

Helikal-chirale Poly(isocyanide) als asymmetrische Katalysatoren



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DARMSTADT

Vom Fachbereich Chemie

der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat)

Dissertation

von

Max Fleckenstein, M.Sc.

Erstgutachter:

Prof. Dr. Michael Reggelin

Zweitgutachter:

Prof. Dr. Gerd Buntkowsky

Darmstadt 2020

Fleckenstein, Max:

Helikal-chirale Poly(isocyanide) als asymmetrische Katalysatoren

Darmstadt, Technische Universität Darmstadt,

Jahr der Veröffentlichung auf TUpriints: 2021

URN: urn:nbn:de:tuda-tuprints-177557

Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.2020

Veröffentlicht unter CC-BY-NC-ND 4.0 International

<https://creativecommons.org/licenses/>

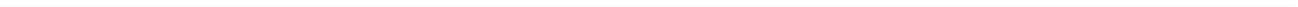
Tag der Einreichung: 12. Oktober 2020

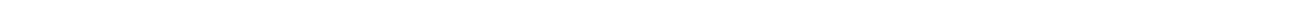
Tag der mündlichen Prüfung: 07. Dezember 2020

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Michael Reggelin im Fachbereich Chemie am Clemens-Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität Darmstadt seit November 2016 durchgeführt.



Meiner Familie





Danksagung

Die Erstellung einer Dissertation bedarf vieler helfender Hände, diesen Unterstützern möchte ich gerne von ganzem Herzen danken.

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Michael Reggelin danken. Die herausfordernden Themenstellungen, dein immerzu offenes Ohr und Ratschläge haben bei mir stets für eine hohe Motivation und Freude bei der Arbeit gesorgt. Weiterhin danke ich dem gesamten Arbeitskreis für die immer zu gute Arbeitsatmosphäre, den stetigen Zusammenhalt und die schönen Stunden in und außerhalb des Labors.

Mein besonderer Dank gilt meinen Kollegen und Freunden Sonja Fleckenstein, Peter Laser und Sebastian Adler für die schöne Zeit im B-Turm. Lieber Peter, lieber Seppl ohne euch wäre die Laborzeit nur halb so lustig gewesen, ihr habt es geschafft, dass ich jeden Tag mit Freude ins Labor gekommen bin.

Auch möchte ich meinen Korrekturlesern Sonja Fleckenstein, Martin Brodrecht, Peter Laser und Sebastian Adler für die vielen Hilfestellungen und guten Tipps rund um diese Arbeit danken. Meinen zahlreichen Praktikanten und Bacheloranden danke ich ebenfalls für ihre Unterstützung.

Darüber hinaus möchte ich auch allen Service-Abteilungen und allen Personen, die mir bei der Akquisition der analytischen Daten geholfen haben, danken. Herr Reinhard Meusinger und Frau Christina Spahnheimer für die immer qualitativ-hochwertigen NMR-Spektren. Alexander Schießler und Christiane Rudolph für die Massenspektrometrie. Weiterhin möchte ich mich bei Hans Michael Orfgen und Christopher Roß für die HPLC-Messungen respektive GPC-Spektren bedanken.

Ein Teil dieser Arbeit ist auch in Kooperation entstanden. Meinen Ansprechpartnern Martin Brodrecht und Kevin Herr will ich für die wirklich exzellente und fruchtbare Zusammenarbeit danken.

Die Promotion wie auch das Studium sind ein steiniger Weg, der nur mit der Unterstützung von Freunden und der Familie möglich ist. Mein Dank gilt Max Hirschmann und Sebastian Adler für die immer zu unterstützenden Worte und eurer Hilfe in jeder Lebenslage.

Meine Familie ohne euch wäre ich niemals an diesen Punkt gelangt. Ihr habt mir den Rücken freigehalten, auf mich Rücksicht genommen und mich auch in den schwierigsten Situationen immer unterstützt.

Liebe Mama, lieber Papa lieber Toni und liebe Lisa-Marie vielen Dank für alles!



Abbildungsverzeichnis	V
Schemataverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	XIV
Abkürzungsverzeichnis	XV
1 Einleitung	1
2 Stand der Forschung	8
2.1 Natürlich vorkommende, helikale Makromoleküle als Trägermaterial für enantioselektive Katalysatoren	8
2.2 Synthetische, helikal-chirale Polymere	12
2.2.1 Klassifizierung und Eigenschaften von synthetischen und helikalen Polymeren	12
2.2.2 Einordnung von Isocyaniden und Poly(isocyaniden) in die aktuelle Forschung.....	15
2.3 Synthetische, helikal-chirale Polymere in der asymmetrischen Katalyse	22
2.3.1 Hochmolekulare Organokatalysatoren.....	22
2.3.2 Chirale Polymere in der Übergangsmetallkatalyse.....	28
2.3.2.1 Helikale Makroliganden mit dynamischer Überstruktur	28
2.3.2.2 Helikale Makroliganden mit statischer Überstruktur.....	33
2.4 Anwendung von Schwefel (VI)verbindungen in der Kernresonanz und als Schutzgruppe für Aminosäuren.....	40
2.4.1 Hyperpolarisationsmethoden zur Signaloptimierung in der NMR-Spektroskopie	40
2.4.2 Funktionalisierte Sulfonimidamide (SIA) als Basis für die Etablierung neuer Schutzgruppen	49
3 Zielsetzung	54
3.1 Helikal-chirale Poly(isocyanide) für die asymmetrische Übergangsmetallkatalyse	54
3.2 Bissulfon-basierte <i>Label</i> für die Hyperpolarisations-NMR-Spektroskopie	56
3.3 Sulfonimidamide als funktionalisierte Schutzgruppe für Aminosäuren.....	57
4 Ergebnisse	58
4.1 Entwicklung eines Schutzgruppenkonzepts für phosphanylierte Poly(isocyanide)	58
4.2 Ergebnisse zur Synthese und Anwendung von phosphanylierten Poly(isocyaniden)	65
4.2.1 Synthese statistischer Copolymere auf Poly(isocyanid)-Basis	65
4.2.2 Darstellung von phosphanylierten Homopolymeren.....	74
4.2.2.1 Verwendung (<i>R</i>)-Phenylethylamin-basierter, phosphanylierter Homopolymere in der Übergangsmetallkatalyse	74

4.2.2.2	Synthese und Verwendung eines phosphanylierten L-Alaninolderivats.....	77
4.2.2.3	Mono- und bisphosphanylierte Prolinole	80
4.2.3	Strukturvariationen auf Polymerebene	84
4.2.3.1	Helixinduktion in chiralen, nicht helikalen Liganden	84
4.2.3.2	Blockcopolymerisation des (<i>R</i>)-Phenylethylamin-basierten Liganden 220.....	86
4.2.3.3	Einfluss zusätzlicher Stereozentren auf die Enantioselektivität von polymeren Katalysatoren in asymmetrischen Synthesen	89
4.3	Schwefel(VI)verbindungen in der NMR- und der Schutzgruppenchemie.....	92
4.3.1	Ergebnisse zur Darstellung von Sondenmolekülen für die Hyperpolarisations-NMR-Spektroskopie.....	92
4.3.1.1	Synthese von <i>Labeln</i> für PHIP- und DNP-Messungen von Peptiden	92
4.3.1.2	Anbindung des <i>Spin-Labels</i> 209 an Eptifibatid	96
4.3.1.3	Anbindung des PHIP-Labels 210 an Eptifibatid.....	100
4.3.2	Trimethylsilylethansulfonimidoyl (SESI) als neue Schutzgruppe für Aminosäuren	104
5	Zusammenfassung und Ausblick	110
5.1	Asymmetrische, polymer-basierte Übergangsmetallkatalyse	110
5.2	Schwefel(VI)verbindungen in der Hyperpolarisations-NMR-Spektroskopie und der Schutzgruppenchemie.....	114
5.2.1	Konzept zur Anknüpfung von <i>Labeln</i> an peptidische Cysteine für die Analyse mittels Hyperpolarisations-NMR-Spektroskopie	114
5.2.2	Entwicklung einer neuartigen Schutzgruppe für Aminosäuren	116
6	Experimentalteil	118
6.1	Allgemeine Arbeitsbedingungen	118
6.1.1	Analysemethoden und Versuchsbedingungen.....	118
6.1.2	Lösungsmittel, Vorstufen und Reagenzien.....	123
6.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	126
6.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Amidkupplung von Aminen mit Benzoesäurechloriden (AAV-1)	126
6.2.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion von Nitroverbindungen (AAV-2)	126
6.2.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Formylierung von Aminen (AAV-3)	126
6.2.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Isocyaniden (AAV-4).....	127
6.2.5	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Phosphanylierung von Iodaromaten (AAV-5)	127
6.2.6	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Polymerisation von Isocyaniden (AAV-6)	127
6.2.7	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Entschützung von polymeren Phosphorsulfiden (AAV-7).....	128
6.2.8	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Sulfonimidamiden aus Sulfonamiden (AAV-8)	128
6.3	Synthese helikal-chiraler Poly(isocyanide) für die asymmetrische Übergangsmetallkatalyse	129
6.3.1	Monomere für den Homopolymer-Ansatz.....	129

6.3.1.1	Synthese eines chiralen, <i>m</i> -phosphanylierten Poly(isocyanids)	129
6.3.1.2	Synthese eines Citronellol-basierten Poly(isocyanids)	136
6.3.1.3	Synthese eines <i>para</i> -phosphanylierten, (<i>R</i>)-Phenylethylamin-basierten Poly(isocyanids)	142
6.3.1.4	Synthese eines <i>ortho</i> -phosphanylierten, (<i>R</i>)-Phenylethylamin-basierten Poly(isocyanids)	147
6.3.1.5	L-Prolin-basierte, phosphanylierte Poly(isocyanide)	151
6.3.1.6	Darstellung eines 4-Hydroxyprolin-basierten Poly(isocyanids)	161
6.3.1.7	Darstellung eines L-Alanin-basierten, phosphanylierten Poly(isocyanids)	170
6.3.2	Darstellung von phosphanylierten Copolymeren	175
6.3.2.1	Synthese von Helix-Induktoren	175
6.3.2.2	Phosphanylierte Comonomere.....	189
6.3.2.3	Polymerisation von Isocyanid-basierten Copolymeren.....	205
6.3.3	Asymmetrische Synthesen.....	212
6.3.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur asymmetrischen Rh-katalysierten Hydrierung von (<i>Z</i>)-Methyl 2-acetyl-amino-3-phenylacrylat (26)	212
6.3.3.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von (<i>E</i>)-Methyl 2-(1,3-diphenylallyl)malonat	214
6.4	Darstellung von <i>Spin-Labels</i> für die DNP-NMR-Spektroskopie	216
6.4.1	Synthese eines Acrylsäure-basierten <i>Spin-Labels</i>	216
6.4.1.1	Hydroxylierung von Ethylacrylat.....	216
6.4.1.2	Synthese von Ethyl 2-(hydroxymethyl)acrylat (311)	217
6.4.1.3	Synthese von 2-(Tosylmethyl)acrylsäure (316).....	217
6.4.1.4	Veresterung von 2-(Tosylmethyl)acrylsäure 316 mit 4-Hydroxy-TEMPO 315 ...	218
6.4.2	Synthese eines Bissulfon-basierten <i>Spin-/PHIP-Labels</i>	220
6.4.2.1	Herstellung des Bismercaptans 329 aus 4-Acetylbenzoesäure.....	220
6.4.2.2	Oxidation des Bismercaptans (329)	221
6.4.2.3	Anbindung von DNP-/PHIP-relevanten Fragmenten an das Bissulfon 330	222
6.4.3	Umsetzung von <i>Labels</i> mit Peptiden und Ermittlung der PHIP-Verstärkungsfaktoren	224
6.5	Darstellung von SESI-geschützten Aminosäuren	226
6.5.1	Synthese von 2-(Trimethylsilyl)ethansulfonylchlorid (SES-Cl, 195).....	226
6.5.2	Synthese von 2-(Trimethylsilyl)ethanesulfonylamid (SES-NH ₂ , 347)	227
6.5.3	Synthese von TBS-geschütztem SES-NH ₂ (SES-TBS, 349).....	228
6.5.4	Amidkupplung von 4-Hexyloxyanilin mit SES-Cl (195)	229
6.5.5	Amidkupplung von 4-Chloranilin mit SES-Cl (195)	230
6.5.6	Amidkupplung von 4-Hexylanilin mit SES-Cl (195).....	231
6.5.7	Darstellung des TBS-geschützten Sulfonimidamids 352	232

Literaturverzeichnis**XVII****Anhang****XXVIII**

Übersicht über alle hergestellten Polymere XXVIII

Erklärungen XXX

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1:	Zink-vermittelte Alkylierung von Pyrimidylaldehyden nach SOAI ET AL. ^[13] Ein kleiner Überschuss eines Enantiomers über asymmetrische Autokatalyse zu einem enantiomeren-angereicherten Produkt. Dabei wird die Zwischenstufe 3 als katalytisch-aktive Spezies angesehen. ^[14-15]	2
Abbildung 1-2:	Darstellung des relativen Anteils an enantiomerenreinen, achiralen und racemischen Präparaten, die durch die FDA in den Jahren 1991-2015 neu zugelassen wurden. Es ist zu erkennen, dass der Anteil an enantiomerenreinen Wirkstoffen steigt, während die Zulassung von achiralen und racemischen Pharmazeutika abnimmt. ^[23-25]	4
Abbildung 1-3:	Darstellung der drei Abwandlungen der asymmetrischen Katalyse. Sie wird unterteilt in die Organo-, Enzym- und Übergangsmetallkatalyse.....	5
Abbildung 1-4:	Privilegierte Ligandfamilien, die in der asymmetrischen Katalyse häufig hohe Stereoselektivitäten erzielen (von links nach rechts: Axial-chirale Biphenyle, planar-chirale Ferrocene, C ₂ -symmetrische Salenliganden und Cinchona-Alkaloide). ^[34]	6
Abbildung 1-5:	Potentielle Katalogisierung von polymeren Katalysatoren. Es lässt sich nach Anzahl der katalytisch-aktiven Zentren, der Position des induktiven Elements und der Form der Überstruktur differenzieren. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den helikalen Polymeren, die sowohl Hauptkettenchiralität als auch zusätzlich Seitenkettenchiralität aufweisen können.	6
Abbildung 2-1:	Gegenüberstellung der Helix-bildenden Polymerklassen. Zu den statisch-helikalen Polymerklassen zählen Poly(chinoxaline), Poly(triarylmethacrylate), Poly(guanidine) und Poly(isocyanide). In die Klasse der dynamisch-helikalen Polymere werden die Poly(phenylacetylene), Poly(silane) und Poly(isocyanate) eingeordnet. ^[75]	12
Abbildung 2-2:	Chronologische Auflistung von diversen Meilensteinen bei der Entwicklung und Erforschung von Isocyaniden und Poly(isocyaniden).....	15
Abbildung 2-3:	Isocyanid-haltige Naturstoffe, welche pharmakologisch interessante Wirkungen besitzen. ^[90]	15
Abbildung 2-4:	Darstellung der PASSERINI- und der UGI-Reaktion. In beiden Reaktionstypen kommen Isocyanide als zentrale Bausteine zum Einsatz. ^[96]	16
Abbildung 2-5:	Polymerisation von Isocyaniden zu Poly(isocyaniden). Hierbei spielt die Repulsion der Reste und der freien Elektronenpaare am Iminostickstoff eine ausgezeichnete Rolle für die Ausbildung der Überstruktur.	17
Abbildung 2-6:	Verschiedene Katalysatorsysteme zur Herstellung von hochmolekularen Poly(isocyaniden). ^[102, 104]	19
Abbildung 2-7:	Darstellung der Lösungsmittel- und <i>Annealing</i> abhängigen Polymerisation von Isocyaniden nach YASHIMA ET AL. Zusätzlich ist die Ursache dieses Phänomens in Form des Wasserstoffbrückennetzwerks der Seitenketten gezeigt. ^[117]	20
Abbildung 2-8:	Kategorisierung von Organokatalysatoren. Es wird unterschieden zwischen Lewis-Säure/-Basen und BRØNSTEDT-Säure/-Basen-Systemen. Es ist jeweils ein Vertreter der jeweiligen Klasse vorgestellt und der entsprechende zugrundeliegende Wechselwirkungsmechanismus genannt (B: Base, A: Säure, S: Substrat, P: Produkt). ^{Abbildung in Anlehnung an[131-132]}	22
Abbildung 2-9:	Darstellung der beiden Monomere des Koordinationspolymers <i>poly(117-co-119)</i> . Es konnte gezeigt werden, dass jedes Polymer einen zweiten Zyklus ohne Verlust	

	an Stereoselektivität in der asymmetrischen Hydrierung durchlaufen kann. (Jedes Balkenpaar im Diagramm bezieht sich auf einen neuen Copolymeransatz)	31
Abbildung 2-10:	Abhängigkeit der Rigidität einer Biarylachse von der <i>ortho</i> -Substitution der beteiligten Phenylringe. ^[168]	35
Abbildung 2-11:	Hyperpolarisationstechniken der NMR-Spektroskopie. ^[186-187] Es besteht die Möglichkeit den Elektronen <i>Spin</i> als Polarisationsquelle zu nutzen (SEOP (oben links), DNP (oben rechts)) oder <i>para</i> -H ₂ (PHIP (unten links), SABRE (unten rechts)). [IR: Infrarot, MW: Mikrowelle, Orange Pfeile: Polarisationstransfer].....	40
Abbildung 2-12:	Darstellung verschiedener Polarisationspezies, die für die Untersuchung an biologischen System bereits etabliert sind oder noch Gegenstand aktueller Forschung sind. ^[190]	41
Abbildung 2-13:	Darstellung von Radikalen, die in der DNP-NMR-Spektroskopie, als Polarisationsagens zum Einsatz kommen.....	44
Abbildung 2-14:	Darstellung von rigiden Bisradikalen, die in der DNP-NMR-Spektroskopie hervorragende Verstärkungsfaktoren liefern. ^[207]	45
Abbildung 2-15:	Exemplarische Darstellung von funktionalisierten Interkalatoren, welche von WEIL ET AL. entwickelt wurden. Neben einem Protein-Tag (178) wurde auch ein Fluoreszenz-Marker-haltiges (179) und ein Boronsäure-tragendes Bissulfon (180) entwickelt.....	47
Abbildung 2-16:	Darstellung der Eigenschaften der Sulfonimidamide (links) und der funktionellen Gruppen, die bioisoster zu den Sulfonimidamiden (rechts) sein können. ^[219-222]	49
Abbildung 2-17:	Sulfonimidamid-haltige Präparate, die eine pharmakologisch-interessante Wirkung besitzen. 181 zeigt Wirksamkeit gegen Melanome ^[226] , 182 ^[220] könnte in der Alzheimerforschung von Relevanz sein, während 183 zur Behandlung von Diabetes Typ II ^[227] genutzt werden kann.	50
Abbildung 3-1:	<i>Spin</i> - respektive PHIP-Label, welches im Zuge dieser Arbeit synthetisiert werden sollen.....	56
Abbildung 3-2:	Gegenüberstellung der literaturbekannten SES- und der SESI-Schutzgruppe, welche im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert werden soll.....	57
Abbildung 4-1:	Darstellung der Probleme, welche vermutlich mit der drastischen Verkürzung des Rückgrat-Donoratom-Abstands einhergehen, zum einen die Hinderung der Polymerisation (links) und zum anderen die Abschirmung der katalytischen Zentren in der asymmetrischen Katalyse (rechts).....	69
Abbildung 4-2:	Vergleich der beiden Polymere <i>poly-276</i> und <i>poly-277</i> . Durch die Erhöhung der Flexibilität in der Nähe des chiralen Zentrums soll die Zugänglichkeit für Substrate in der asymmetrischen Katalyse verbessert werden.....	77
Abbildung 4-3:	Konzeptionelle Grundidee wie der Aza-Prolinligand 295 als hochmolekulare Katalysator fungieren könnte. Während der Polymerisation besteht keinerlei Hinderung des <i>merry-go-around</i> -Mechanismus, wodurch optimale Polymerisationsbedingungen gewährleistet werden könnten. In der Katalyse fixiert das Metall mit dem Stickstoffdonoratom das konformationell freie Phosphan in der Nähe des helikalen Rückgrats.	81
Abbildung 4-4:	Kontrolle der Überstruktur durch Copolymerisation eines chiralen, Donoratom-tragenden Monomers mit einem Helix-induzierendem Monomer.	84
Abbildung 4-5:	Darstellung der Problematik von irregulären katalytisch-aktiven Mikroumgebungen, welche zur Verringerung der asymmetrischen Induktion führen könnten. Ein Lösungsansatz wird im „ <i>Endcapping</i> “ der helikal-chiralen Homopolymere gesehen.....	86

Abbildung 4-6:	Anbringung weiterer chiraler Seitenketten um das katalytisch-relevante Phosphoratom, damit eine gesteigerte Enantioselektivität in asymmetrischen Katalysen erzielt werden kann (links). Bereits hergestellte Monomere, die zur Umsetzung des Konzepts geeignet sein könnten (rechts).	89
Abbildung 4-7:	Umsetzung von verschiedenen MICHAEL-Akzeptoren mit Glutathion sowie die ermittelten Geschwindigkeitskonstanten k_{GSH} ($T = 298 \text{ K}$, $\text{pH} = 7.4$). ^[254] Es konnte festgestellt werden, dass Acrylsäure-basierte MICHAEL-Systeme geringere Aktivitäten als Enon-haltige Varianten wie Ethylvinylketon (320) zeigen.....	94
Abbildung 4-8:	ESR-Spektren von TEMPO (Messung in ACN (1.0 mM), $T = 100 \text{ K}$), dem <i>Spin-Label</i> 209 und dem interkalierten <i>Spin-Label</i> 335 (Messungen in ACN/DMSO- d_6 (1.0 mM), $T = 100 \text{ K}$).....	98
Abbildung 4-9:	^{13}C -NMR-Spektren von Eptifibatid 333 und gelabeltem Eptifibatid 335 . Anhand des DMSO-Signals kann der Verstärkungsfaktor, der durch die Insertierung des Radikals erreicht wird, ermittelt werden. [DMSO d_6 , $T = 100 \text{ K}$, 150 MHz]	98
Abbildung 4-10:	Darstellung eines zweiten HPLC-Laufs (Laufmittel: $\text{H}_2\text{O}:\text{ACN}/80:20$, $\lambda = 214 \text{ nm}$) zur Verdeutlichung, dass das Verunreinigungssignal bei einer Elutionszeit von 3.5 min ein Artefakt der HPLC-Messung ist.....	101
Abbildung 4-11:	^1H -NMR-Analyse des Reaktionsverlaufs gemäß Schema 4-38 (von oben nach unten: Reaktionsspektrum (schwarz), Eduktspektrum (blau), potentielles Produkt (violett), Entschützungsreagenz (rot). [THF- d_8 , $T = 300 \text{ K}$, 300 MHz]	107
Abbildung 5-1:	Schematische Darstellung des Abstands $\text{C}^{\text{X}}\text{-P}$ zwischen Isocyanid-Kohlenstoff C^{X} und dem Phosphoratom. Dieser Abstand soll eine erste Abschätzung darüber geben, wo das Donoratom positioniert werden muss, um katalytische Aktivität des entsprechenden Polymers beobachten zu können.....	110
Abbildung 5-2:	Norephedrine als Basissubstrat zur Synthese helikal-chiraler, phosphanlyierter Poly(isocyanide).....	112
Abbildung 5-3:	Copolymeransatz zur Überprüfung, ob die katalytische Desaktivierung des Copolymers <i>poly-244-co-303</i> aus der veränderten Makrostruktur resultiert oder durch die Seitenketten erzeugt wird. Hierfür wird das Copolymer <i>poly-366-co-303</i> mit dem Prolinol-basierten Induktor 366 konzipiert.....	113
Abbildung 5-4:	Im Rahmen dieser Arbeit hergestellte <i>Label</i> für Hyperpolarisations-NMR-Spektroskopie. Zusätzlich sind die erzielten Verstärkungsfaktoren am gelabelten Eptifibatid gezeigt.	114
Abbildung 5-5:	Mögliche Fragmente, die an das Bissulfon 330 geknüpft werden können, um so die Signalqualität in DNP-Messungen zu verbessern.	115
Abbildung 5-6:	Darstellung eines sterisch-überfrachteten Sulfonimidamids, welches durch die zusätzlichen Alkylreste in <i>ortho</i> -Position eine erhöhte Stabilität, während der Synthese über die PPh_3Cl_2 -Route erhält.....	117

Schemataverzeichnis

Schema 1-1:	Differenzierung der asymmetrischen Synthese in diastereoselektive und enantioselektive Synthese nach IZUMI ET AL. ^[27]4
Schema 2-1:	Darstellung der Interkalationsstrategie nach FERINGA. Es wird der Ligand 15 in die Doppelhelix von Fisch-DNS eingebaut und so das stereogene Element der Helix genutzt, um Enantiomerenüberschüsse von bis zu 90% in asymmetrischen DIELS-ALDER-Reaktionen zu erzielen.8
Schema 2-2:	Ausschnitt aus dem Anwendungsspektrum der DNS-basierten Katalysatoren. Zum einen ist die <i>syn</i> -Hydratation von Acylimidazolen (oben) und zum anderen ist eine Cyclopropanierung (unten) gezeigt. ^[56-57]9
Schema 2-3:	Darstellung des <i>bottom-up</i> -Ansatzes zur Einbringung von Liganden in DNS. Es wird zunächst ein funktionalisierter Einzelstrang aufgebaut, der folgend hybridisiert wird. Hierbei ist entscheidend wie groß der Abstand zwischen katalytisch-aktivem Zentrum und der Doppelhelix ist (rote Markierung), um einen hohen induktiven Effekt zu ermöglichen. ^[58]10
Schema 2-4:	Asymmetrische Synthese nach GILBERTSON ET AL. mit der Verwendung von phosphanylierten Peptiden. ^[61, 63]11
Schema 2-5:	Darstellung des „ <i>Sergeant and soldier</i> “ Effekts und der „ <i>majority-rule</i> “ nach GREEN ET AL. Zusätzlich sind die Isocyanatmonomere gezeigt, an deren Copolymeren die beiden Phänomene nachgewiesen werden konnten. ^[80-81]13
Schema 2-6:	Potentielle Syntheserouten zu Isocyaniden. ^[90, 100]16
Schema 2-7:	Nickel-katalysierte Polymerisation von Isocyaniden über den „ <i>merry-go-around</i> “-Mechanismus.....18
Schema 2-8:	Darstellung der Polymerisation des Menthol-basierten Isocyanids 64 zum Poly(isocyanid) nach TAKAHASHI ET AL. sowie des thermische <i>Annealings</i> zur Erzeugung der thermodynamisch-favorisierten Überstruktur. ^[115]19
Schema 2-9:	Abhängigkeit der Induktion der Händigkeit vom Abstand der Zentrochiralität zur polymerisierbaren Einheit nach AMABILLINO ET AL. Mit zunehmender Distanz wird die Ausbildung einer einhändig-helikalen Überstruktur schwieriger (Monomer: 68-71). Durch Chiralitäts-transferierende Platzhalter kann das Stereozentrum weiter von der Isocyanideinheit entfernt sein und dennoch eine einhändig-helikale Konformation erhalten werden (Monomer: 72-73). ^[118]21
Schema 2-10:	Asymmetrische Epoxidierung von Chalcon (78) nach JULIA ET AL. Es wird ein Enantiomerenüberschuss von bis zu 96%ee erzielt unter Verwendung des <i>poly</i> -(<i>S</i>)-Alanins (<i>poly-80</i>). ^[136-137]23
Schema 2-11:	Ausgewählte Beispiele an bereits entwickelten Organo-katalytischen, helikal-chiralen Polymersystemen. Die Darstellung umfasst Poly(acetylen)-basierte, Poly(chinoxalin)-basierte und Benzoesäuretriamid-basierte Systeme. ^[140-144]25
Schema 2-12:	Asymmetrische Aldolreaktion unter Ausnutzung des <i>memory</i> -Effekts in Poly(isocyaniden) nach YASHIMA ET AL. Es wird das achirale Polymer <i>poly-101</i> hergestellt, in welches durch (<i>R</i>)-Phenylglycinol (102) eine helikale Überstruktur induziert wird. Durch Entfernung des Agens und anschließender Kupplung (Amin im Unterschuss) wird das Copolymer <i>poly-101-co-104</i> erhalten. ^[145-146]26
Schema 2-13:	Asymmetrische RAUHUT-CURRIER-Reaktion unter Verwendung des helikal-chiralen-Poly(isocyanids).27

Schema 2-14:	Darstellung eines helikal-chiralen, phosphanylierten Poly(isocyanats) <i>poly-109-co-110</i> nach REGGELIN ET AL. Das Copolymer konnte in asymmetrischen Hydrierungen bis zu 14.5% <i>ee</i> erzielen.	28
Schema 2-15:	Methoden zur Schützungs- und Entschützung trivalenter Phosphane (HMPT: Tris(dimethylamino)phosphin). ^[150-154]	29
Schema 2-16:	Asymmetrische Hydrierung von Dimethylitaconat (115) unter Verwendung der helikal-chiralen Benzoessäuretriamide <i>poly-117-co-118</i> und <i>poly-117</i> . Es können Enantiomerenüberschüsse bis zu 86% erreicht werden. ^[158]	30
Schema 2-17:	Helikal-chirale Poly(acetylene) nach REGGELIN ET AL. Die gezeigten Polymere erzielen Enantiomerenüberschüsse bis zu 30%, welche ausschließlich durch die Helikalität des Polymerrückgrats erzeugt werden. ^[160]	32
Schema 2-18:	Anionische Polymerisation von helikal-chiralen Poly(triphenylmethacrylaten) durch chirale Initiierung mittels eines <i>n</i> -BuLi/(-)-Sparteine-Systems nach OKAMOTO ET AL. ^[70]	33
Schema 2-19:	Helikal-chirale Poly(triphenylmethacrylate) nach REGGELIN ET AL. Das gezeigte Polymer <i>poly-128-co-129</i> erzielt einen Enantiomerenüberschuss von 60% in der allylischen Substitution, wobei ausschließlich das helikale Polymerrückgrat für die Stereoselektivität verantwortlich ist. ^[149]	34
Schema 2-20:	Darstellung der Phosphit-Liganden (135-138) nach REETZ ET AL. Durch Achseninduktion werden deutlich höhere Enantiomerenüberschüsse erzielt im Vergleich zu atropisomeren Systemen. ^[169]	35
Schema 2-21:	Hochmolekulare Poly(chinoxaline) nach SUGINOME ET AL. Derartige Polymere nutzen ein <i>tropos</i> -Biarylachsensystem, um ein hohes Maß an Stereokontrolle zu erreichen. Hierbei wird mittels Chiralitätstransfer durch das helikale Rückgrat eine Vorzugskonfiguration im Biphenylliganden erreicht. ^[166]	36
Schema 2-22:	Lösungsmittel-induzierte Helixinversion von <i>poly-100-co-142</i> . Durch den Wechsel können beide Enantiomere der Hydrosilylierung von Styrol erhalten werden.	37
Schema 2-23:	Nutzung chiraler Lösungsmittel zur Induktion einer helikalen Überstruktur nach SUGINOME ET AL. Die Induktion der Helix führt zum Chiralitätstransfer auf die <i>tropos</i> -Biarylachse, welche für hohe Stereoselektivitäten in der Hydrosilylierung und der Silaborierung verantwortlich ist. ^[175]	38
Schema 2-24:	Arbeiten von NAAKTGEBORNEN und DRENTH zu phosphanylierten Poly(isocyaniden). Diese untersuchten über ³¹ P-NMR-Spektroskopie das Komplexierungsverhalten des Polymers <i>poly-148</i>	39
Schema 2-25:	Labelansatz zur Implementierung von ungesättigten Fragmenten für die PHIP-NMR-Spektroskopie. Als Testsystem wird das Sunflower-Trypsin-Inhibitor-Enzym (SFTI-1) verwendet. ^[179]	42
Schema 2-26:	Labelstrategie nach HUBBEL ET AL. Das Methanthiosulfonat 159 wird mit den Thiolen einer reduzierten Disulfidbrücke in einem Peptid umgesetzt. Hierdurch wird das Radikal an eines oder beide Thiole gebunden. ^[198] Zusätzlich sind weitere Marker (160-164) gezeigt, die im Laufe der Zeit entwickelt wurden und unterschiedliche Anbindungskonzepte ermöglichen.	43
Schema 2-27:	Darstellung der Energiediagramme, welche die Signalverstärkungseffekte (<i>Cross</i> - und <i>Solid</i> -Effekt) der DNP qualitativ beschreiben. Der <i>Solid</i> -Effekt kann über ein zwei Spinsystem (Kern- und Elektronenspin) und der <i>Cross</i> -Effekt über ein drei Spinsystem (Kern-, Elektronen- und Elektronenspin) beschrieben werden. ^[183] [ω_I : Larmorfrequenz des Kernspins, ω_S : Larmorfrequenz der Elektronenspins]	44
Schema 2-28:	Darstellung zweier Konzepte zur Implementierung von Radikalen in Peptidbausteine. Links ist das <i>bottom-up</i> -Konzept nach BUNTKOWSKY ET AL. gezeigt, welches als zentrales Element eine Festphasenpeptidsynthese hat. Rechts ist das	

