wie Fluor haben, zeigen ein größeres Ausmaß der SDE, während einige wasserstoffbrücken- und fluorhaltige Moleküle kein nennenswertes Ausmaß zeigen. Es ist daher nicht leicht, den Effekt für Substanzen vorauszusagen.^[120]

Abschließend ist zu erwähnen, dass die grundlegenden Überlegungen zur SDE *via* achiraler Chromatographie konzeptionell, den allgemeinen Prinzipien zur Entstehung nichtlinearer Effekte in der asymmetrischen homogenen Katalyse ähneln.^[141]

5.2 Zielsetzung

Im vorherigen Abschnitt wurde gezeigt, wie der SIDA-Effekt durch Modifizierung von derivatisierten Aminosäuren genutzt werden kann, um Enantiomerenüberschüsse NMR-spektroskopisch, ohne die Verwendung chiraler Solvatisierungsreagenzien, zu bestimmen. Alanin- und Phenylalaninderivate sind häufig Produkte enantioselektiver Hydrierungen und prädestiniert für nicht-kovalente Wechselwirkungen aufgrund der Wasserstoffbrückenbindungs-donor- und -akzeptorstellen am C- und N-Terminus. Durch die Modifikation von Aminosäuren mit Bis-3,5-dinitrobenzoesäure wurden bereits interessante nicht-kovalente Wechselwirkungseigenschaften im Zusammenhang mit enantioselektiver Chromatographie,^[142] asymmetrischen amplifizierenden Hydrierungen^[29] und enantioselektiver Selbsterkennung^[143] erhalten. Fluorierte Verbindungen wie Bis-3,5-(trifluoromethyl)benzoesäure und 4-Fluoro-2-trifluoromethylbenzoesäure sind von wachsendem Interesse für pharmakologische Wirkstoffe^[144] und zeigen zudem starke ESDA-Eigenschaften. In diesem Teil der Arbeit soll der Einfluss des Substitutionsmusters und der Konzentration der Substituenten auf den SIDA- und ESDA-Effekt untersucht werden. Dazu wurden nitrierte und fluorierte Derivate des Alanins und des Phenylalanins synthetisiert (Abbildung 47).

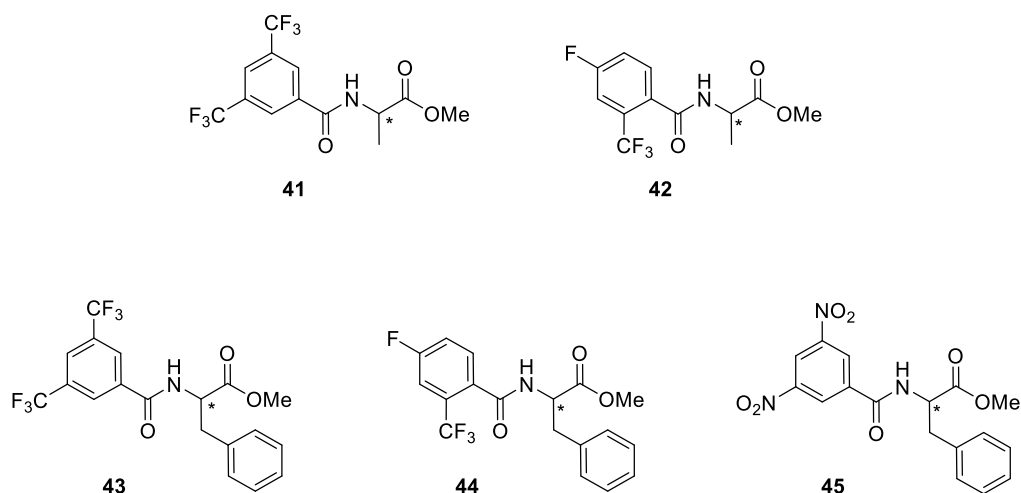
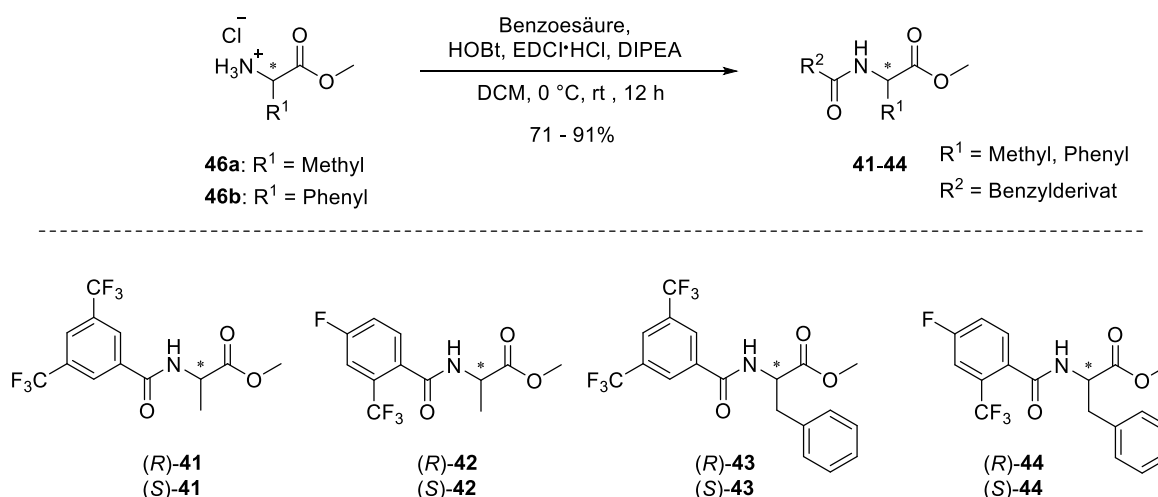


Abbildung 47: Zielverbindungen **41-45** zur Untersuchung der NMR-spektroskopischen und säulenchromatographischen SDE-Aktivität.

5.3 Ergebnisse und Diskussion

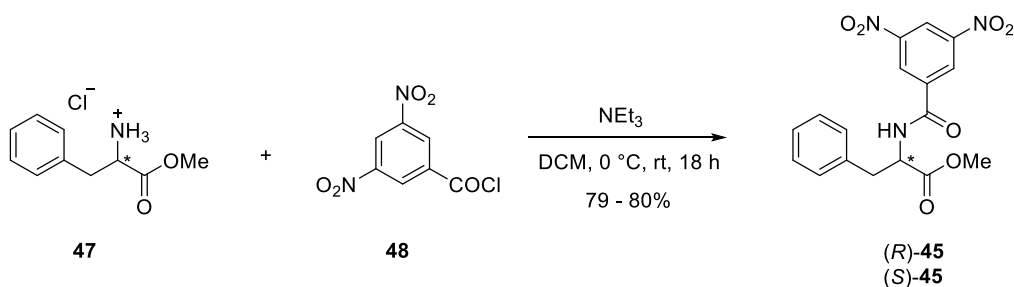
5.3.1 Synthese der modifizierten Aminosäurederivate

Für die Synthese der fluorierten Alanin- und Phenylalaninderivate (**41-44**) wurden (*R*)- und (*S*)-Alanin- bzw. Phenylalaninmethylesterhydrochlorid mit den entsprechenden Benzoesäuren unter Verwendung von HOBt, EDCI·HCl und DIPEA in Ausbeuten von 71 - 91% gekuppelt (Schema 15). Die Reinheit der Enantiomere wurde mittels chiraler HPLC untersucht und konnte auf $\geq 99\%$ *ee* bestimmt werden (s. Kapitel 7.6).



Schema 15: Synthese der modifizierten Alanin- und Phenylalaninderivate **41-44**.

Bis-3,5-dinitrobenzoylphenylalaninmethylester ((*R*)-**45** und (*S*)-**45**) wurde durch Reaktion von (*R*)- und (*S*)-Phenylalaninmethylesterhydrochlorid und 3,5-Dinitrobenzoesäurechlorid mit NEt_3 erhalten (Schema 16). Die Reinheit der Enantiomere wurde mittels chiraler HPLC (Chiralpak IA (5 μm , 4.6 x 250 mm), 1 mL/min, *n*-Hexan:*i*-PrOH 70:30 (v/v)) untersucht und konnte auf $\geq 99\%$ *ee* bestimmt werden.



Schema 16: Synthese der modifizierten Phenylalaninderivate (*R*)-**45** und (*S*)-**45**.

5.3.2 Untersuchung der SIDA-Aktivität der modifizierten Aminosäurederivate

5.3.2.1 Bis-3,5-(trifluormethyl)benzoylalaninmethylester

Im Anschluss an die erfolgreiche Synthese wurden die Derivate NMR-spektroskopisch untersucht. Dabei wurde deuteriertes Benzol verwendet, da es als unpolares Lösungsmittel die Bildung von Aggregaten nicht

verhindert. $\Delta\delta$ bezieht sich im Folgenden auf die Signalaufspaltung der Resonanzen skalemischer Proben sowie auf die Signalverschiebung der racemischen und der enantiomerenreinen Proben zueinander. In Abbildung 48 sind Ausschnitte aus den ^1H -NMR-Spektren von Bis-3,5-(trifluormethyl)benzylalaninmethylester (**41**) mit verschiedenen Enantiomerenverhältnissen (100:0, 90:10, ..., 50:50, ..., 10:90 und 0:100 *R:S*) gezeigt.

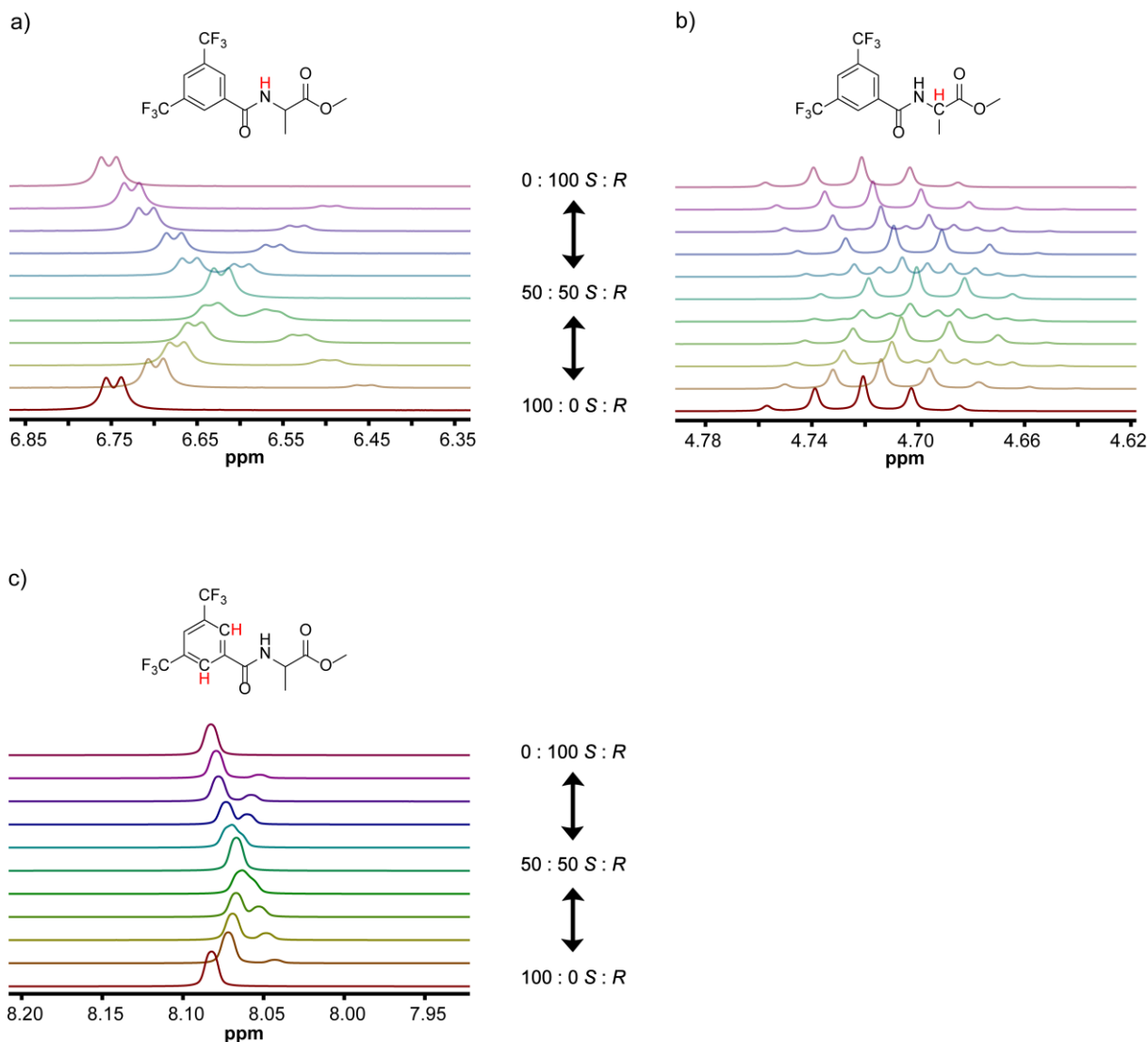


Abbildung 48: ^1H -NMR-Spektren (400.33 MHz) von **41** mit verschiedenen Enantiomerenverhältnissen (100:0, 90:10, ..., 50:50, ..., 10:90 und 0:100 *R:S*) in wasserfreiem, entgastem C_6D_6 bei Raumtemperatur (67 mM). Die abgebildeten Kerne sind rot markiert.

Sobald das Enantiomerenverhältnis von 100:0 oder 50:50 abweicht, tritt für die gezeigten Protonen eine Signalverschiebung und Signalaufspaltung auf. Das Ausmaß der Signalaufspaltung $\Delta\delta$ der NH-Resonanz in den ^1H -NMR-Spektren betrug bis zu 0.24 ppm (a, 90:10 *er*). Racemische und enantiomerenreine Proben ergaben NMR-Spektren mit deutlich zueinander verschobenen Resonanzsätzen: $\Delta\delta = 0.12$ ppm (a, NH-Resonanz im ^1H -NMR-Spektrum), wohingegen sich die Spektren der jeweiligen enantiomerenreinen Proben nicht voneinander unterscheiden.

In den ^{13}C -NMR-Spektren tritt eine sehr gute Trennung der beiden Signalsets für einen breiten Bereich von Enantiomerenverhältnissen auf, selbst bei nahezu äquipartitionellen Verhältnissen (Abbildung 49). Für die Ester C=O-Resonanz betrug die Aufspaltung $\Delta\delta$ bis zu 0.47 ppm (a, 90:10 *er*) und die Verschiebung der racemischen und enantiomerenreinen Resonanzen $\Delta\delta = 0.25$ ppm. Das quartäre C-Atom (C_q) spaltete bis zu 0.22 ppm auf (b, 90:10 *er*) und unterliegt einer Signalverschiebung von $\Delta\delta = 0.12$ ppm.

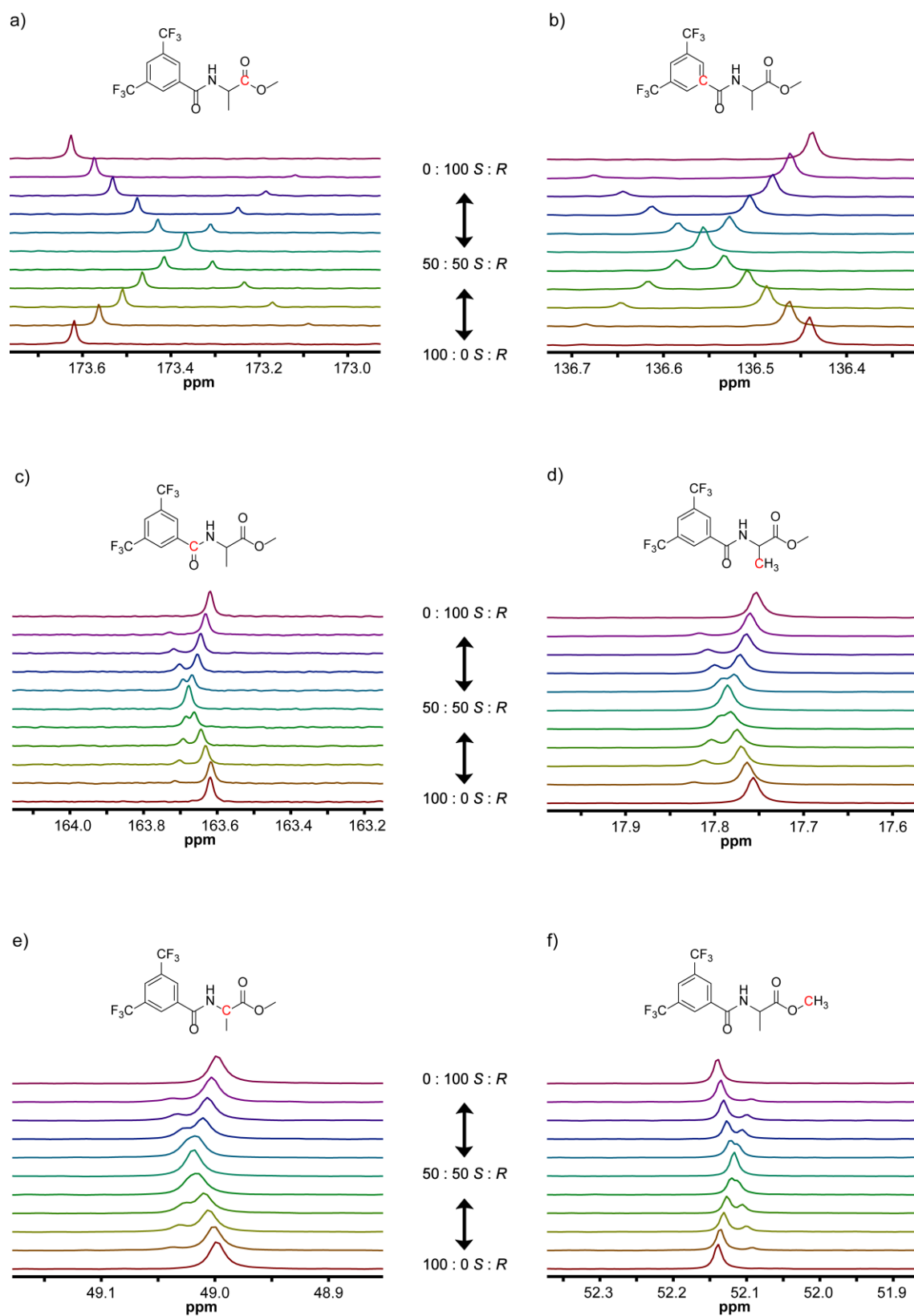


Abbildung 49: ^{13}C -NMR-Spektren (100.66 MHz) von **41** mit verschiedenen Enantiomerenverhältnissen (100:0, 90:10, ..., 50:50, ..., 10:90 und 0:100 R:S) in wasserfreiem, entgastem C_6D_6 bei Raumtemperatur (67 mM). Die abgebildeten Kerne sind rot markiert.

Im Vergleich mit Bis-3,5-(dinitro)benzoylalaninmethylester^[126] konnten für **41** bei gleicher Konzentration der Proben (67 mM) leicht erhöhte Werte für die Signalaufspaltung und -verschiebung in den NMR-Spektren beobachtet werden, jedoch zeigten die meisten C_{aryl}-Atome in **41** keinen SIDA-Effekt. Interessanterweise zeigte die Aminosäureseitenkette von **41** in den ¹³C-NMR-Spektren sowohl eine Signalaufspaltung als auch eine –verschiebung im Gegensatz zu der Seitenkette in Bis-3,5-(dinitro)benzoylalaninmethylester.

In den ¹⁹F-NMR-Spektren konnte weder eine Signalverschiebung noch eine –aufspaltung beobachtet werden (Abbildung 50).

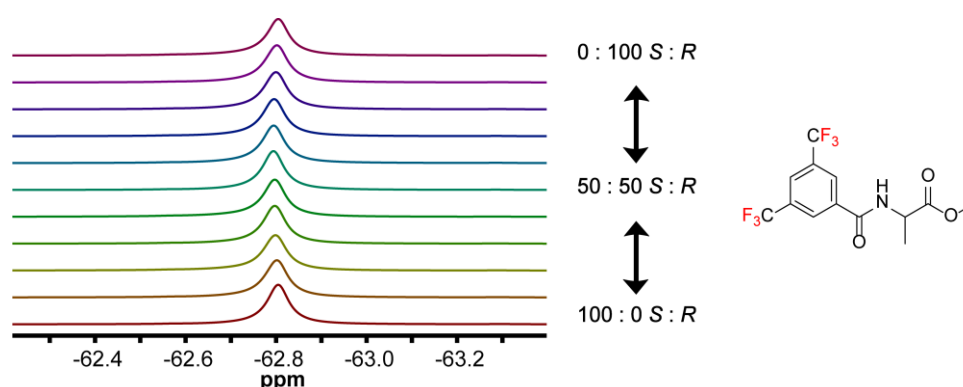


Abbildung 50: ¹⁹F-NMR Spektren (377.00 MHz) von **41** mit verschiedenen Enantiomerenverhältnissen (100:0, 90:10, ..., 50:50, ..., 10:90 und 0:100 R:S) in wasserfreiem, entgastem C₆D₆ bei Raumtemperatur (67 mM). Die abgebildeten Kerne sind rot markiert.

Eine Korrelation der Enantiomerenverhältnisse von **41**, die zum einen durch die Einwaage der entsprechenden Mengen der isolierten Enantiomere für die Verhältnisse (100:0, 90:10, ..., 50:50, ...10:90 und 0:100 R:S) bestimmt wurden (gestrichelte schwarze Linie), zum anderen durch die Integration für das Amid-NH-Signal aus den ¹H-NMR-Spektren ist in Abbildung 51 gezeigt. Es zeigt sich, dass das Enantiomerenverhältnis aufgrund des SIDA-Effekts mit hoher Genauigkeit mittels NMR bestimmt werden kann.

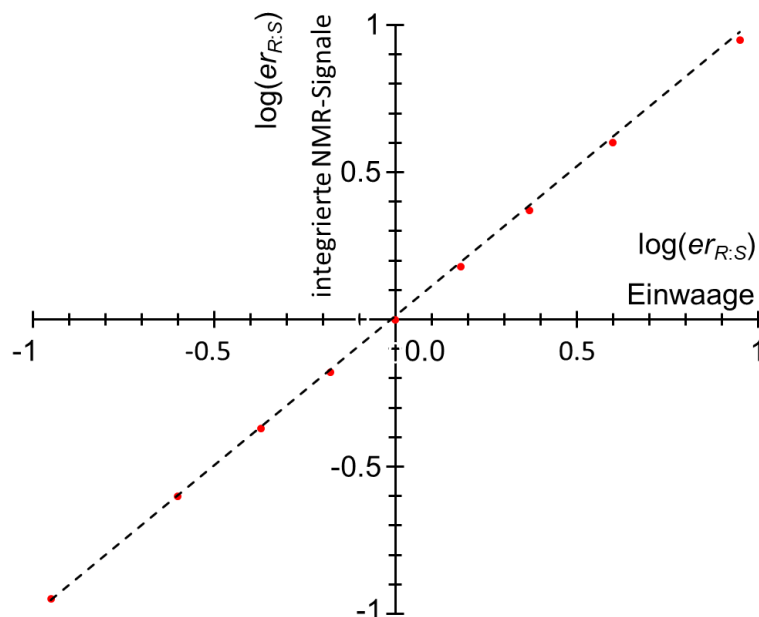


Abbildung 51: Korrelation der er von (S)- und (R)-**41**, bestimmt durch die Einwaage der entsprechenden Mengen der isolierten Enantiomere und dem durch Integration der aufgespaltenen ^1H -NMR-Resonanzen bestimmten er . Logarithmische Skala der er -Werte (R:S).

Um zu untersuchen, ob die SIDA-Aktivität von **41** durch eine erhöhte Konzentration verstärkt wird, wurden Messungen mit 117 mM Proben durchgeführt. Sowohl in den ^1H - (Abbildung 52) als auch in den ^{13}C -NMR-Spektren (Abbildung 53) konnte eine größere Aufspaltung beobachtet werden. Das Ausmaß der Signalaufspaltung $\Delta\delta$ der NH-Resonanz betrug bis zu 0.29 ppm (Abbildung 52a, 90:10 er), für die Ester C=O-Resonanz bis zu 0.60 ppm (Abbildung 53a, 90:10 er) und für die C_q -Resonanz bis zu 0.28 ppm (Abbildung 53b, 90:10 er).

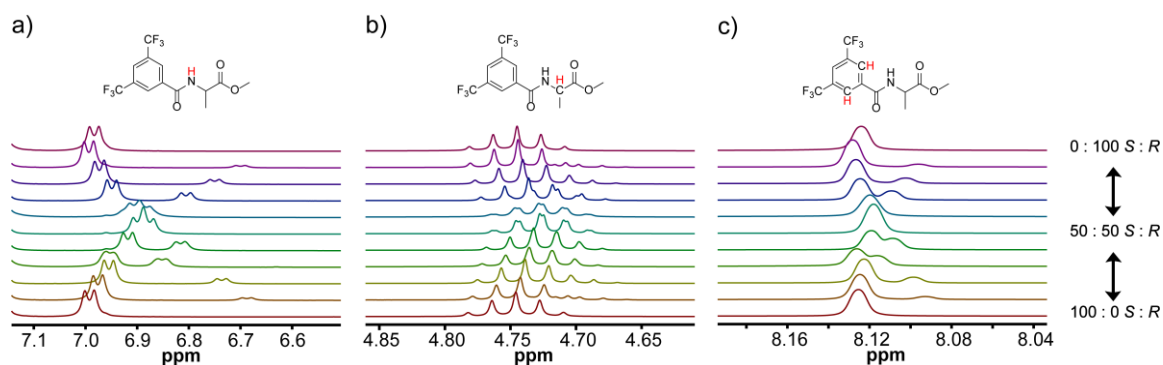


Abbildung 52: ^1H -NMR-Spektren (400.33 MHz) von **41** mit verschiedenen Enantiomerenverhältnissen (100:0, 90:10, ..., 50:50, ..., 10:90 und 0:100 R:S) in wasserfreiem, entgastem C_6D_6 bei Raumtemperatur (117 mM). Die abgebildeten Kerne sind rot markiert.

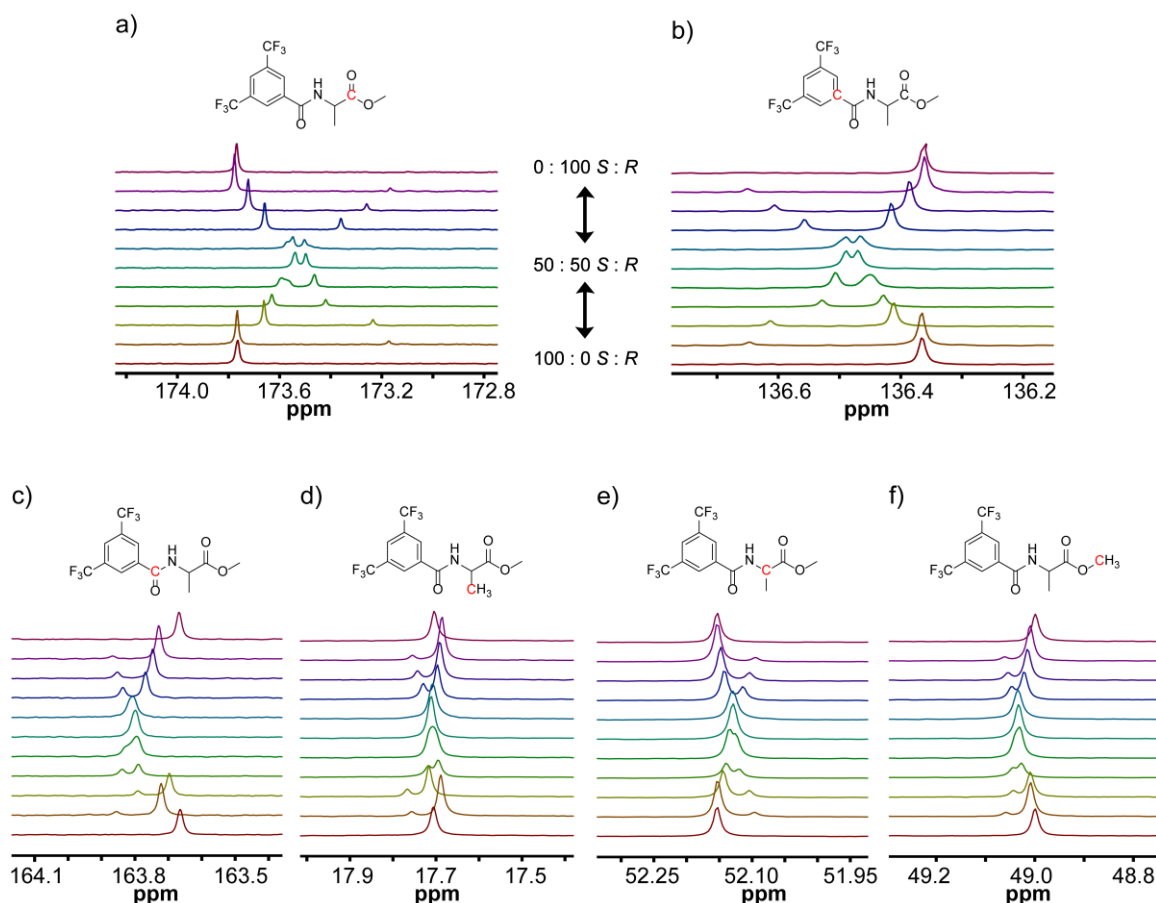


Abbildung 53: ^{13}C -NMR-Spektren (100.66 MHz) von **41** mit verschiedenen Enantiomerenverhältnissen (100:0, 90:10, ..., 50:50..., 10:90 und 0:100 *R:S*) in wasserfreiem, entgastem C_6D_6 bei Raumtemperatur (117 mM). Die abgebildeten Kerne sind rot markiert.