	<i>Labeling</i> -Konzept nach BALDUS ET AL. gezeigt, welches gespaltene Disulfidbrücken als Ankerpunkte für Radikale nutzt. ^[209-210]	46
Schema 2-29:	Mechanismus der Bissulfon-Insertion in Disulfidbrücken unter Konservierung der Tertiärstruktur des Peptids. ^[213]	47
Schema 2-30:	Mögliche Syntheserouten zu Sulfonimidamiden. Die klassischen Zugangswege der oxidativen Iminierung (Route 2), der oxidativen Chlorierung (Route 7) und der Desoxychlorierung (Route 6) wurden zunehmend über die Jahre erweitert um Strategien, die nicht über das Sulfonimidoylchlorid 189 führen. Von besonderem Interesse für diese vorliegende Arbeit ist die Desoxychlorierung von Sulfonamiden (Route 6). [Falls die Reste (Kugeln) nicht weiter spezifiziert wurden (Reaktionspfeil), handelt es sich um Aryl-/Alkylreste] ^[219, 225]	50
Schema 2-31:	Schützungs- und Entschützungsbedingungen für die SES-Schutzgruppe. Zusätzlich ist die Orthogonalität der Schutzgruppe am Beispiel eines Homocaldopentamin-Fragment dargestellt (NDMBA: 1,3-Dimethylbarbitursäure).....	51
Schema 2-32:	Festphasenpeptidsynthese nach KOLMAR ET AL. Es können sämtliche Schritte der klassischen SPPS durch die Verwendung der Smoc-Schutzgruppe (203) in Wasser durchgeführt werden. Der Prozess beginnt bei der Beladung des Harzes bis zum Aufbau des Peptids und der anschließenden Abspaltung und Reinigung. ^[237]	52
Schema 3-1:	Konzepte zur Darstellung helikal-chiraler, Poly(isocyanide) für die asymmetrische Übergangsmetallkatalyse. Auf der einen Seite wird ein Ansatz basierend auf statistischen Copolymeren verfolgt (Copolymer-Konzept) und auf der anderen Seite sollen Homopolymer mit chiralen und phosphanylierten Seitenketten (Homopolymer-Konzept) synthetisiert werden. Dabei soll nach Möglichkeit der Abstand <i>d</i> zwischen Donoratom und helikalem Rückgrat minimiert werden.....	54
Schema 3-2:	Testsysteme zur Überprüfung der katalytischen Aktivität und der asymmetrischen Induktion der hergestellten helikal-chiralen Makroliganden. Es wird zum einen die Pd-katalysierte, allylische Substitution und zum anderen die Rh-katalysierte Hydrierung von <i>N</i> -Acetamido- zimtsäuremethylester (24) durchgeführt.	55
Schema 3-3:	Darstellung der Labelstrategie für Peptide am Beispiel des Eptifibatids. Zu Beginn wird das zu untersuchende Peptid mit dem Bissulfon-basierten <i>Label</i> (209 oder 210) umgesetzt. Anschließend soll das Makromolekül für die entsprechende Hyperpolarisationsmessung genutzt werden können.....	56
Schema 4-1:	Syntheseweg zum Oxidpolymer <i>poly-216</i> . Es wird über eine fünfstufige Reaktionssequenz das Polymer mit einer Gesamtausbeute von 28% erhalten.....	59
Schema 4-2:	Entschützung des Phosphanoxidpolymers <i>poly-216</i> mittels Trichlorsilan in siedendem Toluol.....	60
Schema 4-3:	Syntheseweg zur Darstellung der Monomere 223/ 224 . Es wird über fünf Reaktionsstufen entweder das Boran- oder Schwefel-geschützte Monomer erhalten. Die Einführung der Schutzgruppe erfolgt auf der Stufe der Kreuzkupplung, wobei im Falle von Monomer 223 eine <i>in-situ</i> Schützung mit elementarem Schwefel durchgeführt wird und im Falle von Monomer 224 der Phosphan-Boran-Komplex in der Kupplung genutzt wird. Dabei konnte in beiden Fällen NiCl ₂ -vermittelt kein Polymer erzeugt werden.....	60
Schema 4-4:	Darstellung des phosphanylierten Copolymers <i>poly-228-co-229</i> . Dieses wird nach der Synthese für 8 d in Toluol thermisch nachbehandelt. Es kann eine helikale Überstruktur (vgl. CD-Spektrum, blaue Linie) nachgewiesen werden. Unter den Entschützungsbedingungen bricht die helikale Überstruktur zusammen (vgl. CD-Spektrum, rote Linie). [³¹ P-NMR-Spektrum: CHCl ₃ , T = 298K, 121 MHz; CD-Spektren: CHCl ₃ , T = 293K, λ = 250-500 nm].....	62

Schema 4-5:	Desulfurierung des Copolymers <i>poly-228-co-229</i> durch HMPT in Chlorbenzol. Vermutlich führen die Reaktionsbedingungen zur Racemisierung der Aminosäure, wodurch die Information der Helixgangrichtung verloren geht und es zur Veränderung der polymeren Überstruktur kommt.	63
Schema 4-6:	Syntheseroute zum helikal-chiralen Polymer <i>poly-234</i>	63
Schema 4-7:	Entschützung des (<i>R</i>)-Phenylethylamin-basierten Poly(isocyanids) <i>poly-234</i> mittels HMPT. Gezeigt sind die CD- und ³¹ P-NMR-Spektren vor (rot) und nach der Entschützung (blau). [³¹ P-NMR: CHCl ₃ , T = 298K, 121 MHz; CD-Spektren: CHCl ₃ , T = 293K, λ = 250-500 nm]	64
Schema 4-8:	Darstellung eines Helixinduktors 241 basierend auf Pyrogallol (236) und (<i>S</i>)-Citronellol. Die Syntheseroute wurde in Anlehnung an die Literatur ^[249] durchgeführt.....	65
Schema 4-9:	Versuchte Copolymerisation des Citronellol-basierten Induktors 241 mit dem Triarylphosphan 228 zum Copolymer <i>poly-228-co-241</i>	66
Schema 4-10:	Synthese des Induktormonomers 244 für die spätere Verwendung in Copolymeren. Zusätzlich sind die temperaturabhängigen CD-Spektren (CHCl ₃ , λ = 250-500 nm) des Homopolymers <i>poly-244</i> gezeigt.	67
Schema 4-11:	Synthese phosphanylierter Copolymere basierend auf dem (<i>R</i>)-Phenylethylamin-Induktor 244 und einem phosphanylierten Triarylliganden, um den Abstand zum helikalen Rückgrat möglichst gering zu halten.	68
Schema 4-12:	Entschützung der beiden phosphanylierten Copolymere <i>poly-244-co-245</i> und <i>poly-244-co-228</i> zu den freien Phosphanen. Durch Umsetzung mit Übergangsmetallquellen werden die Polymere als Katalysatoren in der asymmetrischen Hydrierung und allylischen Substitution nutzbar.	68
Schema 4-13:	Synthesesequenz zur Darstellung des Isocyanid-tragenden Biphenyls 241 ausgehend von der Phenylboronsäure 249 und dem halogenierten Triphenylphosphanoxid 250	70
Schema 4-14:	Darstellung der Copolymerisation des Donoratom-tragenden Monomers mit dem Induktor 244 . Folgend wird das erhaltene helikal-chirale Copolymer entschützt und den asymmetrischen Katalysen eingesetzt.	71
Schema 4-15:	Syntheseroute zu den beiden phosphorhaltigen Amiden 244 und 245 . Die Synthese erfolgt über eine Amidierung, gefolgt von einer Reduktion, Formylierung, Kreuzkupplung und einer Dehydratisierung.	72
Schema 4-16:	Darstellung der Copolymerisation von 268 bzw. 269 und dem Phenylethylamin-Induktor 244 zu den hochmolekularen Copolymeren <i>poly-244-co-268/poly-244-co-269</i> . Anschließend erfolgen eine Desulfurierung mittels HMPT und die Nutzung der Polymere in der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse.....	73
Schema 4-17:	Synthesesequenz zum <i>ortho</i> -phosphanylierten Isocyanid 275 sowie zu den beiden Polymeren <i>poly-275</i> und <i>poly-234</i> . Zusätzlich sind die CD-Spektren der beiden Phenylethylamin-basierten Polymere <i>poly-275</i> und <i>poly-234</i> gezeigt (CD-Spektren: CHCl ₃ , T = 293K, λ = 250-500 nm).	74
Schema 4-18:	Entschütungs- und Katalysesequenz für die (<i>R</i>)-Phenylethylamin-basierten Polymere <i>poly-220</i> und <i>poly-261</i> . Es werden hohe Ausbeuten und moderate Enantiomerenüberschüsse in den asymmetrischen Synthesen erhalten.....	75
Schema 4-19:	Synthese zum hochmolekularen, L-Alaninol-basierten Poly(isocyanid) <i>poly-284</i> . Zusätzlich sind die CD-Spektren des Polymers <i>poly-284</i> vor und nach dem <i>Annealing</i> gezeigt (CD-Spektren: CHCl ₃ , T = 293K, λ = 250-500 nm).	77
Schema 4-20:	Ergebnisse der Katalyse mit <i>poly-277</i> . Es werden mit <i>poly-277</i> im Vergleich zum <i>para</i> -phosphanylierten (<i>R</i>)-Phenylethylamin-basierten Polymer <i>poly-235</i>	

	niedrigere Umsätze/Enantiomerenüberschüsse erzielt. Jedoch wird Umsatz in der asymmetrischen allylischen Substitution beobachtet.	78
Schema 4-21:	Synthese zweier Phosphorliganden basierend auf L-Prolinol. Hierbei wird auf der Stufe der Amidkupplung entweder 4-Nitrobenzoylchlorid oder 4-Nitropicoylchlorid als Kupplungskomponente verwendet (Ausbeuten in Klammern unter den Molekülen).	80
Schema 4-22:	Umsetzung des monodentaten Phosphanligands 294 zum entsprechenden Polymer <i>poly-294</i> . Zusätzlich ist das CD-Spektrum des Polymers <i>poly-294</i> nach dem <i>Annealing</i> (CD-Spektrum: CHCl ₃ , T = 293K, λ = 250-500 nm) und die Verwendung des helikalen Polymers in der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse gezeigt.	82
Schema 4-23:	Syntheseroute zum bisphosphanylierten Prolinolpolymer <i>poly-302</i>	82
Schema 4-24:	Desulfurierung des Bisphosphans <i>poly-302</i> und anschließende Verwendung in der Übergangsmetallkatalyse.	83
Schema 4-25:	Darstellung der Entschützungssequenz und der asymmetrischen Katalyse des Polymers <i>poly-244-co-302</i> . Zusätzlich ist das CD-Spektrum (CHCl ₃ , T = 293K, λ = 250-500 nm) des Copolymers im Vergleich zum Homopolymer <i>poly-302</i> gezeigt und das Phosphorspektrum (CDCl ₃ , T = 298 K, 121 MHz) des Copolymers. ...	85
Schema 4-26:	Synthesesequenz zur Erzeugung des Triblockcopolymer <i>poly-244-b-234-b-244</i> . Zusätzlich sind das ³¹ P-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , T = 298 K, 121 MHz) des Triblocks gezeigt sowie die GPC-Chromatogramme des sequenziellen Blockaufbaus.	87
Schema 4-27:	Entschützungs- und Katalysesequenz für das Triblockcopolymer <i>poly-244-b-234-b-244</i> . Zusätzlich sind die ³¹ P-NMR-Spektren (CDCl ₃ und CD ₂ Cl ₂ , T = 298 K, 121 MHz) vor und nach dem Entschützungs-schritt sowie die temperaturabhängigen CD-Spektren (CHCl ₃ , λ = 250-500 nm) nach dem <i>Annealing</i> gezeigt.	88
Schema 4-28:	Syntheseroute zum Citronellol-basierten Induktor 306 . Das entsprechende Homopolymer <i>poly-306</i> zeigt einen negativen COTTON-Effekt im Bereich um 350 nm (CHCl ₃ , T = -10-50°C, λ = 250-500 nm).	89
Schema 4-29:	Syntheseroute zum hochmolekularen Poly(isocyanid) <i>poly-294-co-306</i> . Zusätzlich sind die CD- Spektren (CHCl ₃ , T = -10-50°C, λ = 250-500 nm) und die ³¹ P-NMR-Sequenz (CDCl ₃ und CD ₂ Cl ₂ , T = 298 K, 121 MHz) der Entschätzung gezeigt.	90
Schema 4-30:	Schematische Darstellung wie die beiden konzipiertel Label (209/210) über das Bissulfonkonzept in ein Peptid eingebaut werden könnten. ^[213] Dabei stellt das Bissulfon die Lagerform dar, während die allylierten Spezies 307/308 die reaktiven Komponenten bilden.	92
Schema 4-31:	Syntheseroute zum Acrylsäure-basierten <i>Spin-Label</i> 317 . Alternativ kann auf der Stufe der DCC- vermittelten Kupplung ausgehend von 316 auch ein acetylenisches Fragment eingeführt werden und so das korrespondierende PHIP- <i>Label</i> erzeugt werden. Das dargestellte Sondenmolekül 317 wird mit einer Gesamtausbeute von 4% erhalten (ESR-Spektrum in ACN (2 mM), T = 293 K).	93
Schema 4-32:	Fehlgeschlagene Umsetzung des <i>Spin-Labels</i> 317 mit Ethanthiol (318) oder Glutathion (319) bei verschiedenen pH-Werten.	94
Schema 4-33:	Syntheseroute zum Bissulfon-haltigen DNP- (209) respektive PHIP- <i>Label</i> 210	95
Schema 4-34:	Interkalationsprozess des synthetisierten DNP-Labels 209 in die Disulfidbrücke des Modellpeptids Eptifibatid 333	96

Schema 4-35:	Massenspektrometrische Analyse des Interkalationsprozesses (von links nach rechts: kommerziell-erhältliches Eptifibatid 333 , reduziertes Eptifibatid 334 und gelabeltes Eptifibatid 335) 96	96
Schema 4-36:	HPLC-Analyse der Umsetzung von <i>Spin</i> -Labels 209 mit dem Heptapeptid Eptifibatid (333). (Laufmittel: ACN:H ₂ O/40:60, $\lambda = 214$ nm)..... 97	97
Schema 4-37:	Umsetzung des PHIP-Labels 210 mit dem Heptapeptid Eptifibatid (334). Zusätzlich sind die HPLC-Chromatogramme (Laufmittel: H ₂ O:ACN/40:60, $\lambda = 214$ nm) und das Massenspektrum gezeigt, die die vollständige Umsetzung des Labels zeigen. Im Chromatogramm des Labels 210 sind erneut zwei Signale zu erkennen, die auf die Anwesenheit des Bissulfons 210 und des Allylsulfons 308 zurückzuführen sind..... 100	100
Schema 4-38:	Hydrierungsreaktion mit <i>para</i> -H ₂ zur Bestimmung des Verstärkungsfaktors, welcher mit dem gebundenen <i>Label</i> erreicht wird. 101	101
Schema 4-39:	¹ H-NMR-Spektren zur Ermittlung der Verstärkungsfaktoren. Die Signale bei 5.17 ppm und 0.87 ppm werden zur Bestimmung der Verstärkungsfaktoren herangezogen. Es ist der Spektralbereich von 8.0 ppm-0.5 ppm gezeigt, wobei der Ausschnitt von 4.70-4.47 und 1.50-1.30 ppm entfernt wurde (grüne Linien). [MeOH-d ₄ , T = 298 K, 500 MHz] 102	102
Schema 4-40:	Vergleich der beiden Schützungs- und Entschützungsreaktionen von Aminen mit SES-Cl (195 , oberer Reaktionspfad) und SESI-Cl (211 , unterer Reaktionspfad)..... 104	104
Schema 4-41:	Syntheseroute von Sulfonimidamiden aus Sulfonamiden durch Desoxychlorierung nach GIBSON ET AL. ^[256] Hierbei stellt der Rest R ₂ eine kritische Position dar, da der Erfolg der Reaktion maßgeblich davon abhängt. 105	105
Schema 4-42:	Syntheseroute zum TBS-funktionalisierten SESI-Cl 350 . Dieses wird in der folgenden Reaktion mit Valinmethylester als Modellkomponente zum Sulfonimidamid 352 umgesetzt. Es wird ausgehend von Vinyltrimethylsilan 345 das Sulfonimidamid über fünf-Stufen mit einer Gesamtausbeute von 11% erhalten. 105	105
Schema 4-43:	Entschützung des Sulfonimidamids (352) mit TBAF als Fluoridquelle..... 106	106
Schema 4-44:	Fluorid-vermittelte Zyklisierungsreaktion des TBS-geschützten Sulfonimidamids 352 107	107
Schema 4-45:	Einführung von Löslichkeits-vermittelnden Gruppen in das Sulfonimidamid durch Modifikation am Iminoterminus mit verschiedenen Anilinderivaten. 108	108
Schema 5-1:	Ansatzpunkt zur Verkürzung des Abstands zwischen Peptidrückgrat und dem hyperpolarisierbaren PHIP-Fragment (Acetylen). Anstelle von 4-Acetylbenzoesäure (324) als Ausgangsmaterial für die <i>Label</i> wird Brenztraubensäure (368) genutzt. 115	115
Schema 5-2:	Darstellung der Syntheseroute zum TBS-geschützten Sulfonimidamid (352) und Fluorid-vermittelte Zyklisierung zum cyclischen Sulfonimidamid 356 116	116
Schema 5-3:	Darstellung der arylierten Sulfonimidamide 361-363 , welche im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert werden sollten..... 116	116

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1:	Auflistung von verschiedenen Wirkstoffen, deren Enantiomere unterschiedliche Wechselwirkungen mit dem menschlichen Organismus zeigen. ^[19-20]	3
Tabelle 4-1:	Signalverstärkungen, der DMSO-Signale (¹ H, ¹³ C), die mittels Polarisationstransfer durch die Einführung von radikalischen Spezies erreicht werden.	99
Tabelle 4-2:	Zusammenfassung der getesteten Reaktionsbedingungen zum Erhalt der Sulfonimidamide 361-363	109
Tabelle 5-1:	Zusammenfassung aller Ergebnisse der durchgeführten Katalysen.	111
Tabelle 6-1:	Verwendete Lösungsmittel sowie deren Referenzsignal in der ¹ H/ ¹³ C-Kernresonanz.	118
Tabelle 6-2:	Abkürzungen bei der Zuordnung der Feinstruktur.	118
Tabelle 6-3:	Synthesebedingungen zur Darstellung helikal-chiraler, statistischer Polymere für die Übergangsmetallkatalyse.....	205
Tabelle 6-4:	Zusammenfassung der Ergebnisse der asymmetrischen Rh-katalysierten Hydrierung unter Verwendung helikal-chiraler, phosphanylierter Poly(isocyanide).....	213
Tabelle 6-5:	Zusammenfassung der Ergebnisse der asymmetrischen Pd-katalysierten Allylübertragung unter Verwendung helikal-chiraler, phosphanylierter Poly(isocyanide).....	215

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs	Absolut
Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
BSA	Bis(trimethylsilyl)acetamid
CD	<i>Circular Dichroism</i>
COD	1,5-Cyclooctadien
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
dba	Dibenzylidenaceton
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DE	Diethylether
DNP	<i>Dynamic Nuclear Polarization</i>
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppb	1,4-Bis(diphenylphosphino)butan
DTT	Dithiothreitol
EA	Elementaranalyse
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid hydrochlorid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (<i>enantiomeric excess</i>)
ESR/EPR	Elektronenspinresonanzspektroskopie
ExpNr.	Experimentnummer
ges	Gesättigt
GPC	Gelpermeationschromatographie
HMPT	Tris(dimethylamino)phosphin

HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
IR	Infrarot
MALDI	<i>Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization</i>
MCR	Mehr-Komponenten-Reaktion
MOF	<i>Metall Organic Framework</i>
Mon	Monomer
Mt	Metall
nbd	2,5-Norbornadien
NMR	Kernresonanzspektroskopie (<i>Nuclear magnetic resonance</i>)
ORD	<i>Optical rotatory dispersion</i>
PDI	Polydispersitätsindex
PE	Petrolether
PEG	Poly(ethylenglykol)
PG	<i>Protecting group</i> (Schutzgruppe)
PHIP	<i>Para-Hydrogen Induced Polarisation</i>
PRE	Paramagnetischen Relaxationsverstärkungen (<i>paramagnetic relaxation enhancement</i>)
PS	Poly(styrol)
RI	<i>Refractive index</i> (Brechungsindex)
SABRE	<i>Signal amplification by reversible exchange</i>
SEOP	<i>Spin-Exchange-Optical-Pumping</i>
SPPS	<i>Solid State Peptide Synthesis</i>
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy

1 Einleitung

Der Ursprung des Lebens ist ein Rätsel, welches die Menschheit bis heute beschäftigt und bis dato noch nicht in vollem Umfang gelöst werden konnte. Mit diesem Mysterium ist ebenfalls die Frage der biologischen Homochiralität verknüpft.^[1-2] Das Resultat, welches sich aus letztgenanntem Phänomen ergibt, ist, dass beim Aufbau von biologischen Makromolekülen, wie beispielsweise der DNS, der RNS oder Proteinen, enantiomerenreine Bausteine (L-Aminosäuren (Proteine) oder D-Zucker (DNS/RNS)) präferiert werden.^[3] Im Laufe des 20. und 21. Jahrhunderts haben sich eine Vielzahl von Theorien entwickelt, die die Asymmetrie unseres Lebens erklären sollen. Diese Hypothesen lassen sich prinzipiell in zwei große Anschauungen kategorisieren. Zum einen diejenige, welche die Chiralität als Resultat aus Wechselwirkungen in der Umwelt sehen (biotische Theorien) und zum anderen die Hypothesen, bei denen die Homochiralität vor der eigentlichen Entwicklung des Lebens bereits auf der Erde vorhanden war (abiotische Theorien).^[1, 4-5]

Im Rahmen der biotischen Chiralitätsbetrachtung wird von einer zunächst racemischen Umwelt ausgegangen. Aufbauend auf dieser Prämisse wurden Ideen entwickelt, die den Symmetriebruch erklären sollen. Gedankenkonstrukte, wie beispielsweise eine „chemischen Evolution“, werden aber heutzutage als zu spekulativ verworfen. Der biotische Denkansatz ist schlicht nicht überprüfbar und es mangelt an Evidenzen, die eine derartige Anschauung befürworten,^[4, 6] wohingegen die Entstehung der lebendigen Umwelt aus bereits vorhandenen chiralen Bausteinen deutlich plausibler ist.^[7]

Hierbei muss zunächst ein Symmetriebruch erfolgen, der entweder terrestrischen oder extraterrestrischen Ursprungs ist. Die Erklärungen und experimentellen Nachweise, wie es zu der Bevorzugung eines Enantiomers und damit chiralen Verbindungen kommen konnte, sind dabei äußerst zahlreich. Beispielsweise können Strahlung (z.B. zirkular-polarisiertes Licht, BONNER ET AL.^[4]), spontane Kristallisation (VIEDMA ET AL.^[3]), die bevorzugte Adsorption eines Enantiomers auf Quarz (BONNER ET AL.^[8]) sowie Supernovas (RUBENSTEIN ET AL.^[9]) zur Erzeugung von Enantiomerenüberschüssen (*enantiomeric excess*, ee) führen. Alle diese Modelle liefern jedoch nur verschwindend geringe Selektivitäten, weshalb nach dem eigentlichen Symmetriebruch eine Verstärkung des Effekts erfolgen muss.^[10]

Im Kontext der „*chiral amplification*“ wird meist das Modell von FRANK^[11] genannt. Dieser beschreibt einen autokatalytischen Zyklus bei dem ein Enantiomer als Katalysator für sich selbst fungiert und gleichzeitig ein Hemmnis für die Bildung des anderen Stereoisomers ist.^[12] Auf diese Weise kommt es zur Anreicherung eines Enantiomers, wohingegen das zweite völlig verschwindet.

50 Jahre nachdem FRANK diesen Prozess der asymmetrischen Autokatalyse postulierte, konnte SOAI ET AL. am Beispiel der Alkylierung von Pyrimidylaldehyden **1** jenen experimentell aufzeigen (Abbildung 1-1).^[13] Hierbei wird der chirale Alkohol **2** in einer substöchiometrischen Menge mit einem geringfügigen Enantiomerenüberschuss des einen Enantiomers dem Reaktionsgemisch zugesetzt und damit dasselbe Enantiomer bevorzugt in der Reaktion hergestellt wird. Neben der chiralen Amplifizierung durch Autokatalyse erfüllt die SOAI-Reaktion auch das zweite Kriterium des FRANK'SCHEN Modells. Das im

Überschuss vorhandene Enantiomer verhindert die Bildung des zweiten Stereoisomers (Abbildung 1-1, unten).^[13] BLACKMOND ET AL. und ERCOLANI ET AL. haben in mechanistischen Studien erkannt, dass Dimere des Typs (S,S)-3 bzw. (R,R)-3 und entsprechende höhere Oligomere bei der Bildung des chiralen Produkts eine Rolle spielen. Diese Zinkkomplexe müssen homochiral sein, da Heterodimere ((R,S)-3) nicht zur Produktbildung führen. Zwischen dem heterochiralen Dimer und dem katalytisch-aktiven Komplex liegt jedoch ein Gleichgewicht vor (Abbildung 1-1, unten).^[12, 14-15]

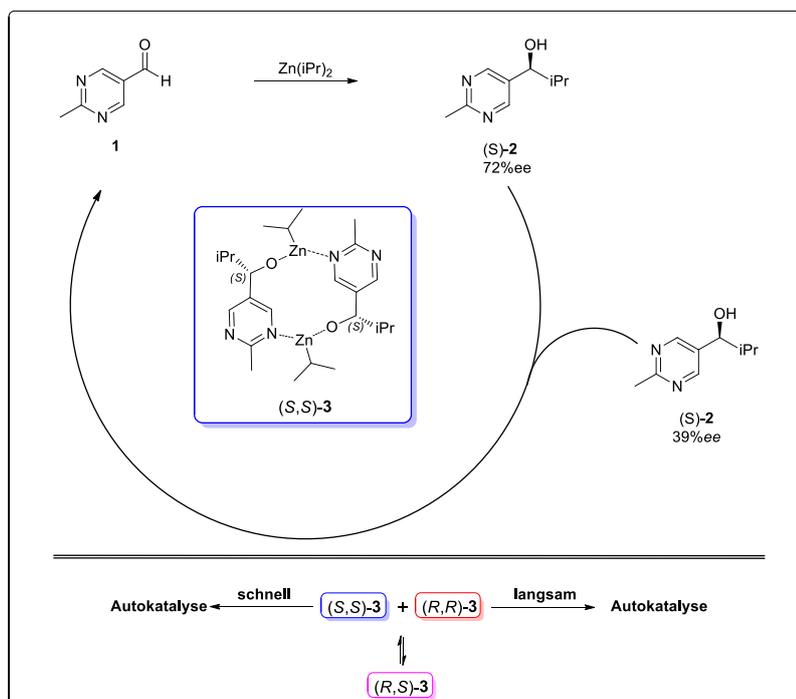
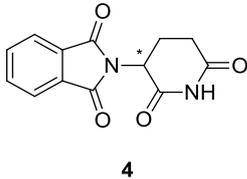
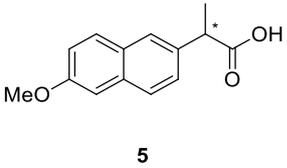
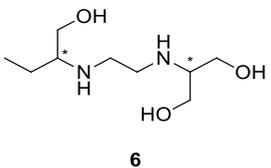
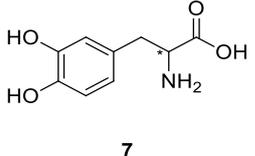


Abbildung 1-1: Zink-vermittelte Alkylierung von Pyrimidylaldehyden nach SOAI ET AL.^[13] Ein kleiner Überschuss eines Enantiomers über asymmetrische Autokatalyse zu einem enantiomeren-angereicherten Produkt. Dabei wird die Zwischenstufe **3** als katalytisch-aktive Spezies angesehen.^[14-15]

Die SOAI-Reaktion ist die erste asymmetrische Autokatalyse und könnte für das Verständnis unserer homochiralen Umwelt von immenser Bedeutung sein. Sie liefert als Modellreaktion erste Anhaltspunkte, wie geringfügige Unterschiede zweier Enantiomere zu hohen Überschüssen eines Stereoisomers führen konnten.

Die Konsequenz des Symmetriebruchs und der chiralen Amplifizierung ist, dass die heutigen „homochiralen Lebewesen“ faszinierende Wechselwirkungen mit den beiden Enantiomeren eines Substrats aufzeigen.^[16] Besonders häufig zu beobachten sind diese enantiomer-spezifischen Effekte bei der Wirkstoff- bzw. Medikamentendarreichung. Es existieren zahlreiche Beispiele, bei denen die beiden spiegelbildlichen Stereoisomere unterschiedliche Einflüsse auf den Bioorganismus haben. Das prominenteste und zugleich tragischste Beispiel stellt Thalidomid (**4**) dar (Abbildung 1-2).^[17] Daneben zeigen noch Naproxen (**5**)^[18], Ethambutol (**6**)^[19], und L-Dopa (**7**)^[19] ebenfalls drastische Unterschiede in ihrem Wirkverhalten (Tabelle 1-1).

Tabelle 1-1: Auflistung von verschiedenen Wirkstoffen, deren Enantiomere unterschiedliche Wechselwirkungen mit dem menschlichen Organismus zeigen.^[19-20]

Wirkstoff	Wirkung des (R)-Enantiomers	Wirkung des (S)-Enantiomers
 <p>4</p>	Thalidomid ¹	Sedativum Teratogen
 <p>5</p>	Naproxen	Antiphlogistikum Teratogen
 <p>6</p>	Ethambutol ²	Amaurose Antibiotikum
 <p>7</p>	L-Dopa	Blutarmut Vorstufe von Neurotransmittern

Um die Risiken bei der Einnahme von derartigen Medikamenten zu minimieren, hat die FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) im Jahr 1992 Richtlinien erlassen, die die Zulassung von neuen Präparaten stärker reglementiert.^[16] Bis zu diesem Zeitpunkt lagen über 90% der vertriebenen Medikamente als Racemat vor.^[21] In den folgenden Jahren wurde der Schwerpunkt zunehmend auf die Darstellung und den Vertrieb von homochiralen Pharmazeutika gelegt (Abbildung 1-2).

Darüber hinaus wurden bereits auf dem Markt befindliche, racemische Präparate durch die entsprechenden enantiomerenreinen, wirkspezifischen Pendanten ersetzt. Dieser Vorgang wird auch als „*chiral switch*“ bezeichnet. Das prominenteste und erste Beispiel welches diesen Prozess durchlief, war das Schmerzmittel *Ibuprofen*^{®3}.^[22]

¹ Obwohl beide Enantiomere des Thalidomids unterschiedliche Auswirkungen besitzen, würde eine enantiomere Darreichung nicht zum gewünschten Erfolg führen, da eine Racemisierung *in vivo* stattfindet.

² Die Konfiguration bezieht sich auf beide Stereozentren ((R, R) versus (S,S))

³ Die enantiomerenreine Verabreichung von Ibuprofen ist heutzutage umstritten, da das inaktive (R)-Enantiomer *in vivo* in die aktive (S)-Form umgewandelt wird.

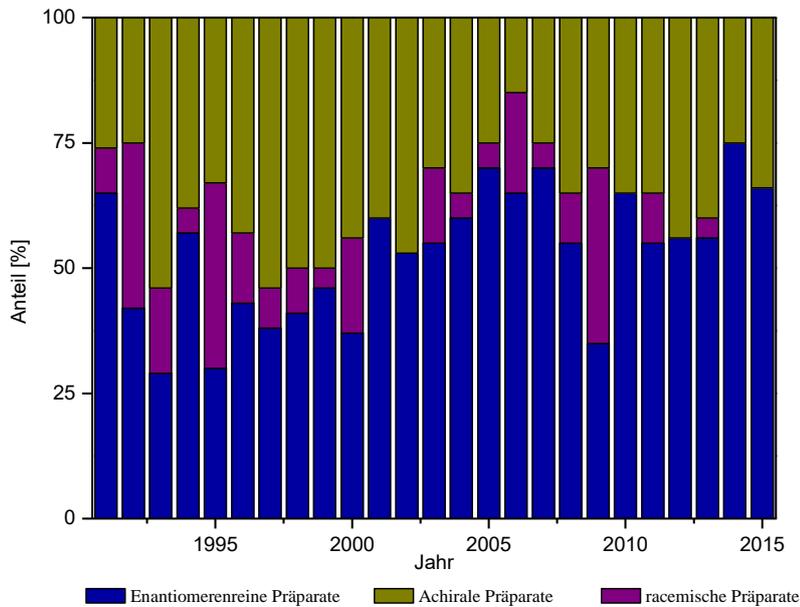
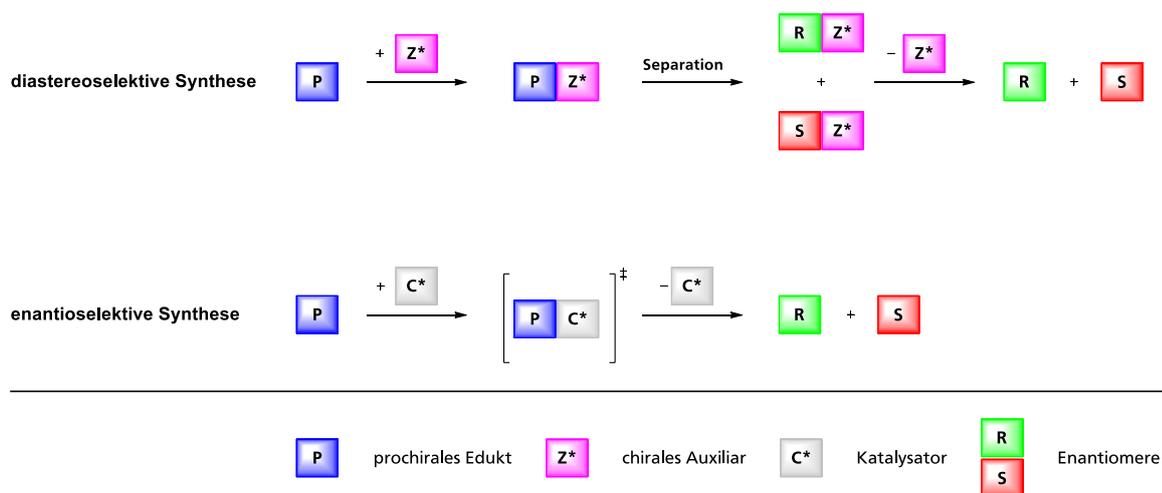


Abbildung 1-2: Darstellung des relativen Anteils an enantiomerenreinen, achiralen und racemischen Präparaten, die durch die FDA in den Jahren 1991-2015 neu zugelassen wurden. Es ist zu erkennen, dass der Anteil an enantiomerenreinen Wirkstoffen steigt, während die Zulassung von achiralen und racemischen Pharmazeutika abnimmt.^[23-25]

Der zunehmende Trend hin zu enantiomerenreinen Bausteinen in der Pharmakologie hat zur Folge, dass innovative Verfahren entwickelt werden müssen, die die Darstellung und Isolation von Enantiomeren erlauben.^[21] Neben der klassischen Spaltung von Racematen oder der Verwendung chiraler, natürlicher Ausgangssubstanzen (*ex-chiral-pool-Synthese*) hat die asymmetrische Synthese immer mehr an Bedeutung gewonnen.^[26]

Die asymmetrische Synthese kann dabei nach IZUMI ET AL.^[27] in die diastereoselektive und in die enantioselective Synthese unterteilt werden (Schema 1-1).



Schema 1-1: Differenzierung der asymmetrischen Synthese in diastereoselektive und enantioselective Synthese nach IZUMI ET AL.^[27]

Bei der asymmetrischen, diastereoselektiven Synthese trägt das Ausgangssubstrat sowohl ein Chiralitätselement als auch ein prochirales Zentrum. Ersteres wird dabei in Form eines Auxiliars reversibel an das Zielsubstrat gebunden. Durch das Vorhandensein der chiralen Information werden diastereotopere Reaktionspfade ermöglicht und ein Produkt in der asymmetrischen Synthese bevorzugt gebildet. Nach Separation der Diastereomere wird das Auxiliar entfernt und das gewünschte Enantiomer erhalten.^[27-28] Durch die zusätzlichen Additions-Eliminierungsschritte des Auxiliars sowie der Notwendigkeit die chiralen Hilfsstoffe in stöchiometrischen Mengen einsetzen zu müssen, wirkt dieses Verfahren trotz Rückgewinnung des chiralen Substrats und der meist hohen Enantioselektivität ineffizient. Aus diesem Grund gewinnt die katalytische, asymmetrische Synthese immer mehr an Bedeutung.^[29]

Die Definition einer enantioselektiven Synthese nach IZUMI geht von einem prochiralen Substrat aus, welches enantiotopere Atome, Gruppen oder Flächen aufweist. Die chirale Information, die zur Bevorzugung einer der beiden Angriffspunkte führt, wird durch ein enantiomerenreines Substrat bzw. einen Katalysator bereitgestellt.^[27]



Abbildung 1-3: Darstellung der drei Abwandlungen der asymmetrischen Katalyse. Sie wird unterteilt in die Organo-, Enzym- und Übergangsmetallkatalyse.

In der asymmetrischen Katalyse wird zwischen Enzym-, Organo- und Übergangsmetallkatalyse differenziert. Aufgrund der hohen Substratspezifität und der meist geringen Stabilität sind Übergangsmetall- und Organokatalysatoren gegenüber diesen im Vorteil.^[30] Organokatalysatoren besitzen aus ökologischer als auch ökonomischer Sicht die besten Eigenschaften, da meist kommerziell und kostengünstige Substrate die Basis für die Katalysatoren sind. Zudem wird metallfrei gearbeitet, was die Reinigung des Produkts erleichtert.^[31] Nichtsdestotrotz werden industriell vor allem Übergangsmetallkatalysatoren eingesetzt, da die nötige Katalysatormenge für organokatalytische Reaktionen (10-20 mol% Organokatalysator) im Vergleich zu diesen Systemen sehr hoch ist.^[31-32]

Übergangsmetall-basierte Katalysatoren zeichnen sich neben der niedrigen Beladungsmenge durch ihre hohe Selektivität, Reaktivität und die große Bandbreite an organischen Reaktionen, die mit ihnen durchgeführt werden können, aus.^[33] Es existieren heutzutage eine Vielzahl von „privilegierten“ Metallkomplexen, die in der asymmetrischen Synthese sowohl im Labormaßstab als auch industriell zum Einsatz kommen (Abbildung 1-4).^[34]

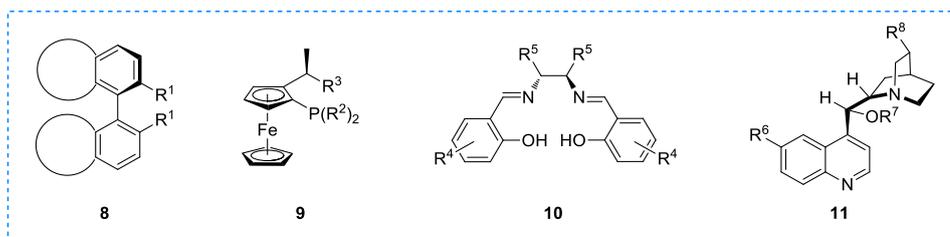


Abbildung 1-4: Privilegierte Ligandfamilien, die in der asymmetrischen Katalyse häufig hohe Stereoselektivitäten erzielen (von links nach rechts: Axial-chirale Biphenyle, planar-chirale Ferrocene, C₂-symmetrische Salenliganden und Cinchona-Alkaloide).^[34]

Obwohl Übergangsmetallkatalysatoren aufgrund ihrer beeindruckenden *Performance* in asymmetrischen Synthesen bevorzugt verwendet werden, so werden deren Charakteristika im Hinblick auf Nachhaltigkeit kritisch gesehen.^[35-36] Vor allem die Toxizität der Metalle^[33], welche das Produkt verunreinigen, die Wiederverwertbarkeit^[37] und das *Leaching* von Metallen^[38-39] werden als Problemfelder hervorgehoben. Eine konzeptionelle Lösung dieses Problems wird vor allem in der Immobilisierung derartiger Liganden gesehen. Die Materialien, die für das Trägern von chiralen, homogenen Katalysatoren genutzt werden, sind dabei äußerst zahlreich. So wurden chirale Liganden beispielsweise auf Nanopartikeln^[36], MOFs (*Metal-Organic-Frameworks*)^[40-41] oder Graphenoxid^[42] immobilisiert.

Neben der Heterogenisierung von enantioselektiven Systemen auf anorganischen Trägermaterialien ist auch die Anbindung an lösliche, organische Polymere ein vielversprechendes Konzept. Dies ist auf den Selektivitäts- und Reaktivitätsverlust der Katalysatoren zurückzuführen, die mit der Immobilisierung einhergeht.^[38, 42] Durch Verwendung von löslichen Polymeren als Trägermaterialien werden die positiven Aspekte der homogenen Katalyse (Reaktivität) mit denen der heterogenen Katalyse (Abtrennbarkeit) fusioniert.^[39, 43] Aufgrund dieser hybriden Eigenschaften der Polymerbasierten Katalysatoren ist das Forschungsinteresse seit der ersten Entwicklung durch AKABORI ET AL. stark gewachsen.^[44-46]

Jene lassen sich entweder in *single-site* oder *multiple-site* Katalysatoren unterteilen. Eine weitere Klassifizierung ist nach der Position des chiralen Liganden im Polymer möglich (Abbildung 1-5).^[47]

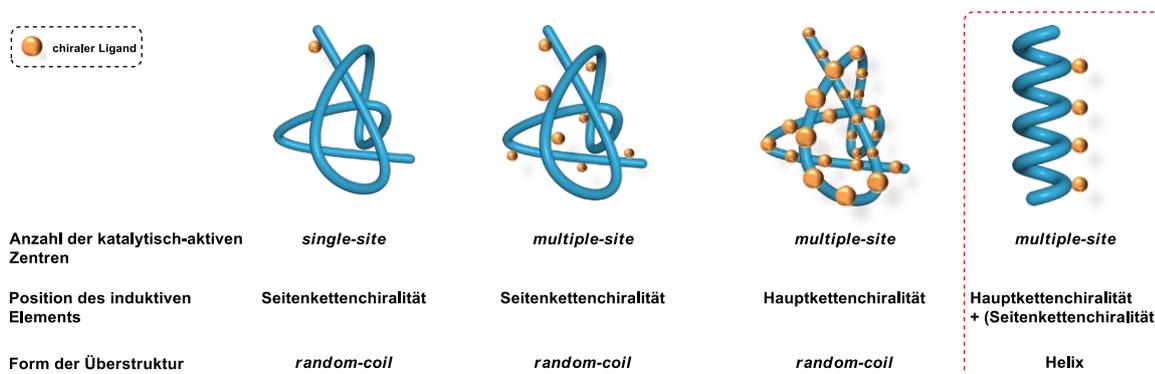


Abbildung 1-5: Potentielle Katalogisierung von polymeren Katalysatoren. Es lässt sich nach Anzahl der katalytisch-aktiven Zentren, der Position des induktiven Elements und der Form der Überstruktur differenzieren. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den helikalen Polymeren, die sowohl Hauptkettenchiralität als auch zusätzlich Seitenkettenchiralität aufweisen können.

Im Fokus dieser Arbeit stehen die helikal-chiralen Polymere. Diese zeichnen sich vor allem dadurch aus, dass im Gegensatz zu *random-coil*-Katalysatoren eine hohe Stereoselektivität aufgrund der Regularität der makromolekularen Überstruktur gewährleistet werden kann.^[48-51] Darüber hinaus kann die Helix selbst als stereoinduzierendes Element auftreten (Abbildung 1-5).

Als Trägermaterial für derartige *multiple-site* Liganden fungieren die Poly(isocyanide), welche nach erfolgter Herstellung als asymmetrische Katalysatoren genutzt werden sollen.

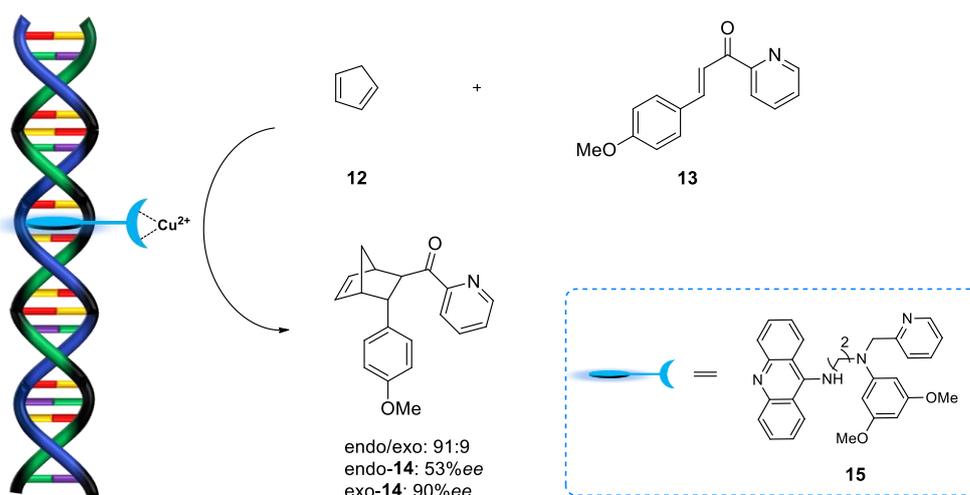
2 Stand der Forschung

Im folgenden Kapitel sollen zunächst Polymer-basierte Katalysatorsysteme vorgestellt werden, welche in der asymmetrischen Synthese zum Einsatz kommen. Dabei werden helikale, hochmolekulare Systeme vorgestellt, die zum einen auf natürlichen Bausteinen basieren und solche Systeme, welche synthetischen Ursprungs sind. Dabei wird der Fokus vor allem auf Isocyanid-basierte Katalysatoren gelegt.

Neben den hochmolekularen Katalysatoren werden zusätzlich Arbeiten zu Schwefel(VI)verbindungen in der Hyperpolarisationsspektroskopie und der Schutzgruppenchemie vorgestellt, da diese ebenfalls ein zentrales Element dieser Arbeit darstellen.

2.1 Natürlich vorkommende, helikale Makromoleküle als Trägermaterial für enantioselektive Katalysatoren

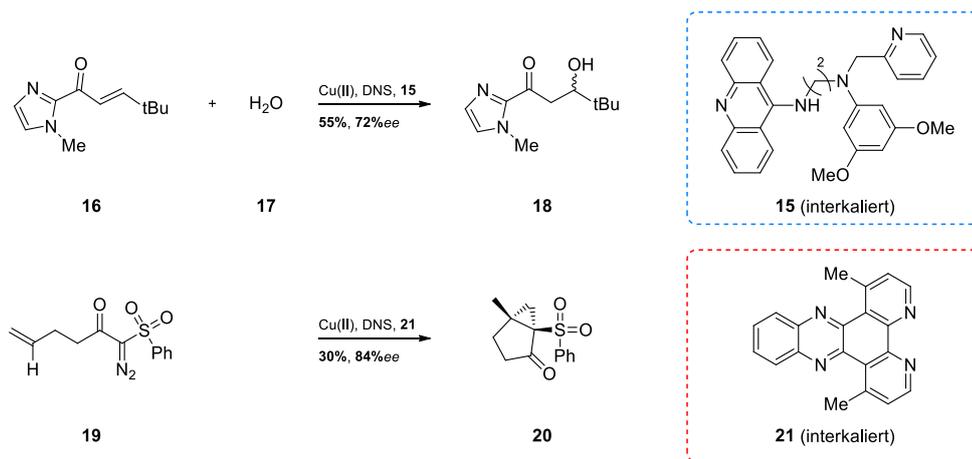
Die Verwendung von helikalen Makromolekülen als Trägermaterial ist in vielerlei Hinsicht erstrebenswert (Kapitel 1). Dabei ist es synthetisch möglich, funktionalisierte Monomere herzustellen, diese zu einhändigen, hochmolekularen Helices zu polymerisieren und so für die enantioselektive Katalyse nutzbar zu machen. Auf der anderen Seite scheint es, ähnlich einem „*ex-chiral-pool*“-Ansatz, sinnvoll das entsprechende Motiv aus der Natur zu isolieren und gegebenenfalls zu modifizieren. Ein Vorzug dieses Konzeptes liegt vor allem in der Ubiquität der Helix in der Natur.^[52] Das prominenteste Beispiel einer natürlichen, (doppelt-)helikalen Überstruktur ist der Träger der Erbinformation jedes einzelnen Lebewesens, die DNS (Desoxyribonukleinsäure). Obwohl mit Ribozymen bereits Nukleinsäure-basierte, helikale Katalysatoren in der Natur genutzt werden, besitzen diese ähnliche Schwächen wie Protein-basierte Systeme (Kapitel 1). Darüber hinaus sind die *Turnover*-Raten deutlich geringer und es werden divalente Metalle zur Stabilisierung der Tertiärstruktur benötigt.^[53]



Schema 2-1: Darstellung der Intercalationsstrategie nach FERINGA. Es wird der Ligand **15** in die Doppelhelix von Fisch-DNS eingebaut und so das stereogene Element der Helix genutzt, um Enantiomerenüberschüsse von bis zu 90% in asymmetrischen DIELS-ALDER-Reaktionen zu erzielen.

Erst 50 Jahre nach ihrer Strukturaufklärung durch WATSON und CRICK wurde die DNS durch FERINGA ET AL. im Jahre 2005 in der enantioselektiven Katalyse eingesetzt.^[52, 54] Jene interkalierten den Liganden **15** in Fisch-DNS und testeten dieses System in einer asymmetrischen DIELS-ALDER-Reaktion. Es konnte mit diesem Katalysator ein Enantiomerenüberschuss bis zu 90%*ee* erreicht werden (Schema 2-1).^[52]

Basierend auf der Interkalationsstrategie nach FERINGA wurden folgend verschiedene Liganden in die DNS eingebaut und in einer Vielzahl an asymmetrischen Synthesen getestet. Dabei wird meist Cu(II) als katalytisch-aktives Metall genutzt (Schema 2-2).^[55]

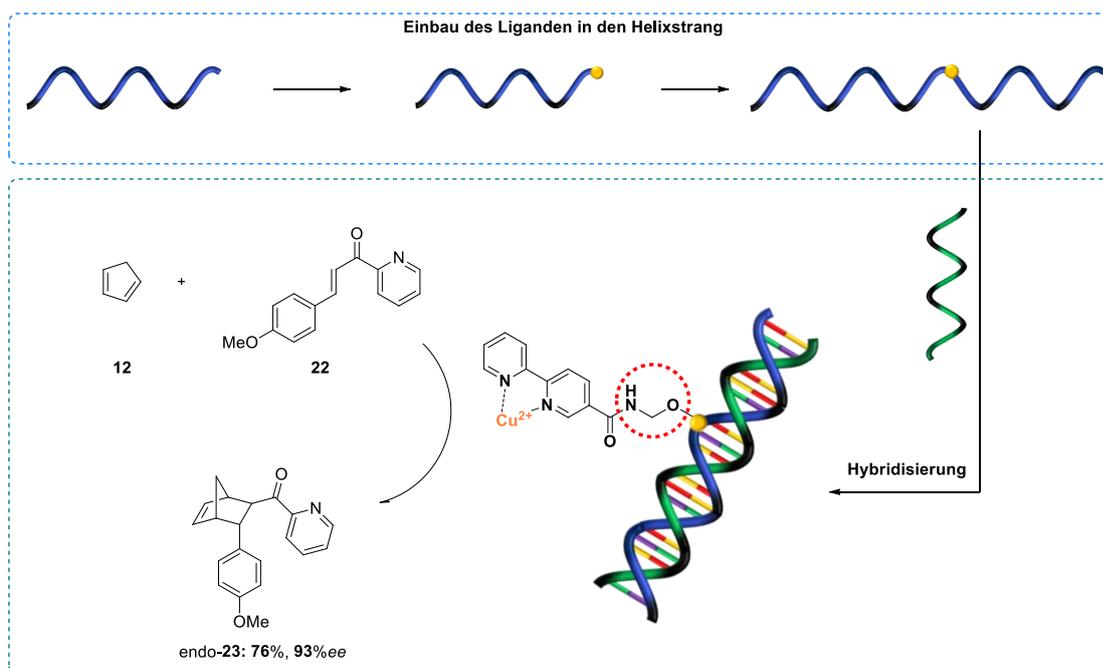


Schema 2-2: Ausschnitt aus dem Anwendungsspektrum der DNS-basierten Katalysatoren. Zum einen ist die *syn*-Hydratation von Acylimidazolen (oben) und zum anderen ist eine Cyclopropanierung (unten) gezeigt.^[56-57]

Ein großer Nachteil dieses Ansatzes stellt die hohe ortsbezogene Flexibilität bei der Einlagerung der Liganden in die DNS dar. Dieses variable Einlagerungspotential ist der Grund für eine hohe Divergenz hinsichtlich Selektivität und Reaktivität der einzelnen Liganden.^[55]

Aus diesem Grund wurde durch ROLFES ET AL. die kovalente Anbindung der Liganden an Oligonukleotide durchgeführt. Durch Hybridisierung konnten so maßgeschneiderte Doppelhelices hergestellt werden, die eine definierte Position des Liganden besitzen.^[58] Auf diese Weise konnten Enantiomerenüberschüsse bis zu 93% in enantioselektiven DIELS-ALDER-Reaktionen erreicht werden.^[58] Im Zuge dieser Synthesen wurde zusätzlich die kovalente Anbindungsstrategie mit der Interkalationsvariante bei konstantem Ligand verglichen. Hierbei konnte der Nachteil der zufälligen Einlagerung im Rahmen der Interkalationsstrategie im Hinblick auf Selektivität und Reaktivität bestätigt werden (Schema 2-3).

Eine weitere wichtige Erkenntnis, die ROELFES ET AL. herausarbeiteten, ist die Korrelation zwischen dem Abstand des Donoratoms zum helikalen Rückgrat und der Selektivität. Dies konnte durch Variation der Länge des alkylischen Ankers (Schema 2-3, rote Markierung), beobachtet werden. Dabei sorgen größere Abstände für Selektivitätsverluste.^[58]



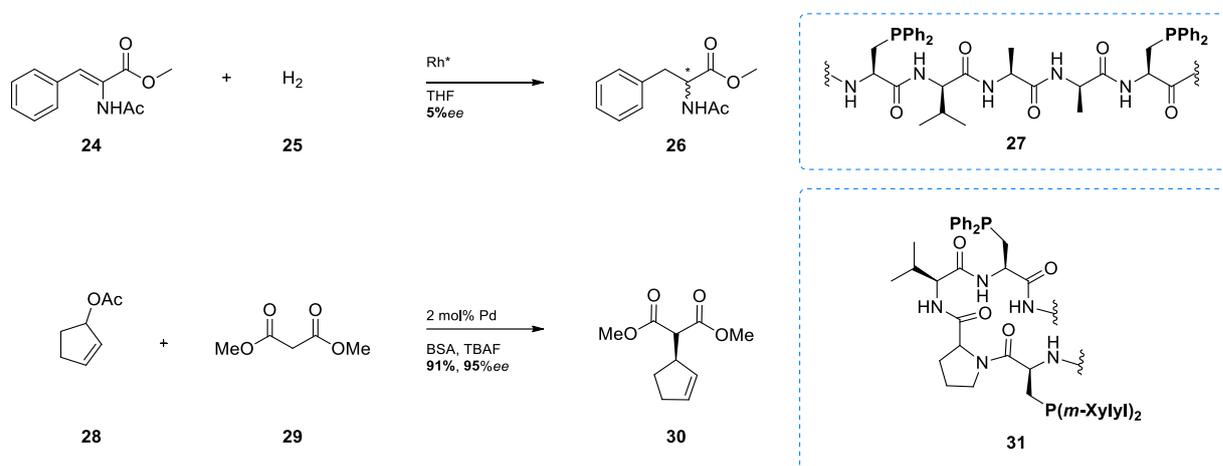
Schema 2-3: Darstellung des *bottom-up*-Ansatzes zur Einbringung von Liganden in DNS. Es wird zunächst ein funktionalisierter Einzelstrang aufgebaut, der folgend hybridisiert wird. Hierbei ist entscheidend wie groß der Abstand zwischen katalytisch-aktivem Zentrum und der Doppelhelix ist (rote Markierung), um einen hohen induktiven Effekt zu ermöglichen.^[58]

Wie FERINGA und ROELFES zeigen, besitzt das Konzept der Nutzung von nativer DNS als Grundgerüst für asymmetrische Katalysatoren hohes Potential. Dies ist nicht zuletzt der simplen Isolierung von DNS und der kommerziellen Erhältlichkeit eben dieser geschuldet. Dies hat zur Folge, dass die aufwendige Synthese chiraler Liganden entfällt. Gewöhnliche, asymmetrische Katalysatoren sind zudem meist luft- und feuchtigkeitsempfindlich, was ihre Handhabung deutlich erschwert. Nicht zuletzt ist es auch ein Vorteil der DNS-basierten Systeme, dass Reaktionen in Wasser durchgeführt werden können, was im Zug der „grünen Chemie“ immer mehr an Bedeutung gewinnt.^[59]

Diesen herausragenden Eigenschaften stehen jedoch einige nicht zu vernachlässigende negative Aspekte gegenüber. Dabei ist neben der geringen thermischen Stabilität der Doppelhelix auch die Problematik der Zugänglichkeiten der enantiomeren L-DNS zu erwähnen.^[55, 59] Weiterhin ist die Verwendung von DNS-Hybrid-Katalysatoren auf die Verwendung von H₂O als Lösungsmittel limitiert, da diese nur eine geringe Kompatibilität mit organischen Solventien zeigen. Dies schränkt die Verwendung von derartigen Systemen auf H₂O-kompatible asymmetrische Synthesen ein. Zuletzt stellt auch die Abtrennbarkeit der makromolekularen Komplexe aus der Reaktionslösung ein Problem dar.^[59] Aus diesem Grund werden bereits Immobilisierungsstrategien erprobt, um die Isolierung zu vereinfachen.^[60] Im Zuge dieses Konzepts werden jedoch Selektivitätseinbußen festgestellt.^[55]

Neben den DNS-basierten Systemen existieren weiterhin die Peptid-basierten Katalysatoren, welche von GILBERTSON ET AL. vorgestellt wurden. Hierbei wird im Gegensatz zum „*ex-chiral-pool*“-Ansatz wie bei Desoxyribonukleinsäuren, ein *de-novo* Konzept formuliert, bei dem aus funktionalisierten Aminosäuren

Peptide hergestellt werden, die eine chirale Überstruktur aufweisen.^[61] Auf diese Weise ist es ähnlich der Anbindungsstrategie der DNS-Liganden möglich, definierte Makromoleküle herzustellen. GILBERTSON ET AL. synthetisierten L-Serinderivate, die über eine Festphasenpeptidsynthese in Tetra- und Dodecapeptide eingebaut werden konnten.^[61-62] Die Polymere weisen eine helikale respektive β -Faltblatt Struktur auf (Schema 2-4).



Schema 2-4: Asymmetrische Synthese nach GILBERTSON ET AL. mit der Verwendung von phosphonylierten Peptiden.^[61, 63]

In asymmetrischen Katalysen konnten mit den Peptiden Enantiomerenüberschüsse von 5% bzw. 95%*ee* erzielt werden.^[63] In diesem Kontext konnte ein ausgezeichneter Punkt formuliert werden, der beim Design von hochmolekularen Liganden beachtet werden muss. Es kann zu konträren, induktiven Effekten kommen (*mismatched-Fall*), falls zwei Chiralitätselemente (hier: Zentro- und helikale Chiralität) im Katalysator vorhanden sind. Dies konnte anhand des β -Faltblatt ausbildenden Peptids **31** eindrucksvoll gezeigt werden. Durch Variation der Peptide und der folgenden Veränderung der Überstruktur, ist eine variable Selektivität nachgewiesen worden.^[63]

Sowohl die DNS- als auch peptidische Katalysatoren zeigen auf, dass enantioselektive Synthesen durch helikale Polymere möglich sind. Diese stellen jedoch beide nicht das optimale Trägermaterial dar, aufgrund von Stabilität, Zugänglichkeit der Enantiomere als auch am Portfolio an asymmetrischen Reaktionen, für die sie geeignet sind. Zudem ist die Dichte an katalytisch-aktiven Zentren sehr niedrig, sodass tendenziell eine große Katalysatormenge für Reaktionen benötigt wird.

Um die Dichte zu erhöhen, bedarf es eines *de novo*-Ansatzes, der es erlaubt aus niedermolekularen Bausteinen einen makromolekularen *multiple-site*-Liganden herzustellen. Dies gelingt durch die Polymerisation von zur Helixbildung-neigenden Monomeren. Im Folgenden sollen derartige Strukturen näher charakterisiert und klassifiziert werden.

2.2 Synthetische, helikal-chirale Polymere

Die hohe Effizienz und präzise Funktionsweise von Biomakromolekülen, wie Enzymen oder Gene, kann mitunter auf den hohen Ordnungsgrad der Überstruktur zurückgeführt werden. Dabei wird in vielen Fällen eine Helix als zentrales, übergeordnetes Motiv nachgewiesen.^[64] Aufgrund der Bedeutsamkeit dieser stereoregulären Makrokonformation wird versucht Polymere mit einer derartigen Struktur für eine Reihe von verschiedensten Anwendungen nutzbar zu machen.^[64] Es werden Materialien entwickelt, die in der Analytik^[65], der Katalyse^[66] oder in der Sensorik^[67] (*Stimuli-responsive* Polymere) zum Einsatz kommen. Dabei wird sich auf der einen Seite an natürlich vorkommenden Helices (z.B. DNS, RNS, Kapitel 1) bedient und auf der anderen Seite versucht synthetische Polymere mit einer schraubenartigen Gestalt zu erzeugen. Die Entwicklung dieses Forschungsfeldes, insbesondere die Darstellung ubiquitärer Phänomene, sollen aufgezeigt werden. Im Zuge dessen sollen aufgrund der exzellenten Eigenschaften in Bezug auf die asymmetrische Katalyse und der Signifikanz für diese Arbeit die Polymerklasse der Poly(isocyanide) näher beschrieben werden.

2.2.1 Klassifizierung und Eigenschaften von synthetischen und helikalen Polymeren

Der erste Nachweis, dass synthetische Materialien zu einer Ausbildung von helikalen Strukturen im Stande sind, erbrachten NATTA ET AL. im Jahre 1955.^[68] Bereits fünf Jahre später konnte PINO ET AL. die erste in Lösung stabile Helix basierend auf α -chiralen Olefinen herstellen.^[69] In den folgenden Jahren ist das Forschungsinteresse an Polymerklassen, die ebenfalls diese Makrokonformation einnehmen, drastisch gestiegen. So wurden stereoreguläre Überstrukturen unter anderem bei Poly(triarylmethacrylaten) durch OKAMOTO ET AL.^[70-71], bei Poly(isocyanaten) durch GOODMAN und GREEN^[72-73], bei Poly(acetylenen) durch CIARDELLI, YASHIMA und MASUDA^[74-76] oder bei Poly(isocyaniden) durch NOLTE ET AL.^[77] nachgewiesen. Die Klassifizierung der Vielzahl an helikalen Polymeren erfolgt in erster Linie nach der Stabilität der Sekundärstruktur.^[75, 78] So kann zwischen dynamisch- und statisch helikalen Polymeren unterschieden werden (Abbildung 2-1).