Interessanterweise konnte für einige Resonanzen in den racemischen Proben eine Signalaufspaltung beobachtet werden. Darüber hinaus ist in Abbildung 53a für die Enantiomerenverhältnisse 40:60 und 60:40 (*R:S*) ein weiteres Signalset angedeutet. Dies könnte entweder auf eine Ungenauigkeit in der Einwaage oder auf eine komplexere Aggregation in Lösung bei erhöhter Konzentration zurückgeführt werden.

5.3.2.2 Bis-3,5-(trifluormethyl)benzoylphenylalaninmethylester (**43**)

In Abbildung 54 und Abbildung 55 sind Ausschnitte der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von Bis-3,5-(trifluormethyl)benzoylphenylalaninmethylester (**43**) (117 mM) zu sehen. Für die meisten Protonen und Kohlenstoffatome zeigte sich kaum eine Veränderung in der Größe der Aufspaltung im Gegensatz zu **41** (117 mM). Jedoch verringerte sich das Ausmaß der Aufspaltung für manche Kerne in der Nähe des Carbonylsignals deutlich. Die Signalaufspaltung $\Delta\delta$ der NH-Resonanz betrug bis zu 0.21 ppm (Abbildung 54a, 90:10 *er*), für die Ester C=O-Resonanz bis zu 0.43 ppm (Abbildung 55a, 90:10 *er*) und für die C_α -Resonanz nur noch bis zu 0.15 ppm (Abbildung 55b, 90:10 *er*).

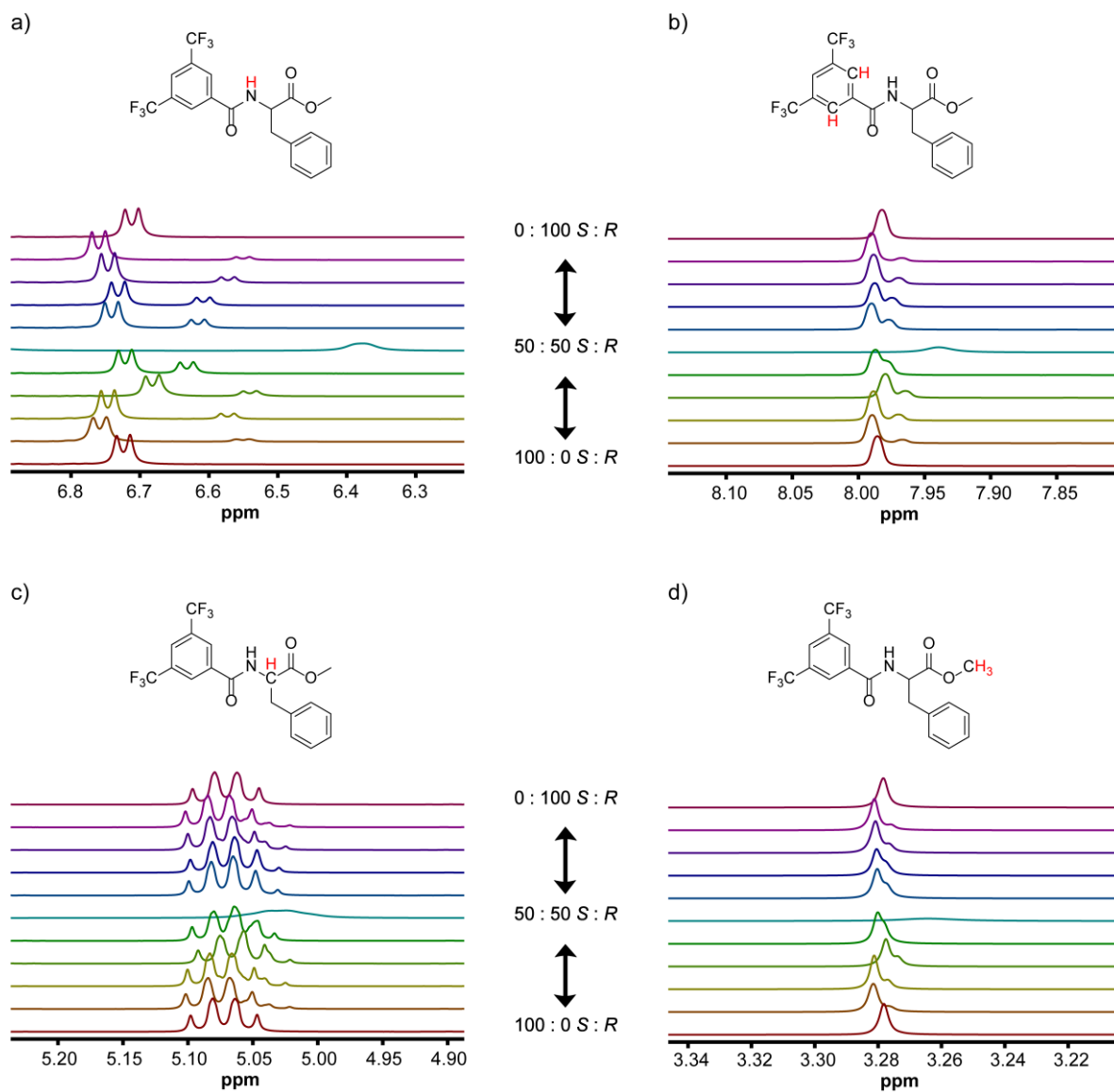


Abbildung 54: ^1H -NMR-Spektren (400.33 MHz) von **43** mit verschiedenen Enantiomerenverhältnissen (100:0, 90:10, ..., 50:50, ..., 10:90 und 0:100 R:S) in wasserfreiem, entgastem C_6D_6 bei Raumtemperatur (117 mM). Die abgebildeten Kerne sind rot markiert.

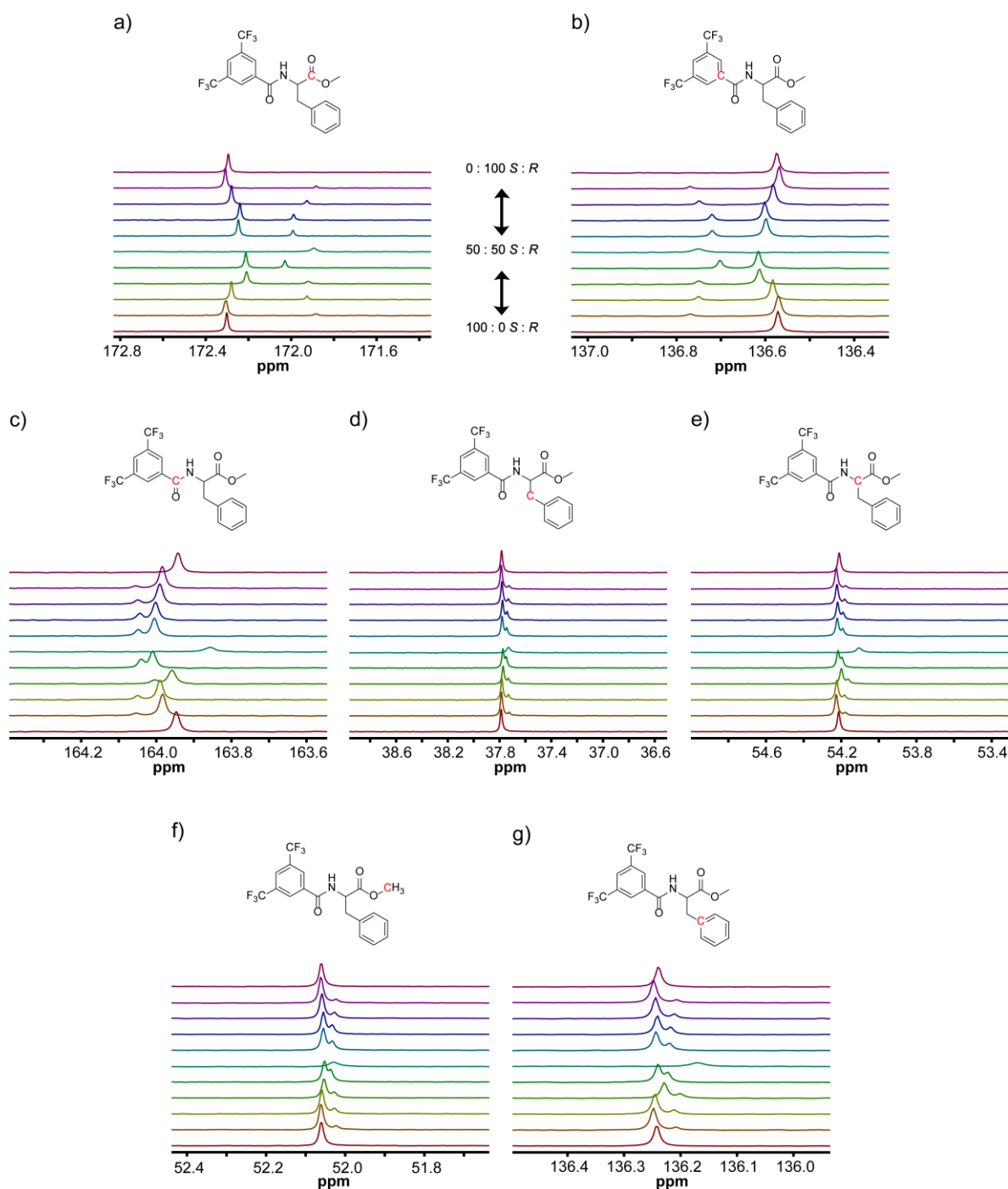


Abbildung 55: ^{13}C -NMR-Spektren (100.66 MHz) von **43** mit verschiedenen Enantiomerenverhältnissen (100:0, 90:10, ..., 50:50, ..., 10:90 und 0:100 R:S) in wasserfreiem, entgastem C_6D_6 bei Raumtemperatur (117 mM). Die abgebildeten Kerne sind rot markiert.

Auch in **43** ist für die Seitenkette der Aminosäure in den ^{13}C -NMR-Spektren eine Signalaufspaltung und -verschiebung zu beobachten (Abbildung 55d und g). In der racemischen Probe von **43** (50:50 R:S) bildete sich unmittelbar nach der Vorbereitung ein gelartiger Niederschlag. Dies ist der Grund für die verbreiterten und stark verschobenen Signale in dem ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum.

5.3.2.3 4-Fluor-2-trifluormethylbenzoylalaninmethylester (**42**) und 4-Fluor-2-trifluormethylbenzoylphenylalaninmethylester (**44**)

Für **42** und **44** konnte weder eine Signalaufspaltung für skalemische noch eine Signalverschiebung für enantiomerenreine und racemische Proben in den ^1H -NMR-Spektren beobachtet werden (Abbildung 56). Auch in den ^{13}C -NMR-Spektren konnte kein SIDA-Effekt beobachtet werden. Der Austausch eines CF_3 - durch einen F-Substituenten und das veränderte Substitutionsmuster von *meta*- zu *ortho*-/*para*-Substitution verhindert somit einen messbaren SIDA-Effekt. Interessanterweise weisen die Selektoren der meisten kommerziell erhältlichen und etablierten Chiralpak-Säulen eine *di-meta*-Substitution, für die optimale Trennung von Substanzen, auf. Dies könnte ein weiterer Hinweis für ein privilegiertes Substitutionsmuster in der chiralen Erkennung sein.

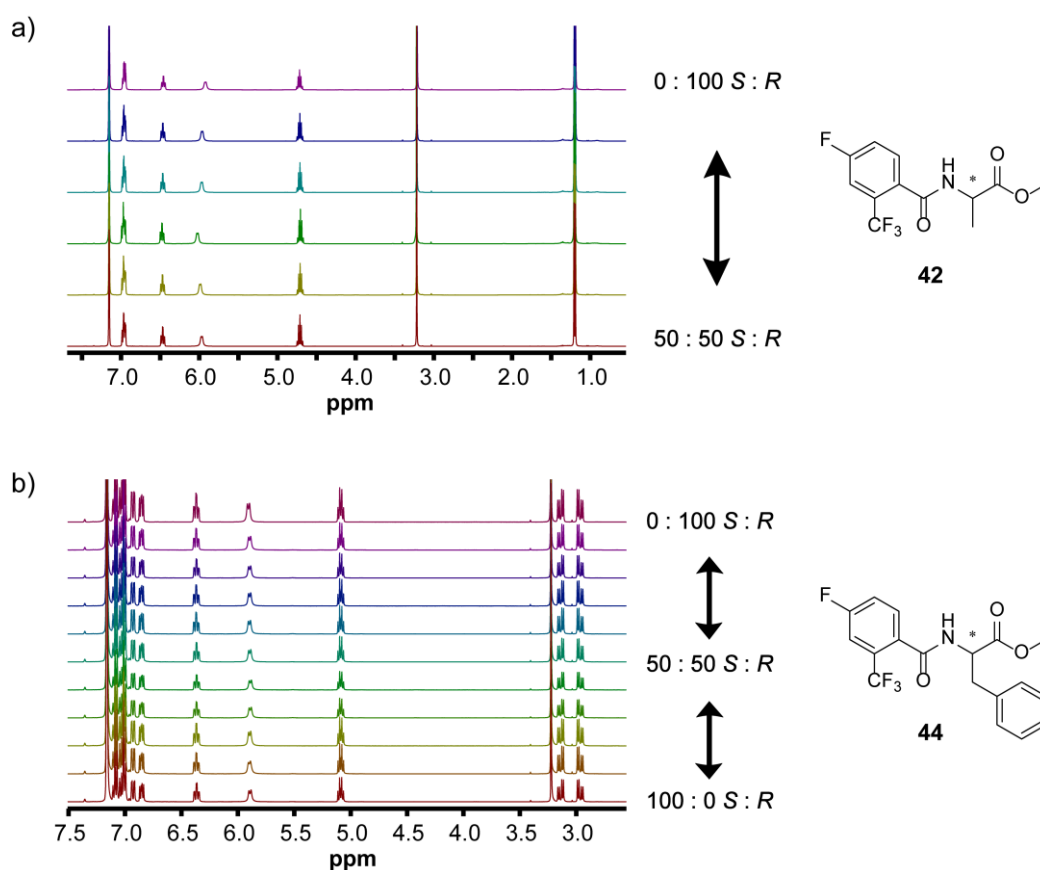


Abbildung 56: a) ^1H -NMR-Spektren (400.33 MHz) von **42** mit verschiedenen Enantiomerenverhältnissen (100:0, 90:10, 80:20, 70:30, 60:40 und 50:50 R:S) in wasserfreiem, entgastem C_6D_6 bei Raumtemperatur (117 mM); b) ^1H -NMR-Spektren (400.33 MHz) von **44** mit verschiedenen Enantiomerenverhältnissen (100:0, 90:10, ..., 50:50, ..., 10:90 und 0:100 R:S) in wasserfreiem, entgastem C_6D_6 bei Raumtemperatur (27 mM).

Anhand der untersuchten Verbindungen wird deutlich, dass die Vorhersage, ob ein Substanz SDE aktiv ist, nicht trivial ist und experimentelle Untersuchungen zwangsläufig erforderlich sind.

5.3.2.4 Bis-3,5-(dinitrobenzoyl)phenylalaninmethylester (45)

Abschließend wurde Bis-3,5-(dinitrobenzoyl)phenylalaninmethylester (**45**) auf die SIDA-Aktivität in deuteriertem Benzol untersucht. Ausschnitte der ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren für die Protonen und Kohlenstoffatome mit einer Signalaufspaltung und -verschiebung sind in Abbildung 57 gezeigt. Für die NH-Resonanz von **45** konnten zwei Signalsätze beobachtet werden, sobald das Enantiomerenverhältnis von 100:0 und 50:50 abwich. Das Ausmaß der Signalaufspaltung $\Delta\delta$ der NH-Resonanz im ^1H -NMR-Spektrum betrug bis zu 0.07 ppm (a, 90:10 *er*). Die größte Signalaufspaltung in den ^{13}C -NMR Spektren konnte für die CO-Ester-Resonanz mit einem Ausmaß $\Delta\delta$ von bis zu 0.14 ppm (e, 90:10 *er*) beobachtet werden.

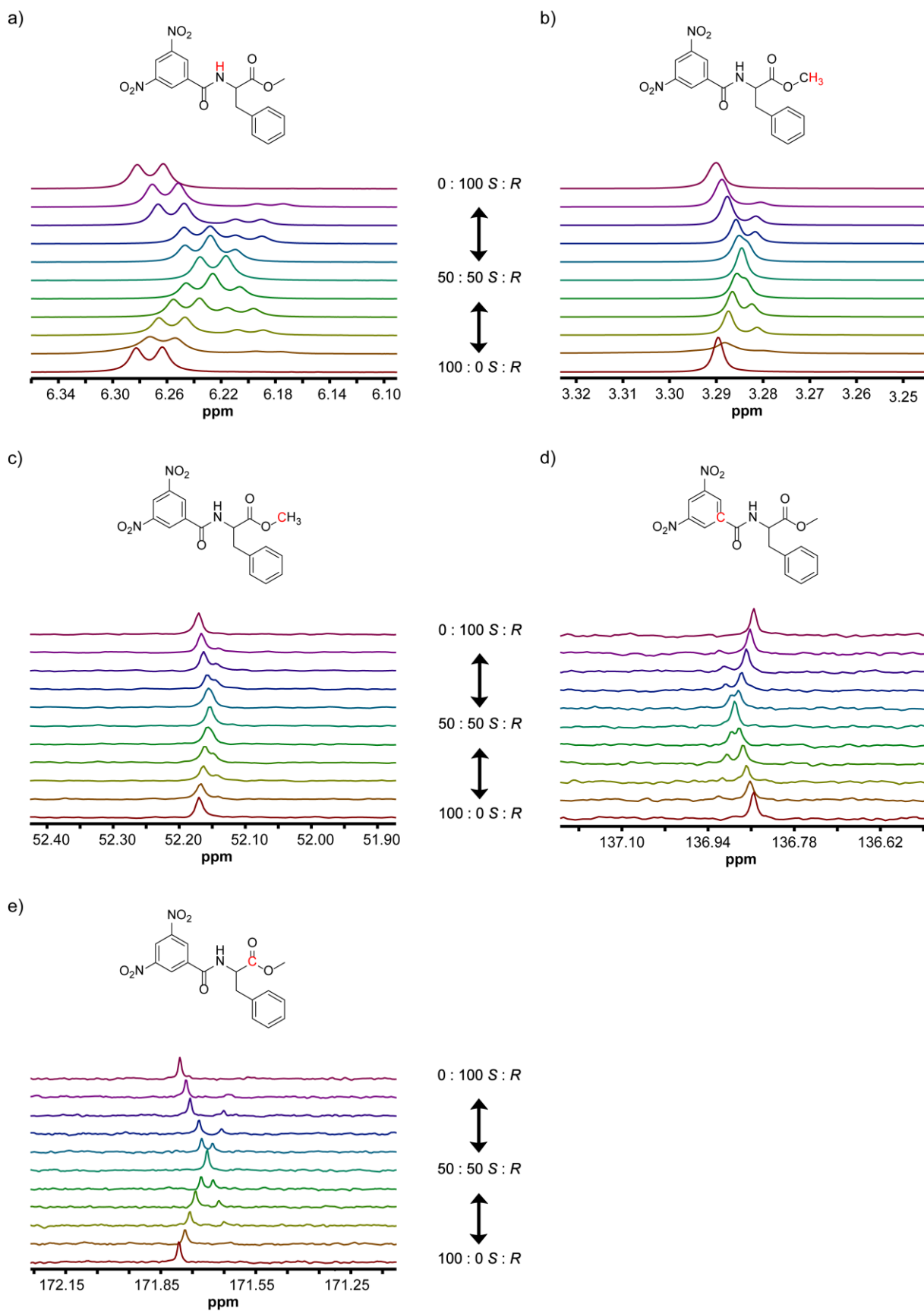


Abbildung 57: Ausschnitte aus den ^1H -NMR-Spektren (A und B: 400.33 MHz) und den ^{13}C -NMR-Spektren (C, D und E: 100.66 MHz) von **45** mit verschiedenen Enantiomerenverhältnissen (100:0, 90:10, ..., 50:50, ..., 10:90 und 0:100 R:S) in wasserfreiem, entgastem C_6D_6 bei Raumtemperatur (54 mM). Die abgebildeten Kerne sind rot markiert.

Im Vergleich zu Bis-3,5-(dinitrobenzoyl)alaninmethylester,^[126] bei dem für fast alle C- und H-Atome zwei separate Signalsets beobachtet wurden, sobald das Enantiomerenverhältnis von 100:0 und 50:50 abwich, führt die Verwendung von Phenylalanin zu einer Verringerung des SIDA-Effekts. Trapp *et al.* berichteten auch über den Einfluss der CH₃-Seitenkette in den modifizierten Alaninderivaten auf den SIDA-Effekt. So konnte keine Signalaufspaltung für diese Gruppe beobachtet werden. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass sich die Methylgruppe in homo- und heterochiralen Assoziationen nicht signifikant unterscheidet. Im Beispiel des modifizierten Phenylalaninderivats **45** konnte für die Seitenkette auch keine Signalaufspaltung oder Signalverschiebung beobachtet werden. Aufgrund der schlechteren Löslichkeit von **45** in deuteriertem Benzol wurden, anstatt der 67 mM Lösungen von Bis-3,5-(dinitro)benzoylalaninmethylester, 54 mM Lösungen für die Untersuchungen angesetzt. Auch wenn in Kapitel 5.3.2.1 gezeigt wurde, dass eine erhöhte Substratkonzentration zu einem erhöhten SIDA-Effekt führt, ist der Unterschied der Konzentration der Proben in den beiden Untersuchungen zu gering, um einen signifikanten Einfluss auf den SIDA-Effekt zu haben. Es zeigte sich, dass der Austausch von Alanin zu Phenylalanin die SIDA-Aktivität verringert. Der sterische Anspruch des Phenylalanins im Gegensatz zu Alanin könnte bei der Bildung von nicht-kovalenten Dimeren bzw. supramolekularen Aggregaten hinderlich sein. Aufgrund der unterschiedlichen Konzentrationen der Proben von **43** und **45** kann kein direkter Vergleich der SIDA-Aktivität beider Substanzen gezogen werden. Jedoch ist anzumerken, dass in **45** die Seitenkette der Aminosäure, genau wie bei Bis-3,5-(dinitro)benzoylalaninmethylester,^[126] keine Signalaufspaltung oder -verschiebung zeigte, im Gegensatz zu **41** und **43**. Dies könnte ein weiterer Hinweis auf eine unterschiedliche Aggregation in den nitrierten und fluorierten Verbindungen sein.

5.3.3 Untersuchungen der ESDA-Aktivität von Bis-3,5-(trifluormethyl)benzoyl-phenylalaninmethylester

Da fluoriierte Verbindungen einen großen ESDA-Effekt aufweisen können, wurde Bis-3,5-(trifluormethyl)benzoylphenylalaninmethylester (**43**) darauf getestet und der Einfluss der chromatographischen Bedingungen und des anfänglichen Enantiomerenverhältnisses auf den Effekt untersucht. Dazu wurde **43** in unterschiedlichen Enantiomerenverhältnissen durch achirale Säulenchromatographie mit Silikagel voneinander getrennt und die einzelnen Fraktionen mittels HPLC (Chiralpak IC (5 μ m, 4.6 x 250 mm), *n*-Hexan:*i*-PrOH 80:20 (v/v), 1.0 mL/min) auf ihren Enantiomerenüberschuss untersucht (Abbildung 58).

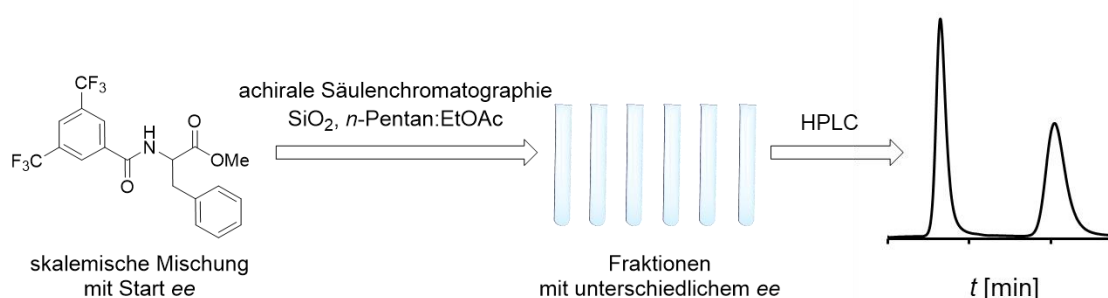


Abbildung 58: Zur Untersuchung der ESDA-Aktivität von Bis-3,5-(trifluormethyl)benzoylphenylalaninmethylester (**43**) wurden jeweils 50.0 mg der skalemischen Mischungen (40% *ee*, 68% *ee* und 90% *ee*) auf die achirale Säule (Höhe: 20.0 cm, Breite 1.50 cm) mit 20.0 g Kieselgel gegeben und mit dem entsprechenden Lösungsmittelgemisch (*n*-Pentan:EtOAc 4:1, 7.5:1 und 15:1) eluiert. Die Fraktionen wurden mit Volumina von 10 mL gesammelt, bis die Substanz mit einem UV-Detektor nicht mehr nachweisbar war. Anschließend wurden die Fraktionen mittels chiraler HPLC (Chiralpak IC (5 μ m, 4.6 x 250 mm), *n*-Hexan:*i*-PrOH 96:04 (v/v), 1.0 mL/min, λ = 210 nm) analysiert.

Für alle gezeigten anfänglichen Enantiomerenverhältnisse (40%, 68% und 90% *ee*) und Laufmittelgemische (*n*-Pentan:Ethylacetat 4:1, 7.5:1 und 15:1) konnte ein ESDA-Effekt beobachtet werden (Abbildung 59). Die Analyse der gesammelten Fraktionen für jeden chromatographischen Lauf zeigte, dass die früh eluierenden Fraktionen im Vergleich zur Ausgangsprobe enantiomerenangereichert waren, während die später eluierenden Fraktionen entsprechend enantiomerenabgereichert waren. Es ist zu beachten, dass in fast allen Läufen der *ee* nicht kontinuierlich abfällt, sondern es in manchen Fraktionen zu einem Anstieg des *ee* gegenüber der vorhergehenden Fraktion kam. Dies ist vor allem für die Diagramme a, b und e zu beobachten. Darüber hinaus konnte in den Diagrammen b, c und d eine Plateaubildung beobachtet werden. Diese Abweichungen wurden bereits früher diskutiert^[119, 132] und deuten auf die komplexe Natur der Prozesse hin, die weit von einem einfachen und idealisierten System entfernt sind und nicht rein durch intermolekulare Wechselwirkung und eine Art von vorübergehender Struktur wie Dimere beschrieben werden kann. Daher muss neben der Dimerbildung auch eine Oligomerbildung oder ein alternativer Bindungsmodus auftreten.

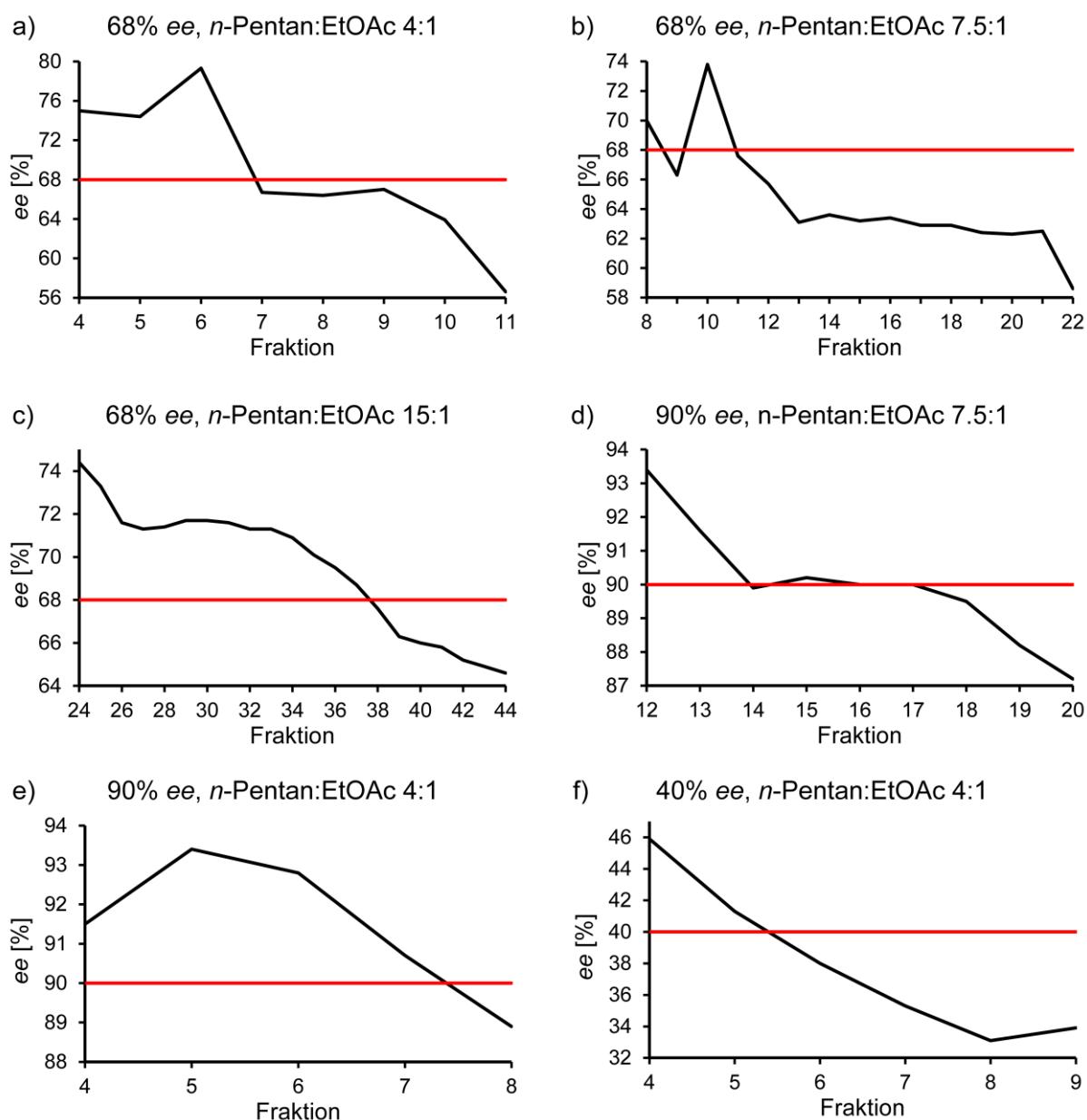


Abbildung 59: Diagramme zu den Untersuchungen der ESDA-Aktivität von Bis-3,5-(trifluoromethyl)benzoylphenylalaninmethylester (**43**). Enantiomerenüberschuss in % gegen Fraktionenanzahl für verschiedene Enantiomeren- und Laufmittelverhältnisse. Die rote, gestrichelte Linie gibt den Start ee wieder.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 5 zu sehen.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Untersuchungen der ESDA-Aktivität von **43**.

Eintrag	Anzahl der Fraktionen	Start <i>ee</i> [%]	Eluent (<i>n</i> -Pentan:EtOAc)	<i>ee</i> max [%]	<i>ee</i> min [%]	Δee [%]
a	8	68	4:1	75.0	56.6	18.4
b	15	68	7.5:1	70.0	58.6	11.4
c	21	68	15:1	74.4	64.6	9.8
d	9	90	7.5:1	93.4	87.2	6.2
e	5	90	4:1	91.5	88.9	2.6
f	6	40	4:1	45.9	33.9	12.0

Bei den Einträgen a-c wurde der Einfluss des Laufmittelgemisches auf den ESDA-Effekt mit einem Start *ee* von 68% untersucht. Für das polarste Laufmittelverhältnis von *n*-Pentan:EtOAc von 4:1 ist die größte Differenz des *ee* zu sehen (a). Die Differenz des *ee* nimmt dann kontinuierlich mit Erniedrigung der Polarität (7.5:1, 15:1) ab, jedoch ist der Unterschied zwischen den Läufen b und c nur gering. Für die Läufe d und e, bei einem Start *ee* von 90%, gilt dieser Trend nicht mehr. Jedoch ist zu bemerken, dass es bei Lauf e zu einem erheblichen Anstieg des *ee* in den später eluierenden Fraktionen kommt, womit der Vergleich nicht aussagekräftig getroffen werden kann. Generell zeigt sich, dass das Laufmittelgemisch einen unerwarteten Einfluss auf die Größe des ESDA-Effektes hat, da man davon ausgehen könnte, dass mit höherer Polarität des Lösungsmittels das Aufbrechen von Assoziationen zu erwarten ist, was zu einer Dämpfung des SDE-Phänomens führt. Da es sich bei *n*-Pentan und EtOAc jedoch um aprotische Lösungsmittel handelt, könnte dieser Einfluss gering sein im Gegensatz zu der Konzentrationserhöhung der Probe in polareren Laufmittelgemischen, die sich in der Anzahl der benötigten Fraktionen pro Lauf äußert. Dieses Verhalten wurde bereits zuvor von Soloshonok *et al.* beobachtet.^[119] Bei den Einträgen a, e und f wurde der Einfluss des anfänglichen Enantiomerenverhältnisses auf den ESDA-Effekt mit dem Laufmittelgemisch *n*-Pentan:EtOAc 4:1 untersucht. Für den mittleren *ee* von 68% ist der größte Unterschied Δee zu beobachten und für den höchsten von 90% der geringste, mit einer Differenz von 2.6% *ee*. Im Allgemeinen ist die Größe des ESDA-Effekts von **43** schwächer ausgeprägt im Vergleich zu anderen publizierten Beispielen derivatisierter Aminosäuren oder fluorierter Verbindungen. Wie bei der Untersuchung des SIDA-Effekts könnte die Benzylgruppe, auch wenn sie zu einem gewissen Grad flexibel ist, durch sterische Hinderung der Bildung der Dimere bzw. Aggregate dafür verantwortlich sein. Dieses Erkenntnis deckt sich mit Untersuchungen von Hosake *et al.* über den Einfluss der Seitenkette auf die ESDA-Aktivität von Substanzen.^[140]

Zum Vergleich wurde noch die ESDA-Aktivität von Bis-3,5-(trifluormethyl)benzoylalaninmethylester (**41**) mit einem Start *ee* von 73.7% und einem Laufmittelverhältnis von *n*-Pentan:EtOAc 4:1 untersucht. Anschließend wurden die Fraktionen mittels chiraler HPLC (Chiralpak IC (5 μ m, 4.6 x 250 mm), *n*-Hexan:*i*-PrOH 85:15 (v/v), 1.0 mL/min, λ = 230 nm) analysiert (Abbildung 60).

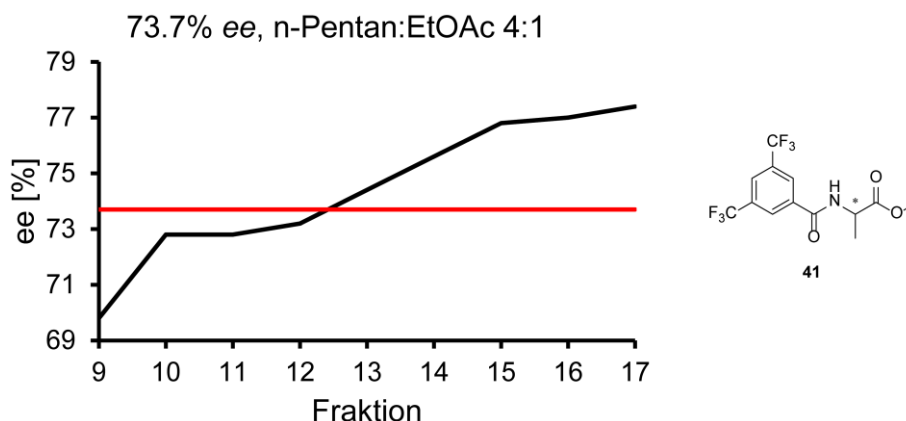


Abbildung 60: Diagramm zur Untersuchung der ESDA-Aktivität von Bis-3,5-(trifluormethyl)benzoylalaninmethylester (**41**). Enantiomerenüberschuss in % gegen Fraktionenzahl. Die rote, gestrichelte Linie gibt den Start *ee* wieder.

Im Gegensatz zu dem Δee Wert von 18.8% für **43**, unter den gleichen Laufmittelbedingungen und der gleichen Durchführung, ergab sich für **41** lediglich ein Δee Wert von 7.4%. Der Unterschied in den Start Enantiomerenüberschüssen von **43** und **41** von $\Delta ee = 5.7\%$ könnte eine Rolle für die geringere ESDA-Aktivität sein. Jedoch zeigt sich an dem Beispiel, dass der Effekt für das Alaninderivat **41** nicht größer ist als für das Phenylalaninderivat **43**. Auch wenn Studien von Hosake *et al.* ergaben,^[140] dass die Seitenketten von Aminosäurederivaten die ESDA-Aktivität beeinflussen, konnte durch dieses Experiment gezeigt werden, dass diese Beobachtung eine eher untergeordnete Rolle in den in dieser Arbeit untersuchten Verbindungen spielt. Darüber hinaus eluierte der enantiomerenabgereicherte vor dem enantiomerenangereicherten Teil.

5.4 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde die SDE-Aktivität fluorierter und nitrierter Aminosäurederivate untersucht. Für die NMR-spektroskopische Untersuchung der SDE oder des selbst-induzierten diastereomeren Anisochronismus (SIDA) wurden die zu untersuchenden Substanzen mit verschiedenen Enantiomerenverhältnissen (100:0, 90:10, ..., 50:50, ..., 10:90 und 0:100 *R:S*) in C₆D₆ gemessen und analysiert. Sobald das Enantiomerenverhältnis von 100:0 oder 50:50 abwich, trat für viele Protonen und Kohlenstoffatome eine Signalverschiebung und –aufspaltung auf. Das Ausmaß der Signalaufspaltung $\Delta\delta$ der NH-Resonanz betrug bis zu 0.24 ppm (90:10 *er*), der Ester C=O-Resonanz bis zu 0.47 ppm (90:10 *er*) und der Resonanz des quartären C-Atoms bis zu 0.22 ppm (90:10 *er*). Racemische und enantiomerenreine Proben ergaben NMR-Spektren mit deutlich verschobenen Resonanzsätzen: $\Delta\delta = 0.12$ ppm (NH-Resonanz im ¹H-NMR), $\Delta\delta = 0.25$ ppm (Ester C=O-Resonanz im ¹³C-NMR) und $\Delta\delta = 0.12$ ppm (Cq-Resonanz im ¹³C-NMR) (Abbildung 48, Abbildung 49). Durch eine Erhöhung der Konzentration der Probe konnte eine Verstärkung der SIDA-Aktivität von **41** beobachtet werden (Abbildung 52, Abbildung 53). Die Änderung der Aminosäure von Alanin zu Phenylalanin führte zu einer Schwächung der SIDA-Aktivität an Kernen in der Nähe der Carbonylgruppe in Bis-3,5-(trifluormethyl)-benzylphenylalaninmethylester (**43**) gegenüber **41** (Abbildung 54, Abbildung 55). Aufgrund der schlechten Löslichkeit von Bis-3,5-(dinitrobenzoyl)phenylalaninmethylester (**45**) in C₆D₆ konnte **45** nur in einer geringeren Konzentration (54 mM) vermessen werden, was den direkten Vergleich mit **43** erschwerte. Jedoch zeigt sich gegenüber dem von Trapp *et al.*^[126] untersuchten Bis-3,5-(dinitrobenzoyl)alaninmethylester mit einer ähnlichen Konzentration (67 mM) eine Schwächung der SIDA-Aktivität (Abbildung 57). Dies könnte daran liegen, dass die Benzylgruppe die Aggregation der Enantiomere hindert. Interessanterweise konnte im Falle der fluorierten Verbindungen **41** und **43** für die Seitenkette der Aminosäuren eine Signalaufspaltung und –verschiebung gesehen werden, im Gegensatz zu der nitrerten Verbindung **45** und dem von Trapp *et al.*^[126] untersuchten Bis-3,5-(dinitrobenzoyl)alaninmethylester, was ein Hinweis auf unterschiedliche Struktur der Aggregate sein könnte. Für die *ortho-/meta*-substituierten Verbindungen 4-Fluor-2-trifluormethylbenzoylalaninmethylester und (**42**) und 4-Fluor-2-trifluormethylbenzoylphenylalaninmethylester (**44**) konnte weder eine Signalaufspaltung für skalemische noch eine Signalverschiebung für enantiomerenreine und racemische Proben in den ¹H-NMR-Spektren (Abbildung 56) und in den ¹³C-NMR-Spektren beobachtet werden.

Für die säulenchromatographische Untersuchung der SDE an achiralen Phasen bzw. der enantioselektiven Selbstdisproportionierung an achiralen Phasen (ESDA) wurde Bis-3,5-(trifluormethyl)-benzoylphenylalaninmethylester (**43**) verwendet. Dazu wurde **43** mit unterschiedlichen Start-Enantiomerenüberschüssen (40%, 68% oder 90% *ee*) und unterschiedlichen Laufmittelverhältnissen (*n*-Pentan:EtOAc 4:1, 7.5:1 oder 15:1) unter Verwendung von Silikagel chromatographisch getrennt und anschließend die erhaltenen Fraktionen mittels chiraler HPLC analysiert (Abbildung 59, Tabelle 5). In

allen untersuchten Proben waren die zuerst eluierenden Fraktionen im Vergleich zur Ausgangsprobe enantiomerenangereichert, während die später eluierenden Fraktionen entsprechend enantiomerenabgereichert waren. Für den mittleren Start *ee* von 68% und dem polarsten Laufmittelgemisch *n*-Pentan:EtOAc 4:1 ergab sich mit $\Delta ee = 18.4\%$ die größte Differenz für die Enantiomerenüberschüsse der einzelnen Fraktionen. Als Ursache kann dafür die Konzentrationserhöhung der Probe während der Messung und die dadurch verstärkten intermolekularen Wechselwirkungen im Gegensatz zu den unpolareren Laufmittelverhältnissen gesehen werden. Da *n*-Pentan und EtOAc aprotische Lösungsmittel sind, wird die Ausbildung der nicht-kovalenten Interaktionen nicht gehindert. Im Allgemeinen war die ESDA-Aktivität von **43** schwächer ausgeprägt als bei vorherigen untersuchten Aminosäurederivaten.^[119, 140] Um den Einfluss der Aminosäureseitenkette auf das ESDA-Verhalten und die Möglichkeit der Aggregation zu prüfen wurde Bis-3,5-(trifluormethyl)benzoylalaninmethylester (**41**) mit einem Start *ee* von 73.7% und dem Laufmittelverhältnis *n*-Pentan:EtOAc 4:1 untersucht. Die Messung der einzelnen Fraktionen mittels chiraler HPLC ergaben einen Δee Wert von 7.4%. Der Austausch der Benzylseitenkette in **43** durch eine Methylseitenkette in **41** führte somit nicht zu einer Verstärkung des Effektes (Abbildung 60).

6 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Dissertation wurde die Synthese und Charakterisierung unterschiedlicher Biphenyl-basierter Phosphorliganden sowie deren Anwendung in der asymmetrischen Rh-katalysierten Hydrierung von MAA und MAC vorgestellt. Darüber hinaus wurde die Selbstdisproportionierung von Enantiomeren (SDE) chiraler, nicht-racemischer Derivate des Alanins und Phenylalanins NMR-spektroskopisch und säulenchromatographisch unter achiralen Bedingungen untersucht.

Stereodynamische, axial-chirale Biphenyl-Phosphorliganden mit implementierten Interaktionsstellen sind interessante Verbindungen für die Anwendung in asymmetrischen Reaktionen. Die Anreicherung eines Rotamers durch nicht-kovalente Wechselwirkungen der Liganden mit geeigneten Selektoren bietet eine elegante Möglichkeit für die Übertragung der chiralen Information in enantioselektiven Katalysen.

In Kapitel 2 wurde die Synthese und Untersuchung eines hochflexiblen, stereodynamischen Phosphoramiditliganden **1** mit einer implementierten Ibuprofeineinheit und die Synthese der Whelk-O1 Selektoren ((*S,S*)-**2** und (*R,R*)-**2**) vorgestellt, die immobilisiert als Selektoren der kommerziell erhältlichen, chiralen Whelk-O1 Stationärphasen für die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie zur Trennung von Naproxen angewendet werden.^[33] Da der Ligand **1** C_1 -symmetrisch ist, entsteht ein zweites stereogenes Zentrum am Phosphoratom. **1** besteht somit aus insgesamt acht Stereoisomeren. (*S,S*_P), (*R,R*_P), (*S,R*_P) und (*R,S*_P), wobei jedes durch zwei bei Raumtemperatur interkonvertierende Rotamere repräsentiert wird. Mittels HPLC konnte **1** aufgetrennt und untersucht werden. Nach Zuordnung der Konfiguration der Ibuprofeineinheit wurde der Rh-Komplex der getrennten Isomere **1a-d** in der enantioselektiven Rh-katalysierten Hydrierung von MAA getestet. Hierbei konnte festgestellt werden, dass sowohl der stereogene Phosphor als auch der freie Selektor an sich keinen Einfluss auf den enantioselektiven Übergangszustand der Katalyse hat. Unter Zugabe der chiralen Additive (*R,R*)-**2** und (*S,S*)-**2** konnten für die Liganden (*R*)-**1c** und (*R*)-**1d** moderate Enantiomerenüberschüsse in der Katalyse erzielt werden, was auf die Anreicherung eines Ligandrotamers hindeutet.

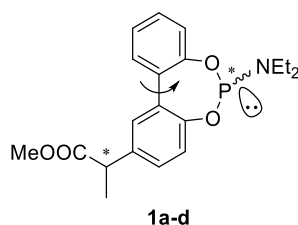


Abbildung 61: Veranschaulichung der Stereoisomere von **1**.

In Kapitel 3 wurden Pivaloylglycin- und Pivaloylvalin-modifizierte, Dihydroazepin-verbrückte Biphenyle synthetisiert und mittels HPLC und HPLC-CD-Messungen charakterisiert, die bei Raumtemperatur *atrop* vorliegen, jedoch bei erhöhter Temperatur ineinander überführbar sind. Der Pivaloylglycin-modifizierte

Phosphoramiditligand (S_{ax})-**31** wurde nach präparativer Trennung erfolgreich in der Rh-katalysierten enantioselektiven Hydrierung von MAA und MAC eingesetzt. Dabei konnten Enantiomerenüberschüsse von 94% für MAA und MAC bei -20 °C erreicht werden. Die hohen Enantiomerenüberschüsse die durch (S_{ax})-**31** erzielt werden konnten zeigen, dass das Strukturmotiv der in diesem Kapitel synthetisierten Liganden eine hohe Eignung für die Übertragung von chiraler Information in der untersuchten Katalyse besitzt. Da gezeigt werden konnte, dass durch chirale Selektoren eine präferierte Ausrichtung der Biarylachse bei erhöhter Temperatur induziert werden kann, ist es möglich das Strukturmotiv in Zukunft auf weitere chirale Selektoren auszuweiten. Chirale Selektoren, die zudem Interaktionsstellen aufweisen, können darüber hinaus auf die Wechselwirkung mit Additiven untersucht werden (Abbildung 62). Abschließend konnte eine neue *stopped-flow*-Drei-Säulen-Chromatographie Technik entwickelt werden, die ermöglicht stereodynamische Substanzen mit hohen Interkonversionsbarrieren mittels HPLC zu untersuchen.

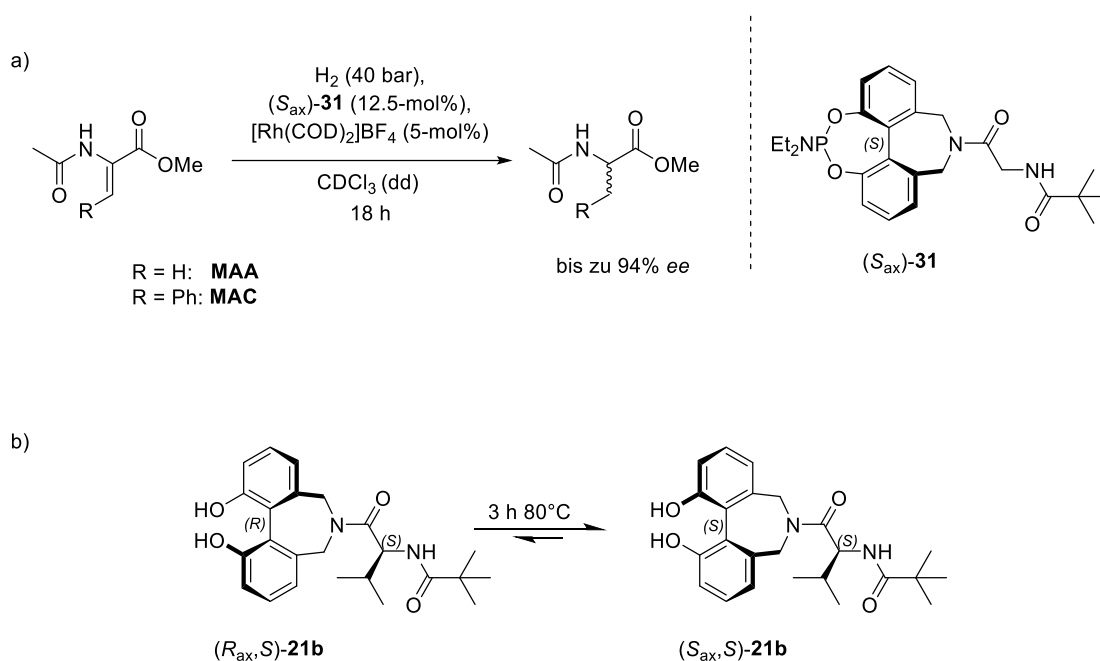


Abbildung 62: a) Enantioselective Rh-katalysierte Hydrierung von MAA und MAC mit (S_{ax})-**31**; b) Darstellung der Ausrichtung der Biarylachse bei erhöhter Temperatur durch Selektor-induzierte Chiralitätsübertragung.

In Kapitel 4 wurde eine einfache Synthesestrategie entwickelt, um diastereoselektiv ein Diamid-verbrücktes Biphenyl zu synthetisieren. Entscheidend für die erfolgreiche Synthese war die Verwendung eines *atropen* Biphenyls, wodurch nur ein Isomer des Biphenyls (S_{ax})-**23** mit einem chiralen Diamin, hier (R,R)-DACH, reagierte (Abbildung 63). Der Bisphosphinitligand (R,R,S_{ax})-**40** wurde dann in der Rh-katalysierten Hydrierung von MAA und MAC eingesetzt. Hierbei konnten für MAA Enantiomerenüberschüsse von bis zu 20% generiert werden. Die in Kapitel 4 vorgestellte diastereoselektive Reaktion zur Darstellung Diamid-verbrückter Biphenyle stellt eine interessante und schnelle Möglichkeit zur Synthese *atropen* Biphenyle dar, die nicht präparativ getrennt werden müssen. Die Variation des

chiralen Diamins im Rückgrat könnte zudem mit einer Steigerung der Enantioselektivität verbunden sein. Darüber hinaus könnte das Biphenol (*R,R,S_{ax}*)-**33** auf seine Reaktivität und Selektivität in der enantioselektiven Alkylierung von aromatischen Aldehyden mit $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ und Diethylzink untersucht werden.

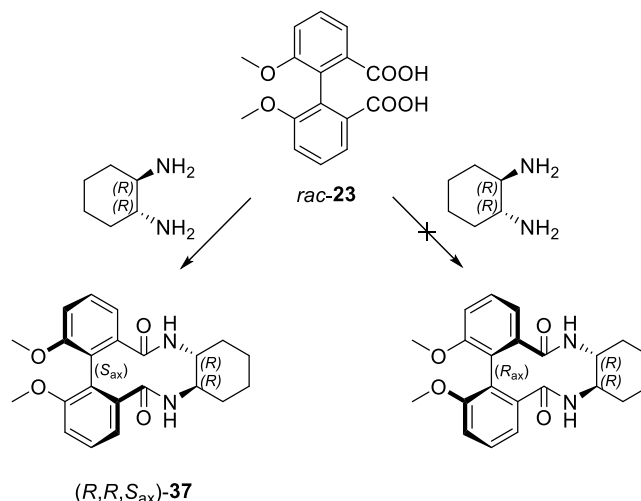


Abbildung 63: Strategie zur diastereoselektiven Synthese Diamid-verbrückter Biphenyle.

Die Selbstdisproportionierung von Enantiomeren (SDE) in achiraler Umgebung ist ein Phänomen chiraler, nicht racemischer Substanzen, das spontan zu einer Differenzierung der Enantiomere in skalemischen Proben führt. Ursächlich ist die Bildung von Aggregaten, die durch intermolekulare, nicht-kovalente Interaktionen wie Wasserstoffbrückenbindungen und π - π -Wechselwirkungen stabilisiert werden.^[117-120] Neben dem Begriff SDE, sind auch die Begriffe selbst-induzierter diastereomerer Anisochronismus (SIDA) in der NMR-Spektroskopie sowie enantioselektive Selbstdisproportionierung an achiraler Phase (ESDA) in der Säulenchromatographie gebräuchlich.^[115] Im letzten Teil dieser Arbeit wurden verschiedene fluoridierte und nitrierte Aminosäurederivate enantiomerenrein synthetisiert und anschließend mittels NMR-Spektroskopie und Säulenchromatographie untersucht, mit dem Ziel, den Einfluss der Substratkonzentration, unterschiedlicher Substitutionsmuster und der Verwendung unterschiedlicher Aminosäuren auf die SDE-Aktivität der Substanzen zu prüfen. Für Bis-3,5-(trifluormethyl)benzoylalaninmethylester (**41**) konnte eine große Signalaufspaltung der skalemischen Proben und eine große Signalverschiebung der racemischen und enantiomerenreinen Proben in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren beobachtet werden. Darüber hinaus war es möglich den Enantiomerenüberschuss in den NMR-Spektren ohne Zugabe eines chiralen Additivs zu bestimmen. Mit Erhöhung der Substratkonzentration konnte dieser Effekt verstärkt werden. Interessanterweise konnte festgestellt werden, dass das Substitutionsmuster der fluoridierten Verbindungen einen erheblichen Einfluss auf die SIDA-Aktivität der untersuchten Substanzen hatte. Für *di-meta*-substituierte Verbindungen wie **41** konnte eine große Signalaufspaltung und Signalverschiebung beobachtet werden, wohingegen bei *ortho*-/*para*-Substituenten wie in den Verbindungen 4-Fluor-2-trifluormethylbenzoylalaninmethylester (**42**) und 4-

Fluor-2-trifluormethyl-benzoylphenylalaninmethylester (**44**) kein SIDA-Effekt beobachtet werden konnte. Die Phenylalaninderivate der fluorierten Verbindung **43** und der nitrierten Verbindung **45** zeigten im Gegensatz zu den Alaninderivaten **41** und Bis-3,5-(dinitrobenzoyl)alaninmethylester^[126] eine geringere SIDA-Aktivität. Ein Grund hierfür könnte die Benzylseitenkette sein, die die optimale Aggregation der Moleküle sterisch verhindert. Durch die säulenchromatographische Trennung skalemischer Mischungen von **43** an achiraler Phase konnten Fraktionen mit unterschiedlichen Enantiomerenüberschüssen erhalten werden. Dabei konnte festgestellt werden, dass die ESDA-Aktivität von Verbindungen sowohl von dem Laufmittelgemisch als auch von dem eingesetzten Start *ee* abhängig ist. Die underivatisierten Analoga der in diesem Kapitel untersuchten Verbindungen sind die Produkte der enantioselektiven Hydrierung von MAA und MAC, welche häufig zur Untersuchung der Effizienz neuer Katalysatoren verwendet werden. Die hier gewonnenen Kenntnisse über gezieltes Intensivieren des SIDA-Effekts eröffnen somit Möglichkeiten für *Screening*-Prozesse, bei denen sowohl der Umsatz als auch die Enantioselektivität gleichzeitig mittels intrinsisch achiraler Analysetechniken wie NMR untersucht werden können.