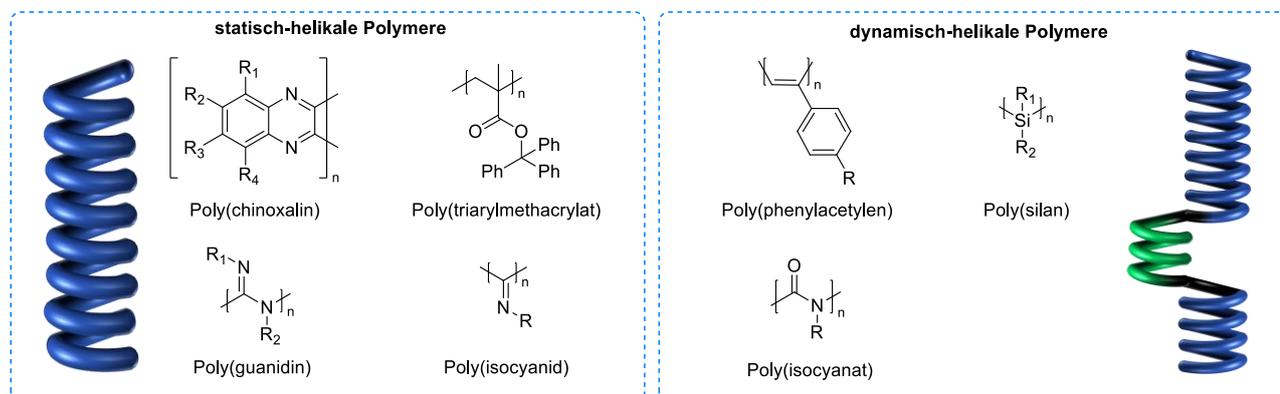
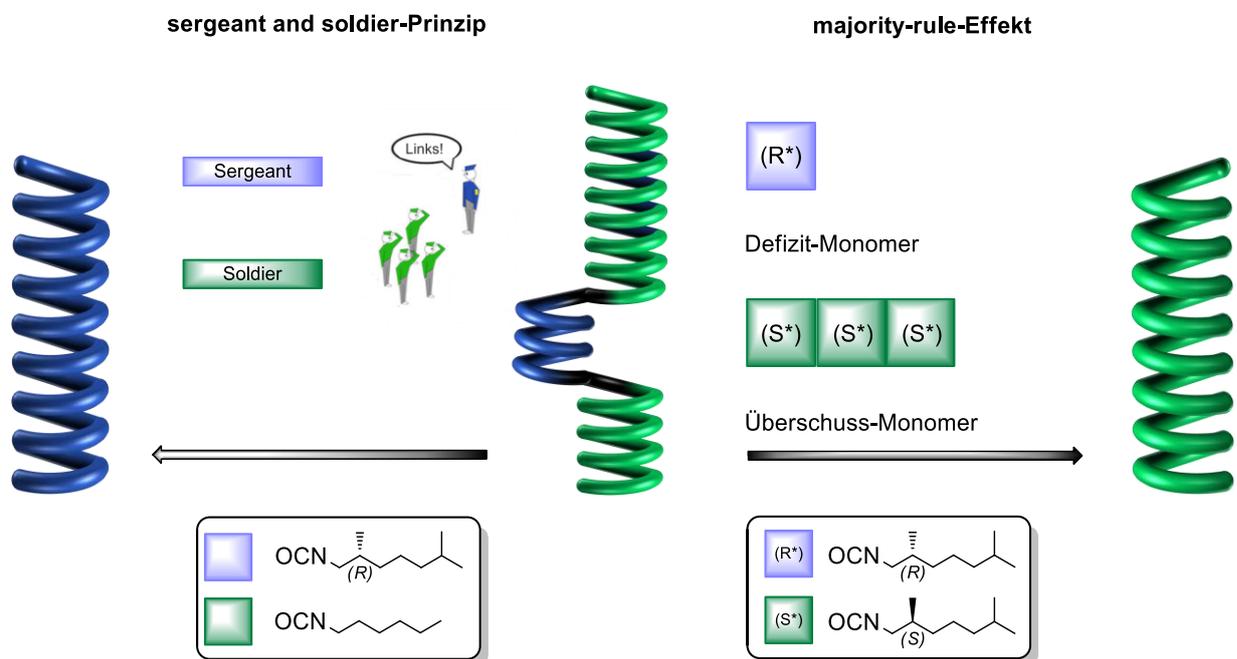


Abbildung 2-1: Gegenüberstellung der Helix-bildenden Polymerklassen. Zu den statisch-helikalen Polymerklassen zählen Poly(chinoxaline), Poly(triarylmethacrylate), Poly(guanidine) und Poly(isocyanide). In die Klasse der dynamisch-helikalen Polymere werden die Poly(phenylacetylene), Poly(silane) und Poly(isocyanate) eingeordnet.^[75]

Dynamisch-helikale Polymere zeichnen sich im Gegensatz zu ihren statischen Pendanten durch das Vorhandensein von rechts- und linksgängigen Segmenten entlang des Polymerstrangs aus. Zudem reagieren diese auf externe Stimuli, wie Licht, Temperatur oder Analytmoleküle.^[78] Die Größe der Helixinversionsbarriere ist nicht nur vom Polymertyp, sondern auch von der Gestaltung der Monomereinheit abhängig, sodass formal dynamisch-bildende Polymerklassen durch geeignetes Design der niedermolekularen Spezies auch statische Helices ausbilden können. Es liegt folglich ein fließender Übergang zwischen beiden Klassen vor.

Die Methoden zur Darstellung von stereoregulären, helikalen Polymeren sind seit den ersten Untersuchungen deutlich facettenreicher geworden. Formal wird zur Induktion einer helikalen Makrokonformation eine chirale Information benötigt, um die Einhändigkeit des Polymerstrangs zu gewährleisten. Dabei können neben den Monomeren und Katalysatoren auch Lösungsmittel und intermolekulare Wechselwirkungen als Chiralitätsquellen genutzt werden.^[79]

Von besonderem Interesse sind in diesem Kontext die von GREEN ET AL. gefundenen Effekte des „Sergeant & Soldier“-Prinzips und der „majority rule“.^[80-81] Ersteres bedeutet, dass ein kleiner Überschuss eines chiralen Monomers die Gängigkeit der Helix vorgibt und achirale Bausteine sich der Vorzugsrichtung anpassen. Auf diese Weise werden uniforme Helices erhalten (Schema 2-5, links). Im Falle des „majority rule“-Prinzips werden zwei enantiomere Monomerbausteine copolymerisiert. Dabei gibt die Überschuskomponente den Drehsinn der Makrokonformation vor (Schema 2-5, rechts).



Schema 2-5: Darstellung des „Sergeant and soldier“ Effekts und der „majority-rule“ nach GREEN ET AL. Zusätzlich sind die Isocyanatmonomere gezeigt, an deren Copolymeren die beiden Phänomene nachgewiesen werden konnten.^[80-81]

Diese vorzugsweise von dynamisch-helikalen Polymeren ausgebildeten Effekte erweitern die Bandbreite zur Darstellung von funktionalisierten Polymeren ungemein. Durch die „majority rule“ ist es möglich beide Gangrichtungen einer Helix zu erhalten. Zudem kann auch durch die Copolymerisation von wenigen chiralen Bausteinen mit einem Überschuss an achiralen Spezies ein helikales Polymer hergestellt werden. Hierdurch wird die Komplexität chiraler und gleichzeitig funktionalisierter Monomere separiert. Es können auf diese Weise „Helix-induzierende“ Spezies mit achiralen, funktionalisierten Elementen copolymerisiert werden und dennoch eine helikale Makrokonformation erzeugt werden.

Beide Phänomene konnten auch bei den statischen Poly(isocyaniden) beobachtet werden. Dieses Charakteristikum und noch weitere faszinierende Wesenszüge machen diese Polymerklasse für die Funktionalisierung, insbesondere für die Anwendung in der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse, attraktiv. Im Folgenden sollen die exzellenten Eigenschaften der hochmolekularen Isocyanide näher beschrieben werden.^[82-83]

2.2.2 Einordnung von Isocyaniden und Poly(isocyaniden) in die aktuelle Forschung

Isocyanide (oder Isonitrile) wurden erstmalig im Jahre 1859 von LIEKE in seiner Arbeit „Ueber das Cyanallyl“ beschrieben.^[84] Dieser setzte Allyliodid mit Silbercyanid um und interpretierte das Produkt fälschlicherweise als Allylcyanid. GAUTIER^[85] und HOFMANN^[86] konnten einige Jahre später selbst einige Isocyanid-haltige Substrate erzeugen und feststellen, dass es sich um homologe Verbindungen der Isocyanensäure handelt. Nichtsdestotrotz war die Struktur der funktionellen Gruppe lange Zeit unbekannt. LINDEMANN und WIEGREBE postulierten im Jahre 1930 analog zum Kohlenstoffmonoxid eine dipolare Struktur des Isocyanids.^[87] Diese konnte 1950 durch Mikrowellen-basierte Untersuchungen an Methylisocyanid und Acetonitril bestätigt werden (Abbildung 2-2).^[88-89]

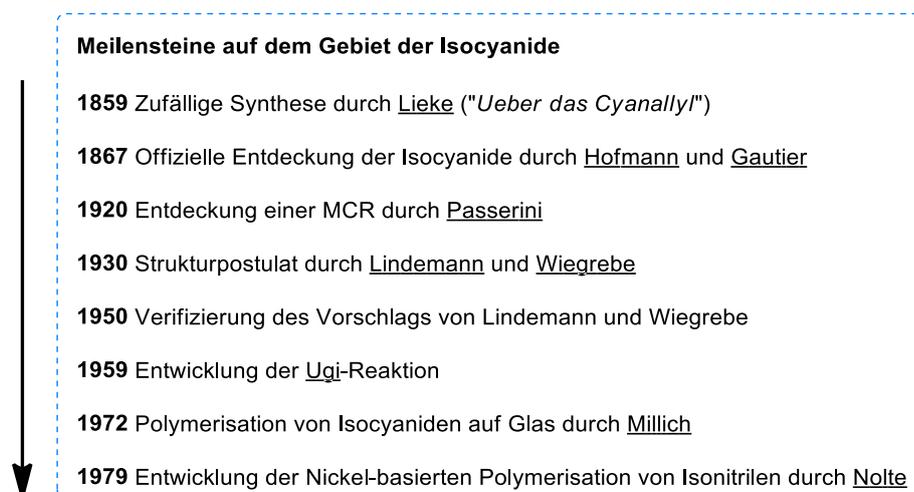


Abbildung 2-2: Chronologische Auflistung von diversen Meilensteinen bei der Entwicklung und Erforschung von Isocyaniden und Poly(isocyaniden).

Der chamäleonartige Charakter des Isonitrils sowohl als Nukleophil als auch im Sinne eines Elektrophils zu reagieren, macht es für die organische Chemie als auch für die Natur zu einem interessanten Synthesebaustein.^[90-91] Natürlich-vorkommende Isocyanide finden sich vor allem in marinen Naturstoffen und in Cyanobakterien (Abbildung 2-3). Charakteristisch für derartige Isocyanide ist, dass sie meist eine pharmakologisch interessante Wirkung besitzen, beispielsweise als Bakterizid (**32**), Zytotoxin (**33**) oder Antimykotikum (**34**).^[90, 92-93]

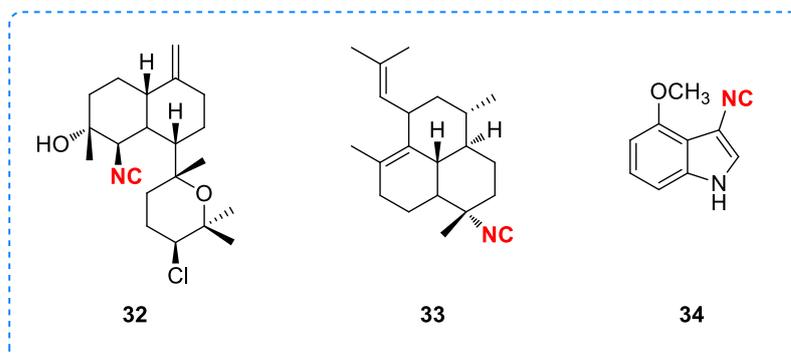


Abbildung 2-3: Isocyanid-haltige Naturstoffe, welche pharmakologisch interessante Wirkungen besitzen.^[90]

Aus synthetischer Sicht beginnt der Siegeszug der Isocyanide mit der Entwicklung der Mehr-Komponenten Reaktion (MCR) durch PASSERINI ET AL. und UGI ET AL. (Abbildung 2-4).^[94-95]

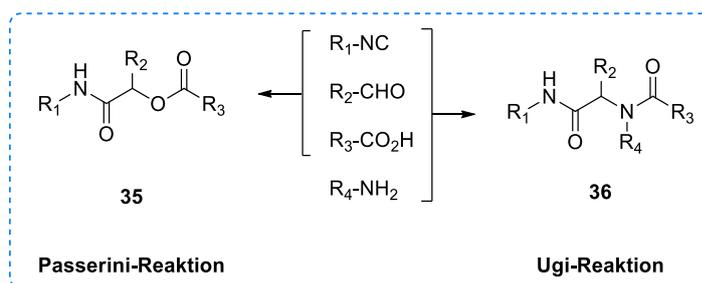
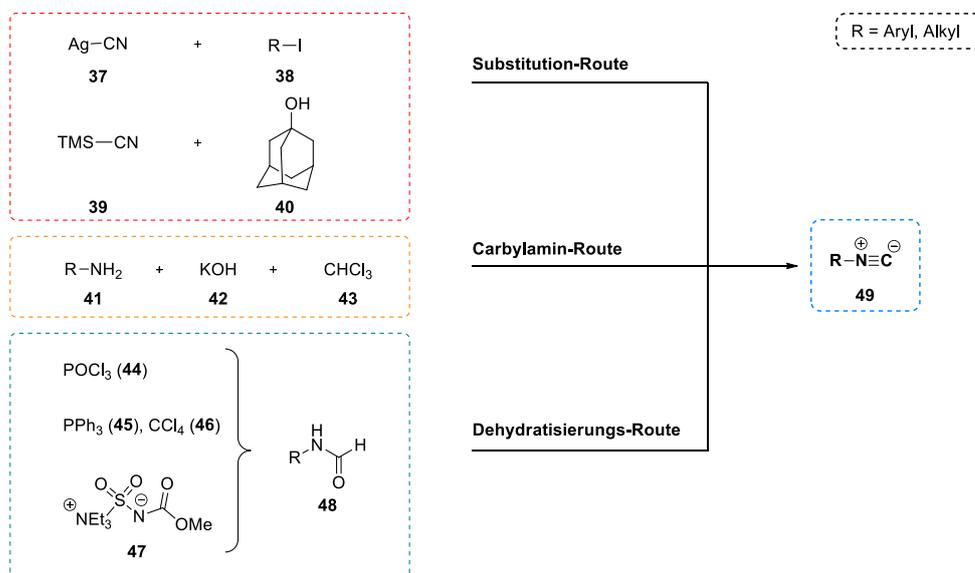


Abbildung 2-4: Darstellung der PASSERINI- und der UGI-Reaktion. In beiden Reaktionstypen kommen Isocyanide als zentrale Bausteine zum Einsatz.^[96]

Die Reaktion von drei respektive vier Synthesebausteinen zu einem einzigen Produkt erlaubt es schnell und effizient hochmolekulare und komplexe Bausteine zu erstellen. Derartige Reaktionen erfüllen folglich nahezu alle Kriterien (u.a. Atomökonomie, Vermeidung von Abfall) eines Ansatzes im Sinne der „Green Chemistry“.^[97] Darüber hinaus wird im Kontext mit MC-Reaktionen auch der Begriff „kombinatorische Chemie“ verbunden, da es möglich ist mit wenigen Edukten große Datenbanken an Strukturen zu erzeugen. Dies ist vor allem für die Entwicklung neuer Pharmazeutika interessant.^[98]

Neben der Verwendung in MCR-Ansätzen spielen Isocyanide vor allem eine Rolle in Heterozyklen-Synthese, als Ligand in der Katalyse, als Stabilisator für Nanopartikel oder als Monomer für die Darstellung von Poly(isocyaniden).^[99]



Schema 2-6: Potentielle Syntheserouten zu Isocyaniden.^[90, 100]

Ein Hindernis bei den aufgeführten Anwendungen stellt die Synthese des Isocyanids selbst dar. Es existieren tendenziell nur wenige Möglichkeiten diese funktionelle Gruppe zu erzeugen.^[93] Die Methode

nach LIEKE über das Allyliodid in Gegenwart von Silbercyanid (37) stellt die erste, jedoch nicht die optimale Variante dar (Schema 2-6).

Weitere Varianten sind die Carbylamin-Methode nach HOFMANN (bzw. REIMER-TIEMANN) oder die Umsetzung von tertiären Alkoholen mit TMSCN (39).^[93, 101] Das am weitesten verbreitete Verfahren, welches auch in der Natur beobachtet werden kann, stellt die Dehydratisierung von Formamiden dar. Hierfür wurden eine Reihe von Reaktionsführungen entwickelt, wie beispielsweise die Verwendung von POCl₃ (44), PPh₃ (45) oder dem BURGESS-Reagenz (47).^[90, 93] Für weitere Verfahren sei auf die Literatur^[93, 100] verwiesen.

Isocyanide selbst sind nicht stabil gegenüber Säuren, Licht oder normalen Temperaturbedingungen. So kann es zur Rehydratisierung zum Formamid kommen oder eine unkontrollierte Oligomerisierung der Substanz einsetzen.^[102] Letzteres Verhalten konnte erstmalig 1972 von MILLICH ET AL. beobachtet werden.^[102] Dies war die Geburtsstunde für das Forschungsfeld zur Thematik der Poly(isocyanide), welches einen hohen Stellenwert in der aktuellen Forschung einnimmt.

Die Triebkraft der spontanen Polymerisation liegt in der Umwandlung des divalenten Kohlenstoffs im Isocyanid in eine tetravalente Spezies im Polymer. Dies führt zudem zu einer Polymerisationsenthalpie von 81.4 kJ·mol⁻¹ (Abbildung 2-5).^[103]

Die gebildeten Poly(isocyanide) zeigen eine nicht planare Makrokonformation, die aus der gegenläufigen Repulsion der Monomerreste und der Abstoßung der freien Elektronenpaare resultiert.^[77] Im Idealfall bildet das Polymer auf diese Weise eine einheitliche helikale Überstruktur aus. Neben der helikalen Überstruktur ist vor allem die *syndio*-Konformation als Makrokonformation favorisiert (Abbildung 2-5).

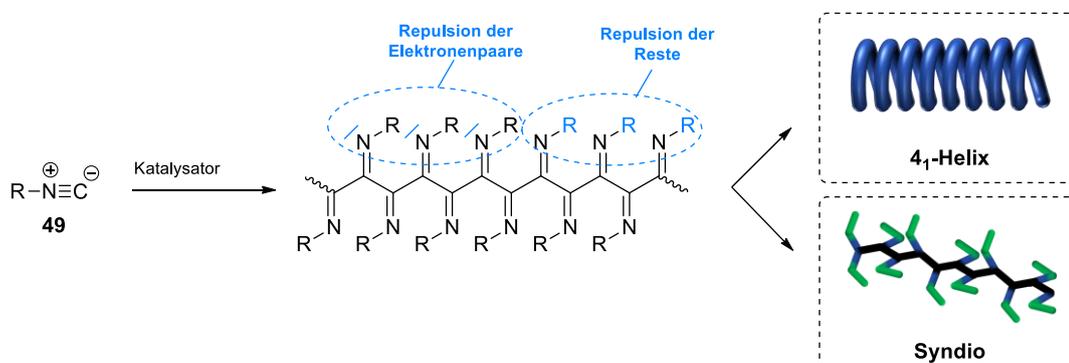
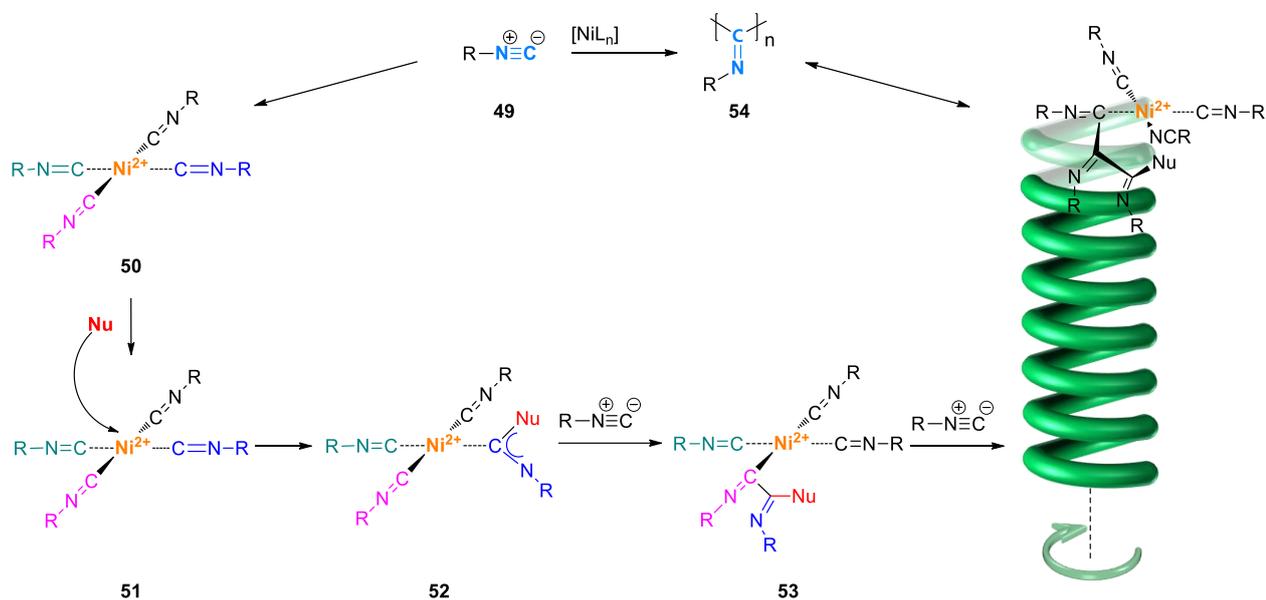


Abbildung 2-5: Polymerisation von Isocyaniden zu Poly(isocyaniden). Hierbei spielt die Repulsion der Reste und der freien Elektronenpaare am Iminostickstoff eine ausgezeichnete Rolle für die Ausbildung der Überstruktur.

CLERICUZO ET AL. postulierten, dass eine *trans*-planare Anordnung von zwei Iminogruppen entlang der Polymerkette ebenfalls möglich ist. Dabei bilden zwei Monomere immer einen Diederwinkel von 90° zum nächsten Paar (Abbildung 2-5). Dieser Effekt ist jedoch hauptsächlich in oligomeren Isocyaniden vorzufinden.^[104-105] Von großer Bedeutung bei der Ausbildung einer helikalen Überstruktur ist vor allem die Größe des Restes an den Iminogruppen. KOLLMAR und HOFFMANN zeigten in Simulationen an Polyisocyaniden (für R=H, CH₃, *tert*-Butyl), dass mit zunehmender, sterischer Repulsion der Reste die

Stabilität der Makrokonformation zunimmt. Bei kleinen Resten dominiert die Repulsion der Elektronenpaare und ermöglicht so eine höhere konformationelle Freiheit, wodurch verschiedene, helikale Überstrukturen möglich sind. Diese theoretischen Berechnungen wurden durch experimentelle Beobachtungen von YAMADA ET AL. bestätigt.^[106-107]



Schema 2-7: Nickel-katalysierte Polymerisation von Isocyaniden über den „merry-go-around“-Mechanismus.

Neben der thermischen Oligomerisierung von Isocyaniden, wurde in den letzten Jahrzehnten eine Reihe von kontrollierten Polymerisationsmethoden entwickelt. Die prominenteste Variante wurde von NOLTE ET AL. in Form einer Nickel-vermittelten Polymerisation vorgestellt.^[108] Dieser postulierte gleichzeitig mit dem „merry-go-around“-Mechanismus einen Vorschlag wie das Kettenwachstum abläuft (Schema 2-7).

Die Polymerisation beginnt mit der planaren Koordination von vier Isocyanidliganden um das Nickel(II)-Atom. Folgend wird der Nickelkomplex durch ein Nukleophil (typischerweise Amine, das Lösungsmittel oder das Gegenion) angegriffen und initiiert so die Polymerisation. Durch eine Kaskade an α -Insertionsprozessen durch die benachbarten Isocyanidmonomere wird das Kettenwachstum fortgeführt. Die frei werdenden Koordinationsstellen werden durch neue Monomere besetzt. Die Propagation verläuft dabei zyklisch.^[108] Auf diese Weise werden uniforme *M*- oder *P*-konfigurierte Helices erzeugt. Beeinflusst wird die Gangrichtung der Insertionsprozesse durch die Verwendung chiraler Komponenten. Im einfachsten Fall trägt die chirale Information das Monomer. Es ist jedoch auch möglich über den Initiator (chirale Amine) oder den Katalysator die Händigkeit zu steuern.^[108-110]

Weitere Details zum Mechanismus der Nickel-vermittelten Polymerisation konnten durch DEMING und NOVAK erklärt werden. Diese konnten mittels ElektronenSpinresonanzspektroskopie (ESR), Cyclovoltammetrie und Messung der magnetischen Suszeptibilität die Bildung von inaktiven Ni(I)-Spezies nachweisen, die durch die Reduktion durch Isocyanide verursacht wird.^[111] Zur Reaktivierung kann Sauerstoff als Oxidationsmittel fungieren und die Polymerisation erneut stimulieren. Darüber hinaus

zeigten DEMING und NOVAK, dass eine Polymerisation in Wasser als auch über einen großen pH-Bereich möglich ist.^[112]

Neben den weit verbreiteten Nickel-Katalysatoren wurden in den letzten Jahren Alternativen zur Darstellung von hochmolekularen Poly(isocyaniden) entwickelt (Abbildung 2-6).

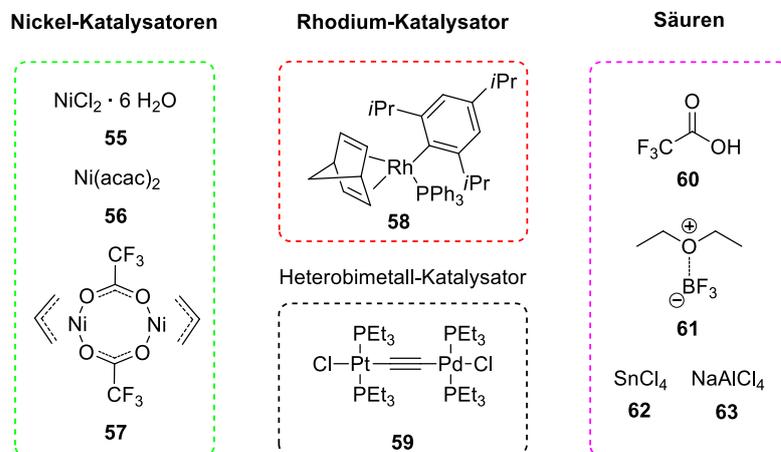
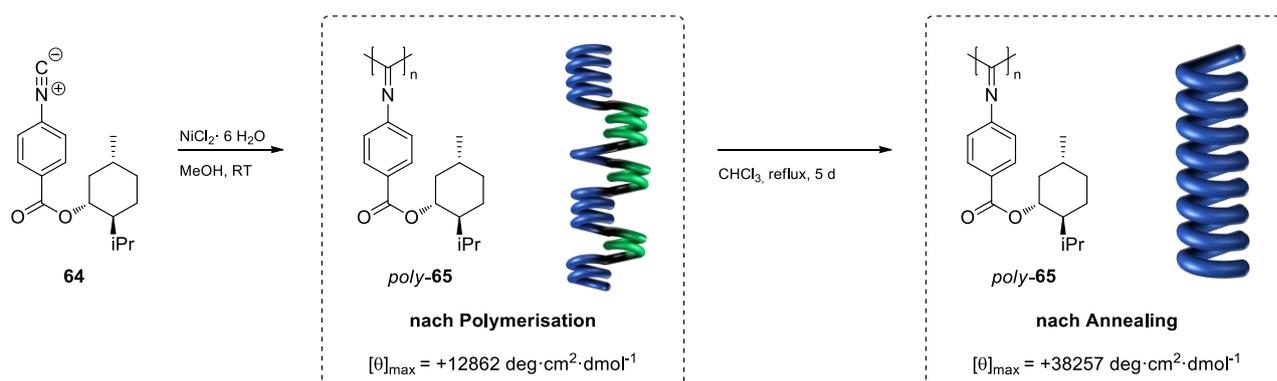


Abbildung 2-6: Verschiedene Katalysatorsysteme zur Herstellung von hochmolekularen Poly(isocyaniden).^[102, 104]

Hierbei zeigen die Übergangsmetall-basierten Pd- und Rh-Katalysatoren vor allem für Poly(phenylisocyanide) eine optimale *Performance*.^[82, 104] Letzteres Katalysatorsystem wird vor allem für die Polymerisation von *ortho*- und *meta*-substituierten Phenylisocyaniden genutzt.^[113] Daneben können auch BRØNSTED- oder LEWIS-Säuren für die Polymerisation genutzt werden.^[102]

Es lassen sich Poly(isocyanide) prinzipiell in Phenyl-basierte (Poly(phenylisocyanide)) und aliphatische Isocyanide (Isocyanopeptide) kategorisieren. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf Ersterem, weswegen für die Isocyanopeptide auf die Literatur verwiesen wird.^[78, 104, 114]



Schema 2-8: Darstellung der Polymerisation des Menthol-basierten Isocyanids **64** zum Poly(isocyanid) nach TAKAHASHI ET AL. sowie des thermische *Annealings* zur Erzeugung der thermodynamisch-favorisierten Überstruktur.^[115]

Nach der Polymerisation von chiralen Isocyaniden (speziell dem Ni-katalysierten Kettenwachstum), werden zunächst kinetisch-kontrollierte Makrokonformationen erhalten, welche darüber hinaus *syn-anti*-

Isomere entlang der Kette aufweisen.^[115-116] Um eine einheitliche, thermodynamisch-favorisierte Konformation entlang der Helix zu erhalten, wird meist ein thermischer Temperierungsprozess (*Annealing*) an die Polymerisation angehängt. Das Polymer wird über einen variablen Zeitraum erhitzt und mittels CD-Spektroskopie verfolgt, wie sich die helikale Überstruktur verändert. TAKAHASHI ET AL. konnten dies am Beispiel des polymeren Mentylesters *poly-65* zeigen (Schema 2-8). Die Entwicklung der molaren Ellipzität zeigt, dass eine Veränderung der Überstruktur durch thermische Behandlung erfolgt und diese zu einem bestimmten Zeitpunkt eine konstante und stabile Form erreicht.^[115] Es ist ein Vorzug dieser Polymerklasse, dass nach dieser thermisch induzierten Umwandlung von der kinetisch-kontrollierten Konformation (KCC, *kinetically controlled conformation*) in die thermodynamisch-kontrollierte Konformation (TCC, *thermodynamically controlled conformation*) keine weitere Veränderung der Polymerstruktur mehr eintritt. Annealte Poly(arylisocyanide) lassen sich somit über einen weiteren Temperaturbereich einsetzen.

Die Gangrichtung der Helix ist sowohl von den selektierten Reaktionsbedingungen während der Polymerisation als auch während des *Annealings* abhängig. Sowohl Lösungsmittel als auch Temperatur besitzen einen starken Einfluss auf die Helizität. YASHIMA ET AL. untersuchten dieses Verhalten an L-Aminosäure-basierten Polymeren, wobei sowohl Lösungsmittel als auch Temperatur variiert wurden (Abbildung 2-7).^[117]

Eine mögliche Erklärung wird in der Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen den Helixwindungen gesehen. In apolaren Solventien spielt das sich ausbildende Wasserstoffbrückennetzwerk eine übergeordnete Rolle und sorgt so für die Ausbildung einer kinetisch-kontrollierten Helixkonformation. In polaren Lösungsmitteln wird dieser Effekt unterdrückt, wodurch die thermodynamische Konformation favorisiert wird.^[117] Mit dem L-Phenylalanin-basierten Polymer *poly-67* zeigte YASHIMA ET AL. zusätzlich den Einfluss von sterischen Effekten auf das Polymerisations- und *Annealing*-verhalten von Poly(isocyaniden) auf.

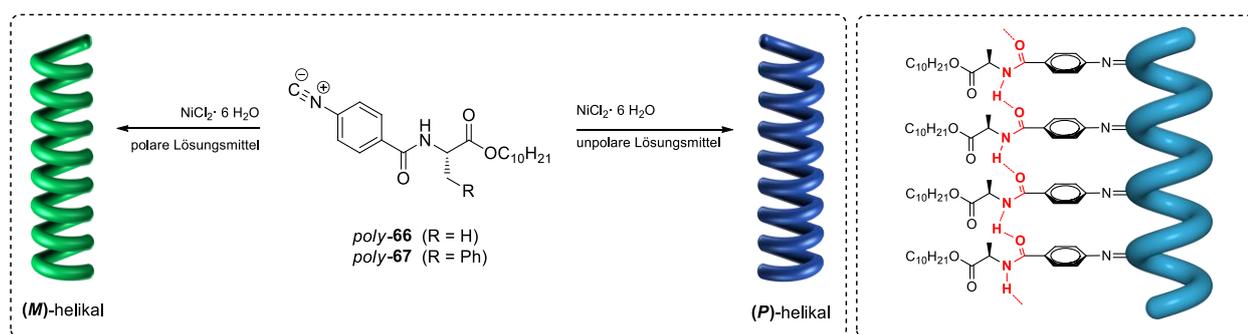
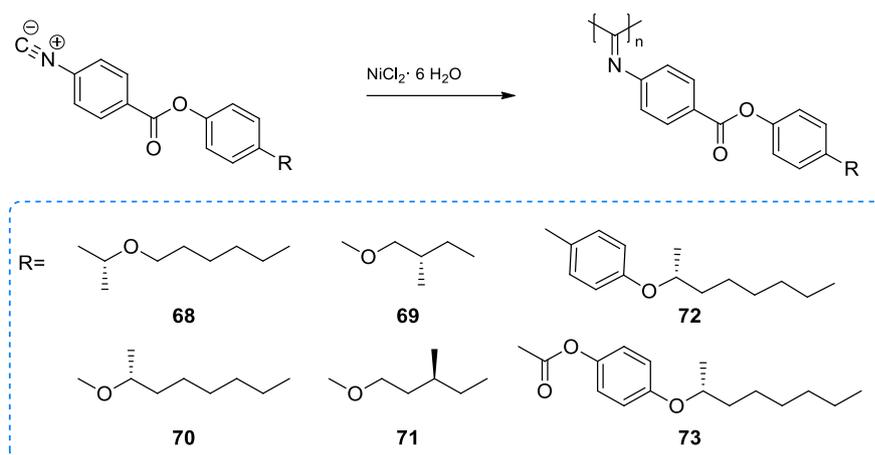


Abbildung 2-7: Darstellung der Lösungsmittel- und *Annealing* abhängigen Polymerisation von Isocyaniden nach YASHIMA ET AL. Zusätzlich ist die Ursache dieses Phänomens in Form des Wasserstoffbrückennetzwerks der Seitenketten gezeigt.^[117]

Es scheint je höher die sterische Anforderung im Monomer selbst sind, desto weniger spielt die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindung eine übergeordnete Rolle. Es bildet sich eine stabile Helix aus, welche durch anschließendes Tempern keine konformationelle Änderung durchläuft.

Für die Darstellung einhändig-helikaler Poly(isocyanide) ist neben den sterischen Aspekten und der Ausbildung von Sekundärwechselwirkungsnetzwerken, insbesondere die Position des stereogenen Zentrums für die Induktion der Helixgängigkeit von großer Bedeutung. Mit zunehmendem Abstand wird die Helixinduktion deutlich schwieriger, sodass die Tendenz zur Ausbildung einer uniformen Makrokonformation abnimmt. AMABILINO ET AL. konnten dies an Phenylisocyaniden zeigen, bei denen der Abstand des stereogenen Zentrums von der polymerisierbaren Einheit sukzessive vergrößert wurde (Schema 2-9).^[118]



Schema 2-9: Abhängigkeit der Induktion der Händigkeit vom Abstand der Zentrochiralität zur polymerisierbaren Einheit nach AMABILINO ET AL. Mit zunehmender Distanz wird die Ausbildung einer einhändig-helikalen Überstruktur schwieriger (Monomer: **68-71**). Durch Chiralitäts-transferierende Platzhalter kann das Stereozentrum weiter von der Isocyanideinheit entfernt sein und dennoch eine einhändig-helikale Konformation erhalten werden (Monomer: **72-73**).^[118]

Zudem konnte gezeigt werden, dass durch die Einführung semistarrer Platzhalter-Strukturen, wie Biphenyle (**72**), ein Chiralitätstransfer erfolgen kann, wodurch der Abstand zwischen Isocyanid und stereogenem Zentrum bis auf einen Abstand von etwa 21 Å erhöht werden konnte.^[118]

Poly(isocyanide) sind, wie in diesem Abschnitt gezeigt, eine besonders facettenreiche und bereits gut erforschte Polymerklasse. Dies ist nicht zuletzt auf die Polymereigenschaften wie thermischer Stabilität, einfacher Funktionalisierung und simpler Polymerisation zurückzuführen. Aus diesem Grund werden diese bereits für eine Vielzahl von Anwendungen untersucht. Hierzu zählt unter anderem der Einsatz als Orientierungsmedium in der Kernresonanz-Spektroskopie (NMR)^[119-120], als stationäre Phase in der HPLC (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)^[121] oder als lumineszierendes Material in OLEDs (*organic light emitting diode*)^[122]. Im Folgenden soll nun auf die Wesenszüge der asymmetrischen, Polymer-basierten Katalyse eingegangen werden. Dabei werden bereits etablierte Systeme näher vorgestellt. Darüber hinaus sollen die Poly(isocyanide) in diesen Kontext eingeordnet werden und Ansatzpunkte zur Optimierung der Liganden herausgearbeitet werden.

2.3 Synthetische, helikal-chirale Polymere in der asymmetrischen Katalyse

Lösliche, asymmetrische Katalysatoren lassen sich im Kontext der helikalen Polymere prinzipiell in zwei verschiedene Typen einordnen. Auf der einen Seite existieren eine Reihe von hochmolekularen Organokatalysatoren und auf der anderen Seite wird versucht Übergangsmetall-basierte Systeme für die asymmetrische Katalyse nutzbar zu machen.^[123] Gemäß dem Konzept nach REGGELIN ET AL.^[51], soll die Helix dabei als einziges (bzw. maßgebendes), induktives Element fungieren. Es wurden seit der Erstveröffentlichung dieses Konzepts einige erfolgreiche Polymere verschiedenster Klassen vorgestellt, die exzellente Enantiomerenüberschüsse erzielen. Im Folgenden sollen die eindrucksvollsten Arbeiten illustriert werden.

2.3.1 Hochmolekulare Organokatalysatoren

Unter Organokatalyse wird die Beschleunigung von chemischen Reaktionen durch Verwendung von substöchiometrischen Mengen eines metallfreien, organischen Katalysators verstanden.^[124] Dieses noch recht junge Forschungsgebiet entwickelte sich erst zu Beginn des 21. Jahrhunderts mit den bahnbrechenden Studien zur Enamin-Katalyse durch BARBAS und LIST^[125] sowie zur Iminium-Katalyse durch MACMILLAN^[126] zu einer potentiellen Alternative zur Übergangs- und Enzymkatalyse. Zuvor wurden Organokatalysen zwar sporadisch durch EDER^[127] und PARRISH^[128], YANG^[129] oder JACOBSEN ET AL.^[130] vorgestellt, jedoch wurde diesen Arbeiten aufgrund der Unkenntnis des zugrundeliegenden Mechanismus keine größere Beachtung geschenkt.^[126]

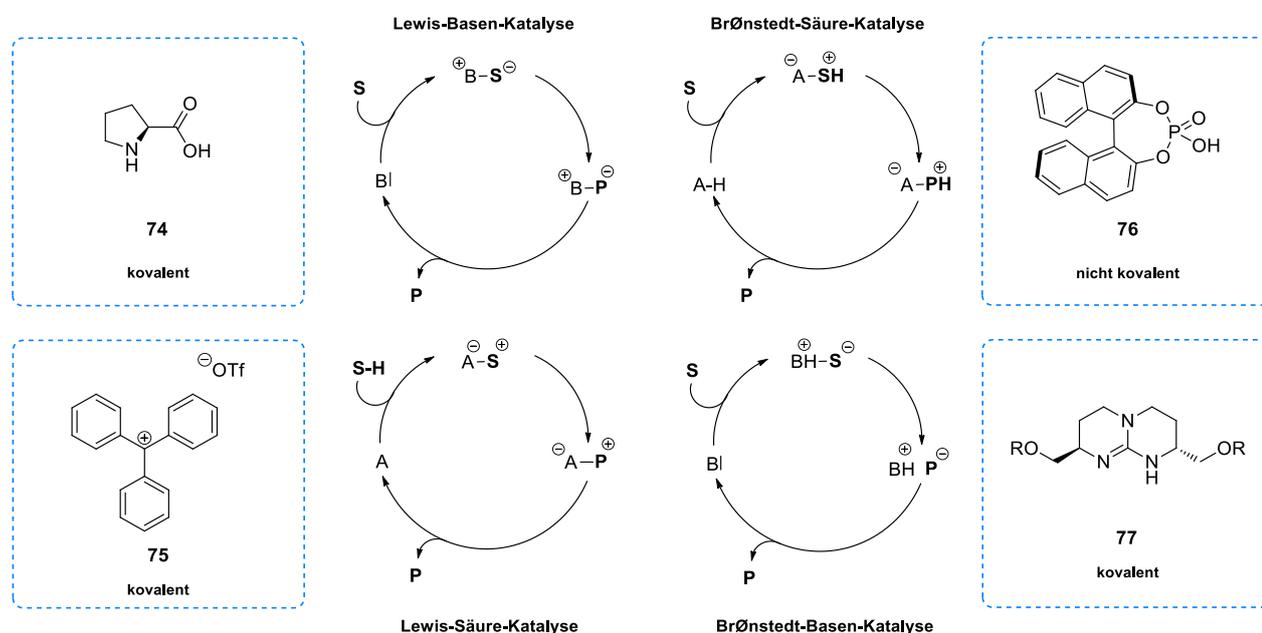
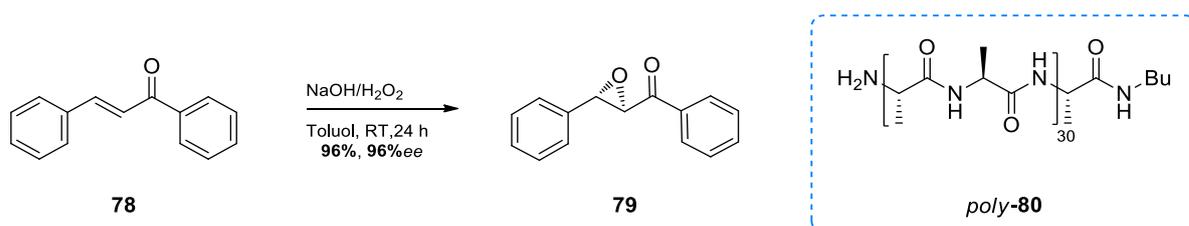


Abbildung 2-8: Kategorisierung von Organokatalysatoren. Es wird unterschieden zwischen Lewis-Säure/-Basen und BRØNSTEDT-Säure/-Basen-Systemen. Es ist jeweils ein Vertreter der jeweiligen Klasse vorgestellt und der entsprechende zugrundeliegende Wechselwirkungsmechanismus genannt (B: Base, A: Säure, S: Substrat, P: Produkt). Abbildung in Anlehnung an^[131-132]

Mit den Pionierarbeiten von MACMILLAN und LIST ist der Stellenwert der Organokatalyse in der Forschungslandschaft dramatisch gestiegen. Derartige katalytische Systeme stellen aus heutiger Sicht das Bindeglied zwischen der Übergangsmetall- und der Enzymkatalyse dar, da zum einen hohe Selektivitäten erzielt werden können und zum anderen Reaktionen ohne Verwendung toxischer Metalle bei atmosphärischen Bedingungen durchgeführt werden können.^[133-134] Organokatalysatoren können gemäß dem Aktivierungsmechanismus in kovalent- und nicht-kovalent-bindende Katalysatorsysteme unterteilt werden.^[135] Eine weitere Detaillierung kann anschließend gemäß dem BRØNSTEDT- bzw. LEWIS-Säure-Base-Konzept erfolgen (Abbildung 2-8).^[132] Für die verschiedenen Katalysatortypen sind jeweils prominente Vertreter ihrer Klasse und entsprechende Anwendungen gezeigt.

Mit dem Siegeszug der Organokatalyse wurden nicht nur eine Vielzahl an Katalysatoren auf niedermolekularer Ebene modelliert und untersucht, sondern auch hochmolekulare Systeme entwickelt, die zusätzliche positive Eigenschaften aufweisen (Kapitel 1).

Der Einsatz von polymeren Katalysatoren in der asymmetrischen Organokatalyse beginnt mit den Arbeiten von JULIA ET AL. zu Poly(peptiden). Diese untersuchten die Epoxidierung von Chalconen unter Verwendung von helikalen *poly*-(*S*)- α -Aminosäuren (*poly*-(*S*)-Alanin (*poly*-**80**), *poly*-(*S*)-Glutamat). Hierbei konnten Enantiomerenüberschüsse bis zu 96% erzielt werden (Schema 2-10).^[136-137]



Schema 2-10: Asymmetrische Epoxidierung von Chalcon (**78**) nach JULIA ET AL. Es wird ein Enantiomerenüberschuss von bis zu 96%ee erzielt unter Verwendung des *poly*-(*S*)-Alanins (*poly*-**80**).^[136-137]

Bei einem Reaktions-Screening der Epoxidierung konnte festgestellt werden, dass sowohl dem Polymerisationsgrad eine ausgezeichnete Bedeutung beigemessen werden muss als auch dem Substrat selbst.^[50, 138] Durch die Erhöhung der Kettenlänge konnte eine Steigerung der erzielten Enantioselektivität festgestellt werden. Darüber hinaus zeigen β -Faltblatt-bildende Poly(peptide) einen geringeren Einfluss in asymmetrischen Synthesen. Nicht zuletzt ist die Fähigkeit des Polymers zur Bildung von Wasserstoffbrücken für die Stabilisierung der Helix und somit den maximal erreichbaren Enantiomerenüberschuss essenziell.^[50]

Die hohen Anforderungen, die durch Verwendung der Poly(peptide) an die asymmetrische Synthese gestellt werden, machen diese unattraktiv für weiterführende Anwendungen. Sowohl im Hinblick auf Stabilität und Anwendungsbreite in asymmetrischen Synthesen als auch im Kontext Reisolierung¹ zeigen Poly(peptide) deutliche Schwächen.^[50, 139]

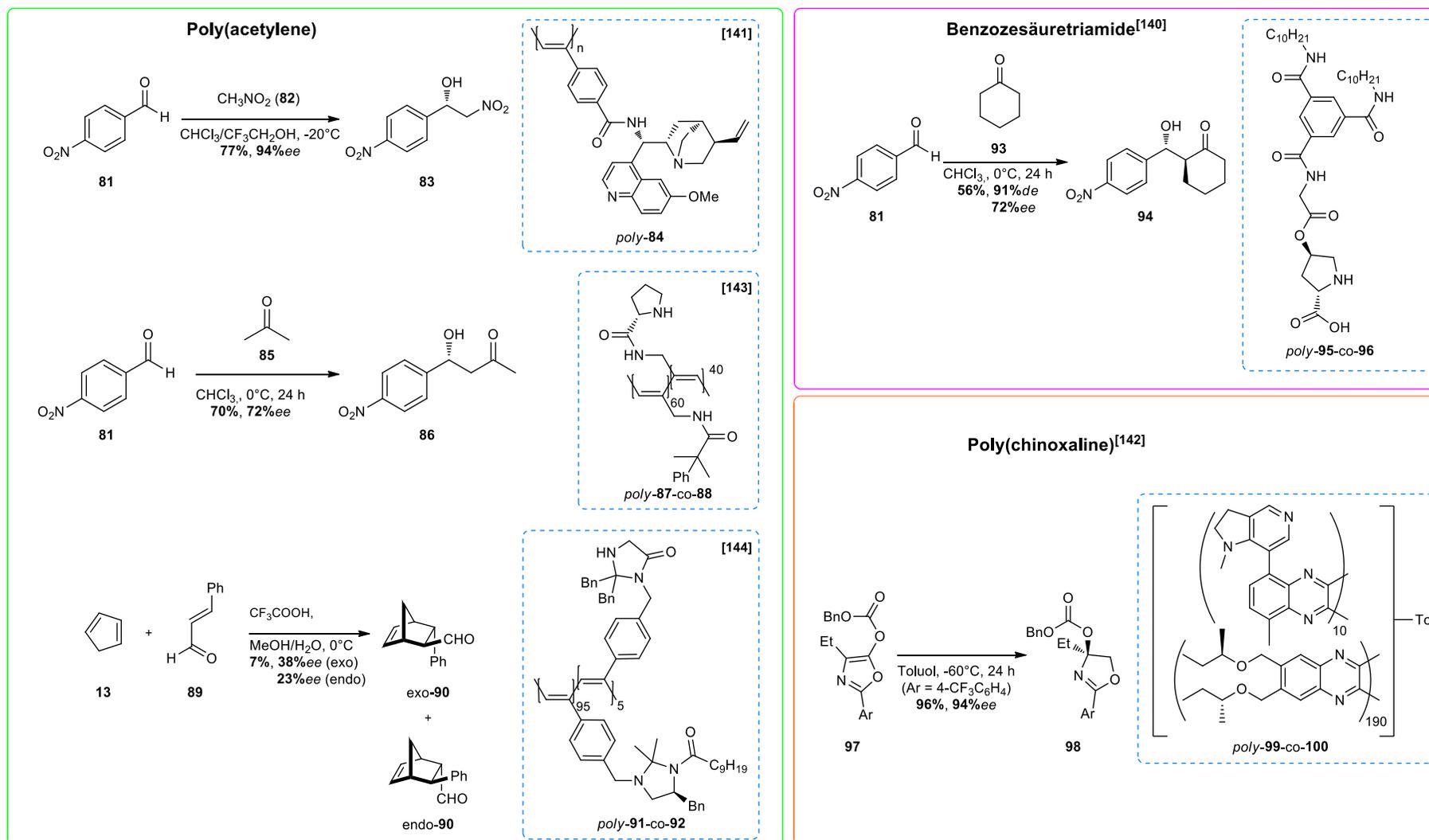
¹ ITSUNO ET AL. immobilisierten Poly(peptide) auf Poly(styrol)-Kugeln, wodurch die Reisolierung verbessert wurde. Jedoch wurde hier auch eine große Variabilität des Enantiomerenüberschusses in Abhängigkeit vom Funktionalisierungsgrad festgestellt.

Neben den Polymeren, basierend auf α -Aminosäuren, wurden deshalb weitere Polymerklassen auf ihre Eignung als hochmolekulare, helikale Organokatalysatoren getestet. Im Folgenden soll eine Übersicht über die bereits entwickelten Systeme sowie ihrer Anwendungen gegeben werden (Schema 2-11).

Neben den Poly(acetylenen) und den Poly(chinoxalinen) wurden auch Benzoesäuretriamide in der Organokatalyse genutzt.^[140-144] Alle Systeme zeigen mit Ausnahme der DIELS-ALDER-Reaktion gute Selektivitäten und Ausbeuten in den gewählten Reaktionen. Nichtsdestotrotz ist in allen Publikationen zu erkennen, dass es sich um optimierte Reaktionsbedingungen handelt. Werden Reaktionsparameter wie Temperatur, Kettenlängen oder beispielsweise Substituenten an den Substraten verändert, so kommt es zu dramatischen Einbrüchen in Selektivität oder Reaktivität. Zudem fällt auf, dass die meisten Systeme das helikale Rückgrat zur Immobilisierung nutzen und nicht zur Induktion der Chiralität. Dies liegt zum einen am großen Abstand der katalytisch-aktiven Spezies zum Polymerrückgrat (welcher eine signifikante Rolle für die asymmetrische Induktion spielt) als auch an den gewählten katalytisch-aktiven Fragmenten. Es wird hierbei auf Proline und Cinchona-Alkaloide zurückgegriffen, welche auf niedermolekularer Stufe bereits exzellente, asymmetrische Katalysatoren sind. Einzig das Poly(chinoxalin)-basierte Polymer (*poly-99-co-100*) sticht mit seinem Konzept der Achseninduktion aus den gezeigten Systemen heraus. Dieses soll im Kapitel 2.3.2 näher erläutert werden.

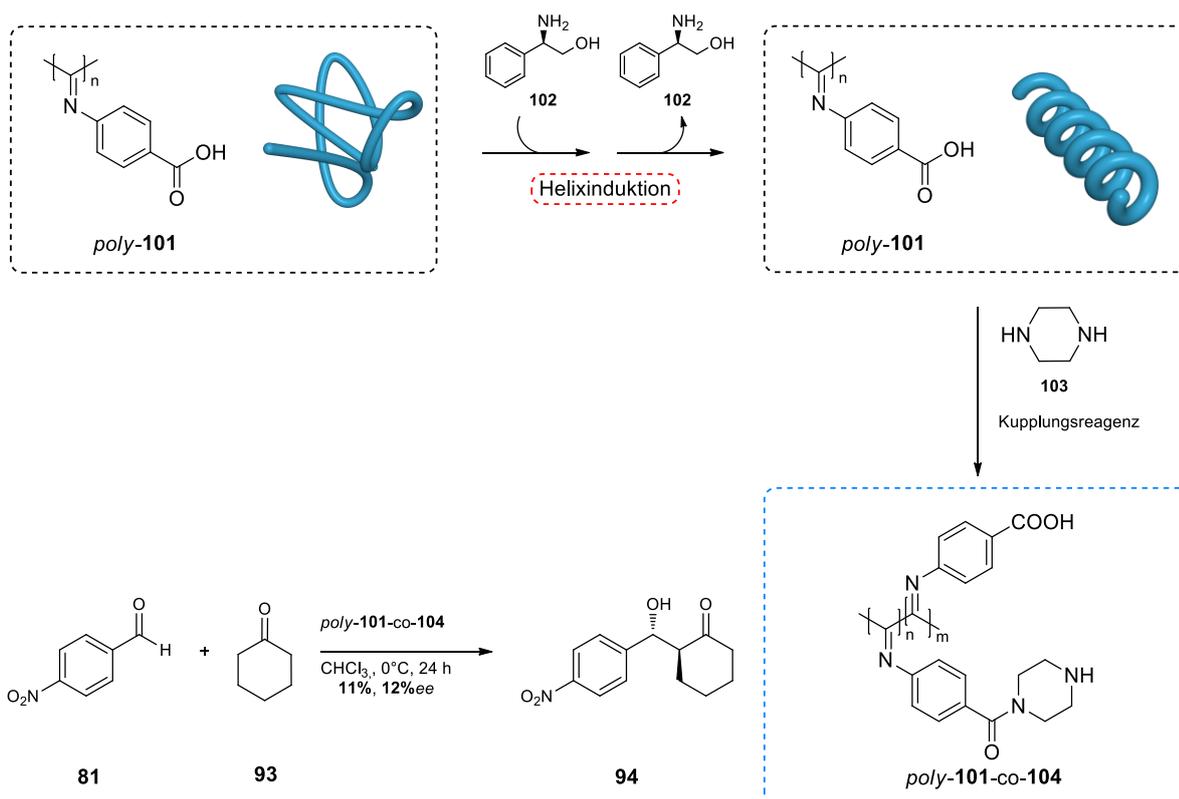
Es existieren ebenfalls zwei Poly(isocyanid)-basierte organokatalytische Systeme. Beide Systeme werden aufgrund ihres faszinierenden Konzepts bei der Modellierung der Polymere präziser beschrieben.

Helikal-chirale Organokatalysatoren



Schema 2-11: Ausgewählte Beispiele an bereits entwickelten Organo-katalytischen, helikal-chiralen Polymersystemen. Die Darstellung umfasst Poly(acetylen)-basierte, Poly(chinoxalin)-basierte und Benzoessäuretriamid-basierte Systeme.^[140-144]

Eine Idee zur isolierten Nutzung der helikalen Chiralität als induzierendes Element in der asymmetrischen Synthese durch Ausnutzen des „*memory-effects*“ in Poly(isocyaniden) stammt von YASHIMA ET AL.^[145-146] Dabei wird ausgehend von achiralem Poly(4-carboxyphenylisocyanid) (*poly-101*) durch Komplexierung mit (*R*)-Phenylglycinol (**102**) und anschließendem *Annealing*, eine helikale Überstruktur induziert. Das erhaltene Polymer wird nach Entfernung des Induktors **101** (durch Verdrängung mit achiralen Aminen) in einer Kondensationsreaktion mit einer Reihe von organokatalytisch-aktiven Fragmenten versehen (Schema 2-12).

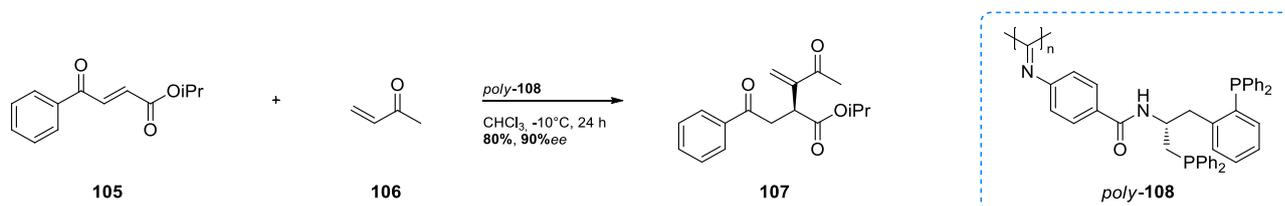


Schema 2-12: Asymmetrische Aldolreaktion unter Ausnutzung des *memory*-Effekts in Poly(isocyaniden) nach YASHIMA ET AL. Es wird das achirale Polymer *poly-101* hergestellt, in welches durch (*R*)-Phenylglycinol (**102**) eine helikale Überstruktur induziert wird. Durch Entfernung des Agens und anschließender Kupplung (Amin im Unterschuss) wird das Copolymer *poly-101-co-104* erhalten.^[145-146]

Der hochmolekulare Organokatalysator (*poly-101-co-104*) wird in einer asymmetrischen Aldolreaktion eingesetzt, wobei jedoch nur geringe Enantiomerenüberschüsse und Ausbeuten erzielt werden konnten.^[146] Als grundlegendes Problem der asymmetrischen Induktion wird auch hier ähnlich der Argumentation bei den DNS-basierten Systemen (Kapitel 2.1) die Distanz zwischen katalytischer Spezies und helikalem Rückgrat gesehen.^[146]

Ein Ansatz um den induktiven Effekt von Katalysatoren zu steigern, ist die Erhöhung der Rigidität des Katalysatorgerüsts, wodurch die Konformation derart eingeschränkt wird, dass nur noch zwei diastereomorphe Übergangszustände (mit hoher Energiedifferenz) resultieren, die zum (*R*)- oder (*S*)-konfigurierten Produkt führen.^[147] Ein Ansatz um die Rigidität des Katalysatorgerüsts zu erhöhen,

stellt die Verwendung multidentater Systeme dar. WU ET AL. stellten einen bidentaten, Isocyanid-basierten Organokatalysator vor, der einen Enantiomerenüberschuss von bis zu 90% in einer asymmetrischen RAUHUT-CURRIER-Reaktion erzielt (Schema 2-13).^[148]



Schema 2-13: Asymmetrische RAUHUT-CURRIER-Reaktion unter Verwendung des helikal-chiralen-Poly(isocyanids).

Dieser hochmolekulare Ligand (*poly-108*) stellt zum jetzigen Zeitpunkt das erfolgreichste Beispiel im Bereich der Poly(isocyanid)-basierten Organokatalysatoren dar. Es wurde im Rahmen der Publikation jedoch keine Aussage über den Einfluss der helikalen Überstruktur getroffen. Ein Aspekt, den die beiden vorgestellten Poly(isocyanide) (*poly-101-co-104*, *poly-108*) gemein haben, ist die hohe Katalysatorladung, die nötig ist, um eine adäquate Reaktivität zu erhalten. Dieses Problem gilt nahezu für alle organokatalytischen Systeme, weswegen der Übergangsmetallkatalyse immer noch ein hoher Stellenwert beigemessen wird.^[133-134]

Im Folgenden soll nun auf den Einsatz hochmolekularer, helikaler Katalysatoren in der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse eingegangen werden.

2.3.2 Chirale Polymere in der Übergangsmetallkatalyse

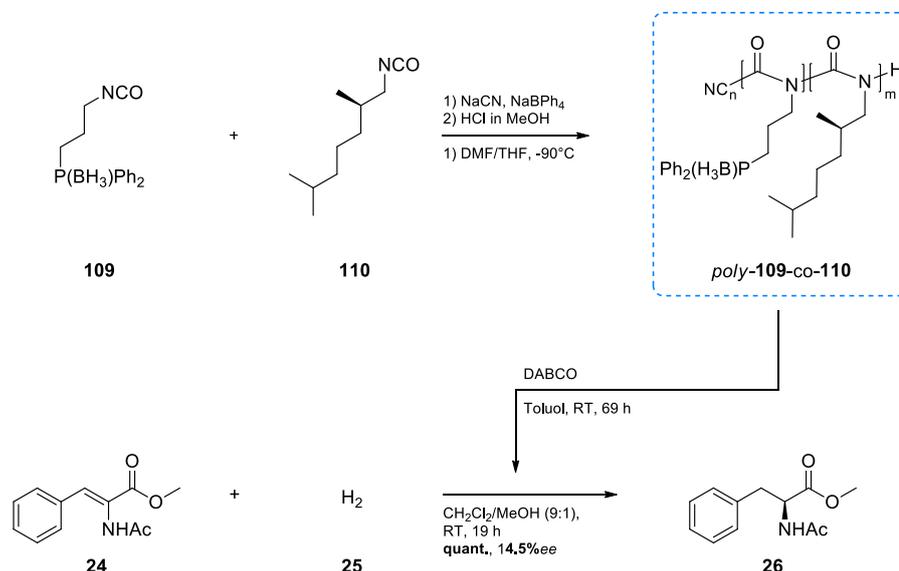
Im Bereich der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse existieren ähnlich der Organokatalyse bereits einige effiziente Katalysatorsysteme. Diese sollen im Folgenden vorgestellt und ausgezeichnete Punkte näher diskutiert werden. Dabei erfolgt eine Gliederung nach Stabilität der Sekundärstruktur, in dynamische- und statisch-helikale Polymere (Kapitel 2.2.1). Der Fokus soll auf Phosphoratom-tragende Polymere gelegt werden, da diese in der Übergangsmetallkatalyse aufgrund ihrer Einsatzbreite eine gesonderte Stellung einnehmen.

2.3.2.1 Helikale Makroliganden mit dynamischer Überstruktur

Im Bereich dynamischer, helikaler Überstrukturen sollen drei Polymerklassen und entsprechende katalytische Systeme diskutiert werden. Hierzu zählen Poly(isocyanate), Benzoesäuretriamide und Poly(acetylene).

Poly(isocyanate)

Die Poly(isocyanate) wurden in der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse durch REGGELIN ET AL. etabliert.^[149] Anhand von *poly-109-co-110* konnte gezeigt werden, dass es prinzipiell möglich ist Poly(isocyanate) in der Katalyse einzusetzen (Schema 2-14). Hierfür wurde ein „sergeant and soldier“-Ansatz (Kapitel 2.2.1) aus dem chiralen Monomer **110** und dem achiralen, phosphanylierten Baustein **109** gewählt.



Schema 2-14: Darstellung eines helikal-chiralen, phosphanylierten Poly(isocyanats) *poly-109-co-110* nach REGGELIN ET AL. Das Copolymer konnte in asymmetrischen Hydrierungen bis zu 14.5% ee erzielen.