7 Experimental Section

7.1 Chemicals and Solvents

All reactions involving the use of oxygen or moisture sensitive substances were carried out in dried glassware under an atmosphere of nitrogen or argon using standard Schlenk techniques. All chemicals were used as received from suppliers (*Sigma Aldrich*, *abcr*, *TCI chemicals*) without further purification. Column chromatography was performed using silica gel (technical grade, pore size 60 Å, 70-230 mesh, 63-200 µm) produced by *Sigma-Aldrich Chemie GmbH*. Thin layer chromatography was performed on coated aluminium sheets (*Macherey-Nagel* POLYGRAM® SIL G/UV 254). Components were visualized by fluorescence quenching during irradiation with UV light (254 nm) or by using appropriate staining agents. Anhydrous solvents were taped from solvent purification system MB SPS-800 and used immediately. Manual degassing of solvents, if needed, was done by performing three consecutive freeze-pump-thaw cycles. Dry, oxygen-free solvents were then stored in J. Young ampules over molecular sieves and under an atmosphere of argon. Dry and degassed THF was purchased containing 250 ppm BHT as stabilizer.

7.2 Analytical methods

NMR spectroscopy

NMR spectra were recorded at the NMR Spectroscopy Facilities of the Institute of Organic Chemistry, University of Heidelberg and of the Faculty of Chemistry and Pharmacy, LMU Munich on Varian NMR-Systems (300, 400 and 600 MHz) and Bruker Avance III HD and DRX (300, 400, 600 and 800 MHz). Chemical shifts are given in ppm and coupling constants in Hertz. Chemical shifts (in ppm) were referenced to residual solvent signals.^[145] Couplings are termed as follows: s (singlet), bs (broad singlet), d (doublet), t (triplet), sept (septet), dd (doublet of a doublet), dt (doublet of triplet) and tt (triplet of triplet), m (multiplet). Assignment was done by means of two-dimensional experiments (¹H-¹H-COSY, ¹H-¹³C-HSQC, ¹H-¹³C-HMBC). The numbering is depicted in the respective figure shown above each procedure. To improve comprehensibility, Atom numbering for NMR-assignments is not based on IUPAC nomenclature. In diastereoisomers, represented by different signal sets, respective atoms are denoted with a and b. For some atoms separate resonances were observed due the C₁-symmetric molecular structure. Corresponding signals are marked as such (X and X').

Mass spectroscopy

Mass spectra were acquired at the Mass Spectrometry Facilities of the Institute of Organic Chemistry, University of Heidelberg and of the Faculty of Chemistry and Pharmacy, LMU Munich on *JEOL JMS-700* magnetic sector (EI), *Thermo Finnigan MAT 95/Jeol MStation* sector field (FAB), *Bruker ApexQe* hybrid 9.4 T FT-ICR (DART), *Thermo Q Exactive Hybrid Quadrupole Orbitrap* and on *Thermo Finnigan LTQ FT Ultra* FT-ICR (ESI).

IR spectroscopy

IR spectra were recorded on a *Thermo Nicolet 6700 ATR-FT-IR* instrument.

Crystal structure analysis

Crystallographic data was collected at the X-Ray Crystallography Laboratories of the Faculty of Chemistry and Pharmacy, LMU Munich on *Bruker APEX-II Quazar area detector* and on a *STOE-IPDS* system with Mo K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å).

High performance liquid chromatography mass spectrometry (HPLC-MS)

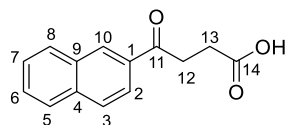
HPLC and HPLC-MS measurements were performed on an *Agilent Technologies 1200 HPLC-MS* (*Agilent Technologies*, Palo Alto, California, USA), equipped with a binary solvent pump, an autosampler, membrane solvent degasser, DAD detector and a quadrupole mass spectrometer *Agilent 6120*, equipped with an APCI or ESI source or on *Agilent 1260 Infinity* (*Agilent Technologies*, Palo Alto, U.S.A.), equipped with an autosampler and a DAD detector. All operations were controlled by the *Agilent ChemStation* software (*Agilent Technologies*, Palo Alto, California, USA). Enantioselective separations were performed on a Chiralpak® IA, IA-3, IC, IF or ODH columns (250 (150) mm, 4.6 mm i.d., particle size 5 (3) μ m), which were bought from *Chiral Technologies*, Illkirch, France and on (*R,R*)- and (*S,S*)-Whelk-O1 columns (250 mm, 4.6 mm i.d., particle size 5 μ m) purchased from *Regis Technologies*. Preparative HPLC separations were performed on a *Agilent Technologies 1260 Infinity* (*Agilent Technologies*, Palo Alto, California, USA), equipped with a binary solvent pump, an autosampler, fraction collector and DAD detector. Separations were performed on Chiralpak IA, IB, IC (250 mm, 20 mm i.d., particle size 5 μ m) columns (*Chiral Technologies*, Illkirch, France) or Nucleodur column. The solvents used (*n*-hexane, *i*-PrOH, methanol, ethanol) were obtained from *Sigma-Aldrich* (HPLC-grade quality). HPLC-CD measurements were performed on an *Agilent Technologies 1200 HPLC-MS* (*Agilent Technologies*, Palo Alto, California, USA), equipped with a binary solvent pump, an autosampler, membrane solvent degasser, DAD detector and a circular dichroism chiral detector (*Jasco Model CD-2095*, Tokyo, Japan).

GC analysis

GC analysis was done on *Thermo Trace GC ULTRA*, equipped with autosampler, split/splitless injector (20 mL/min splitflow, 250°C injector temperature) and FID detector. Chiral columns (25 m, i.d. 250 μ m, film thickness 250 nm) were prepared and coated in the Trapp group. For enantioselective separations a fused silica column coated with 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD (25 m $\times$ 0.25 mm i.d., 0.25 μ m film thickness) was employed. Helium was used as inert carrier gas.

7.3 Experimental data for chapter 2

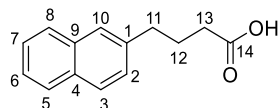
7.3.1 4-(Naphthalen-2-yl)-4-oxobutanoic acid (5)



5 is a known compound and was synthesized according to a known procedure, which was slightly modified.^[47] Succinic anhydride (390 mg, 3.90 mmol, 1.00 equiv.) and naphthalene (500 mg, 3.90 mmol, 1.00 equiv.) were dissolved in nitromethane. AlCl_3 (1.04 g, 7.80 mmol, 2.00 equiv.) was added in four portions and the mixture was stirred for 12 h at room temperature. The reaction was quenched with iced water (500 mL) and acidified with 6M hydrochloric acid solution. The precipitation was filtered and washed with water and cyclohexane. The crude product was suspended in toluene and stirred at 65 °C for 30 min. The precipitation was filtered again and dried *in vacuo*. **5** was obtained as off-white solid (230 mg, 1.01 mmol, 26%).

^1H NMR (Chloroform-*d*, 400.33 MHz, 300 K): δ = 2.89 (t, $^3J(\text{H,H})$ = 6.6 Hz, 2H, H13), 3.48 (t, $^3J(\text{H,H})$ = 6.6 Hz, 2H, H12), 7.51 – 7.65 (m, 2H, H7, H8), 7.85 – 7.93 (m, 2H, H3, H6), 7.95 – 8.00 (m, 1H, H5), 8.05 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 8.6 Hz, $^4J(\text{H,H})$ = 1.8 Hz, 1H, H2), 8.52 (bs, 1H, H10) ppm. **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (Chloroform-*d*, 100.66 MHz, 300 K): δ = 28.0 (C13), 33.5 (C12), 123.9 (C2), 127.0 (C8), 128.0 (C6), 128.7 (C7), 128.8 (C3), 129.8 (C5), 130.0 (C10), 132.7 (C9), 133.9 (C1), 135.9 (C4), 176.7 (C14), 198.0 (C11) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_3$ $[\text{M-H}]^-$: 227.0714; found: 227.0715.

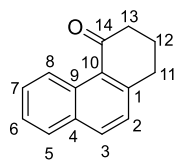
7.3.2 4-(Naphthalen-2-yl)butanoic acid (6)



6 is a known compound and was synthesized according to a known procedure.^[47] Oxobutanoic acid (500 mg, 2.19 mmol, 1.00 equiv.) and $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20w%, 75.0 mg) were dissolved in acetic acid. (8 mL). The reaction was flushed with H_2 (3 $\times$) and stirred under H_2 for two days. The mixture was filtered through a pad of celite and washed with acetic acid. The mother liquor was poured into cold water and the resulting precipitate was collected by filtration and washed with toluene to give **6** as a white solid (319 mg, 1.49 mmol, 68%).

^1H NMR (Chloroform-*d*, 400.33 MHz, 300 K): δ = 2.01 – 2.13 (m, 2H, H12), 2.42 (t, $^3J(\text{H,H})$ = 7.4 Hz, 2H, H13), 2.85 (t, $^3J(\text{H,H})$ = 7.6 Hz, 2H, H11), 7.33 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 8.5 Hz, $^4J(\text{H,H})$ = 1.7 Hz, 1H, H2), 7.39 – 7.49 (m, 2H, H6, H7), 7.61 – 7.65 (m, 1H, H10), 7.75 – 7.84 (m, 3H, H3, H5, H8) ppm. **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (Chloroform-*d*, 100.66 MHz, 300 K): δ = 26.2 (C12), 33.3 (C13), 35.3 (C11), 125.4 (C6/C7), 126.1 (C6/C7), 126.8 (C10), 127.3 (C2), 127.6 (C5/C8), 127.8 (C5/C8), 128.2 (C3), 132.3 (C4), 133.7 (C9), 138.8 (C1), 179.2 (C14) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{M-H}]^-$: 213.0921; found: 213.0920.

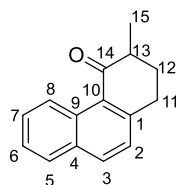
7.3.3 2,3-Dihydrophenanthren-4(1H)-one (7)



7 is a known compound and was synthesized according to a known procedure.^[47] Methanesulfonic acid (385 mg, 4.01 mmol, 17.5 equiv.) was heated to 90 °C. **6** (50.0 mg, 233 μmol, 1.00 equiv.) was added and the mixture was stirred for 1.5 h at 90 °C and was subsequently cooled to room temperature. The reaction was quenched with ice water and extracted with diethylether (3 × 20 mL). The combined organic phase was washed with NaHCO₃ and water, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The product was obtained as a brown solid (37.0 mg, 189 μmol, 80%).

¹H NMR (Chloroform-*d*, 400.33 MHz, 300 K): δ = 2.16 – 2.25 (m, 2H, H12), 2.76 – 2.83 (m, 2H, H13), 3.13 (t, ³*J*(H,H) = 6.1 Hz, 2H, H11), 7.33 (d, ³*J*(H,H) = 8.4 Hz, 1H, H2), 7.45 – 7.53 (m, 1H, H6), 7.60 – 7.67 (m, 1H, H7), 7.78 – 7.84 (m, 1H, H5), 7.93 (d, ³*J*(H,H) = 8.5, 1H, H3), 9.37 – 9.44 (m, 1H, H8) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (Chloroform-*d*, 100.66 MHz, 300 K): δ = 23.2 (C12), 31.8 (C11), 41.2 (C13), 126.0 (C6), 126.8 (C8), 127.1 (C2), 127.5 (C10), 128.4 (C5), 129.0 (C7), 131.5 (C9), 133.0 (C4), 134.4 (C3), 146.9 (C1), 200.7 (C14) ppm. **HRMS (EI)**: *m/z* calcd. for C₁₄H₁₂O [M]: 196.0888; found: 196.0881.

7.3.4 3-methyl-2,3-dihydrophenanthren-4(1H)-one (8)



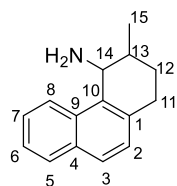
8 is a known compound and was synthesized according to a known procedure, which was slightly modified.^[37, 48] In a heatgun-dried Schlenk flask toluene (160 mL) was heated to 50 °C. KO^tBu (2.52 g, 22.4 mmol, 1.10 equiv.) was dissolved and the mixture was stirred for several minutes. **7** (4.00 g, 20.4 mmol, 1.00 equiv.) was added. Stirring was continued for 15 min, while the mixture was allowed to cool down. Methyl iodide (3.18 g, 22.5 mmol, 1.00 equiv.) was added over a period of 20 min beneath the surface. The mixture was stirred for 18 h, quenched with water (100 mL) and diluted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. Column chromatography (SiO₂, *n*-pentane:ethyl acetate 100:1, R_f = 0.03) yielded **8** as white solid (1.93 g, 9.17 mmol, 45%).

¹H NMR (Chloroform-*d*, 400.33 MHz, 300 K): δ = 1.32 (d, ³*J*(H,H) = 6.8 Hz, 3H, H15), 1.91 – 2.03 (m, 1H, H12), 2.19 – 2.33 (m, 1H, H12), 2.67 – 2.83 (m, 1H, H13), 3.06 – 3.28 (m, 2H, H11), 7.28 (d, ³*J*(H,H) = 8.4 Hz, 1H, H2), 7.44 – 7.54 (m, 1H, H6), 7.58 – 7.67 (m, 1H, H7), 7.76 – 7.83 (m, 1H, H5), 7.90 (d, ³*J*(H,H) = 8.4 Hz, 1H, H3), 9.36 (d, ³*J*(H,H) = 8.8 Hz, 1H, H8) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (Chloroform-*d*, 100.66 MHz, 300 K): δ = 16.1 (C15), 30.5 (C11), 31.3 (C12), 44.0 (C13), 125.9 (C6), 126.6 (C8), 127.0 (C2),

127.4 (C10), 128.4 (C5), 128.7 (C7), 131.5 (C9), 132.8 (C4), 133.9 (C3), 146.0 (C1), 203.6 (C14) ppm.

HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{15}H_{14}O$ [M]: 210.1045; found: 210.1039.

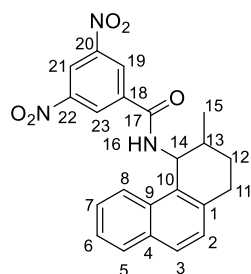
7.3.5 3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-4-amine (9)



9 is a known compound and was synthesized according to a known procedure.^[37, 48] **8** (1.90 g, 9.04 mmol, 1.00equiv) was dissolved in anhydrous *i*-PrOH (40 mL). NH_4OAc (11.1 g, 145 mol, 16.0 equiv.) and $NaCNBH_3$ (1.14 g, 18.1 mmol, 2.00 equiv.) were added and the mixture was refluxed for 16 h. The reaction was quenched with water (20 mL) and 1M NaOH solution (20 mL). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3×30mL) and the combined organic phase was washed with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed *in vacuo*. The product was used without further purification.

1H NMR (Chloroform-*d*, 400.33 MHz, 300 K): δ = 1.29 (d, $^3J(H,H)$ = 6.6 Hz, 3H, H15), 1.67 – 1.75 (m, 1H, H12), 1.77 – 1.99 (m, 2H, H12, H13), 2.93 – 3.04 (m, 2H, H11), 5.23 (m, 1H, H14), 7.23 (d, $^3J(H,H)$ = 8.4 Hz, 1H, H2), 7.42 – 7.50 (m, 1H, H6), 7.53 – 7.59 (m, 1H, H7), 7.71 (d, $^3J(H,H)$ = 8.4 Hz, 1H, H5), 7.79 – 7.86 (m, 1H, H3), 8.27 (d, $^3J(H,H)$ = 8.5 Hz, 1H, H8) ppm.

7.3.6 N-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-4-yl)-3,5-dinitrobenzamide (2)

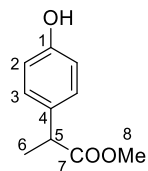


2 is a known compound and was synthesized according to a known procedure.^[37, 48]

Under argon atmosphere, triethylamine (0.36 mL, 2.60 mmol, 2.20 equiv.) was added to a solution of crude amine (250 mg, 1.18 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous dichloromethane (20 mL) and the mixture was cooled to 0 °C. 3,5-dinitrobenzoyl chloride (300 mg, 1.30 mmol, 1.10 equiv.) was added and the mixture was stirred for 16 h at room temperature. The organic layer was washed with 1M hydrochloric acid solution, saturated $NaHCO_3$ and brine, dried over $MgSO_4$, the solvent was evaporated *in vacuo*. Column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane: ethylacetate 10:1, R_f = 0.28) yielded **2** as a mixture of four stereoisomers as white solid (278 mg, 0.71 mmol, 58%). The stereoisomers were separated by semi-preparative chiral HPLC (Chiralpak IC (5 μ m, 20 x 250 mm), *n*-hexane:*i*-PrOH 90:10 (v/v), 18.6 mL/min, λ = 210 nm: t = 39.00 min ((*S,S*)-**2**, cis), 44.4 min ((*R,S*)-**2** oder (*S,R*)-**2**, trans), 47.4 min ((*R,R*)-**2**, cis), 53.9 min ((*R,S*)-**2** oder (*S,R*)-**2**, trans).

¹H NMR (Chloroform-*d*, 400.33 MHz, 300 K): δ = 1.24 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 6.7 Hz, 3H, H15), 1.65 – 1.74 (m, 1H, H12), 1.87 – 1.95 (m, 1H, H12), 2.22 – 2.30 (m, 1H, H13), 3.04 – 3.15 (m, 2H, H11), 6.08 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 9.4 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 3.9 Hz, 1H, H14), 6.27 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 9.4 Hz, 1H, H16), 7.27 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 1H, H2), 7.41 – 7.45 (m, 1H, H6), 7.48 – 7.52 (m, 1H, H7), 7.75 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 8.5 Hz, 1H, H3), 7.79 – 7.82 (m, 1H, H5), 8.02 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 8.6 Hz, 1H, H8), 8.87 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 2.0 Hz, 2H, H19, H23), 9.10 (t, $^3J(\text{H,H})$ = 2.1 Hz, 1H, H21) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (Chloroform-*d*, 100.66 MHz, 300 K): δ = 18.3 (C15), 26.1 (C12), 30.5 (C11), 34.4 (C13), 48.7 (C14), 121.2 (C21), 122.7 (C8), 125.7 (C6), 127.3 (C19, C23), 127.5 (C7), 127.8 (C2), 128.9 (C3, C5), 128.9 (C3, C5), 130.4 (C10), 132.1 (C9), 132.6 (C4), 135.5 (C1), 138.0 (C18), 148.7 (C20, C22), 162.3 (C17) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5$ [M-H]⁻: 405.1251; found: 404.1251.

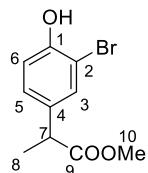
7.3.7 Methyl 2-(4-hydroxyphenyl)propanoate (12)



12 is a known compound and was synthesized according to a known procedure.^[38] 2-(4-Hydroxyphenyl)propanoic acid (5.00 g, 30.1 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in methanol (50 mL) and a catalytic amount of sulfuric acid was added. The mixture was refluxed for three hours. After cooling to room temperature, the mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. **12** was obtained as brown oil (4.45 g, 24.7 mmol, 89%).

¹H NMR (Methylene Chloride-*d*₂, 400.33 MHz, 300 K): δ = 1.44 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 7.2 Hz, 3H, H), 3.64 (s, 3H, H8), 3.68 (q, $^3J(\text{H,H})$ = 7.1 Hz, 1H, H5), 5.35 (bs, 1H, OH), 6.74 – 6.80 (m, 2H, H2), 7.12 – 7.18 (m, 2H, H3) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (Methylene Chloride-*d*₂, 100.66 MHz, 300 K): δ = 19.0 (C6), 45.1 (C5), 52.5 (C8), 115.9 (C2), 129.2 (C3), 133.3 (C4), 155.5 (C1), 176.0 (C7) ppm. **HRMS (EI)**: m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ [M]: 180.0786; found 180.0788.

7.3.8 Methyl 2-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)propanoate (13)

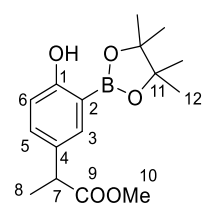


13 is a known compound and was synthesized according to a known procedure.^[38] Methyl 2-(4-hydroxyphenyl)propanoate (**12**) (18.8 g, 0.10 mol, 1.00 equiv.) was dissolved in DCM (180 mL) and cooled to 0 °C. Bromine (19.7 g, 0.11 mol, 1.05 equiv.) in dichloromethane (20 mL) was added dropwise to the solution. The mixture was stirred for one hour and upon completion (TLC) quenched with aqueous, saturated sodium sulfite solution (120 mL). The mixture was extracted with dichloromethane, the

combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. The product was obtained as colorless oil (21.2 g, 0.082 mol, 79%).

^1H NMR (Chloroform-*d*, 400.33 MHz, 300 K): δ = 1.46 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 7.2 Hz, 3H, H8), 3.56 – 3.72 (m, 4H, H7, H10), 5.51 (bs, 1H, OH), 6.96 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 8.3 Hz, 1H, H6), 7.15 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 8.5 Hz, $^4J(\text{H,H})$ = 2.2 Hz, 1H, H5), 7.41 (d, $^4J(\text{H,H})$ = 2.2 Hz, 1H, H3) ppm. **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (Chloroform-*d*, 100.66 MHz, 300 K): δ = 18.7 (C8), 44.4 (C7), 52.3 (C10), 110.4 (C2), 116.3 (C6), 128.5 (C5), 131.0 (C3), 134.2 (C4), 151.6 (C1), 174.9 (C9) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}^{79}\text{BrO}_3$ $[\text{M-H}]^-$ 256.9819; found 256.9817.

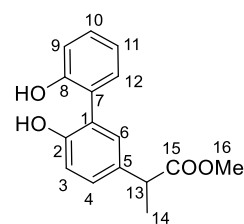
7.3.9 Methyl 2-(4-hydroxy-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoate (14)



14 is a known compound and was synthesized according to a known procedure, which was slightly modified.^[38] Methyl 2-(3-bromo-4-hydroxy-phenyl)propanoate **13** (6.24 g, 24.1 mmol, 1.00 equiv.) and bis(pinacolato)diboron (6.73 g, 26.5 mmol, 1.10 equiv.) were dissolved in anhydrous, degassed dimethylformamide (50 mL) under an argon atmosphere. Potassium acetate (7.10 g, 72.3 mmol, 3.00 equiv.) and $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (882 mg, 1.21 mmol, 0.05 equiv.) were added and the mixture was stirred for 18 h at 100 °C. The reaction was quenched with 1M hydrochloric acid, extracted with dichloromethane and the combined organic phases were dried over MgSO_4 . The solvent was removed *in vacuo*. Column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane: ethyl acetate 5:1, R_f = 0.10) yielded **14** as a light green solid (3.26 g, 10.6 mmol, 52%).

^1H NMR (Chloroform-*d*, 400.33 MHz, 300 K): δ = 1.35 (s, 12H, H12), 1.46 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 7.2 Hz, 3H, H8), 3.58 – 3.72 (m, 4H, H7, H10), 6.84 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 8.5 Hz, 1H, H6), 7.32 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 8.5 Hz, $^4J(\text{H,H})$ = 2.4 Hz, 1H, H5), 7.50 (d, $^4J(\text{H,H})$ = 2.4 Hz, 1H, H3), 7.79 (s, 1H, OH) ppm. **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (Chloroform-*d*, 100.66 MHz, 300 K): δ = 18.9 (C8), 25.0 (C12), 44.7 (C7), 52.1 (C10), 84.7 (11), 116.0 (C6), 131.6 (C4), 133.0 (C5), 134.8 (C3), 163.0 (C1), 175.5 (C9) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BO}_5$ $[\text{M+H}]^+$: 307.1725; found 307.1708.

7.3.10 Methyl 2-(2',6-dihydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoate (16)

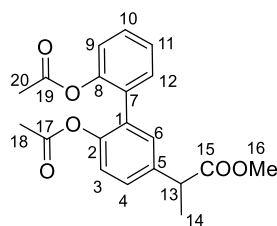


16 is a known compound and was synthesized according to a known procedure, which was slightly modified.^[38] Methyl-2-(4-hydroxy-3-(tetra-methyldioxaborolan-2-yl)propanoate (**14**) (6.00 g,

19.6 mmol, 1.20 equiv.) and 2-bromophenol (2.83 g, 16.3 mmol, 1.00 equiv.) were dissolved in a 100 mL 1:1 mixture of THF and aqueous K₂CO₃ (1M). The mixture was degassed with argon for 40 min and Pd(PPh₃)₄ (945 mg, 818 μmol, 0.05 equiv.) was added. After stirring for 18 h at 80 °C, the mixture was quenched with 2M HCl (20 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL) and combined organic phases dried over MgSO₄. The solvent was removed *in vacuo*. Column chromatography (SiO₂, *n*-pentane:ethyl acetate 10:1, 2:1, R_f = 0.19) yielded the product as colorless oil (1.44 g, 5.29 mmol, 32%).

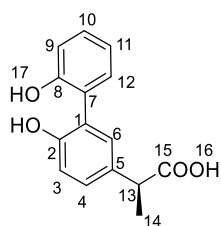
¹H NMR (Methylene Chloride-*d*₂, 400.33 MHz, 300 K): δ = 1.48 (d, ³J(H,H) = 7.2 Hz, 3H, H14), 3.65 (s, 3H, H16), 3.72 (q, ³J(H,H) = 7.2 Hz, 1H, H13), 6.22 (bs, 2H, OH), 6.95 (d, ³J(H,H) = 8.3 Hz, 1H, H3), 6.98 – 7.01 (m, 1H, H9), 7.05 (td, ³J(H,H) = 7.5 Hz, ⁴J(H,H) = 1.2 Hz, 1H, H11), 7.18 – 7.25 (m, 2H, H4, H10), 7.25 – 7.34 (m, 2H, H10, H12) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (Methylene Chloride-*d*₂, 100.66 MHz, 300 K): δ = 19.0 (C14), 45.1 (C13), 52.5 (C16), 117.2 (C9), 117.4 (C3), 122.0 (C11), 125.0 (C1/C7), 125.3 (C1/C7), 129.2 (C4), 130.3 (C6), 131.1 (C10), 132.0 (C12), 134.2 (C5), 152.7 (C2/C8), 153.6 (C2/C8), 175.8 (C15) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z calcd. for C₁₆H₁₅O₄ [M-H]⁻: 271.0975; found: 271.0974.

7.3.11 5-(1-methoxy-1-oxo-2l3-propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diyl diacetate (**17**)



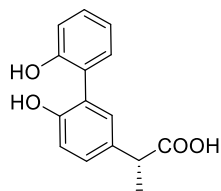
Biphenol **16** (1.67 g, 6.13 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in 10 mL acetic anhydride. The solution was kept at room temperature and a catalytic amount of sulfuric acid was added. The mixture was stirred for 16 h and subsequently quenched with H₂O, extracted with dichloromethane and dried over MgSO₄. The solvent was removed *in vacuo*. Column chromatography (SiO₂, *n*-pentane:ethyl acetate 3:1, 2:1, R_f = 0.31) yielded the product **17** as colorless oil (522 mg, 1.46 mmol, 24%). The enantiomers were separated *via* HPLC (Chiralpak IC (5 μm, 20 x 250 mm), *n*-Hexan:*i*-PrOH 85:15 (v/v), 18.6 mL/min, λ = 280 nm: *t* = 11.8 min und 15.8 min).