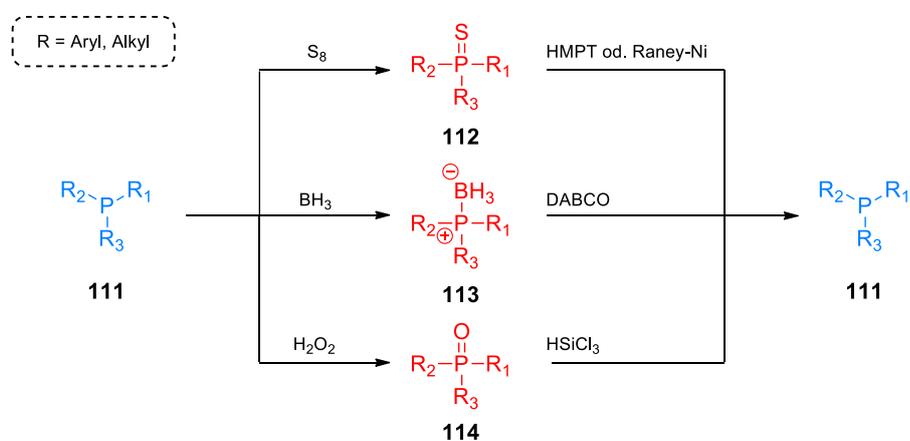
Die Poly(isocyanate) besitzen Eigenschaften, die sie für die katalytische Anwendung besonders interessant machen. Zum einen müssen aufgrund des „sergeant and soldier“-Effekts nur geringe Mengen des chiralen Induktors (welcher nicht einmal enantiomerenrein sein muss) verwendet werden, wodurch

die Anzahl katalytisch-aktiver Zentren maximiert wird. Zum anderen kann durch externe Stimuli die Helixgängigkeit manipuliert werden. Hierdurch können beide Enantiomere durch ein und dasselbe Polymer hergestellt werden.^[73, 149]

Trotz der positiven Eigenschaften der Poly(isocyanate) wurden keine weiteren Untersuchungen durch REGGELIN ET AL. an dieser Polymerklasse durchgeführt. Ein Grund hierfür liegt an der niedrigen Löslichkeit des Polymers (*poly-109-co-110*) in nicht-koordinierenden Solventien, wodurch weitere asymmetrische Synthesen nicht getestet wurden. Des Weiteren konnten nur niedrige Enantioselektivitäten in asymmetrischen Hydrierungen (Schema 2-14) erzielt werden, was auf einen defizitären Chiralitätstransfer der makromolekularen Überstruktur zurückgeführt wird.^[149]

Von besonderem Interesse ist bei den gezeigten phosphanylierten Poly(isocyanaten) vor allem deren synthetische Zugänglichkeit. Hierbei wurden Boran-geschützte Monomere hergestellt, die anionisch zu hochmolekularen Isocyanaten polymerisiert wurden.^[149] Anschließend erfolgt eine polymeranaloge Entschützung mit DABCO (1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan) zu potentiell katalytisch-aktiven Helices.^[150] Die Verwendung von Phosphorschutzgruppen ist in vielerlei Hinsicht von Vorteil. Insbesondere die Unterbindung der Oxidation der meist höchst sauerstoffempfindlichen Phosphane wird hierdurch gewährleistet. Es können weiterhin Modifikationen und auch Reinigungsoperationen der Monomere und Vorstufen durchgeführt werden, ohne dass ein Verlust durch Nebenreaktion mit Sauerstoff auftritt. Zudem lassen sich Schützungs- und Entschützungsschritte sehr gut über ³¹P-NMR-Spektroskopie verfolgen.^[149]

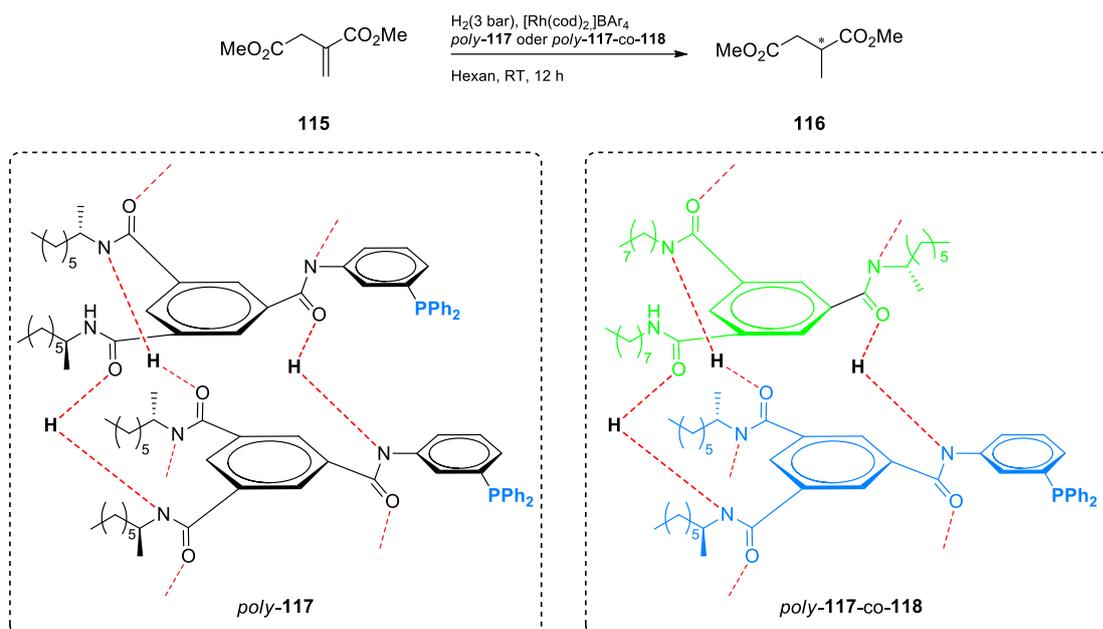
Neben der Boran-Schutzgruppe existieren weitere Möglichkeiten Phosphane vor Oxidation zu schützen. Hierzu zählt unter anderem die Schützung als Phosphansulfid oder als Oxid selbst (Schema 2-15). Die Entschütungsstrategien für Oxide und Sulfide sind jedoch nur unter Einsatz äußerst reduktiver Bedingungen möglich, weshalb die Wahl der Schutzgruppe in erster Linie von weiteren funktionellen Gruppen im betrachteten Molekül abhängig ist. Die mildeste Variante zur Schützung von Phosphanen stellen Boran-Phosphan-Komplexe dar. Die Borane werden durch Aminbasen entfernt, zeichnen sich jedoch durch thermische Labilität aus. Dies schränkt eine weitere Modifikation von Bausteinen deutlich ein.^[150-154]



Schema 2-15: Methoden zur Schützung- und Entschützung trivalenter Phosphane (HMPT: Tris(dimethylamino)phosphin).^[150-154]

Benzoessäuretriamide (BTA)

Eine erfolgreiche Anwendung im Bereich der „*sergeant and soldier*“-Polymere wurde vor kurzem durch RAYNAL ET AL. vorgestellt.^[155] Diese zeigten, dass helikale Benzoessäuretriamide in Hydrierungen Enantiomeren-überschüsse bis zu 86%ee erreichen können (Schema 2-16). Derartige Makromoleküle sind Koordinationspolymere, die lediglich über Wasserstoffbrücken und π - π -Stapelwechselwirkung der Aromaten verknüpft sind.^[156] Durch das Fehlen von kovalenten Bindungen der einzelnen „Monomere“ sind diese Strukturen hochdynamisch und zeigen eine starke Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen.^[157-158] Die vorhandenen Wasserstoffbrückenbindungen sind für die Stabilität der Überstruktur und letztlich auch für den induktiven Effekt in der asymmetrische Synthese von großer Bedeutung. RAYNAL ET AL. zeigten durch Variation des Lösungsmittels und des Gegenions des Rhodiumkomplexes, dass das H-Brückennetzwerk gestört wird und die Enantioselectivität drastisch sinkt. Neben dem gezeigten Copolymer *poly-117-co-118* wurde auch das Donoratom-tragende BTA *poly-117* alleine in der Katalyse eingesetzt. Hierbei konnte immer noch ein Enantiomerenüberschuss von 82% erreicht werden. In allen Fällen konnte festgestellt werden, dass die helikale Überstruktur maßgeblich für die asymmetrische Induktion verantwortlich ist.



Schema 2-16: Asymmetrische Hydrierung von Dimethylitaconat (**115**) unter Verwendung der helikal-chiralen Benzoessäuretriamide *poly-117-co-118* und *poly-117*. Es können Enantiomerenüberschüsse bis zu 86% erreicht werden.^[158]

Über die mögliche Wiederverwertbarkeit der BTAs wurde in der Erstveröffentlichung^[155] keine Aussage getroffen. Für das Polymer *poly(117-co-119)* mit einer Aminosäure-Seitenkette konnte ein zweiter Katalysezyklus bei Konservierung der Stereoselektivität durchgeführt werden (Abbildung 2-9).^[159]

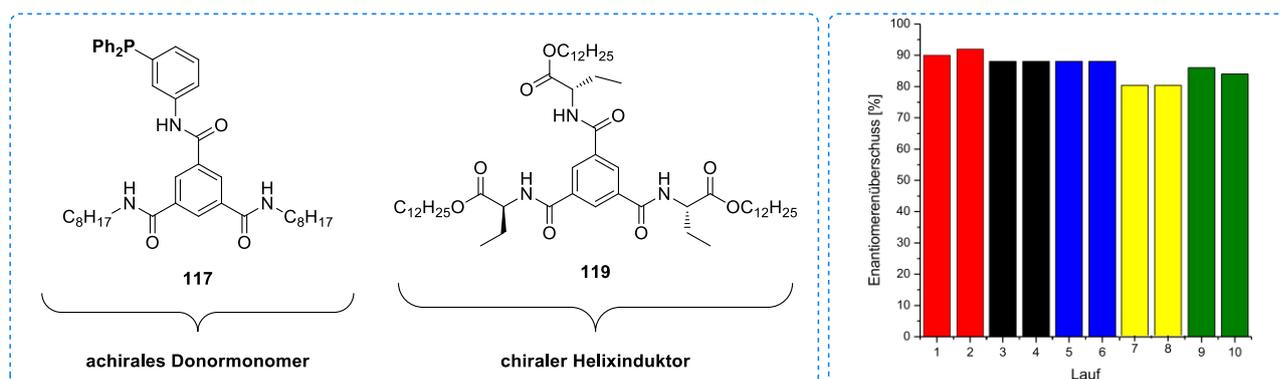


Abbildung 2-9: Darstellung der beiden Monomere des Koordinationspolymers *poly(117-co-119)*. Es konnte gezeigt werden, dass jedes Polymer einen zweiten Zyklus ohne Verlust an Stereoselektivität in der asymmetrischen Hydrierung durchlaufen kann. (Jedes Balkenpaar im Diagramm bezieht sich auf einen neuen Copolymeransatz)

Obwohl die BTA-Katalysatoren nahezu alle Anforderungen eines idealen, hochmolekularen Katalysators erfüllen, so sind die Stabilität und die signifikante Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen eine drastische Einschränkung ihres Anwendungspotentials.

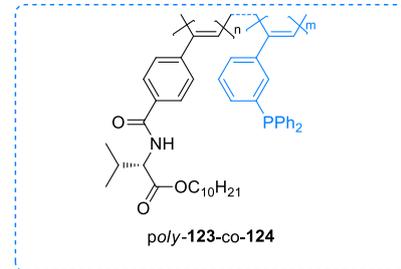
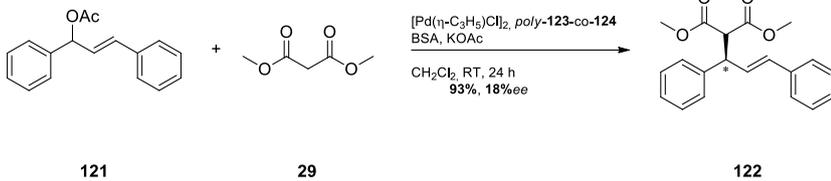
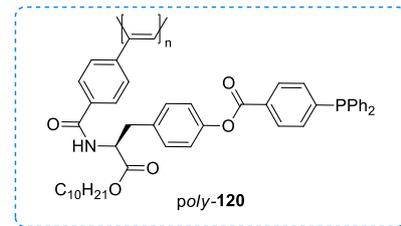
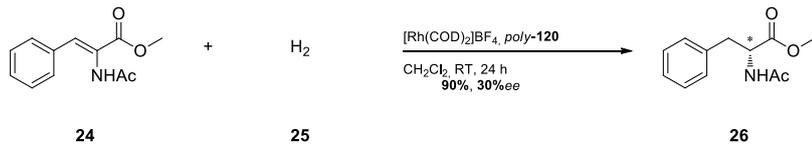
Poly(acetylene)

Die Poly(acetylene) wurden ebenfalls durch REGGELIN ET AL. auf ihre mögliche Verwendung in der asymmetrischen Katalyse untersucht.^[160] Zudem wurden Katalysatoren von MASUDA ET AL.^[161] und WANG ET AL.^[162] vorgestellt. Alle genannten Systeme konnten in den gewählten asymmetrischen Synthesen nur geringe Enantiomerenüberschüsse erzielen. Deshalb soll im Folgenden aufgrund der konzeptionellen Finesse der Fokus ausschließlich auf die Poly(acetylene) nach REGGELIN ET AL. gesetzt werden.

Hierbei wurden Boran-geschützte, phosphanylierte Poly(acetylene) in der asymmetrischen Hydrierung respektive Allylübertragung eingesetzt.

Es wurden zwei Ansätze verfolgt, die ebenfalls Einzug in der vorliegenden Arbeit finden. Zum einen werden Aminosäure-basierte und phosphanylierte Poly(acetylene) („*all-in-one*“-Polymere) erzeugt, die sowohl das Helix-induzierende Element als auch das Donor-Atom in einem Monomerbaustein vereinen. Auf diese Weise wird eine maximale Anzahl an katalytisch-aktiven Gruppen bei Gewährleistung einer einheitlichen, helikalen Überstruktur erreicht. Es konnten Enantiomerenüberschüsse bis zu 30% erzielt werden, die einzig durch das helikale Rückgrat erzeugt werden, was durch Untersuchung der katalytischen Aktivität der Monomerstruktur bestätigt wurde (Schema 2-17).^[160]

Daneben wurde ähnlich dem Poly(isocyanat) (*poly-109-co-110*) ein „*sergeant and soldier*“-Ansatz untersucht. Hierbei wurden achirale phosphanylierte Comonomere mit chiralen „*sergeant*“-Monomeren copolymerisiert. Im besten Fall konnten hier Enantiomerenüberschüsse bis zu 18% erreicht werden.^[160]



Schema 2-17: Helikal-chirale Poly(acetylene) nach REGGELIN ET AL. Die gezeigten Polymere erzielen Enantiomerenüberschüsse bis zu 30%, welche ausschließlich durch die Helikalität des Polymerrückgrats erzeugt werden.^[160]

Bei den gezeigten phosphanylierten Poly(acetylenen) wurde die gleiche Strategie angewandt wie bei der Synthese der Poly(isocyanate). Hierbei wurden Boran-geschützte Monomere erzeugt, die Rh-katalysiert *cis-transoidale* Makromoleküle ergeben.^[163] Anschließend erfolgt eine polymeranaloge Entschützung mit DABCO zu freien Phosphanen, welche als Ligand in der asymmetrischen Katalyse fungieren können.^[150] Durch die Schützung der niedermolekularen Spezies und der Entschützung auf makromolekularer Ebene können einige problematische Aspekte der Darstellung hochmolekularer Katalysatoren elegant umgangen werden (vgl. Poly(isocyanate)).

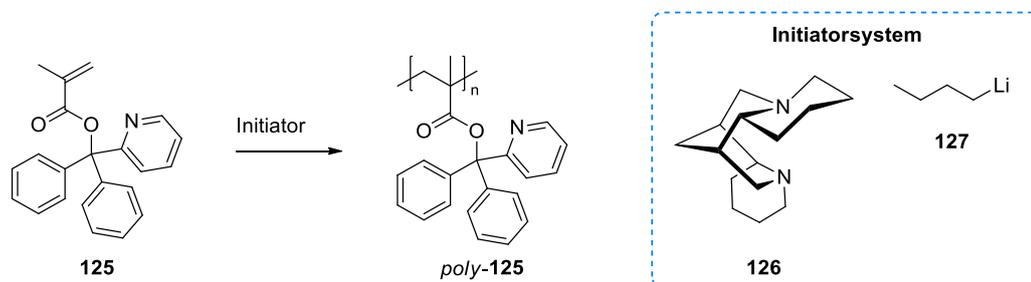
Ein großes Problem, das alle vorgestellten Polymerklassen besitzen, ist die konformationelle Flexibilität des Polymerrückgrats. Dies hat zur Folge, dass häufig eine Reaktion auf externe Stimuli möglich ist, was die Stabilität und damit den induktiven Effekt der Helix in der asymmetrischen Synthese beeinflusst. Aus diesem Grund werden neben den dynamisch-helikalen Polymeren vor allem statisch-helikale Polymerklassen im Kontext der asymmetrischen Katalyse untersucht. Diese erzielen häufig deutlich bessere Ergebnisse in asymmetrischen Katalysen, wie im Folgenden dargelegt werden soll.

2.3.2.2 Helikale Makroliganden mit statischer Überstruktur

Die Idee zur Verwendung von helikalen Polymeren in der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse wurde erstmalig durch REGGELIN ET AL. vorgestellt und an den statisch-helikalen Poly(triarylmethacrylaten) aufgezeigt. Neben dieser Polymerklasse wurden außerdem Poly(chinoxaline) als Katalysatoren eingesetzt. Die Poly(isocyanide) selbst wurden bis dato nicht in der Übergangsmetallkatalyse eingesetzt, jedoch existieren erste Arbeiten, die das Potential dieser Klasse für eine derartige Anwendung aufzeigen. Im Folgenden sollen diese Polymerklassen näher erläutert werden, wobei das Konzept des Chiralitätstransfers in den Fokus der Diskussion gerückt wird.

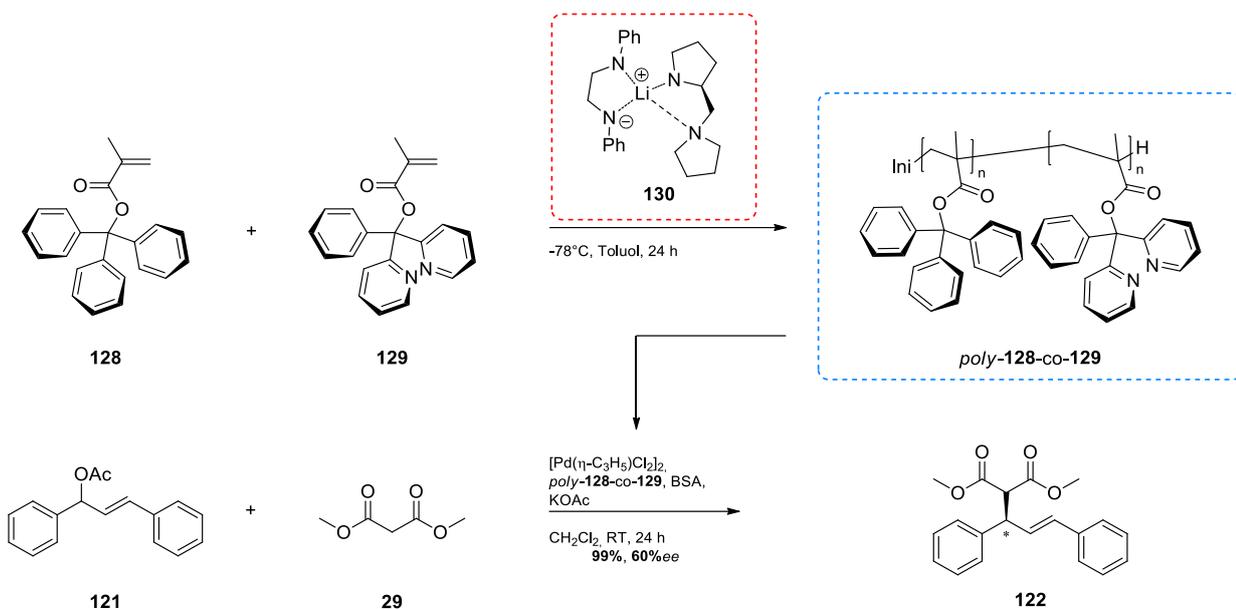
Poly(triarylmethacrylate)

Sterisch-überfrachtete Poly(triarylmethacrylate) wurden erstmalig durch OKAMOTO ET AL. im Jahre 1979 beschrieben.^[70] Diese stellten einhändig-helikale und isotaktische Polymere durch anionische Polymerisation achiraler Monomere her. Hierfür wurde ein chirales Initiatorsystem aus (-)-Sparteinein (**126**) und *n*-Butyllithium verwendet (Schema 2-18). Die auf diese Weise hergestellte polymere Überstruktur ist jedoch sehr labil, da eine irreversible Racemisierung auftreten kann. Die Helixinversionsbarriere von *poly*-**125** liegt beispielsweise bei etwa 96 kJ·mol⁻¹.^[75] Dabei sind die Arylreste von eminenter Wichtigkeit für die Ausbildung einer nicht-planaren Überstruktur, da diese zur Stabilisierung beitragen.^[75]



Schema 2-18: Anionische Polymerisation von helikal-chiralen Poly(triphenylmethacrylaten) durch chirale Initiierung mittels eines *n*-BuLi/(-)-Sparteinein-Systems nach OKAMOTO ET AL.^[70]

REGGELIN ET AL. nutzte dieses Konzept der chiralen, anionischen Polymerisation, um die Liganden *poly*-**125** und *poly*-**128-co-129** herzustellen. Hierfür wurde das chirale Initiatorsystem **130** anstelle des *n*-BuLi/(-)-Sparteinein-Systems (**126**, **127**) verwendet. Die Polymere konnten in der asymmetrischen Pd-katalysierten Allylübertragung einen *ee* von bis zu 60% erzielen.^[149] Hierbei wird das Donoratomtragende Monomer **129** mit dem Triphenylmethacrylat **128** copolymerisiert, um eine höhere konfigurative Stabilität des Liganden zu erhalten (Schema 2-19).



Schema 2-19: Helikal-chirale Poly(triphenylmethylmethacrylate) nach REGGELIN ET AL. Das gezeigte Polymer *poly-128-co-129* erzielt einen Enantiomerenüberschuss von 60% in der allylischen Substitution, wobei ausschließlich das helikale Polymerrückgrat für die Stereoselektivität verantwortlich ist.^[149]

Obwohl die Enantiomerenüberschüsse und die katalytischen Methacrylat-basierten Systeme keinerlei Signifikanz für eine großtechnische Anwendung haben, so konnten zwei außerordentliche Prinzipien der Polymer-basierten Übergangsmetallkatalyse aufgezeigt werden. Zuerst ist zu erwähnen, dass bei diesen Polymeren einzig das helikale Rückgrat für die asymmetrische Induktion verantwortlich ist. Darüber hinaus konnte erfolgreich das Konzept des Chiralitätstransfers genutzt werden, um den induktiven Effekt auch in einer „größeren“ Distanz zum Polymerrückgrat zu gewährleisten.

In diesem Fall wird durch die helikale Überstruktur des Rückgrats eine Hinderung der Drehbarkeit der Triarylreste erzeugt, welche zur Ausbildung chiraler Konformationen führt.^[164-165] Diese Konformation führt letztlich zur chiralen Mikroumgebung am katalytisch-aktiven Zentrum und damit zum erzeugten Enantiomerenüberschuss. Die Anzahl an möglichen diastereomeren Konformationen der Propellerstruktur ist variabel, wodurch Selektivitätseinbußen in Kauf genommen werden müssen.^[165]

Die Poly(triarylmethacrylate) nach REGGELIN ET AL. sind aus konzeptioneller Sicht ein wichtiger Meilenstein, um selektive Polymerkatalysatoren zu erzeugen. Das Konzept des Chiralitätstransfers durch die Verwendung von Propellerstrukturen ist ein exzellenter Ansatz, um den Einfluss der Helix in asymmetrischen Synthesen entlang der Seitenketten weiterzuleiten. Damit ist es möglich, größere Abstände zwischen Donoratom und helikalem Rückgrat zu erzeugen, wobei der induktive Effekt der Helix konserviert wird.

Ein Manko der Poly(triarylmethacrylate) ist dennoch die Neigung zur Racemisierung, weshalb ein Polymerklassenwechsel hinzu stabileren Systemen unabdingbar ist. Hierbei haben sich die Poly(chinoxaline) als die aktuell erfolgreichste Klasse herausgestellt.

Poly(chinoxaline)

Im Rahmen der Poly(chinoxaline) haben sich die von SUGINOME ET AL. vorgestellten Polymere als hervorragende asymmetrische Katalysatoren hervor getan. Dieser nutzt ähnlich den Poly(triarylmethacrylaten) das Konzept des Chiralitätstransfers aus. Hierbei werden konfigurationslabile (*tropos*) Biarylachsen eingesetzt.^[166] Biarylachsen gelten als konfigurationsstabil, falls die Halbwertszeit der Umwandlung zweier Rotamere entlang einer C-C-Einfachbindung etwa 1000 Sekunden bei gegebener Temperatur beträgt.^[167] Aufgrund der Temperaturabhängigkeit der Umwandlung ist es möglich eine Vorzugskonfiguration der Achse durch Erhitzen zu erreichen. Hierfür muss ein induzierendes, stereogenes Element im Molekül vorhanden sein. Das Erhitzen sorgt für konformationelle Flexibilität der Reste entlang der Achse, welche durch Abkühlen fixiert werden.

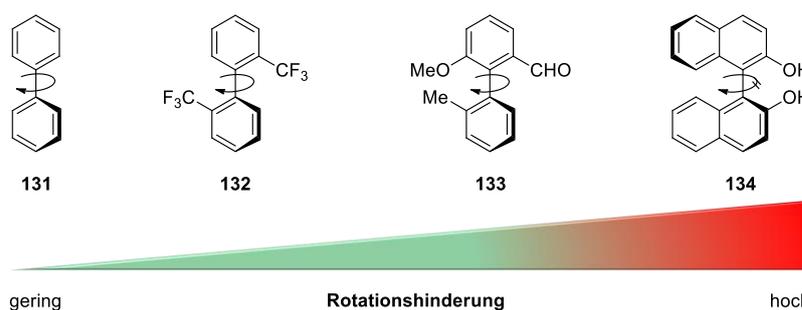
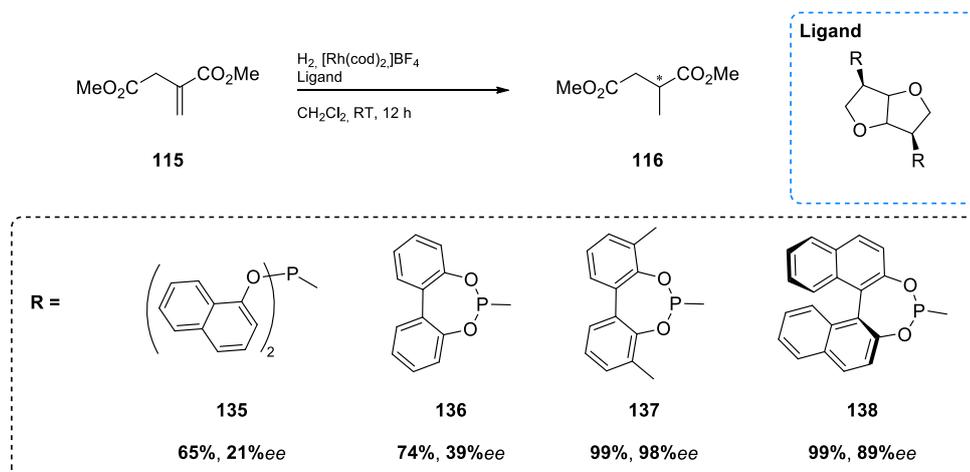


Abbildung 2-10: Abhängigkeit der Rigidität einer Biarylachse von der *ortho*-Substitution der beteiligten Phenylringe.^[168]

Ob ein Biarylsystem Atropisomerie besitzt, lässt sich anhand der Substitution in der *ortho*-Position zur Achse abschätzen. Während vierfach-*ortho*-substituierte Biaryle meist Atropisomerie aufweisen, so wird mit zunehmendem Austausch der sterisch-anspruchsvollen Reste durch Wasserstoffatome konformationelle Flexibilität zugelassen (Abbildung 2-10).^[168]

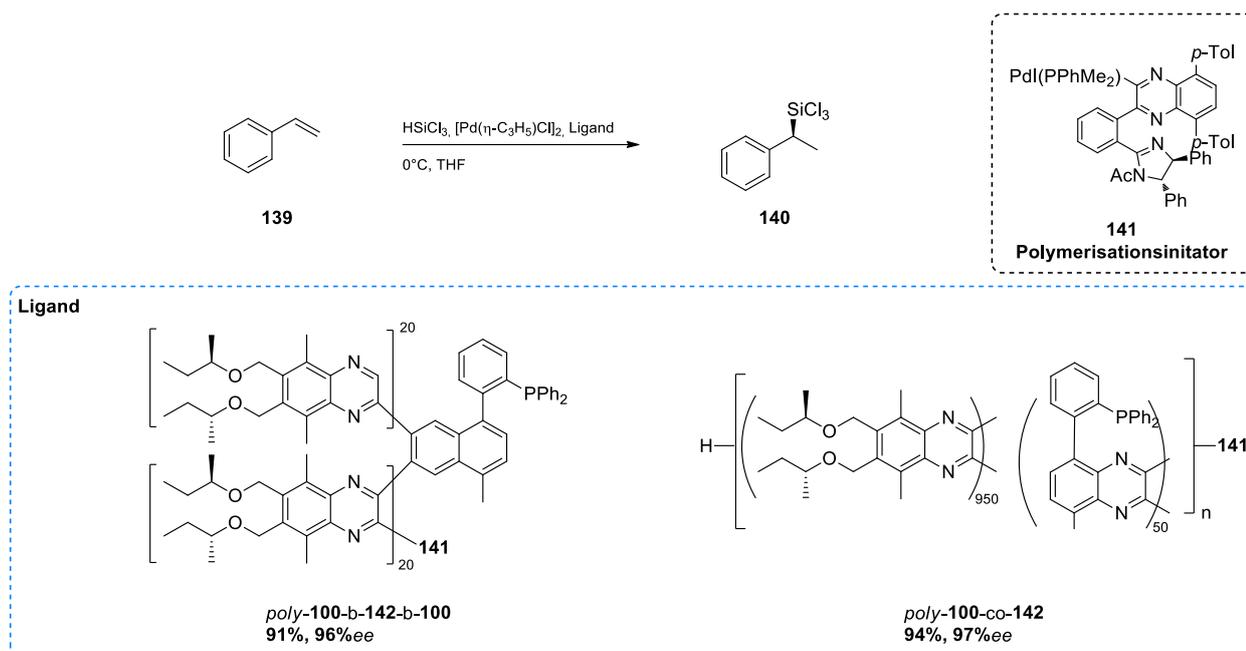
Das Konzept der Achseninduktion wurde erstmalig durch REETZ ET AL. an Diphosphit-Liganden aufgezeigt (Schema 2-20).^[169]



Schema 2-20: Darstellung der Phosphit-Liganden (135-138) nach REETZ ET AL. Durch Achseninduktion werden deutlich höhere Enantiomerenüberschüsse erzielt im Vergleich zu atropisomeren Systemen.^[169]

Dieser verglich atropisomere Liganden **138** mit Liganden (**136**, **137**), die eine *tropos*-Biarylachse besitzen (Schema 2-20). Hierbei zeigte sich, dass die Selektivität des Katalysator **137** mit der 3,3'-Substitution trotz flexibler Achse den atropisomeren Liganden überragt.^[169-171]

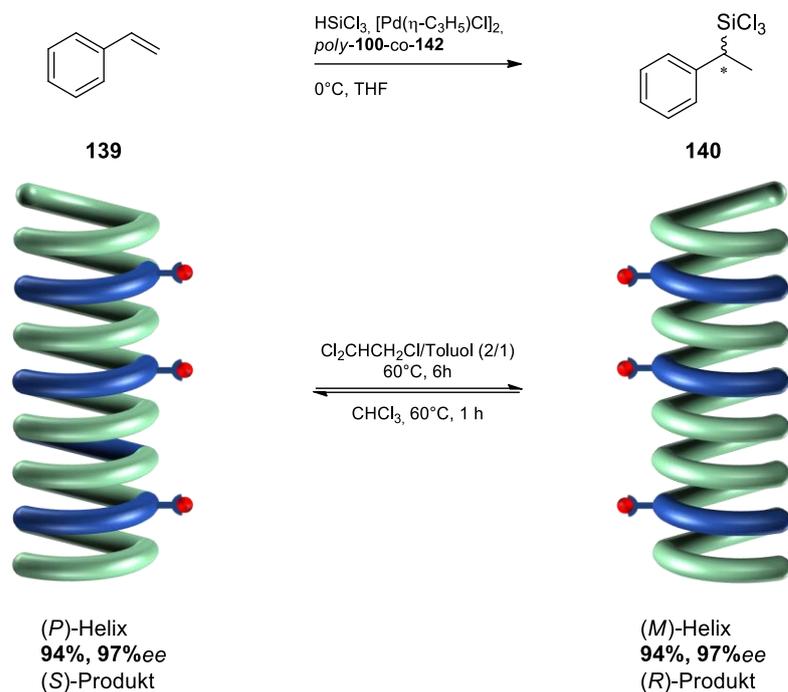
SUGINOME ET AL. machen sich dieses Konzept zu Nutze und stellen hochmolekulare und phosphanylierte Poly(chinoxaline) vor, die eine *tropos*-Biarylachse enthalten (Schema 2-21).^[166] Zunächst wurde dabei das Blockcopolymer *poly-100-b-142-b-100* basierend auf den beiden Monomeren **100** und **142** erzeugt, welches in der Hydrosilylierung von Styrol einen Enantiomerenüberschuss von 96% erreicht hat.