¹H NMR (Chloroform-*d*, 400.33 MHz, 300 K) δ = 1.47 (d, ³J(H,H) = 7.2 Hz, 3H, H14), 2.00 (s, 3H, C18/H20), 2.02 (s, 3H, H18/H20), 3.64 (s, 3H, H16), 3.71 (q, ³J(H,H) = 7.2 Hz, 1H, H13), 7.07 (d, ³J(H,H) = 8.4 Hz, 1H, H3), 7.10 – 7.15 (m, 1H, H9), 7.20 (m, 1H, H11), 7.22 – 7.32 (m, 3H, H4, H10, H12), 7.36 (m, 1H, H6) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (Chloroform-*d*, 100.66 MHz, 300 K) δ = 18.7 (C14), 20.8 (C18/C20), 20.9 (C18/C20), 44.9 (C13), 52.3 (C16), 122.8 (2C, C3, C9), 126.0 (C11), 128.1 (C4), 129.1 (C6), 130.3 (C7), 130.5 (C10), 130.6 (C1), 131.4 (C12), 138.2 (C5), 147.2 (C2), 148.2 (C8), 169.5 (C17/C19), 169.6 (C17/C19), 174.8 (C15) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z calcd. for C₂₀H₂₁O₆ [M+H]⁺: 357.1333; found: 357.1336.

7.3.12 (S)-2-(2',6-dihydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ((S)-18)

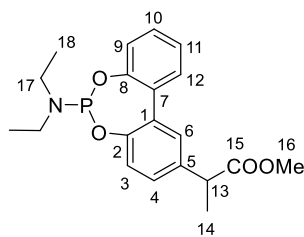
(*S*)-**17** (91.6 mg, 257 μ mol, 1.00 equiv.) was suspended in 5 mL EtOH and cooled to 0 °C. Subsequently 3 mL potassium hydroxide solution (3M) was added slowly, and the mixture was stirred for five hours at 0 °C. The solution was acidified (pH < 7) with hydrochloric acid solution (2M), extracted with ethyl acetate, washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed *in vacuo*. (*S*)-**18** was obtained as light brown oil and used without further purification (52.8 mg, 204 μ mol, 80%).

¹H NMR (Chloroform-*d*, 400 MHz, 300 K) δ = 1.52 (d, ³*J*(H,H) = 7.3 Hz, 3H, H14), 3.73 (q, ³*J*(H,H) = 7.1 Hz, 1H, H13), 6.95 – 7.09 (m, 3H, H3, H9, H11), 7.22 (m, 1H, H4), 7.26 – 7.35 (m, 3H, H6, H10, H12) ppm. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₅H₁₃O₄ [M-H]⁻: 257.0819; found: 257.0819.

7.3.13 (R)-2-(2',6-dihydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ((R)-18)

(*R*)-**18** was synthesized according to procedure 7.3.12 employing (*R*)-**17** (102 mg, 286 μ mol, 1.00 equiv.). (*R*)-**18** was obtained as light brown oil (60.5 mg, 234 μ mol, 82%).

Analytical ¹H NMR and HRMS data was identical to that of the enantiomer (*S*)-**18**.

7.3.14 Methyl 2-(6-(diethylamino)dibenzo[d,f][1,3,2]dioxaphosphepin-2-yl)propanoate (1)

Diol **15** (750 mg, 2.94 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in dry, degassed and stabilized THF (5 mL). The mixture was cooled to 0 °C and DIPEA (1.20 mL, 7.34 mmol, 2.50 equiv.) was added. NEt₂PCl₂ (430 μ L, 2.94 mmol, 1.10 equiv.) was added dropwise and stirring was continued at room temperature for 16 hours. All volatiles were removed and the residue was stirred again in THF (2 mL). The mixture was passed through a short, inert column of neutral alumina and eluted with more THF (5 mL). The collected fraction was evaporated, the residue was dissolved in dry and degassed DCM (1 mL) and the product was precipitated by adding dry and degassed *n*-pentane (10 mL). The supernatant solution was removed using a filter-tipped cannula. Re-precipitation was repeated another three times. Obtained

products were dried *in vacuo* to yield **1** as a colorless oil (835 mg, 2.24 mmol, 81%). The compound is oxygen-sensitive and has to be stored under argon.

Due to phosphorus chirality, the compound was obtained as mixture of (a) and (b) diastereomer (a:b 50:50).

¹H NMR (Chloroform-*d*, 600 MHz, 300 K): δ = 1.07 (t, $^3J(\text{H,H})$ = 7.1 Hz, 12H, H18a, H18b), 1.53 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 7.2 Hz, 3H, H14a/H14b), 1.54 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 7.2 Hz, 3H, H14a/H14b), 3.00 – 3.10 (m, 8H, H17a, H17b), 3.67 (s, 3H, H16a/H16b), 3.68 (s, 3H, H16a/H16b), 3.77 (q, $^3J(\text{H,H})$ = 7.2 Hz, 2H, H13a, H13b), 7.11 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 2H, H3a, H3b), 7.14 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 8.1 Hz, 2H, H9a, H9b), 7.21 – 7.25 (m, 2H, H11a, H11b), 7.26 – 7.29 (m, 2H, H4a, H4b), 7.31 – 7.35 (m, 2H, H10a, H10b), 7.36 – 7.39 (m, 2H, H6a, H6b), 7.46 (dt, $^3J(\text{H,H})$ = 7.6 Hz, $^4J(\text{H,H})$ = 1.6 Hz, 2H, H12a, H12b) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (Chloroform-*d*, 151.66 MHz, 300 K): δ = 14.8 (d, $^3J(\text{C,P})$ = 2.6 Hz, C18a, C18b), 18.9 (C14a, C14b), 38.4 (d, $^2J(\text{C,P})$ = 21.6 Hz, C17a, C17b), 45.0 (C13a, C13b), 52.2 (C16a, C16b), 122.0 (C9a, C9b), 122.2 (C3a, C3b), 124.5 (C11a, C11b), 128.3 (C4a, C4b), 128.8 (C6a, C6b), 129.3 (C10a, C10b), 129.8 (C12a, C12b), 131.0 (C7a, C7b), 131.3 (C1a, C1b), 136.7 (C5a, C5b), 150.7 (d, $^2J(\text{C,P})$ = 4.5 Hz, C2a, C2b), 151.8 (d, $^2J(\text{C,P})$ = 5.1 Hz, C8a, C8b), 175.1 (C15a, C15b) ppm. **³¹P NMR** (Chloroform-*d*, 162.00 MHz, 300 K) δ = 150.3 (p, $^2J(\text{P,H})$ = 10.4 Hz, 1P (a und b)). **HRMS (ESI)**: *m/z* calcd. for C₂₀H₂₅O₄NP [M+H]⁺: 374.1516; found: 374.1519.

7.3.15 Hydrogenation experiments

For hydrogenation experiments with phosphoramidite ligand **1**, the Rh complex was generated *in situ*. Therefore, **1** (5.00 mg, 13.4 μmol , 11-mol%) and [Rh(cod)₂]BF₄ (2.47 mg, 6.09 μmol , 5-mol%) were dissolved in 0.5 mL anhydrous and degassed CD₂Cl₂. After 30 min MAA (17.4 mg, 12.2 μmol , 1.00 equiv.) was added to the mixture.

For hydrogenation experiments with phosphoramidite ligands **1a-d**, the isomers were separated using semi-preparative HPLC (Chiralpak IC (5 μm , 20 x 250 mm), *n*-hexane:*i*-PrOH 99:01 (v/v), 18.6 mL/min, λ = 280 nm). The solvent was removed directly, and the ligand stored under inert gas until use. The Rh complex was generated *in situ*. Therefore, **1a-d** (11-mol%) and [Rh(cod)₂]BF₄ (5-mol%) were dissolved in 0.5 mL anhydrous and degassed CD₂Cl₂. After 30 min MAA (1.00 equiv.) was added to the mixture.

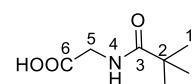
For hydrogenation experiments applying additives, the corresponding selectors (*S,S*)-**2**, (*R,R*)-**2** or (*S*)-2-Acetamido-N-(3,5-dichlorophenyl)propanamid (**20**) (22-mol%) were added 30 min after the *in situ* prepared Rh-catalyst. A further 30 min later, MAA (1.00 equiv.) was added to the catalyst mixture.

The prepared solutions were transferred into a nitrogen filled stainless steel reactor^[146] loaded with a standard NMR tube and a small stirring bar. If necessary, the reactor was cooled in a bath of *i*-PrOH utilizing a cryostatic temperature regulator. The reactor was pressurized with hydrogen gas (60 or 20 bar)

to initiate the catalysis. The reactor was reopened after 18 h. The solution was passed through a short pipet filled with silica (ca. 3 cm) using ethyl acetate as eluent. Evaporation gave the hydrogenation product as a yellow oil. Enantiomeric ratio and conversion were determined by chiral GC (MAA: (6-TBDMS-2,3-Ac)- β -CD, 25 m, i.d. 250 μ m, film thickness 250 nm, prepared and coated in the Trapp group, 100 kPa helium, 130 $^{\circ}$ C, FID detection, t_{Subst} = 6.26 min, t_R = 8.84 min, t_S = 10.78 min). The assignment of the absolute configuration was accomplished by published data of the enantiomerically pure samples.^[25, 30]

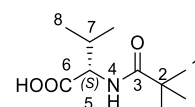
7.4 Experimental data for chapter 3

7.4.1 Pivaloylglycine (29a)

 This is a known compound.^[147] **29a** was synthesized according to a known procedure, which was slightly modified.^[148] Glycine (3.20 g, 42.7 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in 2M aqueous NaOH solution (22.5 mL, 1.00 equiv.) and the mixture was stirred in an ice bath. Pivaloylchloride (5.15 g, 42.7 mmol, 1.00 equiv.) and 2M aqueous NaOH solution (22.5 mL, 1.00 equiv.) were added slowly over a period of 10 minutes and the resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was diluted with diethylether, acidified with 2M aqueous HCl to pH = 1 and stirred for 30 min. The aqueous phase was extracted with diethylether (2 $\times$ 30 mL) and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The product was obtained as a white solid (1.63 g, 10.2 mmol, 24%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400.33 MHz, 300 K): δ = 1.10 (s, 9H, H1), 3.67 (d, ³J(H,H) = 5.9 Hz, 2H, H5), 7.78 (t, ³J(H,H) = 5.9 Hz, 1H, H4), 12.43 (bs, 1H, COOH) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (DMSO-d₆, 100.66 MHz, 300 K): δ = 27.3 (3C, C1), 37.9 (C2), 40.9 (C5), 171.5 (C6), 177.8 (C3) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z calcd. for C₇H₁₄NO₃ [M+H]⁺: 160.0968; found: 160.0967. **IR (FT-ATR)**: $\tilde{\nu}$ = 2966, 1741, 1609, 1531, 1482, 1407, 1367, 1193, 1023, 868, 830, 800, 776, 681 cm⁻¹.

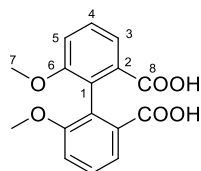
7.4.2 Pivaloyl-L-valine (29b)

 **29b** is a known compound^[148] and was synthesized according to procedure 7.4.1 employing (S)-Valin (5.00 g, 42.7 mmol, 1.00 equiv.), 2M aqueous NaOH solution (45 mL, 2.00 equiv.) and pivaloylchloride (5.15 g, 42.7 mmol, 1.00 equiv.). The product was obtained as a white solid (3.44 g, 17.1 mmol, 40%).

The enantiopurity of the compound was verified by chiral HPLC (Chiralpak IC, *n*-hexane:*i*-PrOH 85:15, 1.0 mL/min, t = 5.68 min) and was found to be >99% *ee*.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400.33 MHz, 300 K): δ = 0.87 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 6.8 Hz, 6H, H8), 1.12 (s, 9H, H1), 1.98 – 2.17 (m, 1H, H7), 4.10 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 6.9 Hz, 1H, H5), 7.22 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 1H, H4) ppm. No COOH proton was observed. **¹³C{¹H} NMR** (DMSO-d₆, 100.66 MHz, 300 K): δ = 18.6 (C8), 19.3 (C8), 27.3 (3C, C1), 29.6 (7), 38.1 (C2), 57.4 (C5), 173.3 (C6), 177.5 (C3) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z calcd. for C₁₀H₁₈NO₃ [M-H]⁻: 200.1292; found: 200.1290. **IR (FT-ATR)**: $\tilde{\nu}$ = 2968, 1723, 1632, 1519, 1406, 1390, 1367, 1253, 1199, 1138, 865, 842, 717 cm⁻¹.

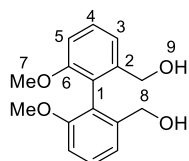
7.4.3 6,6'-Dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2,2'-dicarboxylic acid (23)



23 is a known compound^[149] that was prepared according to a modified literature known procedure.^[86, 150] Powdered 2-amino-3-methoxybenzoic acid (3.00 g, 17.0 mmol, 1.00 equiv.) was suspended in 9 mL water and 6 mL conc. hydrochloric acid and cooled to 0 °C. Subsequently, NaNO₂ (1.74 g, 25.2 mmol, 1.50 equiv.) in 21 mL water was slowly added over a period of 10 min and the resulting solution was kept below 5 °C. For the Cu catalyst, CuSO₄·5H₂O (9.00 g, 36.0 mmol, 2.10 equiv.) was dissolved in 30.0 mL of water and 15.0 mL ammonia water (28-30%) was added. The solution was cooled to 10 °C and under a stream of argon a cold solution of hydroxylammonium hydrochloride (2.56 g, 36.8 mmol, 2.20 equiv.) in 9 mL water and 5.4 mL 6N sodium hydroxide was added. The diazonium salt solution was added with vigorous stirring and cooling below the surface of the Cu catalyst with a syringe within 15 min and then stirred for 15 min. The reaction mixture was then heated to 60 °C and 18 mL conc. hydrochloric acid was slowly added (pH = 1). After cooling the solution, the precipitate was filtered, washed with cold water and dried at 60 °C under reduced pressure for several hours. The product was obtained as yellow solid (2.40 g, 7.94 mmol, 89%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400.33 MHz, 300 K): δ = 3.59 (s, 6H, H7), 7.16 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, $^4J(\text{H,H})$ = 1.2 Hz, 2H, H5), 7.33 (m, 2H, H4), 7.42 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 7.8 Hz, $^4J(\text{H,H})$ = 1.1 Hz, 2H, H3), 12.17 (bs, 1H, COOH) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (DMSO-d₆, 100.66 MHz, 300 K): δ = 55.7 (2C, C7), 113.9 (2C, C5), 121.4 (2C, C3), 127.4 (2C, C1), 127.5 (2C, C4), 132.1 (2C, C2), 156.7 (2C, C6), 167.8 (2C, C8); **HRMS (ESI)**: m/z calc. for C₁₆H₁₃O₆ [M-H]⁻: 301.0790, found: 301.0717. **IR (FT-ATR)**: $\tilde{\nu}$ = 1670, 1304, 1256, 1186, 1054, 764, 752, 739, 725 cm⁻¹.

7.4.4 (6,6'-Dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diyl)dimethanol (24)

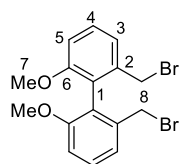


24 is a literature known compound and was synthesized with a modified procedure.^[151] To a solution of LiAlH₄, 1M in THF, (2.80 g, 9.26 mmol, 1.00 equiv.), a suspension of 6,6'-Dimethoxy-[1,1'-

biphenyl]-2,2'-dicarboxylic acid (37 mL, 37.2 mmol, 4.00 equiv.) in dry THF (20 mL) was added dropwise and the mixture was stirred 12 h at reflux. The mixture was cooled to 0 °C and slowly quenched with a hydrochloric acid solution (1M, 25 mL) and additional water (5 mL) and stirred for 1.5 h. The solid was filtrated and washed with water. The filtrate was extracted with diethylether (3 × 20 mL) and the organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The product was obtained as off-white solid (2.26 g, 8.24 mmol, 89%) and was used without further purification.

¹H NMR (CDCl₃, 400.33 MHz, 300 K): δ = 2.35 (bs, 2H, H9), 3.71 (s, 6H, H7), 4.15 – 4.32 (m, 4H, H8), 6.97 (dd, ³J(H,H) = 8.3 Hz, ⁴J(H,H) = 1.1 Hz, 2H, H5), 7.16 (dd, ³J(H,H) = 7.6 Hz, ⁴J(H,H) = 1.1 Hz, 2H, H3), 7.35 – 7.46 (m, 2H, H4) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (CDCl₃, 100.66 MHz, 300 K): δ = 56.1 (2C, C7), 63.6 (2C, C8), 110.9 (2C, C5), 122.0 (2C, C3), 124.4 (2C, C1), 129.4 (2C, C4), 141.0 (2C, C2), 156.8 (2C, C6) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z calcd. for C₁₆H₁₈O₄Na [M+Na]⁺: 297.1098; found: 297.1908.

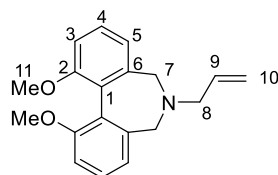
7.4.5 2,2'-Bis(bromomethyl)-6,6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl (25)



25 is a literature known compound^[151] and was synthesized according to a known procedure, which was slightly modified.^[87] To a solution of **24** (4.17 g, 15.2 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous CHCl₃ (20 mL) a solution of PBr₃ (10.3 g, 38.0 mmol, 2.5 equiv.) in anhydrous CHCl₃ (23 mL) was slowly added. The reaction mixture was stirred 12 h at reflux. The mixture was cooled to 0 °C and slowly quenched with water (30 mL) and 1M HCl solution (30 mL). The phases were separated and the aqueous one was extracted with CHCl₃ (3 × 20 mL). The combined organic phase was washed with sat. NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The product was obtained as a dark yellow solid (5.54 g, 13.8 mmol, 91%).

¹H NMR (CDCl₃, 400.33 MHz, 300 K): δ = 3.72 (s, 6H, H7), 4.17 (s, 4H, H8), 6.94 (dd, ³J(H,H) = 8.3 Hz, ⁴J(H,H) = 1.0 Hz, 2H, H5), 7.20 (dd, ³J(H,H) = 7.7 Hz, ⁴J(H,H) = 1.1 Hz, 2H, H3), 7.35 – 7.44 (m, 2H, H4) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (CDCl₃, 100.66 MHz, 300 K): δ = 32.1 (2C, C8), 56.1 (2C, C7), 110.9 (2C, C5), 122.7 (2C, C3), 124.3 (2C, C1), 129.6 (2C, C4), 137.9 (2C, C2), 157.0 (2C, C6) ppm.

7.4.6 6-Allyl-1,11-dimethoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepine (26)

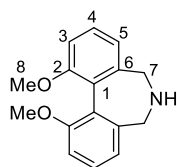


This compound was synthesized according to a known procedure,^[87] which was slightly modified. To a solution of **25** (5.48 g, 13.7 mmol, 1.00 equiv.) in acetonitrile (70 mL) allylamine (3.7 mL, 49.3 mmol, 3.60 equiv.) was added and the mixture was stirred at 50 °C for 4 h. Water (50 mL)

was added and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3×40 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The product was obtained in quantitative yield as a dark yellow oil (3.98 g, 13.5 mmol, 97%).

^1H NMR (400.33 MHz, Chloroform- d , 300 K) δ = 3.03 – 3.13 (m, 4H, H7, H8), 3.60 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 12.3 Hz, 2H, H7), 3.84 (s, 6H, H11), 5.17 – 5.32 (m, 2H, H10), 5.98 (ddt, $^3J(\text{H,H})$ = 16.9 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 10.1 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 6.7 Hz, 1H, H9), 6.96 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 7.4 Hz, $^4J(\text{H,H})$ = 1.1 Hz, 2H, H5), 7.00 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, $^4J(\text{H,H})$ = 1.1 Hz, 2H, H3), 7.33 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 8.3 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 7.4 Hz, 2H, H4). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (CDCl_3 , 100.66 MHz, 300 K): δ = 54.4 (2C, C7), 56.0 (2C, C11), 58.4 (C8), 110.8 (2C, C3), 118.2 (C10), 122.1 (2C, C5), 125.5 (2C, C1), 128.8 (2C, C4), 135.9 (2C, C6), 136.3 (C9), 156.7 (2C, C2) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 291.1645; found: 291.1642.

7.4.7 1,11-Dimethoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepin (27)



27 is a literature known compound^[72] and was synthesized according to a known procedure with modified work up.^[87-88] **26** (3.98 g, 13.5 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in anhydrous dichloromethane (70 mL) and *N,N*-dimethylbarbituric acid (NDMBA) (6.31 g, 40.4 mmol, 3.00 equiv.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (60.0 mg, 260 μmol , 0.02 equiv.), and triphenylphosphine (1.59 g, 6.06 mmol, 0.45 equiv.) were added and the solution was heated to 35 °C and stirred for 24 h under argon atmosphere. After cooling, the mixture was diluted with dichloromethane and washed with saturated NaHCO_3 and brine and dried over MgSO_4 . After evaporation of the solvent the crude product was purified by a filter column (SiO_2 , ethyl acetate) yielding **27** (2.03 g, 7.95 mmol, 59%) as an orange solid.

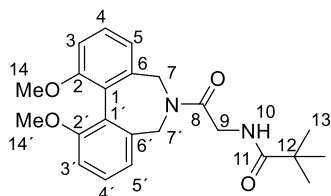
^1H NMR (CDCl_3 , 400.33 MHz, 300 K): δ = 3.62 – 3.74 (m, 2H, H7), 3.83 (s, 6H, H8), 4.20 (d, 2H, $^2J(\text{H,H})$ = 12.7 Hz, H7), 7.09 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 8.6 Hz, $^4J(\text{H,H})$ = 1.0 Hz, 2H, H5), 7.17 – 7.23 (m, 2H, H3), 7.38 – 7.45 (m, 2H, H4). No NH proton was observed. **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (CDCl_3 , 100.66 MHz, 300 K): δ = 45.6 (C8/C9), 56.1 (C7), 113.0 (C3), 122.8 (C5), 125.0 (C2), 130.3 (C4), 130.5 (C1), 157.0 (C6) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 256.1333; found: 256.1332. **IR (FT-ATR)**: $\tilde{\nu}$ = 1572, 1461, 1434, 1374, 1367, 1304, 1280, 1256, 1079, 995, 950, 786, 762, 738 cm^{-1} .

7.4.8 General procedure for the synthesis of biphenyl amides

N-protected amino acid (1.00 equiv-) and HOBt hydrate (1.25 equiv.) were dissolved in dry dichloromethane and DIPEA (1.25 equiv.) was added. The solution was cooled in an ice bath and EDCI·HCl (1.25 eq.) and 1,11-dimethoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepin (1.25 equiv.) were added. After 15 minutes at lower temperature, the mixture was warmed to room temperature and stirring was continued for 18 h. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with 1M HCl solution, NaHCO_3

and brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated. The product was purified using column chromatography on silica.

7.4.9 *N*-(2-(1,11-Dimethoxy-5,7-dihydro-6H-dibenzo[*c,e*]azepin-6-yl)-2-oxoethyl)pivalamide (**30a**)

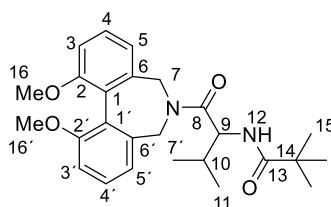


30a was synthesized according to procedure 7.4.8 employing pivaloylglycine (239 mg, 1.50 mmol, 1.00 equiv.), HOBt hydrate (398 mg, 1.88 mmol, 1.25 equiv.), DCM (50 mL), DIPEA (320 μ L, 1.88 mmol, 1.25 equiv.), EDCI·HCl (359 mg, 1.88 mmol, 1.25 equiv.) and dihydroazepine (500 mg, 1.65 mmol, 1.10 equiv.). Column chromatography (SiO₂, dichloromethane:ethyl acetate 10:1, *R_f* = 0.23) yielded the pure product as a light yellow solid (518 mg, 13.1 mmol, 87%).

For some atoms separate resonances were observed. This is caused by the C₁-symmetric molecular structure. Corresponding signals are marked as such (X and X').

¹H NMR (CDCl₃, 598.74 MHz, 300 K): δ = 1.24 (s, 9H, H13), 3.51 (d, ²*J*(H,H) = 13.5 Hz, 1H, H7/H7'), 3.82 – 3.87 (m, 7H, H14/H14', H7/H7'), 4.05 (d, ²*J*(H,H) = 17.4 Hz, 1H, H9), 4.25 (d, ²*J*(H,H) = 17.5 Hz, 1H, H9), 4.39 (d, ²*J*(H,H) = 13.0 Hz, 1H, H7/H7'), 5.24 (d, ²*J*(H,H) = 13.6 Hz, 1H, H7/H7'), 6.93 (m, 1H, H10), 6.96 (dd, ³*J*(H,H) = 7.5 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.0 Hz, 1H, H3/H3'), 6.00 – 7.06 (m, 3H, H3/H3', H5, H5'), 7.33 – 7.39 (m, 2H, H4, H4') ppm. **¹³C{¹H} NMR** (CDCl₃, 150.57 MHz, 300 K): δ = 27.7 (3C, C13), 38.9 (C12), 42.2 (C9), 46.5 (C7/C7'), 48.0 (C7/C7'), 55.99 (C14/C14'), 56.02 (C14/C14'), 111.5 (C3/C3'), 111.8 (C3/C3'), 121.2 (C5/C5'), 122.0 (C5/C5'), 125.2 (C1/C1'), 125.3 (C1/C1'), 129.73 (C4/C4'), 129.74 (C4/C4'), 134.5 (C6/C6'), 135.1 (C6/C6'), 157.0 (C2/C2'), 157.1 (C2/C2'), 166.4 (C8), 178.7 (C11) ppm. **HRMS (ESI)**: *m/z* calcd. for C₂₃H₂₉N₂O₄[M+H]⁺: 397.2122; found: 397.2134. **IR (FT-ATR)**: $\tilde{\nu}$ = 1632, 1460, 1429, 1256, 1237, 1200, 1076, 788, 747, 729 cm⁻¹.

7.4.10 *N*-(1-(1,11-Dimethoxy-5,7-dihydro-6H-dibenzo[*c,e*]azepin-6-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)pivalamide (**30b**)



30b was synthesized according to procedure 7.4.8 employing pivaloyl-L-valine (298 mg, 1.37 mmol, 1.00 equiv.), HOBt hydrate (365 mg, 1.72 mmol, 1.25 eq.), DCM (50 mL), DIPEA (300 μ L, 1.72 mmol, 1.25 eq), EDCI·HCl (329 mg, 1.72 mmol, 1.25 eq.) and dihydroazepine

(519 mg, 1.72 mmol, 1.25 eq.). Column chromatography (SiO₂, dichloromethane:ethyl acetate 10:1, R_f = 0.34, 0.45) yielded the pure product as a light yellow solid (437 mg, 997 μ mol, 73%).

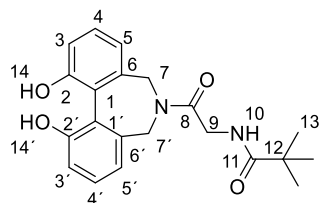
For some atoms separate resonances were observed. This is caused by the C₁-symmetric molecular structure. Corresponding signals are marked as such (X and X'). Due to racemization, the compound was obtained as mixture of a major (a) and a minor (b) diastereomer (a:b 60:40).

Major isomer a: ¹H NMR (400.33 MHz, Methylene Chloride-*d*₂, 300 K) δ = 0.83 – 0.90 (m, 6H, H11a), 1.21 (s, 9H, H15a), 1.93 – 2.05 (m, 1H, H10a), 3.40 (d, ²J(H,H) = 13.5 Hz, 1H, H7a/H7a'), 3.76 – 3.89 (m, 7H, H7a/H7a', H16a, H16a'), 4.82 (d, ²J(H,H) = 12.9 Hz, 1H, H7a/H7a'), 4.94 (dd, ³J(H,H) = 8.8 Hz, ²J(H,H) = 6.4 Hz, 1H, H9a), 5.10 (d, ²J(H,H) = 13.4 Hz, 1H, H7a/H7a'), 6.39 (d, ³J(H,H) = 8.7 Hz, 1H, H12a), 6.98 – 7.08 (m, 4H, H3a, H3a', H5a, H5a'), 7.32 – 7.40 (m, 2H, H4a, H4a') ppm. ¹³C{¹H} NMR (100.66 MHz, Methylene Chloride-*d*₂, 300 K) δ = 17.8 (C11a), 19.8 (C11a), 27.9 (3C, C15a), 32.2 (C10a), 39.2 (C14a), 47.1 (C7a/C7a'), 49.3 (C7a/C7a'), 54.4 (C9a), 56.29 (C16a, C16a'), 56.31 (C16a, C16a'), 111.7 (C3a/C3a'), 111.8 (C3a/C3a'), 121.7 (C5a/C5a'), 122.1 (C5a/C5a'), 125.8 (C1a/C1a'), 126.0 (C1a/C1a'), 129.8 – 130.0 (C4a, C4a'), 135.7 (C6a/C6a'), 136.2 (C6a/C6a'), 157.4 (C2a), 170.6 (C8a), 178.3 (C13a) ppm. **Minor isomer b:** ¹H NMR (400.33 MHz, Methylene Chloride-*d*₂, 300 K) δ = 0.83 – 0.90 (m, 3H, H11b), 1.04 (d, ³J(H,H) = 6.8 Hz, 3H, H11b), 1.17 (s, 9H, H15b), 2.10 – 2.23 (m, 1H, H10b), 3.34 (d, ²J(H,H) = 13.4 Hz, 1H, H7b/H7b'), 3.76 – 3.89 (m, 7H, H7b/H7b', H16b, H16b'), 4.61 (d, ²J(H,H) = 13.0 Hz, 1H, H7b/H7b'), 4.89 (dd, ³J(H,H) = 8.7 Hz, ²J(H,H) = 4.8 Hz, 1H, H9b), 5.33 (d, ²J(H,H) = 13.4 Hz, 1H, H7b/H7b'), 6.44 (d, ³J(H,H) = 8.7 Hz, 1H, H12b), 6.98 – 7.08 (m, 4H, H3b, H3b', H5b, H5b'), 7.32 – 7.40 (m, 2H, H4b, H4b') ppm. ¹³C{¹H} NMR (100.66 MHz, Methylene Chloride-*d*₂, 300 K) δ = 17.2 (C11b), 20.5 (C11b), 27.9 (3C, C15b), 32.6 (C10b), 39.2 (C14b), 46.0 (C7b/C7b'), 49.0 (C7b/C7b'), 56.29 (C16b, C16b'), 56.34 (C16b, C16b'), 111.6 (C3b/C3b'), 111.9 (C3b/C3b'), 121.5 (C5b/C5b'), 122.1 (C5b/C5b'), 125.8 (C1b/C1b'), 126.3 (C1b/C1b'), 129.8 – 130.0 (C4b, C4b'), 135.3 (C6b/C6b'), 135.9 (C6b/C6b'), 157.7 (C2b), 170.3 (C8b), 178.2 (C13b) ppm. C9b is behind solvent signal. **HRMS (ESI):** m/z calcd. for C₂₆H₃₅N₂O₄ [M+H]⁺: 439.2592; found: 439.2591. **IR (FT-ATR):** $\tilde{\nu}$ = 1614, 1585, 1575, 1524, 1461, 1432, 1304, 1255, 1201, 1075, 785, 757, 746, 729, 662 cm⁻¹.

7.4.11 General procedure for the deprotection of dimethoxybiphenylamide

Dimethoxybiphenylamide (1.00 equiv.) was placed in a heat-gun dried Schlenk flask and dissolved in dry and degassed dichloromethane. The mixture was cooled at –78 °C and BBr₃ solution (1M in dichloromethane, 5.00 equiv.) was added dropwise and stirred for 15 minutes. The cold bath was removed and the reaction was stirred for 12 h at room temperature. At 0 °C the mixture was slowly quenched with methanol and water and stirred for 1 h. The phases were separated, and the aqueous one was extracted with dichloromethane and ethyl acetate. The combined organic phase was dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure.

7.4.12 *N*-(2-(1,11-dihydroxy-5,7-dihydro-6H-dibenzo[*c,e*]azepin-6-yl)-2-oxoethyl)pivalamide (**21a**)

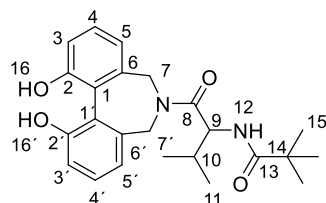


21a was synthesized according to procedure 7.4.11 employing dimethoxybiphenylamide (350 mg, 880 μmol , 1.00 equiv.), BBr_3 (1M in dichloromethane, 4.41 mL, 4.41 mmol, 5.00 equiv.) and dichloromethane (20 mL). The product was obtained as a white solid (316 mg, 857 μmol , 97%).

For some atoms separate resonances were observed. This is caused by the C_1 -symmetric molecular structure. Corresponding signals are marked as such (X and X').

^1H NMR (400.33 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300 K) δ = 1.12 (s, 9H, H13), 3.18 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 13.1 Hz, 1H, H7/H7'), 3.59 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 12.9 Hz, 1H, H7/H7'), 3.91 (dd, $^2J(\text{H,H})$ = 16.7 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 5.6 Hz, 1H, H9), 4.17 (dd, $^2J(\text{H,H})$ = 16.8 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 5.5 Hz, 1H, H9), 4.60 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 12.9 Hz, 1H, H7/H7'), 5.03 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 13.2 Hz, 1H, H7/H7'), 6.84 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 7.5 Hz, $^4J(\text{H,H})$ = 1.2, 1H, H3/H3'), 6.91 – 6.99 (m, 2H, H5, H5'), 7.04 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 7.4 Hz, $^4J(\text{H,H})$ = 1.2 Hz, 1H', H3/H3'), 7.16 – 7.31 (m, 2H, H4, H4'), 7.52 (t, $^3J(\text{H,H})$ = 5.5 Hz, 1H, H10), 9.42 (s, 2H, H14) ppm. **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (100.66 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300 K) δ = 27.4 (3C, C13), 38.0 (C12), 41.2 (C9), 45.9 (C7/C7'), 47.1 (C7/C7'), 116.2 (C3/C3'), 116.3 (C3/C3'), 120.1 (C5/C5'), 120.3 (C5/C5'), 123.7 (C1/C1'), 128.87 (C4/C4'), 128.92 (C4/C4'), 135.36 (C6/C6'), 135.38 (C6/C6'), 154.23 (C2/C2'), 154.24 (C2/C2'), 166.8 (C8), 177.5 (C11) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 369.1809; found: 369.1813. **IR (FT-ATR)**: $\tilde{\nu}$ = 1621, 1522, 1455, 1439, 1349, 1291, 1275, 1258, 1234, 1205, 1024, 1007, 798, 773, 761, 730, 711 cm^{-1} .

7.4.13 *N*-(2-(1,11-Dihydroxy-5,7-dihydro-6H-dibenzo[*c,e*]azepin-6-yl)-2-oxoethyl)pivalamide (**21b**)

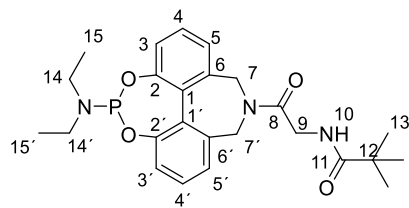


21b was synthesized according to procedure 7.4.11 employing dimethoxybiphenylamide (350 mg, 880 μmol , 1.00 equiv.), BBr_3 (1M in dichloromethane, 4.41 mL, 4.41 mmol, 5.00 equiv.) and dichloromethane (20 mL). Column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane:ethyl acetate 3:1, R_f = 0.15) yielded the pure product as a white solid (316 mg, 857 μmol , 87%).

For some atoms separate resonances were observed. This is caused by the C_1 -symmetric molecular structure. Corresponding signals are marked as such (X and X'). Due to racemization, the compound was obtained as mixture of major (a) and minor (b) diastereomer ($a:b$ 64:36).

Major isomer a : ^1H NMR (400.33 MHz, Methylene Chloride- d_2 , 300 K) δ = 0.88 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 6.7 Hz, 3H, H11a), 1.05 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 6.8, 3H, H11a), 1.29 (s, 9H, H15a), 2.01 – 2.10 (m, 1H, H10a) 2.88 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 12.8 Hz, 1H, H7a/H7a'), 2.06 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 13.3 Hz, 1H, H7a/H7a'), 3.96 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 12.8 Hz, 1H, H7a/H7a'), 4.84 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 8.9 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 3.8 Hz, 1H, H9a), 5.20 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 13.3 Hz, 1H, H7a/H7a'), 6.35 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 7.3 Hz, $^4J(\text{H,H})$ = 1.3 Hz, 1H, H5a/H5a'), 6.85 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 8.8 Hz, 1H, H12b), 6.87 – 6.94 (m, 1H, H5a/H5a'), 7.06 – 7.14 (m, 2H, H3a, H3a'), 7.16 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 7.3 Hz, 1H, H4a/H4a'), 7.22 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 7.4 Hz, 1H, H4a/H4a'), 7.54 (s, 1H, H16a/H16a'), 10.79 (s, 1H, H16a/H16a') ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.66, MHz, Methylene Chloride- d_2 , 300K) δ = 16.9 (C11a), 20.3 (C11a), 27.8 (3C, C15a), 33.1 (C10a), 39.6 (14a), 45.9 (C7a/C7a'), 48.5 (C7a/C7a'), 117.0 (C3a/C3a'), 119.4 (C3a/C3a'), 122.8 (C5a/C5a'), 123.2 (C5a/C5a'), 124.1 (C1a/C1a'), 125.3 (C1a/C1a'), 130.0 (C4a/C4a'), 130.1 (C4a/C4a'), 134.7 (C6a/C6a'), 136.4 (C6a/C6a'), 152.4 (C2a/C2a'), 154.5 (C2a/C2a'), 168.8 (C8a), 180.3 (C13a) ppm. C9a is behind solvent signal. **Minor isomer b :** ^1H NMR (400.33 MHz, Methylene Chloride- d_2 , 300 K) δ = 0.75 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 6.7 Hz, 3H, H11b), 0.89 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 6.8 Hz, 3H, H11b), 1.92 – 2.00 (m, 1H, H10b), 3.13 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 12.6 Hz, 1H, H7b/H7b'), 3.21 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 13.3 Hz, 1H, H7b/H7b'), 4.45 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 12.7 Hz, 1H, H7b/H7b'), 4.80 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 9.3 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 1H, H9b), 4.97 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 13.3 Hz, 1H, H7b/H7b'), 6.54 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 9.6 Hz, 1H, H12b), 6.57 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 7.4 Hz, $^4J(\text{H,H})$ = 1.3 Hz, 1H, H5b/H5b'), 6.79 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 7.4 Hz, 1H, H4b/H4b'), 6.87 – 6.94 (m, 2H, H3b/H3b', H5b/H5b'), 7.06 – 7.14 (m, 1H, H3b/H3b'), 7.26 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 7.4 Hz, 1H, H4b/H4b'), 7.82 (s, 1H, H16b/H16b'), 9.62 (s, 1H, H16b/H16b') ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.66, MHz, Methylene Chloride- d_2 , 300K) δ = 18.5 (C11b), 19.1 (C11b), 27.8 (3C, C15b), 33.2 (C10b), 39.5 (C14b), 47.1 (C7b/C7b'), 49.2 (C7b/C7b'), 54.1 (C9b), 117.7 (C3b/C3b'), 118.6 (C3b/C3b'), 122.6 (C5b/C5b'), 123.0 (C5b/C5b'), 124.5 (C1b/C1b'), 124.6 (C1b/C1b'), 130.0 (C4b/C4b'), 130.2 (C4b/C4b'), 135.4 (C6b/Cb'), 136.8 (C6b/C6b'), 153.0 (C2b/C2b'), 153.7 (C2b/C2b'), 169.7 (C8b), 179.8 (C13b) ppm. C9b is behind solvent signal. **HRMS (ESI):** m/z calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4 [\text{M}+\text{H}]^+$: 411.2279; found: 411.2277. **IR (FT-ATR):** $\tilde{\nu}$ = 1615, 1582, 1531, 1499, 1444, 1367, 1345, 1273, 1248, 1208, 1168, 1017, 794, 759, 729, 718, 689, 668 cm^{-1} .

7.4.14 N-(2-(11-(Diethylamino)-4,6-dihydro-5H-10,12-dioxo-5-aza-11-phosphadibenzo[ef,kl]heptalen-5-yl)-2-oxoethyl)pivalamide (31)



Selector-modified diol **21a** (150 mg, 410 μ mol, 1.00 equiv.) was dissolved in dry, degassed and stabilized THF (2.5 mL) and triethylamine (170 μ L, 1.02 mmol, 2.50 equiv.) was added. The mixture was cooled in an ice bath and diethylaminophosphoramidous dichloride (65.0 μ L, 450 μ mol, 1.10 equiv.) was added dropwise. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 18 h. For work-up, the suspension was passed through a pad of dry, neutral alumina under inert conditions and was eluted with more THF (2 x 3 mL). Combined fractions were evaporated *in vacuo* using an external cooling trap. The resulting residue was washed with *n*-pentane (3 x 3 mL) to give the product **31** as a white solid (130 mg, 277 μ mol, 68%).

For some atoms separate resonances were observed. This is caused by the C_1 -symmetric molecular structure. Corresponding signals are marked as such (X and X'). Due to phosphorus chirality, the compound was obtained as mixture of (a) and (b) diastereomer (a:b 50:50).

^1H NMR (CDCl_3 , 400.33 MHz, 300 K): δ = 1.07 (t, $^3J(\text{H,H})$ = 7.0 Hz, 12H, H15a/H15b), 1.24 – 1.26 (m, 18H, H13a/H13b), 2.87 – 3.04 (m, 4H, H14a/H14b), 3.05 – 3.22 (m, 4H, H14a/H14b), 3.56 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 13.7 Hz, 1H, H7a/H7a'/H7b/H7b'), 3.62 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 13.7 Hz, 1H, H7a/H7a'/H7b/H7b'), 3.88 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 13.2 Hz, 1H, H7a/H7a'/H7b/H7b'), 3.96 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 13.2 Hz, 1H, H7a/H7a'/H7b/H7b'), 4.04 – 4.16 (m, 2H, H9a/H9b), 4.25 – 4.36 (m, 2H, H9a/H9b), 4.42 – 4.56 (m, 2H, H7a/H7a'/H7b/H7b' (2 $\times$)), 5.30 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 13.7 Hz, 1H, H7a/H7a'/H7b/H7b'), 5.34 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 13.7 Hz, 1H, H7a/H7a'/H7b/H7b'), 6.87 – 6.97 (m, 2H, H10a, H10b), 7.13 – 7.31 (m, 8H, H3a, H3a', H3b, H3b', H5a, H5a', H5b, H5b'), 7.31 – 7.37 (m, 2H, H4a/H4a'/H4b/H4b' (2 $\times$)), 7.38 – 7.44 (m, 2H, H4a/H4a'/H4b/H4b' (2 $\times$)) ppm. **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (CDCl_3 , 100.66 MHz, 300 K): δ = 14.8 (4C, d, $^3J(\text{C,P})$ = 2.5 Hz, C15a, C15a', C15b, C15b'), 27.7 (6C, C13a, C13b), 38.41 (4C, d, $^2J(\text{C,P})$ = 21.7 Hz, C14a, C14a', C14b, C14b'), 38.9 (2C, C12a, C12b), 42.2 (2C, C9a, C9b), 46.3 (C7a/C7a'/C7b/C7b'), 46.4 (C7a/C7a'/C7b/C7b'), 47.78 (C7a/C7a'/C7b/C7b'), 47.81 (C7a/C7a'/C7b/C7b'), 121.9 (C5a/C5a'/C5b/C5b'), 122.2 (C5a/C5a'/C5b/C5b'), 122.7 (d, $^3J(\text{C,P})$ = 2.0 Hz, C5a/C5a'/C5b/C5b'), 123.0 (d, $^3J(\text{C,P})$ = 1.9 Hz, C5a/C5a'/C5b/C5b'), 124.7 (C5a/C5a'/C5b/C5b'), 125.4 (C5a/C5a'/C5b/C5b'), 125.8 (C5a/C5a'/C5b/C5b'), 126.5 (C5a/C5a'/C5b/C5b'), 128.8 (d, $^3J(\text{C,P})$ = 1.8 Hz, C1a/C1a'/C1b/C1b'), 128.9 (d, $^3J(\text{C,P})$ = 1.8 Hz, C1a/C1a'/C1b/C1b'), 129.86 – 129.94 (2C, C4a/C4a'/C4b/C4b' (2 $\times$)), 130.04 – 130.15 (2C, C4a/C4a'/C4b/C4b' (2 $\times$)), 130.4 (d, $^3J(\text{C,P})$ = 4.3 Hz, C1a/C1a'/C1b/C1b'), 130.6 (d, $^3J(\text{C,P})$ = 4.2 Hz, C1a/C1a'/C1b/C1b'), 134.4 (C6a/C6a'/C6b/C6b'), 134.5 (C6a/C6a'/C6b/C6b'), 135.05 (C6a/C6a'/C6b/C6b'), 135.14 (C6a/C6a'/C6b/C6b'), 150.9 (2C, d, $^2J(\text{C,P})$ = 13.2 Hz, C2a/C2a'/C2b/C2b')

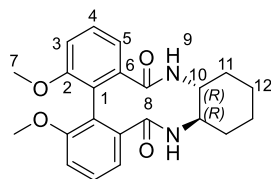
(2×)), 152.1 (2C, d, $^2J(\text{C},\text{P}) = 8.0$ Hz, C2a/C2a'/C2b/C2b'), 152.2 (d, $^2J(\text{C},\text{P}) = 8.0$ Hz, C2a/C2a'/C2b/C2b'), 166.3 (C8a/C8b), 166.4 (C8a/C8b), 178.67 (C11a/C11b), 178.72 (C11a/C11b) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 162.00 MHz, 300 K): $\delta = 150.87$ (a/b), 150.9 (a/b) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{P} [\text{M}+\text{H}]^+$: 470.2203; found: 470.2204. **IR (FT-ATR)**: $\tilde{\nu} = 1634, 1449, 1431, 1253, 1227, 1203, 1175, 1016, 938, 848, 831, 812, 776, 748, 729, 701, 1669$ cm^{-1} .

7.4.15 Hydrogenation experiments

For hydrogenation experiments with phosphoramidite ligand *rac*-**31** (table 3, entry 1), Rh complex was generated *in situ*. Therefore, *rac*-**31** (5.00 mg, 10.6 μmol , 12.5-mol%) and $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (1.70 mg, 4.26 μmol , 5-mol%) were dissolved in 0.5 mL anhydrous and degassed CDCl_3 . After 30 min MAA (12.2 mg, 85.2 μmol , 1.00 equiv.) was added to the mixture. For hydrogenation experiments with phosphoramidite ligand (*S*_{ax})-**31**, the first eluting isomer of **31** (table 3, entry 2 – 6) was separated using preparative HPLC (Chiralpak IC, 20 mL/min, *n*-hexane:isopropanol, 90:10 (v/v), $t_{(\text{Sax})} = 13.90$ min, $t_{(\text{Rax})} = 16.15$ min). The solvent was removed directly and the ligand stored under inert gas until use. Rh complex was generated *in situ*. Therefore, (*S*_{ax})-**31** (2.50 mg, 5.33 μmol , 12.5-mol%) and $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (0.86 mg, 2.13 μmol , 5-mol%) were dissolved in 0.5 mL anhydrous and degassed CDCl_3 . After 30 min MAA (6.10 mg, 42.6 μmol , 1.00 equiv.) or MAC (9.34 mg, 42.6 μmol , 1.00 equiv.) was added to the mixture. The prepared solution was transferred into a nitrogen filled stainless steel reactor^[146] loaded with a standard NMR tube and a small stirring bar. If necessary, the reactor was cooled in a bath of *i*-PrOH utilizing a cryostatic temperature regulator. The reactor was pressurized with hydrogen gas (40 bar) to initiate the catalysis. The reactor was reopened after 18 h. The solution was passed through a short pipet filled with silica (ca. 3 cm) using ethyl acetate as eluent. Evaporation gave the hydrogenation product as a yellow oil. Enantiomeric ratio and conversion were determined by chiral GC (MAA: (6-TBDMS-2,3-Ac)- β -CD, 25 m, i.d. 250 μm , film thickness 250 nm, prepared and coated in the Trapp group, 100 kPa helium, 130 °C, FID detection, $t_{\text{Subst}} = 6.26$ min, $t_{\text{R}} = 8.84$ min, $t_{\text{S}} = 10.78$ min) or chiral HPLC (MAC: Chiralpak ODH, hexane:ethanol 97:3 (v/v), 1.5 mL/min, 20 °C, 210 nm, $t_{\text{Subst}} = 6.87$ min, $t_{\text{R}} = 16.74$ min and $t_{\text{S}} = 19.49$ min). The assignment of the absolute configuration was accomplished by published data of the enantiomerically pure samples.^[25, 30]

7.5 Experimental data for chapter 4

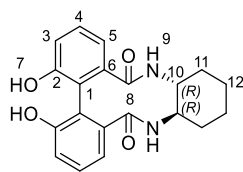
7.5.1 (*R,R*)-DACH-selector modified methoxy-protected 2,2'-biphenol (*R,R,S_{ax}*)-37



Rac-23 (1.00 g, 3.31 mmol, 1.00 equiv.) and HOBT hydrate (1.10 g, 7.27 mmol, 2.20 equiv.) were dissolved in dry dichloromethane (200 mL). DIPEA (1.25 mL, 7.27 mmol, 2.20 equiv.) was added, the solution was cooled in an ice bath and EDCI·HCl (1.40 g, 7.27 mmol, 2.20 equiv.) was added. Subsequently (*R,R*)-diaminocyclohexane (455 mg, 3.98 mmol, 1.20 equiv.) was added. After 15 minutes at lower temperature, the mixture was warmed to room temperature and stirring was continued for 18 h. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with 1M HCl solution, NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated. Column chromatography (SiO₂, *n*-pentane:ethyl acetate 3:1, *R_f* = 0.33) yielded the pure product as a light yellow solid (313 mg, 823 μmol, 25%).

¹H NMR (THF-*d*₈, 400.33 MHz, 300 K): δ = 1.26 – 1.38 (m, 2H, H12), 1.39 – 1.52 (m, 2H, H11), 1.75 – 1.81 (m, 2H, H12), 1.86 – 1.93 (m, 2H, H11), 3.61 – 3.70 (m, 8H, H7, H10), 6.44 (d, ³*J*(H,H) = 9.5 Hz, 2H, H9), 6.86 (dd, ³*J*(H,H) = 7.5 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.2 Hz, 2H, H5), 6.94 (dd, ³*J*(H,H) = 8.3 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.2 Hz, 2H, H3), 7.20 (dd, ³*J*(H,H) = 8.2 Hz, ³*J*(H,H) = 7.5 Hz, 2H, H4) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (THF-*d*₈, 100.66 MHz, 300 K): δ = 26.4 (C12), 31.8 (C11), 56.3 (C7), 58.2 (C10), 112.4 (C3), 118.3 (C5), 124.4 (C1), 128.5 (C4), 140.8 (C6), 159.4 (C2), 172.5 (C8) ppm. **HRMS (ESI)**: *m/z* calcd. for C₂₂H₂₅N₂O₄ [M+H]⁺: 381.1809; found: 381.1807. **IR (FT-ATR)**: $\tilde{\nu}$ = 686, 717, 730, 750, 783, 804, 818, 936, 962, 1000, 1037, 1047, 1094, 1146, 1204, 1256, 1298, 1317, 1359, 1427, 1458, 1517, 1579, 1592, 1644, 1669, 2931, 3305 cm⁻¹.

7.5.2 (*R,R*)-DACH-selector modified 2,2'-biphenol (*R,R,S_{ax}*)-33



Dimethoxybiphenyl (*R,R,S_{ax}*)-X (500 mg, 1.31 mmol, 1.00 equiv.) was placed in a heat-gun dried Schlenk flask and dissolved in dry and degassed dichloromethane (20 mL). The mixture was cooled at – 78 °C and BBr₃ solution, 1M in dichloromethane, (6.60 mL, 6.57 mmol, 5.00 equiv.) was added dropwise and stirred for 15 minutes. The cold bath was removed and the reaction was stirred for 12 h at room temperature. At 0°C the mixture was slowly quenched with methanol and water and stirred for 1 h. The phases were separated, and the aqueous one was extracted with dichloromethane and ethyl acetate. The combined organic phase was dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The product was obtained as white solid (448 mg, 1.27 mmol, 97%) and used without further purification.

¹H NMR (400.33 MHz, Acetonitrile-*d*₃, 300 K) δ = 1.20 – 1.30 (m, 2H, H12), 1.38 – 1.51 (m, 2H, H11), 1.60 – 1.78 (m, 2H, H12), 1.77 – 1.86 (m, 14H, H11, solvent signal), 3.40 – 3.68 (m, 2H, H10), 5.95 (d, ³*J*(H,H) = 2 Hz, 2H, H9), 6.74 (dd, ³*J*(H,H) = 8.1 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.3 Hz, 2H, H3), 6.80 (dd, ³*J*(H,H) = 7.6 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.2 Hz, 2H, H5), 7.04 – 7.13 (m, 2H, H4) ppm. OH signal was not observed. **¹³C NMR** (100.66 MHz, Acetonitrile-*d*₃) δ = 25.8 (C12), 31.0 (C11), 59.0 (C10), 118.3 (2C, C3, C5, solvent signal), 120.9 (C1), 129.9 (C4), 140.3 (C2), 155.9 (C6), 173.7 (C8) ppm. **HRMS (ESI)**: *m/z* calcd. for C₂₂H₂₅N₂O₄ [M+H]⁺: 353.1496; found: 353.1496. **IR (FT-ATR)**: $\tilde{\nu}$ = 672, 715, 753, 795, 809, 820, 907, 956, 987, 1003, 1052, 1090, 1143, 1188, 1282, 1319, 1360, 1443, 1511, 1579, 1597, 1649, 2856, 2931, 3174 cm⁻¹.

*In anhydrous DMSO-*d*₆ two species are observed, marked a and b (a:b 60:40).*

Species a: **¹H NMR** (598.74 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K) δ = 1.10 – 1.27 (m, 2H, H12a), 1.46 – 1.63 (m, 4H, H11a), 1.65 – 1.83 (m, 4H, H11a, H12a), 3.49 – 3.57 (m, 2H, H10a), 6.65 (dd, ³*J*(H,H) = 7.5 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.2 Hz, 2H, H5a), 6.82 (dd, ³*J*(H,H) = 8.1 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.3 Hz, 2H, H3a), 7.05 – 7.10 (m, 2H, H4a), 7.11 (d, ³*J*(H,H) = 9.6 Hz, 2H, H9a) ppm. OH signal was not observed. **¹³C NMR** (151.66 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K) δ = 24.9 (C12a), 29.7 (C11a), 57.0 (C10a), 115.8 (2C, C3a, C5a), 120.8 (C1a), 127.4 (C4a), 139.4 (C6a), 157.6 (C2a), 171.6 (C8a) ppm. *Species b:* **¹H NMR** (598.74 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K) δ = 1.10 – 1.27 (m, 2H, H12b), 1.46 – 1.63 (m, 2H, H11b), 1.65 – 1.83 (m, 4H, H11b, H12b), 3.62 – 3.72 (m, 2H, H10b), 6.82 (dd, ³*J*(H,H) = 7.5 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.3 Hz, 2H, H5b), 6.95 (dd, ³*J*(H,H) = 7.9 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.4 Hz, 2H, H3b), 7.19 – 7.24 (m, 2H, H4b), 7.38 (d, ³*J*(H,H) = 9.3 Hz, 2H, H9b) ppm. OH signal was not observed. **¹³C NMR** (151.66 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K) δ = 24.9 (C12b), 29.7 (C11b), 57.9 (C10b), 118.0 (C5b), 123.7 (C3b), 126.8 (C1b), 127.0 (C4b), 139.6 (C6b), 155.7 (C2b), 172.7 (C8b) ppm.