Schema 2-21: Hochmolekulare Poly(chinoxaline) nach SUGINOME ET AL. Derartige Polymere nutzen ein *tropos*-Biarylachsensystem, um ein hohes Maß an Stereokontrolle zu erreichen. Hierbei wird mittels Chiralitätstransfer durch das helikale Rückgrat eine Vorzugskonfiguration im Biphenylliganden erreicht.^[166]

In weiteren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das helikale Rückgrat in Kombination mit der *tropos*-Biarylachse allein für die hohe Stereoselektivität verantwortlich ist. Die Isolierung der Phosphaneinheit **142** von den chiralen Bausteinen **100** (durch Copolymerisation der beiden Bausteine mit einem zusätzlichen achiralen Spacer) führt nicht zum Einbruch des Enantiomerenüberschusses. Jedoch konnte festgestellt werden, dass das Fehlen des chiralen Comonomers **100** die Ausbildung der uniformen Helix (niedrigerer *screw-sense excess*) hemmt und somit der induktive Effekt an Qualität verliert. Im Zuge der Katalysatorentwicklung wurde zusätzlich das statistische 1000mer (*poly-100-co-142*) erzeugt, welches im Hinblick auf Abtrennbarkeit und Isolierung dem 20-mer *poly-100-b-142-b-100* deutlich überlegen ist. Dieses Polymer konnte bis zu neunmal recycelt werden, bis ein signifikantes Metall-*leaching* aufgetreten ist.^[166] Ein weiteres, herausragendes Merkmal dieses Copolymers stellt die Lösungsmittel-abhängige Helixinversion dar. Durch Lösen und Erhitzen in Chloroform respektive

Toluol/Trichlorethan kann jeweils die M- und P-helikale Makrokonformation erzeugt werden. Auf diese Weise wurden beide Enantiomere der Hydrosilylierung von Styrol erhalten.

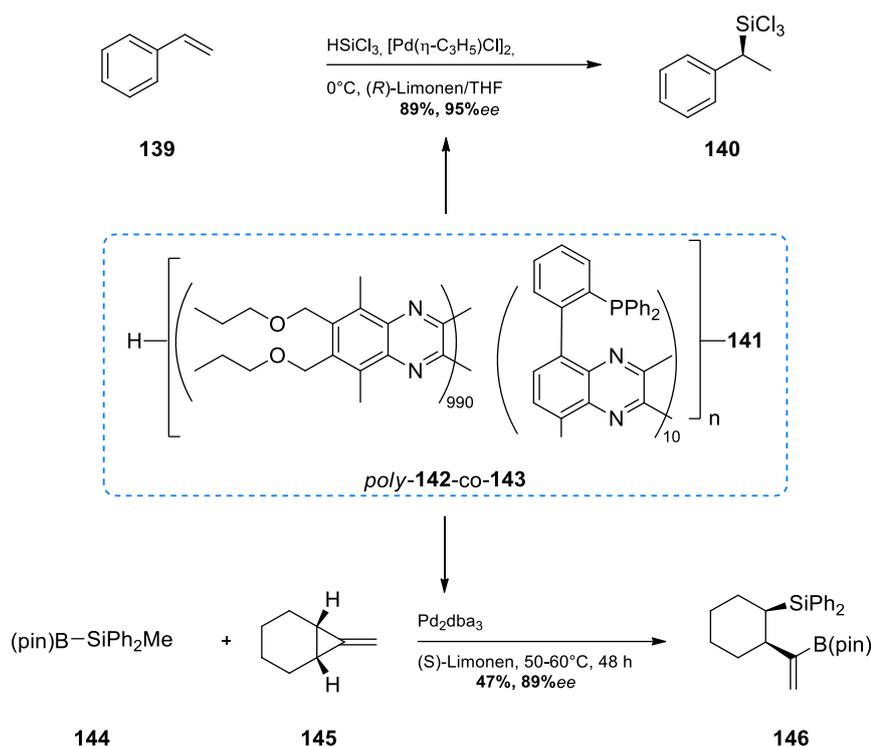


Schema 2-22: Lösungsmittel-induzierte Helixinversion von *poly-100-co-142*. Durch den Wechsel können beide Enantiomere der Hydrosilylierung von Styrol erhalten werden.

Das von SUGINOME ET AL. entwickelte Katalysatorsystem wurde noch in weiteren asymmetrischen Synthesen getestet, u. a. der SUZUKI-MIYAUURA-Kupplung.^[172] Es konnten in jedem Fall exzellente Enantioselektivitäten erzielt werden. Durch Variation der katalytisch-aktiven Zentren konnten weitere asymmetrische Synthesen an den Poly(chinoxalinen) getestet werden. Hierzu zählen unter anderem der Organokatalysator *poly-99-co-100* (Kapitel 2.3.1) und weitere in der Literatur beschriebene Systeme.^[142, 173-174]

Obwohl die Poly(chinoxalin)-basierten Katalysatoren exzellente Eigenschaften aufweisen und für ein breites Spektrum an asymmetrischen Katalysen geeignet sind, so ist der Aufwand bei der Synthese der Monomere und Polymere immens.

Es wird jedoch ein Ansatz von SUGINOME vorgeschlagen, wodurch die Gestaltung des chiralen Monomers und des Katalysators sowie die Herstellung der Helix entfallen könnten.^[175] Hierfür wird das achirale Polymer *poly-142-co-143* erzeugt und die asymmetrische Synthese in Gemischen aus einem chiralen und achiralen, kommerziell erhältlichen Lösungsmittel durchgeführt (Schema 2-23).^[175] Durch Verwendung von (R)- respektive (S)-Limonen können die beiden enantiomeren Helixformen erzeugt werden, welche als chirale Katalysatoren in der asymmetrischen Synthese wirken. Auf diese Weise können erneut nahezu enantiomerenreine Produkte erhalten werden. Faszinierend ist zudem, dass Reaktionen in Orangenöl durchgeführt werden können, ohne Verlust an Stereoselektivität.

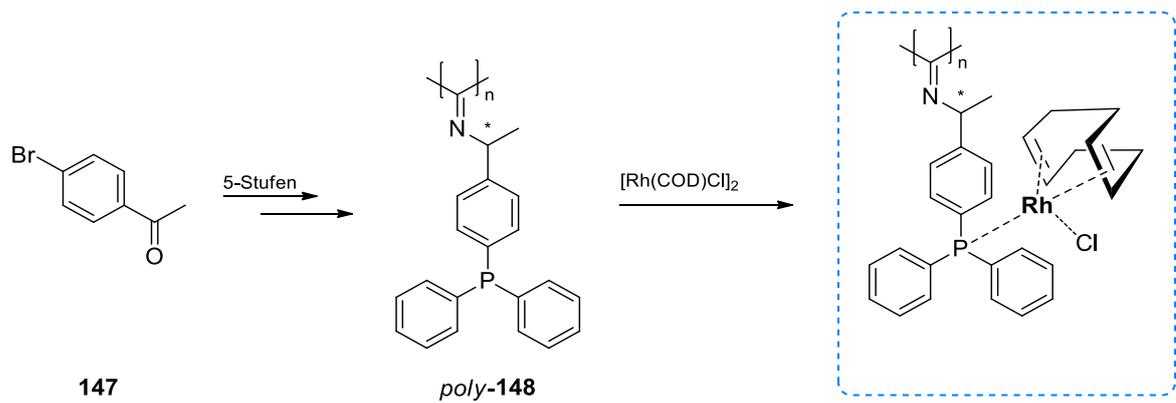


Schema 2-23: Nutzung chiraler Lösungsmittel zur Induktion einer helikalen Überstruktur nach SUGINOME ET AL. Die Induktion der Helix führt zum Chiralitätstransfer auf die *tropos*-Biarylachse, welche für hohe Stereoselektivitäten in der Hydrosilylierung und der Silaborierung verantwortlich ist.^[175]

Poly(chinoxaline) stellen im Moment den „state of the art“ im Bereich hochmolekularer, asymmetrischer Katalysatoren dar. Es ist jedoch erstrebenswert Polymerklassen zu verwenden, deren Zugang deutlich einfacher ist und bei denen Monomersynthesen einen geringeren Aufwand benötigen. Hinsichtlich Stabilität und Möglichkeiten der Helixinduktion stehen die Poly(isocyanide) den Chinoxalinen in nichts nach. Zudem ist die Darstellung der Polymere aufgrund der sehr toleranten Nickel-Katalyse deutlich einfacher (Kapitel 2.2.2). Im Folgenden soll nun der aktuelle Status im Bereich der makromolekularen Poly(isocyanid)-Komplexe erläutert werden.

Poly(isocyanide)

Hochmolekulare Poly(isocyanide) sind bis dato in der Übergangsmetallkatalyse nicht zum Einsatz gekommen. Erste Publikationen von NAAKTGEBOREN ET AL. aus den 70iger Jahren zu phosphanylierten Poly(isocyaniden) lassen den Schluss zu, dass diese prinzipiell für eine derartige Anwendung geeignet sind.^[176] Diese synthetisierten über fünf Stufen das Poly(isocyanid) *poly-148*. Obwohl das synthetisierte Polymer keine helikale Überstruktur aufweist, wurden dennoch Experimente zum Koordinationsverhalten unternommen. Es konnte mittels ³¹P-NMR-Spektroskopie gezeigt werden, dass Rhodiumquellen an das Rückgrat komplexiert werden kann und somit prinzipiell eine Übergangsmetallkatalyse möglich ist (Schema 2-24).^[177]



Schema 2-24: Arbeiten von NAAKTGEBOREN und DRENTH zu phosphanylierten Poly(isocyaniden). Diese untersuchten über ^{31}P -NMR-Spektroskopie das Komplexierungsverhalten des Polymers **poly-148**.

Auf Basis dieser Erkenntnisse sollen in späteren Kapiteln phosphanylierte Poly(isocyanide) vorgestellt werden, die als Liganden in der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse zum Einsatz kommen. Dabei soll in erster Linie die Helix als induktives Element fungieren.

2.4 Anwendung von Schwefel(VI)verbindungen in der Kernresonanz und als Schutzgruppe für Aminosäuren

Neben der Polymer-basierten Übergangsmetallkatalyse werden in dieser Arbeit mögliche Ansatzpunkte für die Etablierung von Schwefel(VI)verbindungen in der signalverstärkten NMR-Spektroskopie und als Schutzgruppenmotiv für Aminosäuren vorgestellt. Beide Projekte wurden im Rahmen von Kooperationen mit der Arbeitsgruppe BUNTKOWSKY und der *Merck KGaA* bearbeitet. Zu diesem Zweck sollen auf der einen Seite in diesem Kapitel theoretische Grundlagen der Hyperpolarisation erläutert werden und darauf aufbauend synthetische Konzepte gezeigt werden, wie die Einbringung von signalverstärkenden Fragmenten erfolgen kann. Auf der anderen Seite sollen ausgewählte Aspekte zu *N*-terminalen Schützungen, zur Festphasenpeptidsynthese und insbesondere Sulfonylimidamiden vorgestellt werden.

2.4.1 Hyperpolarisationsmethoden zur Signalloptimierung in der NMR-Spektroskopie

Die Strukturaufklärung von Biomakromolekülen und deren Interaktionen mit Wirkstoffen genießt seit vielen Jahren hohe Aufmerksamkeit.^[178] Eine nicht-invasive Methode stellt die NMR-Spektroskopie dar, welche jedoch prinzipiell ein Empfindlichkeitsdefizit besitzt.^[179-180] Um ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis zu erreichen, werden unter anderem Hyperpolarisationsmethoden genutzt. Dabei findet ein Transfer der Spinpolarisation einer stark polarisierten Spezies auf einen Kernspin geringer Empfindlichkeit statt.^[181] Alternativ kann der hyperpolarisierende Kern selbst untersucht werden.^[182] Im Zuge dieser Polarisationsmethoden werden Signalverstärkungen bis zu einem Faktor von 10^3 - 10^5 erreicht.^[183-184] Hierfür wurden eine Reihe von alternativen Verfahren entwickelt, u.a. *Spin-Exchange-Optical-Pumping* (SEOP)^[185], *Dynamic-Nuclear-Polarization* (DNP), *Para-Hydrogen Induced Polarisation* (PHIP) oder die verwandte SABRE-Technik (*signal amplification by reversible exchange*) (Abbildung 2-11).^[186]

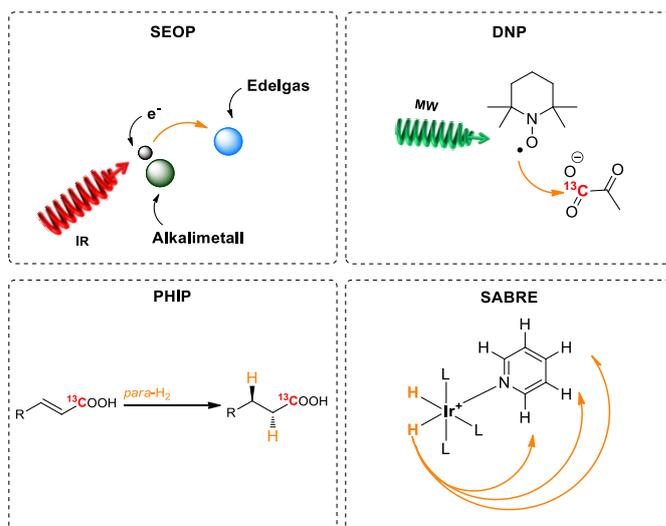


Abbildung 2-11: Hyperpolarisationstechniken der NMR-Spektroskopie.^[186-187] Es besteht die Möglichkeit den Elektronen $Spin$ als Polarisationsquelle zu nutzen (SEOP (oben links), DNP (oben rechts)) oder *para*-H₂ (PHIP (unten links), SABRE (unten rechts)). [IR: Infrarot, MW: Mikrowelle, Orange Pfeile: Polarisationstransfer]

Bei der SEOP-Methode wird ein Gemisch aus einem Alkalimetall, meist Rubidium, einem Edelgas und Stickstoff mit zirkular-polarisiertem Licht bestrahlt. Hierbei werden die Valenzelektronen des Alkalimetalls polarisiert und durch Kollisionsprozesse die Polarisation auf die Edelgasatome transferiert.^[185]

Im Falle der DNP-NMR-Spektroskopie wird die Polarisation von Elektronen (meist bereitgestellt in Form von Radikalen) als Quelle genutzt, während bei PHIP- und SABRE- Prozessen *para*-Wasserstoff als Polarisationsagens verwendet wird.^[183, 187] PHIP und SABRE-Messungen unterscheiden sich lediglich darin, dass bei Ersterem eine Doppel- oder Dreifachbindung vorhanden sein muss, an die das H₂-Molekül addiert wird, wohingegen bei SABRE die Polarisation über einen Übergangsmetall-Komplex (v.a. Iridium-basierte Systeme) auf den Liganden transferiert wird (Abbildung 2-11).^[188]

Für die Untersuchung von biologischen Systemen haben sich vor allem die DNP, PHIP und SABRE-Messungen als geeignete Methoden herausgestellt.^[179, 186, 188]

Alle drei Verfahren haben gemeinsam, dass für die Untersuchung funktionelle Gruppen benötigt werden, um eine signifikante Signalverstärkung zu erreichen (Abbildung 2-11). In den letzten Jahren wurden einige Konzepte entwickelt, wie derartige Spezies (Radikale, Doppelbindungen, Donoratome) in das biologische System eingeführt werden können. Im Folgenden sollen nun Konzepte im Rahmen der jeweiligen Messmethodik vorgestellt werden. Der Fokus liegt vor allem auf der Einführung von ungesättigten, funktionellen Gruppen für PHIP-Messungen und der Integration von Radikalen für die DNP-NMR-Spektroskopie. Für Anwendungen der SABRE-Messungen sei auf die Literatur^[181, 188-191] verwiesen.

Konzepte zur Etablierung von PHIP-Messung an biologischen Systemen

Zur Untersuchung von biologischen Systemen müssen ungesättigte Spezies in das biologische System eingebracht werden. In Abbildung 2-13 sind einige dieser Substrate aufgezeigt, die bereits genutzt werden oder wie, hyperpolarisiertes Propan **154**, Gegenstand aktueller Forschung sind.^[190, 192]

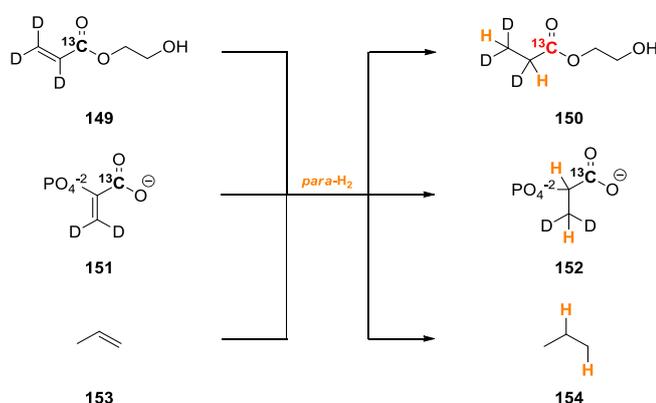
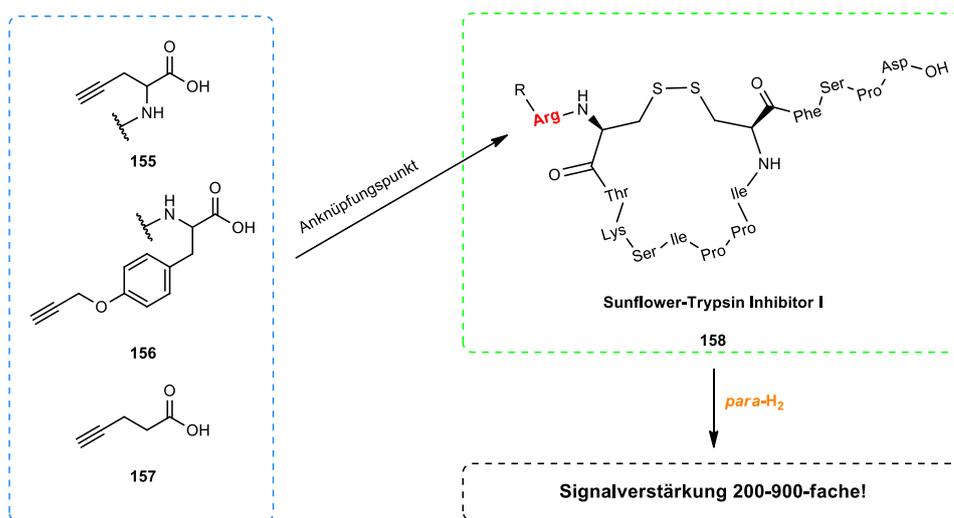


Abbildung 2-12: Darstellung verschiedener Polarisationspezies, die für die Untersuchung an biologischen System bereits etabliert sind oder noch Gegenstand aktueller Forschung sind.^[190]

In erster Linie werden die gezeigten Substrate (Abbildung 2-12) für *Imaging*-Experimente genutzt. Eine Unterscheidung der Reagenzien kann nach der diagnostischen Funktion erfolgen. Hierbei kann unter anderem zwischen inerten (**149**), metabolisierbaren (**151**) und gasförmigen (**153**) Polarisationsagenzien unterschieden werden.^[190]

Einen großen Nachteil bei *in-vivo*-Untersuchung und *Imaging*-Experimenten von Organismen stellt die Diffusion der polarisierten Spezies zum Zielorgan bzw. durch den metabolischen Zyklus dar. Hierdurch und durch die Verdünnung des Reagens im Organismus geht Signalstärke verloren, was diese Anwendung stark limitiert. Zusätzlich büßt diese Art der Analyse durch kurze T_1 -Relaxationszeiten erhebliche Signalintensität ein.^[193-194]

Ein alternativer Ansatz zur Untersuchung von Biomakromolekülen wurde von BUNTKOWSKY ET AL. mit der Funktionalisierung des *Sunflower-Trypsin-Inhibitors* (SFTI-1) mit hyperpolarisierenden Bausteinen vorgestellt.^[179] Durch gezielten Einbau (*Labeling*) von alkinyl-funktionalisierten Säuren und Aminosäuren (**155-157**) konnten PHIP-Messungen an diesem System durchgeführt und enorme Signalverstärkungen erreicht werden (Schema 2-25).



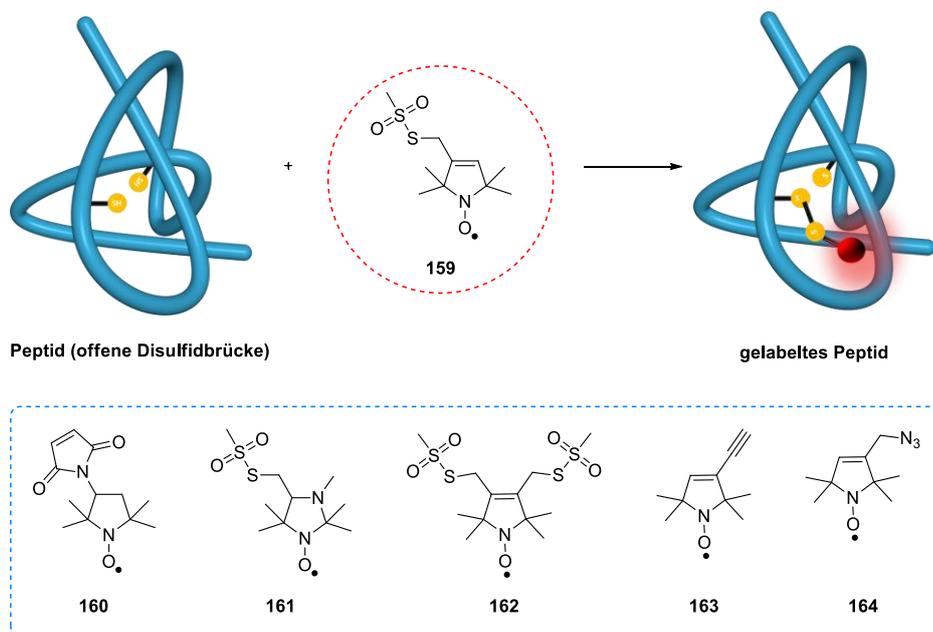
Schema 2-25: Labelansatz zur Implementierung von ungesättigten Fragmenten für die PHIP-NMR-Spektroskopie. Als Testsystem wird das Sunflower-Trypsin-Inhibitor-Enzym (SFTI-1) verwendet.^[179]

Es konnte zudem gezeigt werden, dass zum einen die Polarisation nicht durch biokompatible Reaktionsbedingungen abnimmt und zum anderen die Einbringung des *Labels* keinerlei Einfluss auf die Aktivität des Inhibitors hat.^[179] Die Verwendung von ungesättigten Markern ist folglich eine weitere Möglichkeit biologische Systeme im Detail zu untersuchen.

Konzepte zur Messung von DNP-NMR-Spektren an biologischen Systemen

Die *Labeling*-Strategie von Peptiden, welche im Rahmen der PHIP-Messungen verfolgt wurde, wird ebenfalls für die DNP-NMR-Spektroskopie respektive ESR angewandt. Die ersten, revolutionierenden Arbeiten zum „*Side-directed-Spin-Labeling*“ wurden von HUBBELL ET AL. vorgestellt.^[195-196] Diese Technik,

zunächst ausschließlich für ESR Messungen genutzt, erlaubt die Aufklärung von Proteinstrukturen und deren Dynamiken, sowie die Interaktionen mit anderen Bausteinen in biologischen Systemen.^[197] HUBBEL ET AL. entwickelten das Methanthiosulfonat **159**, welches an Cysteine über eine Disulfidbrücke an das Peptid angelagert werden kann (Schema 2-26).^[198] Durch die Anbindung von Radikalen können inter- und intramolekulare Distanzen sowie Diffusions-, Polaritäts- und Konformationsinformationen über das Radikal und die umliegende Struktur gesammelt werden.^[198] Alternativ zum gezeigten Methanthiosulfonat wurden weitere *Label* entwickelt, die sich hinsichtlich Stabilität und Funktionalität unterscheiden (Schema 2-26).^[198-202]



Schema 2-26: Labelstrategie nach HUBBEL ET AL. Das Methanthiosulfonat **159** wird mit den Thiolen einer reduzierten Disulfidbrücke in einem Peptid umgesetzt. Hierdurch wird das Radikal an eines oder beide Thiole gebunden.^[198] Zusätzlich sind weitere Marker (**160-164**) gezeigt, die im Laufe der Zeit entwickelt wurden und unterschiedliche Anbindungskonzepte ermöglichen.

Die Strategie zur Anbindung von Radikalen über Disulfidbrücken ist nur eine Möglichkeit paramagnetische Spezies in Biomakromolekülen zu implementieren. Daneben können auch über „Click-Chemie“ oder mit Hilfe modifizierter Nukleotide biologische Strukturen in der Elektronenspinresonanz genutzt werden.^[201, 203]

Das *Labeling* bzw. das gezielte Einbringen von paramagnetischen Spezies wird in der DNP-NMR-Spektroskopie bis dato kaum angewandt. In erster Linie wird ein niedermolekulares Radikal der zu untersuchenden Probe zugesetzt und durch Mikrowellen der Elektronenspin angeregt, welcher über Polarisationstransferprozesse zur Signalverstärkung von Kernen führt.^[204] Neben den bereits gezeigten stabilen Nitroxylradikalen können auch Tritylradikale **166** und BDPA (**167**, 1,3-bis(diphenyl)-2-phenylallyl) zum Einsatz kommen (Abbildung 2-13).^[183]

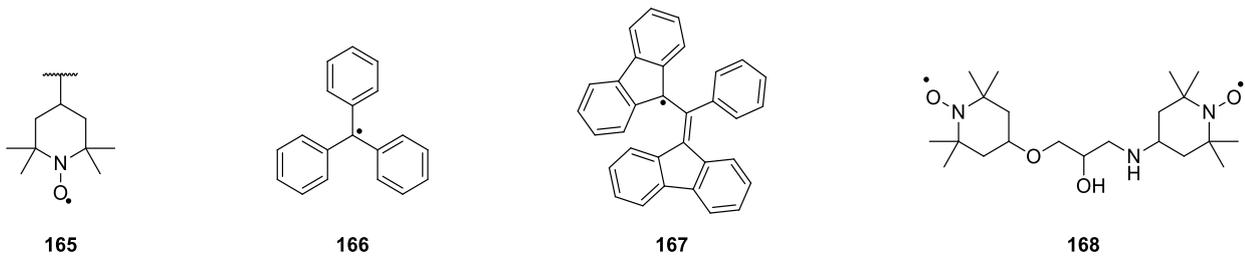
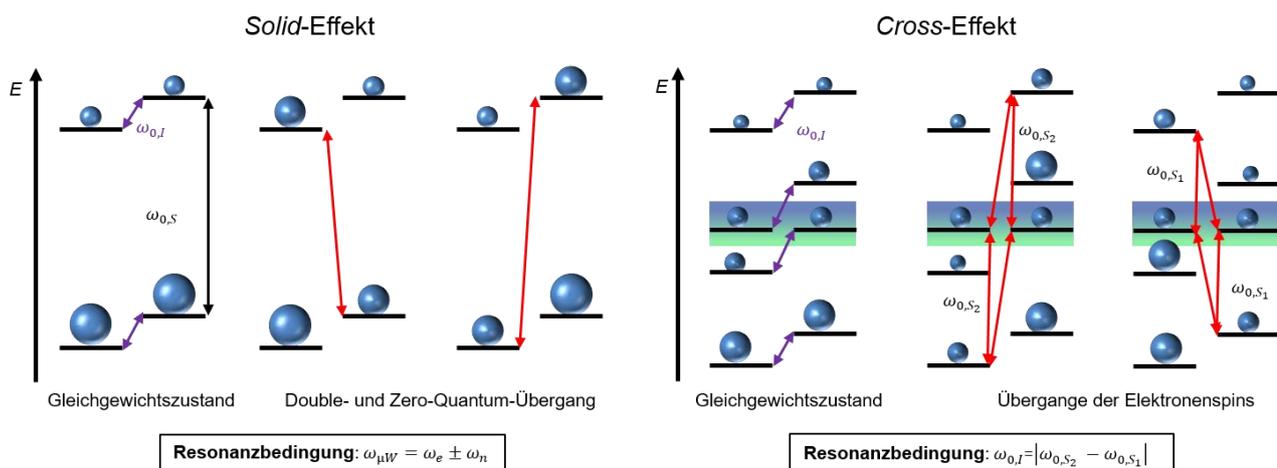


Abbildung 2-13: Darstellung von Radikalen, die in der DNP-NMR-Spektroskopie, als Polarisationsagens zum Einsatz kommen.

Die gezeigten Polarisationsreagenzien können über verschiedene Mechanismen mit den zu verstärkenden Kernen wechselwirken. Neben dem OVERHAUSER-Effekt und dem *Thermal-Mixing* können auch der *Solid*-(SE) oder der *Cross*-Effekt (CE) für den Polarisationstransfer betrachtet werden.^[205] Insbesondere die letzten beiden Prozesse spielen eine ausgezeichnete Rolle bei der Hyperpolarisation mittels DNP. Schematisch kann der *Solid*-Effekt über ein Zwei-Spin-Modell (Elektronen- und Kernspin) erklärt werden, während für den *Cross*-Effekt eine Kombination aus zwei Elektronenspins und einem Kernspin zur detaillierten Beschreibung nötig ist (Schema 2-27).^[183]



Schema 2-27: Darstellung der Energiediagramme, welche die Signalverstärkungseffekte (*Cross*- und *Solid*-Effekt) der DNP qualitativ beschreiben. Der *Solid*-Effekt kann über ein zwei Spinsystem (Kern- und Elektronenspin) und der *Cross*-Effekt über ein drei Spinsystem (Kern-, Elektronen- und Elektronenspin) beschrieben werden.^[183] [ω_n]: Larmorfrequenz des Kernspins, ω_s : Larmorfrequenz der Elektronenspins]

Im Rahmen des *Solid*-Effekts werden dipolar-gekoppelte *Spins* durch Mikrowelleneinstrahlung zu eigentlich verbotenen Übergängen (*zero quantum* / *double quantum*-Übergang) angeregt. Dabei muss die Frequenz der Mikrowelleneinstrahlung gleich der Differenz oder der Summe der beiden *Spins* sein (Schema 2-27).^[183] Der *Solid*-Effekt wird hauptsächlich bei niedrigen magnetischen Feldstärken bis etwa 3 T beobachtet, sobald die Feldstärke steigt dominiert der *Cross*-Effekt, welcher im Gegensatz zum SE auf erlaubten Übergängen basiert.^[206] Der Polarisationstransfer wird dabei maximal, wenn die

Larmorfrequenz des Kerns gleich der Differenz der Larmorfrequenz der Elektronenspins ist (Schema 2-27). Auf diese Weise werden die zentralen Energieniveaus entartet und eine Signalverstärkung ermöglicht, welche weit über diejenige hinausgeht, welche mit dem SE-Mechanismus erreicht werden kann. Für eine optimale Ausnutzung des *Cross*-Effekts müssen die Elektronenspins räumliche Nähe zueinander aufweisen und konformationell eingeschränkt sein.^[207] Ein möglicher Ansatzpunkt ist die Verwendung von rigiden Bisradikalen (Abbildung 2-14).