¹H NMR (400.33 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K) δ = 1.15 – 1.25 (m, 2H), 1.40 – 1.57 (m, 2H), 1.65 – 1.76 (m, 4H), 6.67 (dd, ³*J*(H,H) = 7.5 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.2 Hz, 2H), 6.83 (dd, ³*J*(H,H) = 8.2 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.2 Hz, 2H), 7.06 – 7.16 (m, 4H), 9.27 (s, 2H) ppm. **¹H NMR** (400.33 MHz, Acetonitrile-*d*₃, 400 K) δ = 1.29 – 1.41 (m, 2H), 1.46 – 1.60 (m, 2H), 1.74 – 1.85 (m, 2H), 3.61 – 3.74 (m, 2H), 5.99 – 6.21 (m, 2H), 6.77 – 6.93 (m, 4H), 7.09 – 7.24 (m, 2H) ppm. **¹H NMR** (400.33 MHz, Methylene Chloride-*d*₂, 300 K) δ = 1.37 – 1.52 (m, 6H), 1.84 – 1.92 (m, 2H), 2.07 – 2.15 (m, 2H), 3.77 – 3.95 (m, 2H), 5.62 (d, ³*J*(H,H) = 10.0 Hz, 2H), 6.75 (dd, ³*J*(H,H) = 8.2 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.3 Hz, 2H), 6.98 (dd, ³*J*(H,H) = 7.5 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.3 Hz, 2H), 7.01 – 7.12 (m, 2H), 7.84 (s, 2H) ppm. **¹H NMR** (400.33 MHz, Acetonitrile-*d*₃, trocken, 300 K) δ = 1.26 – 1.45 (m, 2H), 1.45 – 1.63 (m, 2H), 1.74 – 1.88 (m, 2H), 3.62 – 3.80 (m, 2H), 6.07 (d, ³*J*(H,H) = 9.7 Hz, 2H), 6.79 (dd, ³*J*(H,H) = 8.2 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.2 Hz, 2H), 6.88 (dd, ³*J*(H,H) = 7.5 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.2 Hz, 2H), 7.09 – 7.16 (m, 2H), 7.61 (s, 2H) ppm. **¹H NMR** (400.33 MHz, Methanol-*d*₄, 300 K) δ = 1.34 – 1.43 (m, 2H), 1.46 – 1.58 (m, 2H), 1.77 – 1.90 (m, 2H), 1.90 – 1.98 (m, 2H), 3.61 – 3.73 (m, 2H), 6.90 (dd, ³*J*(H,H) = 7.5 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.2 Hz, 2H), 6.97 (dd, ³*J*(H,H) = 8.2 Hz, ³*J*(H,H) = 1.2 Hz, 2H), 7.23 (dd, ³*J*(H,H) = 8.2 Hz, ⁴*J*(H,H) = 7.5 Hz, 2H), 7.27 (d, ³*J*(H,H) = 10.3 Hz, 2H) ppm. **¹H NMR** (400.33 MHz, Acetone-*d*₆trocken, 300 K) δ = 1.17 – 1.29 (m, 2H), 1.43 – 1.62 (m, 2H), 1.65 – 1.77 (m, 2H), 1.80 – 1.87 (m, 2H), 3.54 – 3.64 (m, 2H), 6.84 (dd, ³*J*(H,H) = 7.5 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.2 Hz, 2H), 6.87 (dd, ⁴*J*(H,H) = 8.1 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.3 Hz, 1H) ppm. **¹H NMR** (400.33 MHz, Chloroform-*d*, 300 K) δ = 1.30 – 1.56 (m, 4H), 1.71 – 1.99 (m, 2H),

2.03 – 2.15 (m, 2H), 3.76 – 3.90 (m, 2H), 5.59 (d, $^3J(\text{H,H}) = 9.3$ Hz, 2H), 6.66 – 6.80 (m, 2H), 6.90 – 6.99 (m, 2H), 7.02 – 7.17 (m, 2H) ppm.

7.5.3 NOESY NMR (598.74 MHz, DMSO- d_6 , 300 K)

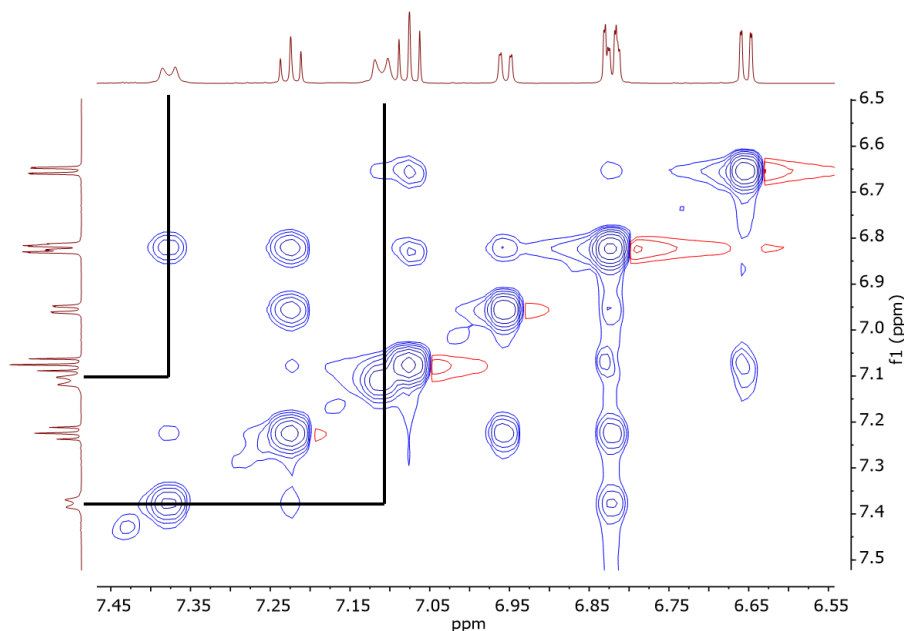
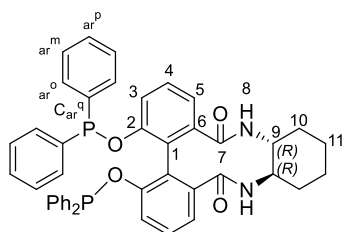


Abbildung 64: Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum von (*R,R,S_{ax}*)-**33** (400.33 MHz, 298.15 K, DMSO- d_6). Es sind keine Kreuzsignale zwischen den NH-Resonanzen der beiden Spezies erkennbar.

7.5.4 (*R,R*)-DACH-selector modified 2,2'-bisphosphinite (*R,R,S_{ax}*)-**40**



Diol (*R,R,S_{ax}*)-**33** (60 mg, 170 μmol , 1.00 equiv.) was dissolved in dry, degassed and stabilized THF (2 mL) and triethylamine (106 μL , 766 μmol , 4.50 equiv.) was added. The mixture was cooled in an ice bath and chlorodiphenylphosphine (91.0 μL , 681 μmol , 4.00 equiv.) was added. The cold bath was removed and the reaction was stirred for 18 h at room temperature. The mixture was filtered through a filter-tipped cannula and residual solids rinsed with more THF (2 x 3 mL). Combined organic washings were evaporated and the resulting white crude product was washed with *n*-pentane (5 x 2 mL) to give the product as a white solid (51.5 mg, 71.5 μmol , 42%). Traces of $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{PPh}_2$ (side product) still remained and could not be removed without significant loss of product.

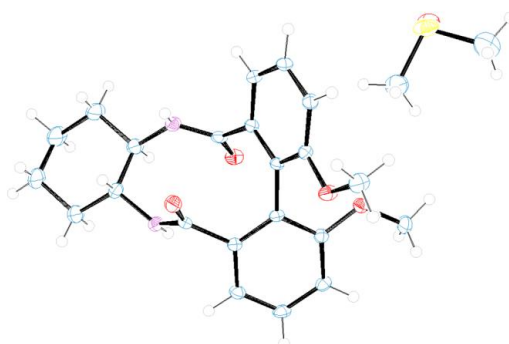
^1H NMR (CDCl_3 , 400.33 MHz, 300 K): $\delta = 1.39 - 1.51$ (m, 4H, H10, H11), $1.87 - 2.03$ (m, 2H, H11), $2.10 - 2.27$ (m, 2H, H10), $3.73 - 4.01$ (m, 2H, H9), 5.48 (d, $^3J(\text{H,H}) = 11.0$ Hz, 2H, H8), 7.14 (dd, $^3J(\text{H,H}) = 7.5$ Hz, $^4J(\text{H,H}) = 1.2$ Hz, 2H, H5), $7.19 - 7.23$ (m, 2H, H3), $7.23 - 7.34$ (m, 14H, H4, $\text{H}_{\text{ar}}^{\text{m}}$, $\text{H}_{\text{ar}}^{\text{p}}$), $7.35 - 7.45$ (m, 8H, $\text{H}_{\text{ar}}^{\text{o}}$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100.66 MHz, 300 K): $\delta = 25.2$ (C11), 31.2 (C10), 57.8

(C9), 119.1 (C5), 119.6 (d, $^3J(\text{C},\text{P}) = 17.6$ Hz, C3), 125.2 ($^3J(\text{C},\text{P}) = 2.7$ Hz, C1), 128.2 (2C, d, $^3J(\text{C},\text{P}) = 3.7$ Hz, $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{m}}$), 128.3 (2C, d, $^3J(\text{C},\text{P}) = 4.3$ Hz, $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{m}}$), 129.2 (2C, C, $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{p}}$), 129.4 (C4), 130.1 (2C, d, $^2J(\text{C},\text{P}) = 22.4$ Hz, $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{o}}$), 130.5 (2C, d, $^2J(\text{C},\text{P}) = 23.3$ Hz, $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{o}}$), 138.8 (C6), 141.2 ($^1J(\text{C},\text{P}) = 16.7$ Hz, $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{q}}$), 141.4 ($^1J(\text{C},\text{P}) = 20.8$ Hz, $\text{C}_{\text{ar}}^{\text{q}}$), 156.3 ($^2J(\text{C},\text{P}) = 9.6$ Hz, C2), 172.6 (C7) ppm. **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR** (CDCl_3 , 162 MHz, 300 K) $\delta = 112.1$ ppm. **HRMS (ESI)**: m/z calcd. for $\text{C}_{44}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 721.2380, found: 721.2382. **IR (FT-ATR)**: $\tilde{\nu} = 691, 738, 766, 809, 824, 835, 856, 911, 967, 988, 1009, 1026, 1059, 1092, 1143, 1183, 1238, 1288, 1314, 1432, 1460, 1480, 1499, 1574, 1675, 2853, 2927, 3049, 3272$ cm^{-1} .

7.5.5 Hydrogenation experiments

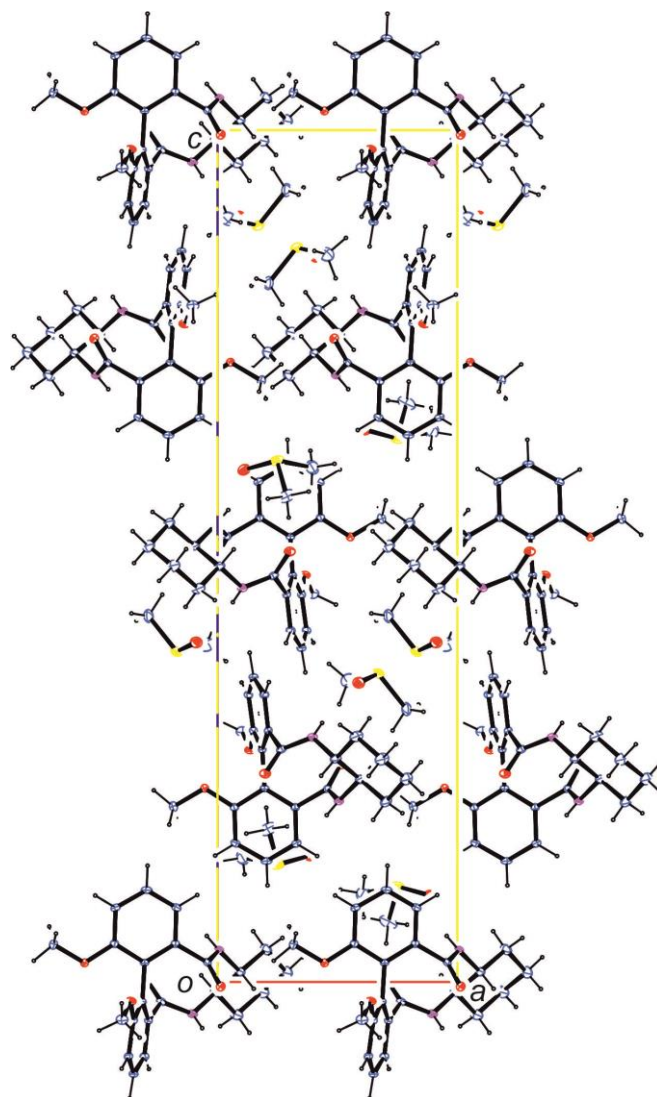
For hydrogenation experiments with bisphosphinite ligand (*R,R,S_{ax}*)-**40** the Rh complex was generated *in situ*. Therefore, (*R,R,S_{ax}*)-**40** (2.88 mg, 4.00 μmol , 10-mol%) and $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (0.80 mg, 4.00 μmol , 5-mol%) were dissolved in 0.5 mL anhydrous and degassed CDCl_3 . After 30 min MAA (5.79 mg, 40.0 μmol , 1.00 equiv.) or MAC (8.77 mg, 40.0 μmol , 1.00 equiv.) was added to the mixture. The prepared solution was transferred into a nitrogen filled stainless steel reactor^[146] loaded with a standard NMR tube and a small stirring bar. If necessary, the reactor was cooled in a bath *i*-PrOH utilizing a cryostatic temperature regulator. The reactor was pressurized with hydrogen gas (40 bar) to initiate the catalysis. The reactor was reopened after 18 h (2 h in the case for entry 3 and 6 (table 4)). The solution was passed through a short pipet filled with silica (ca. 3 cm) using ethyl acetate as eluent. Evaporation gave the hydrogenation product as a yellow oil. Enantiomeric ratio and conversion were determined by chiral GC (MAA: (6-TBDMS-2,3-Ac)- β -CD, 25 m, i.d. 250 μm , film thickness 250 nm, prepared and coated in the Trapp group, 100 kPa helium, 130 $^\circ\text{C}$, FID detection, $t_{\text{Subst}} = 6.26$ min, $t_{\text{R}} = 8.84$ min, $t_{\text{S}} = 10.78$ min) or chiral HPLC (MAC: Chiralpak ODH, *n*-hexane:ethanol 97:3 (v/v), 1.5 mL/min, 20 $^\circ\text{C}$, 210 nm, $t_{\text{Subst}} = 6.87$ min, $t_{\text{R}} = 16.74$ min and $t_{\text{S}} = 19.49$ min). The assignment of the absolute configuration was accomplished by published data of the enantiomerically pure samples.^[25, 30]

7.5.6 Crystallographic data for (*R,R,S_{ax}*)-**37**



ID	AUR-AD-381_dmso_yv306_trapp
net formula	$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$
$M_r/\text{g mol}^{-1}$	536.69

crystal size/mm	0.100 × 0.090 × 0.040
<i>T</i> /K	102.(2)
radiation	MoK α
diffractometer	'Bruker D8 Venture TXS'
crystal system	tetragonal
space group	P 43 21 2'
<i>a</i> /Å	9.2003(6)
<i>b</i> /Å	9.2003(6)
<i>c</i> /Å	32.722(3)
α /°	90
β /°	90
γ /°	90
<i>V</i> /Å ³	2769.8(4)
<i>Z</i>	4
calc. density/g cm ⁻³	1.287
μ /mm ⁻¹	0.234
absorption correction	Multi-Scan
transmission factor range	0.97–0.99
refls. measured	49310
<i>R</i> _{int}	0.0564
mean $\sigma(I)/I$	0.0216
θ range	3.131–27.471
observed refls.	3032
<i>x</i> , <i>y</i> (weighting scheme)	0.0370, 0.6360
hydrogen refinement	mixed
Flack parameter	0.01(2)
refls in refinement	3163
parameters	170
restraints	0
<i>R</i> (<i>F</i> _{obs})	0.0278
<i>R</i> _w (<i>F</i> ²)	0.0777
<i>S</i>	1.138
shift/error _{max}	0.001
max electron density/e Å ⁻³	0.225
min electron density/e Å ⁻³	-0.266

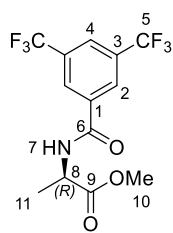


7.6 Experimental data for chapter 5

7.6.1 General procedure for the synthesis of derivatized amino acids

Carboxylic acid (1.00 equiv.) and HOBt hydrate (1.10 equiv.) were dissolved in anhydrous dichloromethane (150 mL). DIPEA (1.10 equiv.) was added, the solution was cooled in an ice bath and EDCI·HCl (1.10 equiv.) was added. Subsequently C-protected amino acid hydrochloride (1.10 equiv.) was added. After 15 minutes at lower temperatures, the mixture was warmed to room temperature and stirring was continued for 18 h. The mixture was washed with citric acid solution (10%) and brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated *in vacuo*. The product was purified using column chromatography on silica.

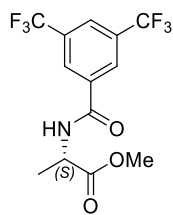
7.6.2 Methyl (3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl)-D-alaninate (**41**)



(R)-41 was synthesized according to procedure 7.6.1 employing 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (500 mg, 1.94 mmol, 1.00 equiv.), HOBt hydrate (322 mg, 2.13 mmol, 1.10 equiv.), DIPEA (360 μ L, 2.13 mmol, 1.10 equiv.), EDCI·HCl (409 mg, 2.13 mmol, 1.10 equiv.) and methyl D-alaninate hydrochloride (297 mg, 2.13 mmol, 1.10 equiv.). Column chromatography (SiO₂, *n*-pentane:ethyl acetate 5:1, *R_f* = 0.27) yielded the pure product as white solid (600 mg, 1.75 mmol, 90%).

¹H NMR (CDCl₃, 400.33 MHz, 300 K): δ = 1.55 (d, ³*J*(H,H) = 7.2 Hz, 3H, H11), 3.82 (s, 3H, H10), 4.82 (p, ³*J*(H,H) = 7.2 Hz, 1H, H8), 7.10 (d, ³*J*(H,H) = 7.3 Hz, 1H, H7), 7.99 (bs, 1H, H4), 8.23 (bs, 2H, H2) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.66 MHz, 300 K): δ = 18.5 (C11), 49.0 (C8), 53.0 (C10), 123.0 (q, ¹*J*(C,F) = 272.9 Hz, 2C, C5), 125.3 – 125.5 (m, C4), 127.5 – 127.7 (m, 2C, C2), 132.3 (q, ²*J*(C,F) = 34.0 Hz, 2C, C3), 136.0 (C1), 164.0 (C6), 173.7 (C9) ppm. **¹⁹F NMR** (377.00 MHz, Benzene-d₆, 300 K) δ = -62.80 (s, 6F) ppm. **HRMS (ESI)**: *m/z* calcd. for C₁₃H₁₀F₆NO₃ [M-H]⁻: 342.0570; found: 342.0571. **IR (FT-ATR)**: $\tilde{\nu}$ = 1739, 1642, 1621, 1546, 1451, 1346, 1274, 1220, 1175, 1122, 983, 905, 701, 682, 653 cm⁻¹. **Analytical HPLC** (Chiralpak IA (5 μ m, 4.6 x 250 mm), *n*-hexane:*i*-PrOH 95:05 (v/v), 1 mL/min, λ = 210 nm): *t* = 6.11 min.

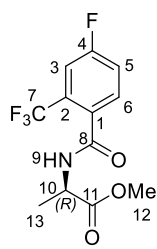
7.6.3 Methyl (3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl)-L-alaninate ((S)-41)



(S)-41 was synthesized according to procedure 7.6.1 employing 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (500 mg, 1.94 mmol, 1.00 equiv.), HOBt hydrate (322 mg, 2.13 mmol, 1.10 equiv.), DIPEA (360 μ L, 2.13 mmol, 1.10 equiv.), EDCI·HCl (409 mg, 2.13 mmol, 1.10 equiv.) and methyl L-alaninate hydrochloride (297 mg, 2.13 mmol, 1.10 equiv.). Column chromatography (SiO₂, *n*-pentane:ethyl acetate 5:1, *R_f* = 0.27) yielded the pure product as white solid (606 mg, 1.77 mmol, 91%).

Analytical NMR and HRMS data was identical to that of the enantiomer. **Analytical HPLC** (Chiralpak IA (5 μ m, 4.6 x 250 mm), *n*-hexane:*i*-PrOH 95:05 (v/v), 1 mL/min, λ = 210 nm): *t* = 4.94 min.

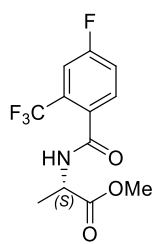
7.6.4 Methyl (4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzoyl)-D-alaninate ((R)-42)



(R)-42 was synthesized according to procedure 7.6.1 employing 4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzoic acid (403 mg, 1.94 mmol, 1.00 equiv.), HOBt hydrate (322 mg, 2.13 mmol, 1.10 equiv.), DIPEA (360 μ L, 2.13 mmol, 1.10 equiv.), EDCI·HCl (409 mg, 2.13 mmol, 1.10 equiv.) and methyl D-alaninate hydrochloride (297 mg, 2.13 mmol, 1.10 equiv.). Column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane:ethyl acetate 3:1, R_f = 0.29) yielded the pure product as white solid (445 mg, 1.52 mmol, 78%).

^1H NMR (400.33 MHz, Benzene- d_6 , 300 K) δ = 1.21 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 7.2 Hz, 1H, H13), 3.23 (s, 3H, H12), 4.72 (p, $^3J(\text{H,H})$ = 7.2 Hz, 1H, H10), 5.98 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 7.5 Hz, 1H, H9), 6.47 (m, 1H, H5), 6.91 – 7.04 (m, 2H, H3, H6) ppm. ^{13}C NMR (100.66 MHz, Benzene- d_6 , 300 K) δ = 17.8 (C13), 48.8 (C12), 51.9 (C10), 114.2 (dq, $^2J(\text{C,F})$ = 25.2 Hz, $^3J(\text{C,F})$ = 5.1 Hz, C3), 118.8 (d, $^4J(\text{C,F})$ = 21.0 Hz, C5), 123.3 (qd, $^1J(\text{C,F})$ = 274.0 Hz, $^4J(\text{C,F})$ = 2.5 Hz, C7), 129.8 (qd, $^2J(\text{C,F})$ = 33.0 Hz, $^3J(\text{C,F})$ = 7.8 Hz, C2), 131.2 (d, $^3J(\text{C,F})$ = 8.2 Hz, C6), 131.9 – 132.8 (m, C1), 162.6 (d, $^1J(\text{C,F})$ = 250.8 Hz, C4), 165.7 (C8), 172.9 (C11) ppm. ^{19}F NMR (376.00 MHz, Chloroform- d , 300 K) δ = -108.0 – -107.9 (m, 1F), -59.3 (s, 3F) ppm. HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{NF}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 294.0748; found: 294.0751. IR (FT-ATR): $\tilde{\nu}$ = 1738, 1640, 1613, 1549, 1501, 1425, 1343, 1317, 1288, 1269, 1225, 1171, 1130, 1123, 1112, 1053, 990, 910, 875, 828, 740, 692 cm^{-1} . Analytical HPLC (Chiralpak IC (5 μm , 4.6 x 250 mm), *n*-hexane:*i*-PrOH 80:20 (v/v), 1 mL/min, λ = 210 nm): t = 8.44 min.

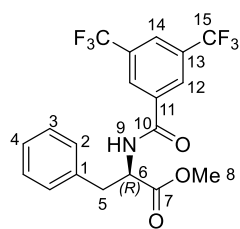
7.6.5 Methyl (4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzoyl)-L-alaninate ((S)-42)



(S)-42 was synthesized according to procedure 7.6.1 employing 4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzoic acid (403 mg, 1.94 mmol, 1.00 equiv.), HOBt hydrate (322 mg, 2.13 mmol, 1.10 equiv.), DIPEA (360 μ L, 2.13 mmol, 1.10 equiv.), EDCI·HCl (409 mg, 2.13 mmol, 1.10 equiv.) and methyl L-alaninate hydrochloride (297 mg, 2.13 mmol, 1.10 equiv.). Column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane:ethyl acetate 3:1, R_f = 0.29) yielded the pure product as white solid (405 mg, 1.38 mmol, 71%).

Analytical NMR and HRMS data was identical to that of the enantiomer. Analytical HPLC (Chiralpak IC (5 μm , 4.6 x 250 mm), *n*-hexane:*i*-PrOH 80:20 (v/v), 1 mL/min, λ = 210 nm): t = 7.36 min.

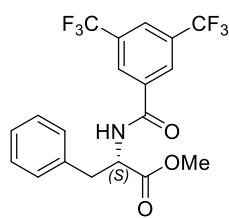
7.6.6 Methyl (3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl)-D-phenylalaninate ((R)-43)



(R)-43 was synthesized according to procedure 7.6.1 employing 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (500 mg, 1.94 mmol, 1.00 equiv.), HOBt hydrate (322 mg, 2.13 mmol, 1.10 equiv.), DIPEA (360 μ L, 2.13 mmol, 1.10 equiv.), EDCI·HCl (409 mg, 2.13 mmol, 1.10 equiv.) and methyl D-phenylalaninate hydrochloride (460 mg, 2.13 mmol, 1.10 equiv.). Column chromatography (SiO₂, *n*-pentane:ethyl acetate 5:1, *R*_f = 0.24) yielded the pure product as white solid (674 mg, 1.61 mmol, 83%).

¹H NMR (Methylene Chloride-*d*₂, 400.33 MHz, 300 K): δ = 3.16 – 3.37 (m, 2H, H5), 3.78 (s, 3H, H8), 5.06 (dt, ³*J*(H,H) = 7.7 Hz, ³*J*(H,H) = 5.9 Hz, 1H, H6), 6.73 (d, ³*J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H, H9), 7.11 – 7.20 (m, 2H, H3), 7.24 – 7.39 (m, 3H, H2, H4), 8.03 (bs, 1H, H14), 8.15 (bs, 2H, H12) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (Methylene Chloride-*d*₂, 100.66 MHz, 300 K): δ = 38.3 (C5), 53.1 (C8), 54.5 (C6), 124.04 (q, ¹*J*(C,F) = 273.1 Hz, 2C, C15), 125.5 – 126.2 (m, C14), 127.9 (C4), 128.0 – 128.4 (m, 2C, C12), 129.2 (2C, C3), 129.9 (2C, C2), 132.5 (q, ²*J*(C,F) = 33.9 Hz, 2C, C13), 136.4 (s, C1), 136.8 (s, C11), 164.5 (C10), 172.3 (C7) ppm. **¹⁹F NMR** (Methylene Chloride-*d*₂, 377 MHz, 330 K) δ = -63.31 (s, 6F) ppm. **HRMS (ESI)**: *m/z* calcd. for C₁₉H₁₆O₃NF₆ [M+H]⁺: 420.1029; found: 420.1031. **IR (FT-ATR)**: $\tilde{\nu}$ = 1752, 1648, 1534, 1434, 1282, 1274, 1254, 1171, 1157, 1134, 1112, 1090, 1022, 917, 847, 766, 709, 703, 681 cm⁻¹. **Analytical HPLC** (Chiralpak IC (5 μ m, 4.6 x 250 mm), *n*-hexane:*i*-PrOH 96:04 (v/v), 1 mL/min, λ = 210 nm): *t* = 6.83 min.

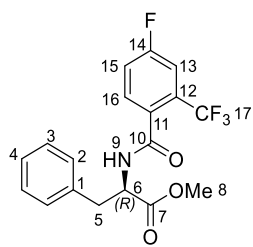
7.6.7 Methyl (3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl)-L-phenylalaninate ((S)-43)



(S)-43 was synthesized according to procedure 7.6.1 employing 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (500 mg, 1.94 mmol, 1.00 equiv.), HOBt hydrate (322 mg, 2.13 mmol, 1.10 equiv.), DIPEA (360 μ L, 2.13 mmol, 1.10 equiv.), EDCI·HCl (409 mg, 2.13 mmol, 1.10 equiv.) and methyl L-phenylalaninate hydrochloride (460 mg, 2.13 mmol, 1.10 equiv.). Column chromatography (SiO₂, *n*-pentane:ethyl acetate 5:1, *R*_f = 0.24) yielded the pure product as white solid (718 mg, 1.71 mmol, 88%).

Analytical NMR and HRMS data was identical to that of the enantiomer. **Analytical HPLC** (Chiralpak IC (5 μ m, 4.6 x 250 mm), *n*-hexane:*i*-PrOH 96:04 (v/v), 1 mL/min, λ = 210 nm): *t* = 8.04 min.

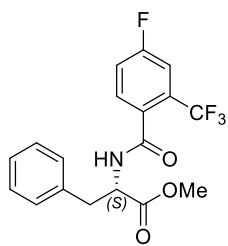
7.6.8 Methyl (4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzoyl)-D-phenylalaninate ((R)-44)



(*R*)-**44** was synthesized according to procedure 7.6.1 employing 4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzoic acid (500 mg, 2.40 mmol, 1.00 equiv.), HOBt hydrate (400 mg, 2.64 mmol, 1.10 equiv.), DIPEA (450 μ L, 2.64 mmol, 1.10 equiv.), EDCI·HCl (409 mg, 2.64 mmol, 1.10 equiv.) and methyl D-phenylalaninate hydrochloride (570 mg, 2.64 mmol, 1.10 equiv.). Column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane:ethyl acetate 5:1, R_f = 0.17) yielded the pure product as white solid (674 mg, 1.83 mmol, 76%).

^1H NMR (598.74 MHz, Chloroform-*d*, 300 K) δ = 3.17 – 3.33 (m, 2H, H5), 3.78 (s, 3H, H8), 5.08 (dt, $^3J(\text{H,H})$ = 7.9 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 5.9 Hz, 1H, H6), 6.24 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 7.8 Hz, 1H, H9), 7.12 – 7.16 (m, 2H, H2), 7.23 – 7.28 (m, 2H, H4, H15), 7.28 – 7.33 (m, 2H, H3), 7.38 – 7.45 (m, 2H, H13, H16) ppm. **^{13}C NMR** (151.00 MHz, Chloroform-*d*, 300 K) δ = 37.7 (C5), 52.5 (C8), 53.7 (C6), 114.4 (dq, $^2J(\text{C,F})$ = 25.2 Hz, $^3J(\text{C,F})$ = 5.1 Hz, C13), 118.8 – 119.1 (m, C15), 122.5 (qd, $^1J(\text{C,F})$ = 274.0 Hz, $^4J(\text{C,F})$ = 2.6 Hz, C17), 127.3 (C4), 128.7 (2C, C3), 129.2 (2C, C2), 130.0 (qd, $^2J(\text{C,F})$ = 33.3 Hz, $^3J(\text{C,F})$ = 7.9 Hz, C12), 130.9 (d, $^3J(\text{C,F})$ = 8.4 Hz, C16), 131.28 – 131.45 (m, C11), 135.5 (C1), 162.8 (d, $^1J(\text{C,F})$ = 252.6 Hz, C14), 166.2 (C10), 171.6 (C7) ppm. **^{19}F NMR** (377.00 MHz, Chloroform-*d*, 300 K) δ = -109.8 – -107.0 (m, 1F), -59.4 (s, 3F) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_2\text{F}_4$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$: 387.1326; found: 387.1328. **IR (FT-ATR)**: $\tilde{\nu}$ = 1735, 1648, 1636, 1550, 1497, 1435, 1419, 1311, 1283, 1264, 1247, 1210, 1151, 1124, 1097, 1046, 1017, 915, 882, 855, 846, 833, 766, 750, 741, 730, 707 cm^{-1} . **Analytical HPLC** (Chiralpak IC (5 μm , 4.6 x 250 mm), *n*-hexane:*i*-PrOH 85:15 (v/v), 1 mL/min, λ = 210 nm): t = 12.17 min.

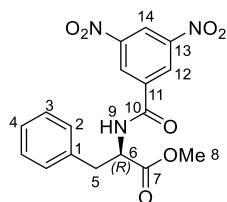
7.6.9 Methyl (4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzoyl)-L-phenylalaninate ((S)-44)



(*S*)-**44** was synthesized according to procedure 7.6.1 employing 4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzoic acid (500 mg, 2.40 mmol, 1.00 equiv.), HOBt hydrate (400 mg, 2.64 mmol, 1.10 equiv.), DIPEA (450 μ L, 2.64 mmol, 1.10 equiv.), EDCI·HCl (507 mg, 2.64 mmol, 1.10 equiv.) and methyl L-phenylalaninate hydrochloride (570 mg, 2.64 mmol, 1.10 equiv.). Column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane: ethylacetate 5:1, R_f = 0.17) yielded the pure product as white solid (715 mg, 1.94 mmol, 81%).

Analytical NMR and HRMS data was identical to that of the enantiomer. **Analytical HPLC** (Chiralpak IC (5 μ m, 4.6 x 250 mm), *n*-hexane:*i*-PrOH 85:15 (v/v), 1 mL/min, λ = 210 nm): t = 10.41 min.

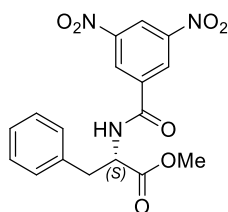
7.6.10 Methyl (3,5-dinitrobenzoyl)-D-phenylalaninate ((*R*)-45)



(*R*)-45 is a literature known compound.^[152-153] Methyl D-phenylalaninate hydrochloride (500 mg, 2.32 mmol, 1.10 equiv.) was dissolved in anhydrous dichloromethane (20 mL) and cooled to 0 °C. NEt₃ (427 mg, 4.22 mmol, 2.00 equiv.) and 3,5-dinitrobenzoyl chloride (486 mg, 2.11 mmol, 1.00 equiv.) were slowly added. The mixture was warmed to room temperature and stirring was continued for 18 h. The mixture was diluted with dichloromethane and washed with 3M HCl solution, NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated. The pure product was obtained as white solid (634 mg, 1.69 mmol, 80%).

¹H NMR (Benzene-*d*₆, 400.33 MHz, 300 K): δ = 2.85 – 3.17 (m, 2H, H5), 3.30 (s, 3H, H8), 5.04 (dt, ³*J*(H,H) = 7.8 Hz, ³*J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H, H6), 6.43 (d, ³*J*(H,H) = 7.9 Hz, 1H, H9), 6.94 – 7.00 (m, 2H, H2), 7.00 – 7.07 (m, 1H, H3), 7.10 – 7.14 (m, 2H, H2), 8.29 (d, ⁴*J*(H,H) = 2.0 Hz, 2H, H12), 8.41 (t, ⁴*J*(H,H) = 2.1 Hz, 1H, H14) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (Benzene-*d*₆, 100.66 MHz, 300 K): δ = 37.7 (C5), 52.2 (C8), 54.1 (C6), 120.8 (C14), 126.6 (2C, C12), 129.1 (s, 2C, C3), 129.5 (s, 2C, C2), 136.0 (C1), 136.8 (C11), 148.3 (2C, C13), 162.5 (C10), 172.0 (C7) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z calcd. for C₁₇H₁₆O₇N₃ [M+H]⁺: 374.0983; found: 374.0986. **IR (FT-ATR)**: $\tilde{\nu}$ = 1723, 1655, 1527, 1495, 1445, 1438, 1341, 1282, 1259, 1220, 1203, 1182, 1169, 1104, 1076, 1057, 1025, 916, 749, 731, 718, 670 cm⁻¹. **Analytical HPLC** (Chiralpak IA (5 μ m, 4.6 x 250 mm), *n*-hexane:*i*-PrOH 70:30 (v/v), 1 mL/min, λ = 210 nm): t = 17.44 min.

7.6.11 Methyl (3,5-dinitrobenzoyl)-L-phenylalaninate ((*S*)-45)



(*S*)-45 is a literature known compound^[152-153] and was synthesized according to procedure 7.6.10 employing methyl-L-phenylalaninate hydrochloride (500 mg, 2.32 mmol, 1.10 equiv.), NEt₃ (427 mg, 4.22 mmol, 2.00 equiv.) and 3,5-dinitrobenzoyl chloride (486 mg, 2.11 mmol, 1.00 equiv.). The pure product was obtained as white solid (621 mg, 1.66 mmol, 79%).

Analytical NMR and HRMS data was identical to that of the enantiomer. **Analytical HPLC** (Chiralpak IA (5 μ m, 4.6 x 250 mm), *n*-hexane:*i*-PrOH 70:30 (v/v), 1 mL/min, λ = 210 nm): t = 19.45 min.

7.6.12 ESDA investigation

To investigate the ESDA activity of **41** and **43**, 50.0 mg of each scalemic mixture (73.7% *ee*, 40% *ee*, 68% *ee* or 90% *ee*) was added to the column (height: 20.0 cm, width: 1.50 cm) containing 10.0 g silica gel and eluted with the corresponding solvent mixture (*n*-pentane:ethyl acetate 4:1, 7.5:1 or 15:1). 10 mL fractions were collected and subsequently analyzed by thin layer chromatography (TLC) on silica. Elution was stopped when no further product was observed by UV detection on TLC plates. Subsequently, the fractions were analyzed with analytical HPLC. **41**: (Chiralpak IC (5 μ m, 4.6 x 250 mm), *n*-hexane:*i*-PrOH 85:15 (v/v), 1 mL/min, λ = 230 nm): *t* = 10.40 min ((*R*)-**41**) and *t* = 12.11 min ((*S*)-**41**). **43**: (Chiralpak IC (5 μ m, 4.6 x 250 mm), *n*-hexane:*i*-PrOH 96:04 (v/v), 1 mL/min, λ = 210 nm): *t* = 6.83 min ((*R*)-**43**) and *t* = 8.04 min ((*S*)-**43**).

Literaturverzeichnis

- [1] J. Titus, H.-U. Siehl, K.-P. Zeller, S. Berger, D. Sicker, *Chem. unserer Zeit* **2017**, 51, 96-105.
- [2] J. Knabe, *Pharmazie in unserer Zeit* **1995**, 24, 324-330.
- [3] K. Roth, *Chem. unserer Zeit* **2005**, 39, 212-217.
- [4] C. Wolf, *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds*, *R. Soc. Chem.*, **2008**.
- [5] K. Aikawa, K. Mikami, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11050-11069.
- [6] K. Mikami, M. Terada, T. Korenaga, Y. Matsumoto, M. Ueki, R. Angelaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3532-3556.
- [7] K. Mikami, K. Aikawa, Y. Yusa, *Org. Lett.* **2001**, 4, 95-97.
- [8] G. Storch, O. Trapp, *Nat. Chem.* **2017**, 9, 179-187.
- [9] G. Storch, L. Deberle, J.-M. Menke, F. Rominger, O. Trapp, *Chirality* **2016**, 28, 744-748.
- [10] J. F. Scholtes, O. Trapp, *Chirality* **2019**, 31, 1028-1042.
- [11] M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6262-6267.
- [12] W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 106-112.
- [13] R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 345-350.
- [14] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932-7934.
- [15] J. W. Faller, A. R. Lavoie, J. Parr, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3345-3368.
- [16] J. W. Faller, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7359-7362.
- [17] T. Ohkuma, H. Doucet, T. Pham, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1086-1087.
- [18] G. Storch, O. Trapp, *Chirality* **2018**, 30, 1150-1160.
- [19] F. Maier, O. Trapp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2985-2988.
- [20] F. Maier, O. Trapp, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 3039-3043.
- [21] F. Maier, O. Trapp, *Chirality* **2013**, 25, 126-132.
- [22] K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, T. Ohkuma, T. Pham, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 495-497.
- [23] K. Mikami, K. Aikawa, Y. Yusa, M. Hatano, *Org. Lett.* **2002**, 4, 91-94.
- [24] K. Aikawa, M. Kojima, K. Mikami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6073-6077.
- [25] G. Storch, O. Trapp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 3580-3586.
- [26] M. Siebert, G. Storch, F. Rominger, O. Trapp, *Synthesis* **2017**, 49, 3485-3494.
- [27] H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *J. Chromatogr. Sci.* **1977**, 15, 174-176.
- [28] W. H. Pirkle, P. G. Murray, D. J. Rausch, S. T. McKenna, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4769-4774.
- [29] G. Storch, O. Trapp, *Nat. Chem.* **2017**, 9, 179-187.
- [30] J. F. Scholtes, O. Trapp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 6306-6310.
- [31] P. A. Todd, S. P. Clissold, *Drugs* **1990**, 40, 91-137.
- [32] P. J. Harrington, E. Lodewijk, *Org. Process Res. Dev.* **1997**, 1, 72-76.
- [33] W. H. Pirkle, C. J. Welch, B. Lamm, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3854-3860.
- [34] W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 347-362.
- [35] C. Villani, W. H. Pirkle, *J. Chromatogr. A* **1995**, 693, 63-68.
- [36] W. H. Pirkle, C. J. Welch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 777-780.
- [37] M.-L. K. Morkos, *Dissertation Universität Heidelberg* **2016**.
- [38] K. Zawatzky, *Dissertation Universität Heidelberg* **2015**.
- [39] O. Trapp, G. Schoetz, V. Schurig, *Chirality* **2001**, 13, 403-414.
- [40] O. Trapp, *J. Chromatogr. B* **2008**, 875, 42-47.
- [41] O. Trapp, *Anal. Chem.* **2006**, 78, 189-198.
- [42] H. Eyring, *Chem. Rev.* **1935**, 17, 65-77.
- [43] E. Tobler, M. Lämmerhofer, G. Mancini, W. Lindner, *Chirality* **2001**, 13, 641-647.
- [44] K. Lorenz, E. Yashima, Y. Okamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1922-1925.
- [45] F. Maier, O. Trapp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8756-8760.
- [46] F. Maier, *Dissertation* **2013**, Universität Heidelberg.

- [47] M. W. van der Meijden, E. Gelens, N. M. Quirós, J. D. Fuhr, J. E. Gayone, H. Ascolani, K. Wurst, M. Lingenfelder, R. M. Kellogg, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1484-1492.
- [48] W. H. Pirkle, C. J. Welch, S. R. Wilson, *Chirality* **1994**, *6*, 615-622.
- [49] G. S. Trapp, *Dissertation* **2001**, Universität Tübingen.
- [50] K. N. Gavrilov, E. B. Benetsky, V. E. Boyko, E. A. Rastorguev, V. A. Davankov, B. Schöffner, A. Börner, *Chirality* **2010**, *22*, 844-848.
- [51] B. M. Trost, D. A. Bringley, S. M. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7664-7667.
- [52] M. T. Reetz, J.-A. Ma, R. Goddard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 412-415.
- [53] W. H. Pirkle, C. J. Welch, B. Lamm, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3854-3860.
- [54] W. H. Pirkle, C. J. Welch, *J. Liq. Chromatogr.* **1992**, *15*, 1947-1955.
- [55] G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384-5427.
- [56] A. A. Watson, A. C. Willis, S. B. Wild, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *445*, 71-78.
- [57] S. Gladiali, A. Dore, D. Fabbri, O. De Lucchi, G. Valle, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6363-6371.
- [58] G. Bringmann, M. Heubes, M. Breuning, L. Göbel, M. Ochse, B. Schöner, O. Schupp, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 722-728.
- [59] G. Bringmann, M. Breuning, R. Walter, A. Wuzik, K. Peters, E.-M. Peters, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 3047-3055.
- [60] G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, H. Endress, C. L. J. Ewers, L. Göbel, K. Peters, E.-M. Peters, *Chem. - Eur. J.* **1999**, *5*, 3029-3038.
- [61] J. Vachon, S. Rentsch, A. Martinez, C. Marsol, J. Lacour, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 501-506.
- [62] M. Hatsuda, H. Hiramatsu, S.-i. Yamada, T. Shimizu, M. Seki, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4437-4439.
- [63] L. Qiu, J. Wu, S. Chan, T. T.-L. Au-Yeung, J.-X. Ji, R. Guo, C.-C. Pai, Z. Zhou, X. Li, Q.-H. Fan, A. S. C. Chan, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5815-5820.
- [64] P. Zhang, J. Yu, F. Peng, X. Wu, J. Jie, C. Liu, H. Tian, H. Yang, H. Fu, *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 17477-17484.
- [65] J. P. Mazaleytrat, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4585-4586.
- [66] C. Rosini, R. Tanturli, P. Pertici, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2971-2982.
- [67] H. Kubota, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6689-6692.
- [68] S. Superchi, T. Mecca, E. Giorgio, C. Rosini, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1235-1239.
- [69] L. Pisani, S. Superchi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1784-1789.
- [70] T. Kano, H. Sugimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18130-18133.
- [71] T. Kano, S. Song, Y. Kubota, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1191-1194.
- [72] T. Kano, H. Sugimoto, H. Maruyama, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8462-8465.
- [73] S. B. J. Kan, H. Maruyama, M. Akakura, T. Kano, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9487-9491.
- [74] P. C. B. Page, B. R. Buckley, M. M. Farah, A. J. Blacker, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 3413-3426.
- [75] P. C. Bulman Page, C. J. Bartlett, Y. Chan, S. M. Allin, M. J. McKenzie, J. Lacour, G. A. Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4220-4232.
- [76] P. C. Bulman Page, C. J. Bartlett, Y. Chan, D. Day, P. Parker, B. R. Buckley, G. A. Rassias, A. M. Z. Slawin, S. M. Allin, J. Lacour, A. Pinto, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6128-6138.
- [77] L. A. Saudan, G. Bernardinelli, E. P. Kündig, *Synlett* **2000**, *2000*, 483-486.
- [78] T. Yang, X. Guo, Q. Yin, X. Zhang, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 2473-2477.
- [79] P. C. B. Page, G. A. Rassias, D. Barros, A. Ardakani, D. Bethell, E. Merifield, *Synlett* **2002**, *2002*, 0580-0582.
- [80] B. Lygo, C. Davison, T. Evans, J. A. R. Gilks, J. Leonard, C.-E. Roy, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10164-10170.
- [81] L. Pisani, C. Bochicchio, S. Superchi, P. Scafato, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 5939-5945.
- [82] G. Lu, F. Y. Kwong, J.-W. Ruan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. - Eur. J.* **2006**, *12*, 4115-4120.
- [83] S. Superchi, D. Casarini, A. Laurita, A. Bavoso, C. Rosini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 451-454.
- [84] S. Vergura, L. Pisani, P. Scafato, D. Casarini, S. Superchi, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 555-565.

- [85] S. Superchi, R. Bisaccia, D. Casarini, A. Laurita, C. Rosini, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6893-6902.
- [86] E. R. Atkinson, H. J. Lawler, J. C. Heath, E. H. Kimball, E. R. Read, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 730-733.
- [87] S. Vergura, P. Scafato, S. Belviso, S. Superchi, *Chem. - Eur. J.* **2019**, *25*, 5682-5690.
- [88] F. Garro-Helion, A. Merzouk, F. Guibe, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6109-6113.
- [89] S. Superchi, R. Bisaccia, D. Casarini, A. Laurita, C. Rosini, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6893-6902.
- [90] R. G. Kostyanovsky, G. K. Kadorkina, V. R. Kostyanovsky, V. Schurig, O. Trapp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2938-2940.
- [91] O. Trapp, V. Schurig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1424-1430.
- [92] M. Reist, B. Testa, P.-A. Carrupt, M. Jung, V. Schurig, *Chirality* **1995**, *7*, 396-400.
- [93] C. Wolf, D. H. Hochmuth, W. A. König, C. Roussel, *Liebigs Ann.* **1996**, *1996*, 357-363.
- [94] W. A. König, B. Gehrcke, T. Runge, C. Wolf, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1993**, *16*, 376-378.
- [95] D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580-2627.
- [96] S. R. S. Saibabu Kotti, C. Timmons, G. Li, *Chem. Biol. Drug Des.* **2006**, *67*, 101-114.
- [97] J. W. A. Kinnaird, P. Y. Ng, K. Kubota, X. Wang, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7920-7921.
- [98] W. A. Chalifoux, S. K. Reznik, J. L. Leighton, *Nature* **2012**, *487*, 86-89.
- [99] E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064.
- [100] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, C. Bingel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327-9343.
- [101] B. M. Trost, J. E. Schultz, *Synthesis* **2019**, *51*, 1-30.
- [102] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422.
- [103] B. M. Trost, T. Zhang, J. D. Sieber, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 427-440.
- [104] M. Cettolin, P. Puylaert, L. Pignataro, S. Hinze, C. Gennari, J. G. de Vries, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 3125-3130.
- [105] A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521-2522.
- [106] R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102.
- [107] D. Wang, D. Astruc, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621-6686.
- [108] A. A. Mishra, B. M. Bhanage, *Chirality* **2021**, *33*, 337-378.
- [109] A. M. Costa, C. Jimeno, J. Gavenonis, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6929-6941.
- [110] K. Masatoshi, H. Reiko, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 2002-2005.
- [111] P. Mangeney, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2677-2680.
- [112] A. Alexakis, P. Mangeney, I. Marek, F. Rose-Munch, E. Rose, A. Semra, F. Robert, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8288-8290.
- [113] A. Alexakis, S. Mutti, P. Mangeney, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1224-1237.
- [114] A. Alexakis, J. C. Frutos, S. Mutti, P. Mangeney, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3326-3334.
- [115] V. A. Soloshonok, K. D. Klika, *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97*, 1583-1589.
- [116] K. Klika, *Int. J. Org. Chem.* **2012**, *2*, 224 - 232.
- [117] J. Han, O. Kitagawa, A. Wzorek, K. D. Klika, V. A. Soloshonok, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1718-1739.
- [118] J. Han, A. Wzorek, V. A. Soloshonok, K. D. Klika, *Electrophoresis* **2019**, *40*, 1869-1880.
- [119] Y. Suzuki, J. Han, O. Kitagawa, J. L. Aceña, K. D. Klika, V. A. Soloshonok, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 2988-2993.
- [120] V. A. Soloshonok, C. Roussel, O. Kitagawa, A. E. Sorochinsky, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4180-4188.
- [121] M. J. P. Harger, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 555-556.
- [122] S. K. Ghosh, *J. Pept. Res.* **1999**, *53*, 261-274.
- [123] B. S. Jursic, S. I. Goldberg, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7172-7174.
- [124] A. Tait, E. Colorni, M. Di Bella, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2199-2207.
- [125] Z. Xu, Q. Wang, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6712-6724.
- [126] G. Storch, M. Haas, O. Trapp, *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 5414-5418.

-
- [127] T. Williams, R. G. Pitcher, P. Bommer, J. Gutzwiller, M. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1871-1872.
- [128] K. C. Cundy, P. A. Crooks, *J. Chromatogr. A* **1983**, 281, 17-33.
- [129] R. Matusch, C. Coors, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 626-627.
- [130] T. Nakamura, K. Tateishi, S. Tsukagoshi, S. Hashimoto, S. Watanabe, V. A. Soloshonok, J. L. Aceña, O. Kitagawa, *Tetrahedron* **2012**, 68, 4013-4017.
- [131] P. Diter, S. Taudien, O. Samuel, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 370-373.
- [132] A. Wzorek, K. D. Klika, J. Drabowicz, A. Sato, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 4738-4746.
- [133] A. E. Sorochinsky, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Synthesis* **2013**, 45, 141-152.
- [134] A. Wzorek, A. Kamizela, A. Sato, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.* **2017**, 196, 37-43.
- [135] M. Takahashi, H. Tanabe, T. Nakamura, D. Kuribara, T. Yamazaki, O. Kitagawa, *Tetrahedron* **2010**, 66, 288-296.
- [136] M. Suchý, P. Kutschy, K. Monde, H. Goto, N. Harada, M. Takasugi, M. Dzurilla, E. Balentová, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3940-3947.
- [137] J. Han, A. Wzorek, M. Kwiatkowska, V. A. Soloshonok, K. D. Klika, *Amino Acids* **2019**, 51, 865-889.
- [138] V. A. Soloshonok, D. O. Berbasov, *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 597-603.
- [139] V. A. Soloshonok, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 766-769.
- [140] T. Hosaka, T. Imai, A. Wzorek, M. Marcinkowska, A. Kolbus, O. Kitagawa, V. A. Soloshonok, K. D. Klika, *Amino Acids* **2019**, 51, 283-294.
- [141] C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2922-2959.
- [142] W. H. Pirkle, P. G. Murray, *J. Chromatogr. A* **1993**, 641, 11-19.
- [143] S. E. Snyder, P. I. Volkers, D. A. Engebretson, W. Lee, W. H. Pirkle, J. R. Carey, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2341-2343.
- [144] J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432-2506.
- [145] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, 29, 2176-2179.
- [146] M. Siebert, G. Storch, O. Trapp, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, 24, 1304-1309.
- [147] E. L. Glaisyer, M. S. Watt, K. I. Booker-Milburn, *Org. Lett.* **2018**, 20, 5877-5880.
- [148] K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14137-14151.
- [149] A. J. Rippert, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 676-687.
- [150] H. J. L. E. R. Atkinson, *Org. Synth.* **1927**, 7, 30.
- [151] J.-P. Mazaleyrat, Y. Goubard, M.-V. Azzini, M. Wakselman, C. Peggion, F. Formaggio, C. Toniolo, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 1232-1247.
- [152] P. Salvadori, D. Pini, C. Rosini, G. Uccello-Barretta, C. Bertucci, *J. Chromatogr. A* **1988**, 450, 163-168.
- [153] S. E. Snyder, W. H. Pirkle, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3283-3286.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Oliver Trapp möchte ich herzlich für die Aufnahme in den Arbeitskreis, die interessante Themenstellung, die wertvollen Tipps, die freundliche Unterstützung sowie für die intensive und motivierende Betreuung während meiner Dissertation danken.

Ich danke Prof. Dr. Paul Knochel, der sich bereit erklärt hat, die Aufgabe des Zweitgutachters für meine Dissertation zu übernehmen.

Vielen Dank an alle Mitarbeiter der Werkstätten, Analytik-Abteilungen, der Chemikalien- und Büromittelausgabe, der Entsorgung sowie an alle Mitarbeiter, die mich in irgendeiner Weise organisatorisch in der Zeit meiner Dissertation an der Universität Heidelberg und der Universität München unterstützt haben. Vielen Dank an meine Korrekturleser Alex, Golo, Jan Felix, Maren und MJ die mir geholfen haben diese Arbeit sprachlich und inhaltlich zu verbessern. Ganz herzlich möchte ich mich bei allen ehemaligen und aktuellen Kollegen und Teammitgliedern des AK Trapps bedanken, die mich in den vergangenen Jahren begleitet haben. Ich danke meinen Forschungspraktikanten Eva und Sebastian. Für die Hilfe bei den Hydrierungen danke ich Jan, Jan Felix, Max und MJ. Ich danke Alex für die Hilfe bei den HPLC-Messungen. Dem AMPCAT-Labor und vor allem meinem Laborpartner Jan-Michael danke ich für die gute Arbeitsatmosphäre und die hilfreichen Diskussionen. Liebe Saskia, wir waren erst Kolleginnen, dann Mitbewohnerinnen und sind jetzt Freundinnen ☺. Ich mach es kurz, weil ich nicht weiß wie ich das sonst ausdrücken soll: Ich danke dir für Alles! Jenny, vielen Dank für die kleinen Ausflüge, die wir gemeinsam während der Arbeit unternommen haben und vielen Dank für die lustige Zeit, die wir außerhalb vom Labor hatten. Kai, danke, dass für mich da warst, in lustigen, aber auch in unlustigeren Zeiten. Ich danke Jan Wenz, Katharina Hadamofsky, Marlene Findt, Roxana Lorenz und Thomas Kote. Mit euch habe ich nicht nur das Studium durchgestanden, sondern währenddessen eine tolle Zeit erleben dürfen. Vielen Dank an alle meine Nicht-Chemiker-Freunde! Ihr habt mir Ablenkung geschenkt und meinen Horizont erweitert. Ich finde es wunderbar, dass wir alle so unterschiedliche Sachen machen! Lieber Alex, ich danke dir für deine Unterstützung die letzten Jahre und vor allem deinen Nerven, die in letzter Zeit noch ein wenig mehr strapaziert wurden.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und vor allem meinen Eltern. Ihr seid das Wichtigste was ich habe und ich kann nicht in Worte fassen wie froh ich darüber bin euch zu haben. Danke für eure Unterstützung.