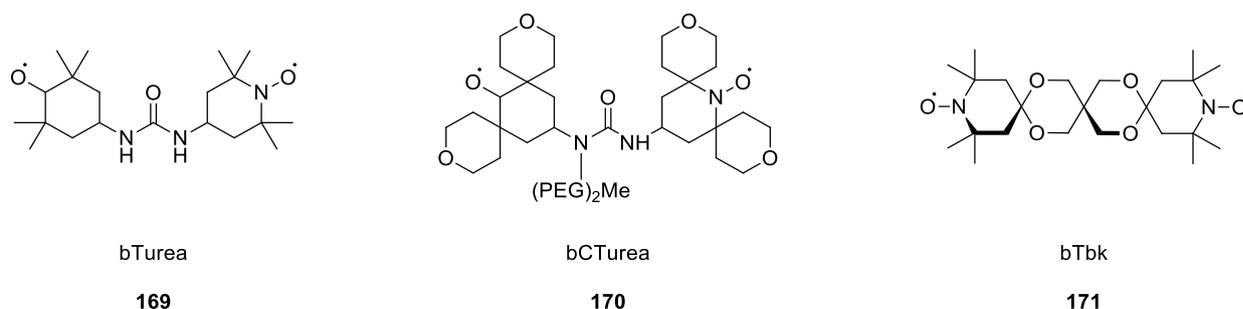
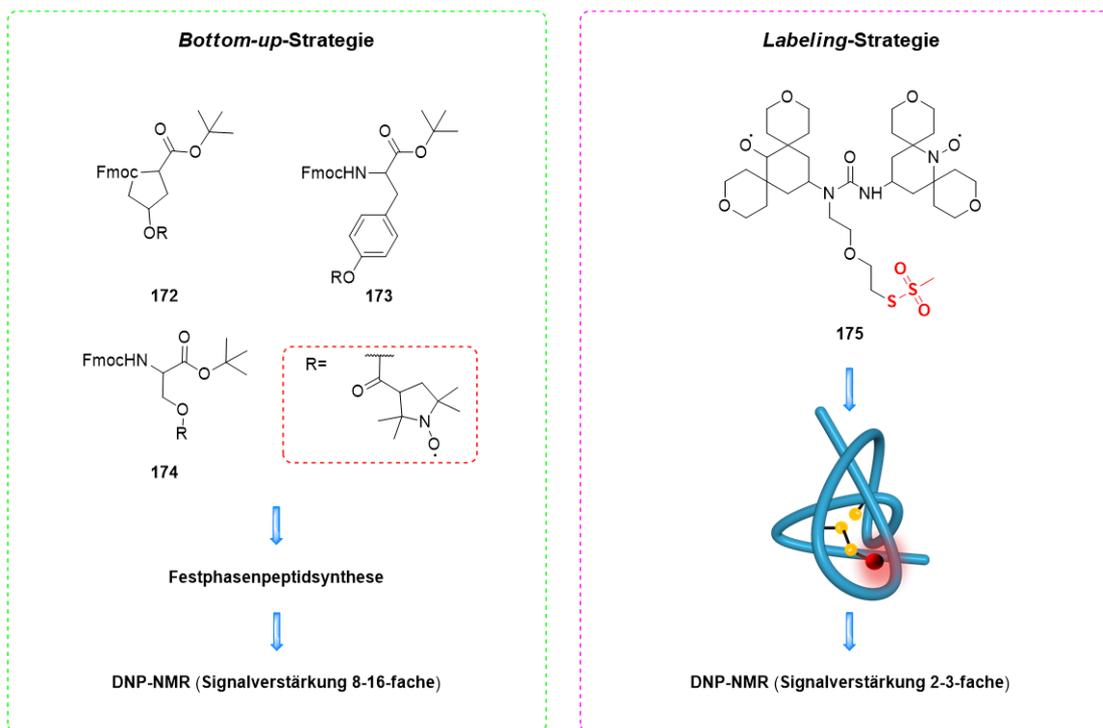


Abbildung 2-14: Darstellung von rigiden Bisradikalen, die in der DNP-NMR-Spektroskopie hervorragende Verstärkungsfaktoren liefern.^[207]

Die gezeigten Biradikale erreichen hervorragende Signalverstärkungen (Abbildung 2-14). Jedoch weist das Konzept des Mischens von Radikalen und Analyten einige Schwächen auf. Zum einen kann es zu paramagnetischen Relaxationsverstärkungen kommen, was zu Signalverbreiterungen führt und somit die Signalqualität verschlechtert. Zusätzlich können Inhomogenitäten in der Probe auftreten, wodurch ineffiziente Verstärkungen erzielt werden. Nicht zuletzt muss aufgrund der zufälligen Anordnung der Radikale in der Probe meist eine hohe Konzentration an Polarisationsagens verwendet werden.^[208]

Aus diesem Grund werden ähnlich dem EPR-Labeling Strategien entwickelt, wie Radikale gezielt in Moleküle, speziell in Biomakromoleküle eingeführt werden können. Zwei Konzepte stechen dabei besonders hervor. Zunächst ist hier der *bottom-up*-Ansatz von BUNTKOWSKY ET AL. aufzugreifen, welcher schon im Zuge der PHIP-Messungen (s.o.) in ähnlicher Weise verfolgt wurde. Hierbei wird eine Aminosäure mit einem Radikal versehen, welches über Festphasenpeptidsynthese in das Modellsystem eingebaut wird (Schema 2-28, links).^[209] Auf der anderen Seite kann eine Postfunktionalisierung an Cysteine erfolgen, wie sie bereits durch HUBBEL ET AL. für die EPR-Spektroskopie etabliert wurde (Schema 2-28, rechts).^[210]

BALDUS ET AL. knüpften das Biradikal (175) an einen Ionenkanal und konnten auf diese Weise Verstärkungen in der Größenordnung wie bei der *Bottom-Up*-Synthese (Schema 2-28, links) erreichen.^[210] Obwohl beide Konzepte erfolgreich getestet wurden, so sind dennoch einige negative Aspekte festzustellen.



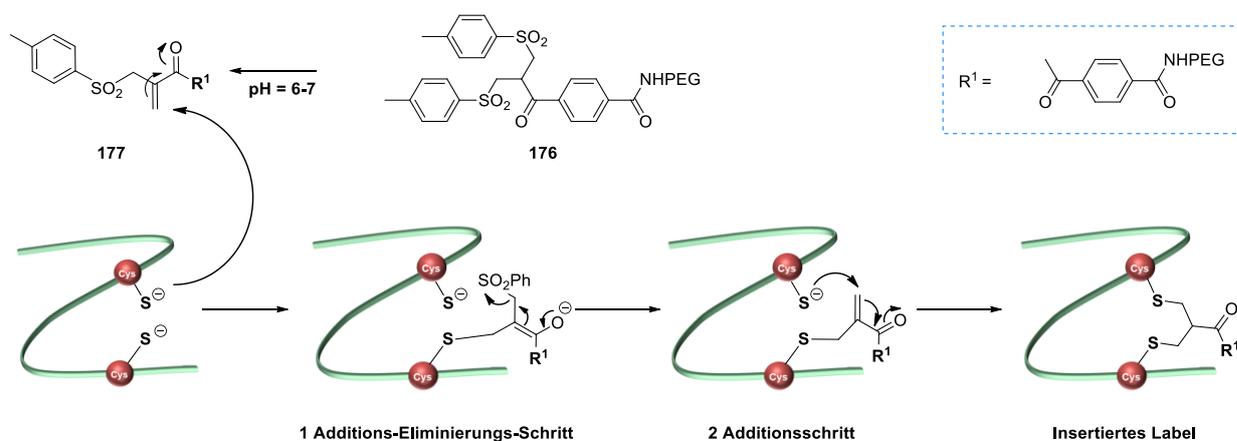
Schema 2-28: Darstellung zweier Konzepte zur Implementierung von Radikalen in Peptidbausteine. Links ist das *bottom-up*-Konzept nach BUNTKOWSKY ET AL. gezeigt, welches als zentrales Element eine Festphasenpeptidsynthese hat. Rechts ist das *Labeling*-Konzept nach BALDUS ET AL. gezeigt, welches gespaltene Disulfidbrücken als Ankerpunkte für Radikale nutzt.^[209-210]

Zum einen ist der schrittweise Aufbau von Biomolekülen im Hinblick auf die Größe der Bausteine limitiert, wodurch lediglich Modelle von biologisch-relevanten Systemen untersucht werden können, jedoch nicht native Strukturen. Zum anderen müssen Aminosäurebausteine durch Radikale ersetzt werden, wodurch sich die makromolekulare Überstruktur durch die veränderte Sequenz ändert und somit nicht das originäre Abbild des nativen Biomoleküls ergibt. Das Problem der veränderten Überstruktur ergibt sich ebenfalls für die Postfunktionalisierung mit dem *Spin-Label* (175). Durch das Brechen von Disulfidbrücken, welche als Anknüpfungspunkte für *Spin-Label* dienen, erfolgt eine Änderung der Tertiärstruktur.^[211]

Um eine Veränderung der Makrokonformation durch die Anbindung von funktionalen Bausteinen an Disulfidbrücken zu verhindern, hat SHAUNAK ET AL. eine Interkalatorstrategie basierend auf Bissulfonen vorgestellt.^[212] Diese synthetisierten ein PEG (Poly(ethylenglykol))-funktionalisiertes Bissulfon 176 und zeigten, dass eine Anbindung an Proteine möglich ist.

Um eine Interkalation zu erreichen, müssen die Disulfidbrücken an Peptiden zunächst geöffnet werden, wodurch zwei Thiole entstehen (Schema 2-29). Gleichzeitig wird die reaktive allylierte Spezies 177 durch Eliminierung einer Sulfonsäure-Einheit aus dem Bissulfon 176 gebildet. Dies geschieht bereits unter sehr milden Bedingungen (pH = 6-7, T = 298 K). Aus mechanistischer Sicht läuft zunächst eine MICHAEL-Addition ab, bei der das Allylsystem des Interkalators 177 mit einem der beiden Thiole reagiert. Durch die Eliminierung der zweiten Sulfonsäure-Einheiten wird erneut ein ungesättigtes Fragment

gebildet, welches in der Lage ist mit dem zweiten Thiol eine erneute Additionsreaktion zu durchlaufen (Schema 2-29).



Schema 2-29: Mechanismus der Bissulfon-Insertion in Disulfidbrücken unter Konservierung der Tertiärstruktur des Peptids.^[213]

Auf diese Weise wird letztlich die Disulfidbrücke wieder geschlossen, wobei eine um drei Kohlenstoffatome erweiterte Verbrückung entsteht. Neben der Funktionalisierung von Proteinen mit PEG-Einheiten, um eine Veränderung der Löslichkeit zu erreichen, können eine Reihe von weiteren interessanten Fragmenten in Peptide interkaliert werden. Maßgeblich an der Entwicklung von funktionalisierten Bissulfonen beteiligt, war vor allem die Gruppe um WEIL ET AL., welche eine Bibliothek an Interkalatoren erstellten.^[214] So wurde beispielsweise ein Protein-Tag **178**, ein Fluoreszenz-Marker **179** oder eine Boronsäure **180** angebunden und in das Modellpeptid Somatostatin eingebaut (Abbildung 2-15).^[214]

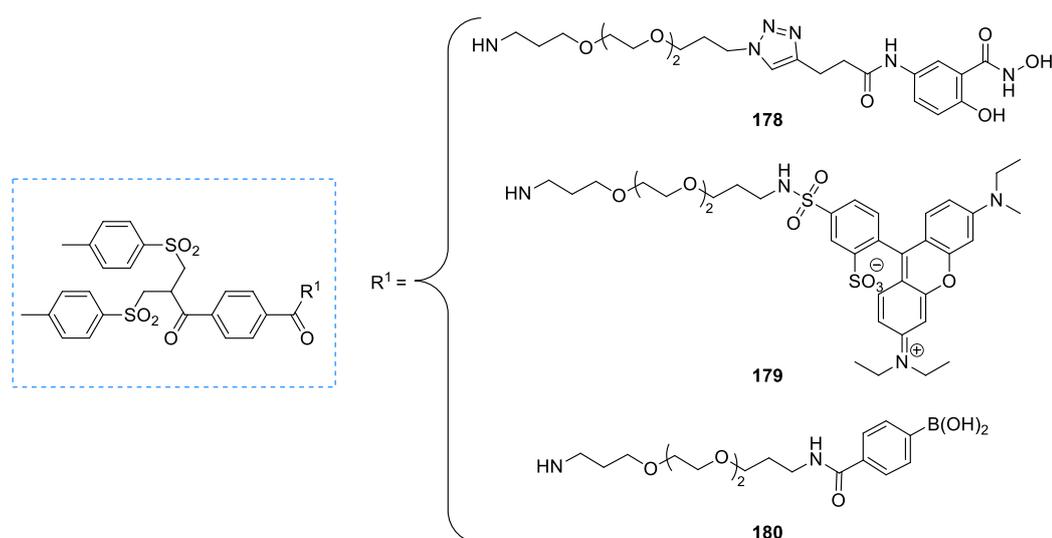


Abbildung 2-15: Exemplarische Darstellung von funktionalisierten Interkalatoren, welche von WEIL ET AL. entwickelt wurden. Neben einem Protein-Tag (**178**) wurde auch ein Fluoreszenz-Marker-haltiges (**179**) und ein Boronsäure-tragendes Bissulfon (**180**) entwickelt.

Anhand dieser Arbeiten ist zu erkennen, welches Potential das Bissulfonfragment hinsichtlich Funktionalisierung und Interkalation in Proteine birgt. Aufgrund dessen soll dieses Konzept für die Entwicklung von *Labeln* für die Hyperpolarisations-NMR-Spektroskopie instrumentalisiert werden. Da im Zuge der Dissertation zusätzlich zu diesem Projekt weiterhin Schwefel(VI)verbindungen im Hinblick auf die Entwicklung neuartiger Schutzgruppen genutzt werden, sollen im Folgenden grundlegende Aspekte zu dieser Thematik vorgestellt werden und im Rahmen des Kapitels 3 die synthetischen Ansatzpunkte weiter spezifiziert werden.

2.4.2 Funktionalisierte Sulfonimidamide (SIA) als Basis für die Etablierung neuer Schutzgruppen

Sulfonimidamide (SIA) sind erstmals von LEVCHENKO ET AL.^[215] im Jahr 1960 beschrieben worden. Dabei wurden Sulfonimidoylchloride zu entsprechenden Sulfonimidamiden umgesetzt. Da die synthetisierten Schwefelverbindungen chiral waren, wurden Methoden zu ihrer enantiomerenreinen Darstellung und mechanistische Studien durchgeführt.^[216-218]

Eine Eigenschaft der Sulfonimidamide, die im Zuge dieser Untersuchungen gemacht wurde, ist das ein Tautomerengleichgewicht existiert (Abbildung 2-16). Sofern der Rest R³ (Abbildung 2-16, links) ein primäres oder sekundäres Amin ist, kann es zu einer Protonenverschiebung zwischen der Imino- und der Amidgruppe kommen (Abbildung 2-16, links). Sofern das Sulfonimidamid chiral ist (R¹ ≠ R² ≠ R³), kann durch dieses Tautomerengleichgewicht eine Racemisierung erfolgen.^[219]

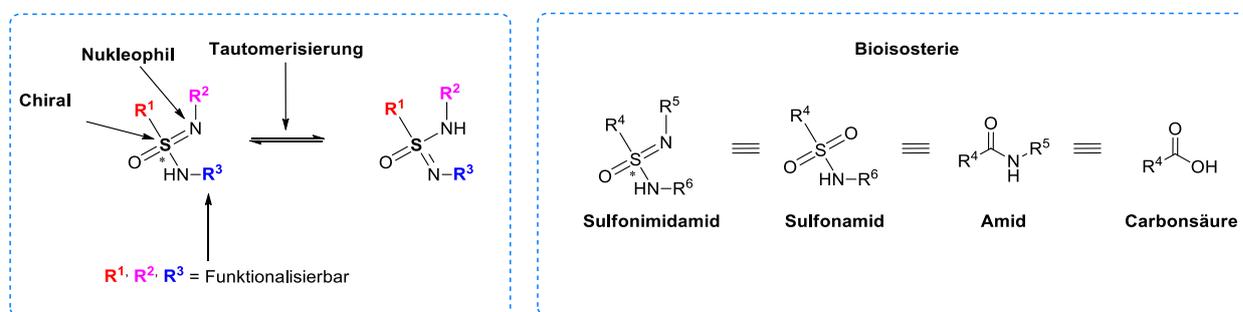


Abbildung 2-16: Darstellung der Eigenschaften der Sulfonimidamide (links) und der funktionellen Gruppen, die bioisoster zu den Sulfonimidamiden (rechts) sein können.^[219-222]

Obwohl die Sulfonimidamide neben dem chiralen Zentrum noch einen weiteren möglichen Anknüpfungspunkt für Funktionalisierungen im Vergleich zu Sulfonamiden besitzen, so beginnt die intensive Erforschung dieser Substratklasse erst Ende des 20. Jahrhunderts. Dabei findet diese primär Anwendungen in der Wirkstoffsynthese und der Katalyse.^[220, 223-224] Vom Standpunkt der Medizinalchemie ist vor allem die Bioisosterie der Sulfonimidamide von herausragender Bedeutung (Abbildung 2-16). Diese können als die Aza-Analoga von Sulfonamiden verstanden werden.^[225] Diese Substratklasse wurde bereits erfolgreich als Amidmimetikum in Antibiotika, Diuretika oder antiviral-wirkenden Substraten verwendet.^[220] Durch das stereogene Zentrum und die zusätzliche Funktionalisierbarkeit gewinnt die Substanzklasse der Sulfonimidamide weiter an Bedeutung. Beispiele für Sulfonimidamide, die bereits hinsichtlich ihrer pharmakologischen Relevanz untersucht wurden, sind beispielsweise das Tasisulam-Analogon **181**^[226], der γ -Secretase-Inhibitor **182**^[220] oder der DPP-4-Hemmer **183**^[227] (Abbildung 2-17).

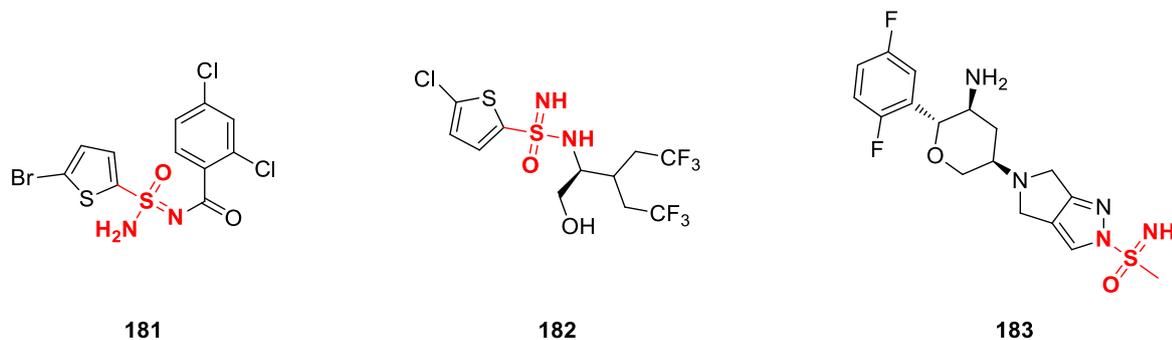
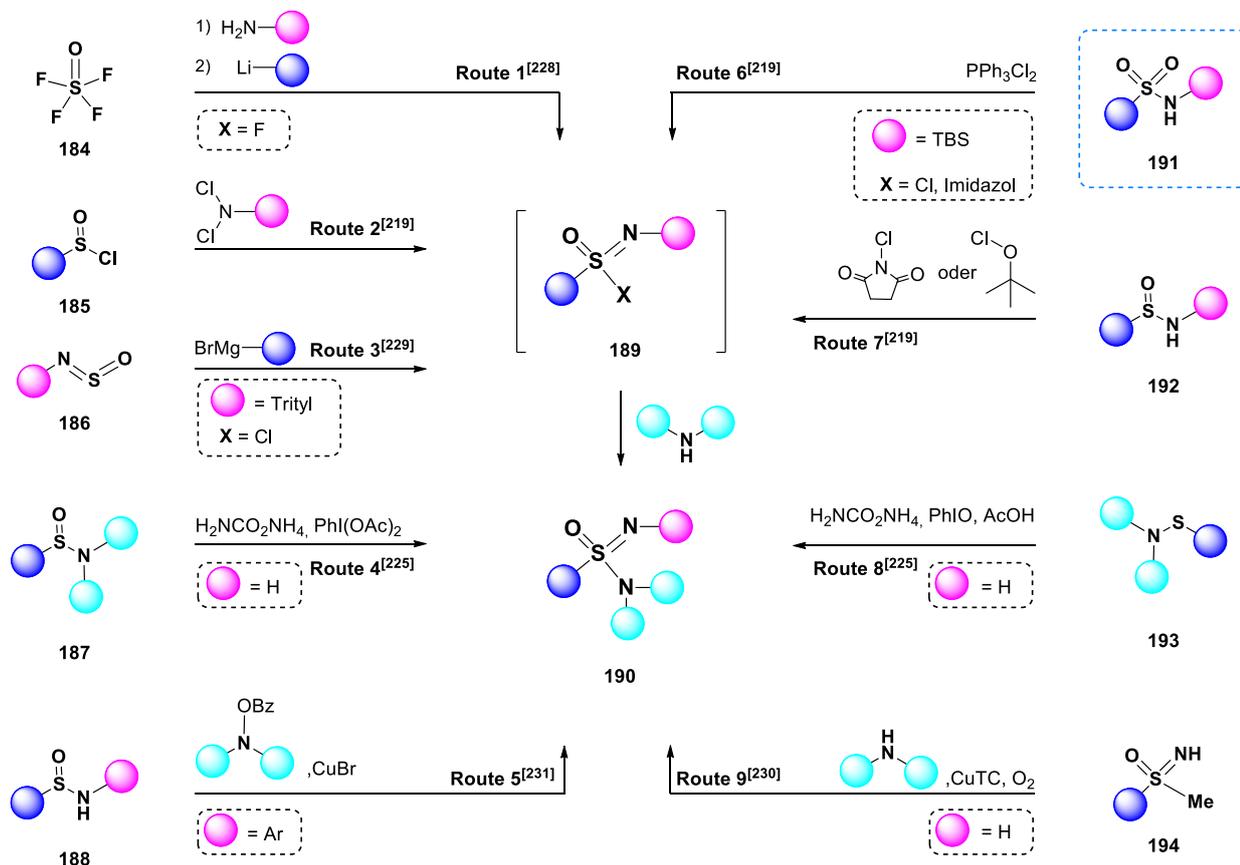


Abbildung 2-17: Sulfonimidamid-haltige Präparate, die eine pharmakologisch-interessante Wirkung besitzen. **181** zeigt Wirksamkeit gegen Melanome^[226], **182**^[220] könnte in der Alzheimerforschung von Relevanz sein, während **183** zur Behandlung von Diabetes Typ II^[227] genutzt werden kann.

Obwohl die Sulfonimidamide in den letzten Jahren zunehmende Aufmerksamkeit in der aktuellen Forschung erhalten, existieren bis dato nur relativ wenige Zugangswege für diese Stoffklasse (Schema 2-30).^[219, 225]



Schema 2-30: Mögliche Syntheserouten zu Sulfonimidamiden. Die klassischen Zugangswege der oxidativen Iminierung (Route 2), der oxidativen Chlorierung (Route 7) und der Desoxychlorierung (Route 6) wurden zunehmend über die Jahre erweitert um Strategien, die nicht über das Sulfonimidoylchlorid **189** führen. Von besonderem Interesse für diese vorliegende Arbeit ist die Desoxychlorierung von Sulfonamiden (Route 6). [Falls die Reste (Kugeln) nicht weiter spezifiziert wurden (Reaktionspfeil), handelt es sich um Aryl-/Alkylreste] ^[219, 225]

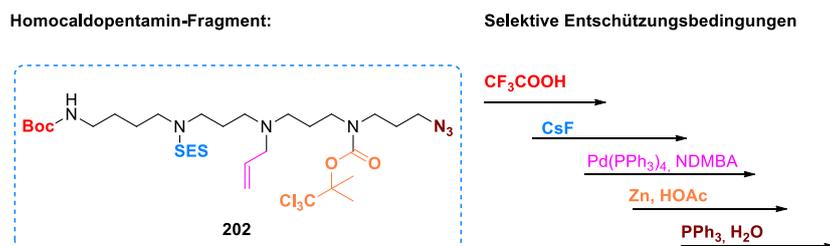
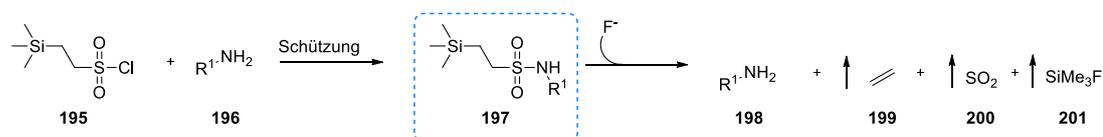
Prinzipiell lassen sich Sulfonylimidamide über zwei alternative Ansätze erzeugen, wobei Ersterer über die Zwischenstufe der Sulfonylimidoylhalogenide (Route 1-3/6-7, Schema 2-30) führt und Zweiterer als Ausgangssubstanzen Sulfinamide (**187**, Route 4, Schema 2-30) oder Sulfenamide (**193**, Route 8, Schema 2-30) nutzt.

Die Sulfonylimidoylhalogenide können mittlerweile aus einer großen Anzahl von Vorstufen gebildet werden. Klassisch werden diese entweder durch oxidative Iminierung (Route 2, Schema 2-30), oxidative Halogenierung (Route 7, Schema 2-30) oder durch Desoxygenierung mit gleichzeitiger Halogenierung (Route 6, Schema 2-30) hergestellt. Zusätzlich konnte SHARPLESS ET AL. Sulfonylimidoylfluorid aus dem Vorläufer **184** durch nukleophile Substitutionen mit Aminen synthetisieren (Route 1, *SuFeX*-Methode, Schema 2-30), während WILLIS ET AL. aus dem Sulfinyltritylamin durch GRIGNARD-Reaktion das Zielfragment erhielt (Route 3, Schema 2-30).^[228-229]

In der von LÜCKING bzw. BRIGGS vorgestellten Variante wird das Sulfonylimidamid **190** aus Sulfin- **187** bzw. Sulfenamiden **193** durch den Sauerstoffdonor Iodosobenzol gebildet (Route 4 und 8, Schema 2-30).^[225] Als Stickstoffquelle fungiert dabei Ammoniumcarbammat. Mechanistische Untersuchungen an der Sulfenamid-basierten Variaten (Route 8) zeigten, dass als Zwischenstufe ein Alkoxy-amino- λ^6 -sulfannitril entsteht, welches auch als Alkylierungsreagenz verwendet werden kann.^[225] Nicht zuletzt konnte BOLM ET AL. zwei Wege vorstellen (Route 5 und 9), bei denen Kupfersalze genutzt werden, um aus Sulfinamiden **188** oder Sulfoximinen **194** das Zielfragment **190** zu erzeugen (Schema 2-30).^[230-231]

Bei allen vorgestellten Synthesen ergibt sich letztlich das Problem, dass die meisten Edukte, die für die Synthese genutzt werden, aufwendig herzustellen sind. Einzig die Desoxygenierung/Halogenierung mittels PPh_3Cl_2 (Route 6, Schema 2-30) erlaubt eine effektive Synthese aus häufig kommerziell erhältlichen Sulfonsäuren bzw. leicht herzustellenden Sulfonsäureamiden.

Im Zuge dieser Arbeit soll diese Route primär genutzt werden, um Sulfonylimidamide in der Schutzgruppenchemie einsetzen zu können. Das entsprechende Oxyanalogon wurde bereits mit dem SES-Cl (2-(Trimethylsilyl)ethansulfonylchlorid) im Jahre 1986 von WEINREB ET AL. vorgestellt.^[232]



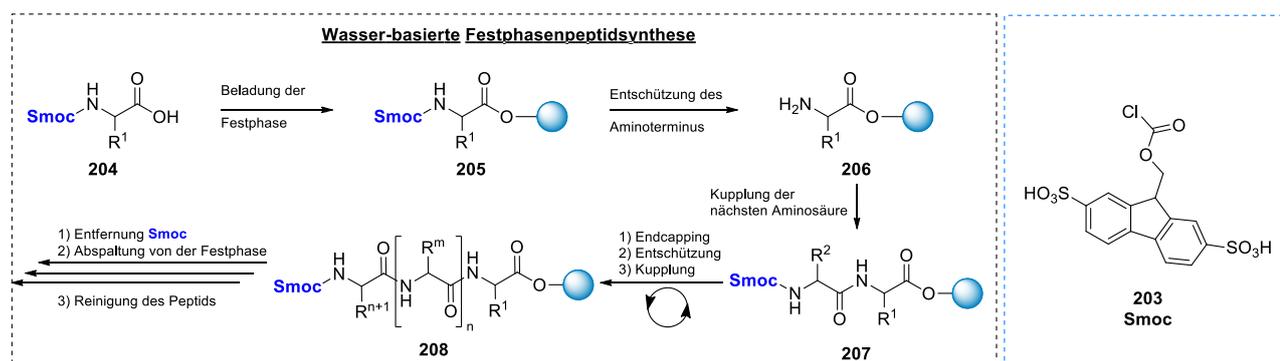
Schema 2-31: Schützungs- und Entschützungsbedingungen für die SES-Schutzgruppe. Zusätzlich ist die Orthogonalität der Schutzgruppe am Beispiel eines Homocaldopentamin-Fragment dargestellt (NDMBA: 1,3-Dimethylbarbitursäure).

Die SES-Schutzgruppe wird in erster Linie für die Schützung von Aminen eingesetzt. Sie stellt eine mildere Alternative zu Tosyl-geschützten Amiden dar, welche nur schwer wieder freigesetzt werden können. Die milden Entschütungsbedingungen (Schema 2-31) bei gleichzeitiger Gewährleistung einer hohen Stabilität der Schutzgruppe, machen diese seit der Entdeckung äußerst attraktiv für eine Vielzahl von Anwendungen. Hierbei sei auf den Übersichtsartikel^[233] verwiesen.

Zusätzlich ist die Orthogonalität zu anderen Schutzgruppen ein weiterer positiver Aspekt, der diese Funktionalität auszeichnet (Schema 2-31). Dies kann am Beispiel der Totalsynthese von Homocaldopentamin nach HESSE ET AL. gezeigt werden.^[234] Diese synthetisierten den oligomeren Aminrest über ein fünffach-geschütztes Zwischenfragment **202**. Jede dieser Schutzgruppen konnte dabei selektiv entfernt werden. Wobei die SES-Gruppe alle Entschütungsbedingungen tolerierte. Daneben sind SES-Gruppen auch orthogonal zu Z-Schutzgruppen (Benzyloxycarbonyl).^[233]

Ein relevantes Einsatzgebiet, welches von dieser Schutzgruppe **195** bis dato kaum tangiert wurde, stellt die Festphasenpeptidsynthese (SPPS) dar. Hierfür werden meist Fmoc (Fluorenylmethoxy-carbonyl)- oder Boc (*tert*-butyloxycarbonyl)-geschützte Aminosäuren eingesetzt, wobei meist DMF (Dimethylformamid) als Lösungsmittel verwendet wird.^[235-236] Die Reaktions- wie auch die Entschütungsbedingungen sind kaum kompatibel mit den Anforderungen der „grünen Chemie“. Zudem hat die hohe Toxizität von DMF zur Folge, dass diese in der pharmazeutischen Industrie in geringen Mengen eingesetzt werden soll bzw. zukünftig durch die REACH-Verordnung (*Registration, Evaluation, Authorization, and Restriction of Chemicals*) verboten werden könnte.^[236]

Ein mögliches Konzept, um die Verwendung von schädlichen Lösungsmitteln zu umgehen, wird von KOLMAR ET AL. mit der Smoc-Schutzgruppe (**203**, 2,7-Disulfo-9-fluorenylmethoxycarbonyl-) vorgestellt (Schema 2-32). Durch die beiden Sulfonsäuregruppen am Fmoc-Baustein wird die Löslichkeit relativ zur klassischen Fmoc-Gruppe derartig verändert, dass eine vollständige Festphasenpeptidsynthese in Wasser möglich ist.^[237]



Schema 2-32: Festphasenpeptidsynthese nach KOLMAR ET AL. Es können sämtliche Schritte der klassischen SPPS durch die Verwendung der Smoc-Schutzgruppe (**203**) in Wasser durchgeführt werden. Der Prozess beginnt bei der Beladung des Harzes bis zum Aufbau des Peptids und der anschließenden Abspaltung und Reinigung.^[237]

Sowohl die Anbindung der Aminosäure an das Harz als auch der sequenzielle Aufbau des Peptids konnten ohne Verwendung von DMF oder anderen organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden. Trotz der Optimierung der Synthesebedingungen in ökologischer Hinsicht, besitzt diese Schutzgruppe weiterhin einige negative Eigenschaften. Dies bezieht sich zum einen auf potentielle Nebenreaktionen^[237-239], die während der Peptidsynthese auftreten können, die Stabilität^[240] wie auch die Entschützungsbedingungen für die Schutzgruppe. Für die quantitative Entfernung von Fmoc/Smoc wird meist Piperidin oder Piperazin benötigt.^[240]

Um den Leitgedanken der „grünen“ Festphasenpeptidsynthese, welcher durch KOLMAR ET AL. bereits eindrucksvoll umgesetzt wurde, weiter zu optimieren, soll im Rahmen dieser Arbeit eine Sulfonimidamid-basierte Schutzgruppe entwickelt werden. Durch den Einbau von löslichkeitsvermittelnden Gruppen soll ebenfalls ein Wechsel auf ökologischere Lösungsmittel als DMF möglich sein und gleichzeitig eine höhere chemische Stabilität (Säuren, Basen, reduktive Bedingungen) gewährleistet werden. Zudem sollen durch die entwickelte Schutzgruppe weniger Nebenprodukte anfallen und mildere Entschützungsbedingungen relativ zu Smoc (**203**) möglich sein.

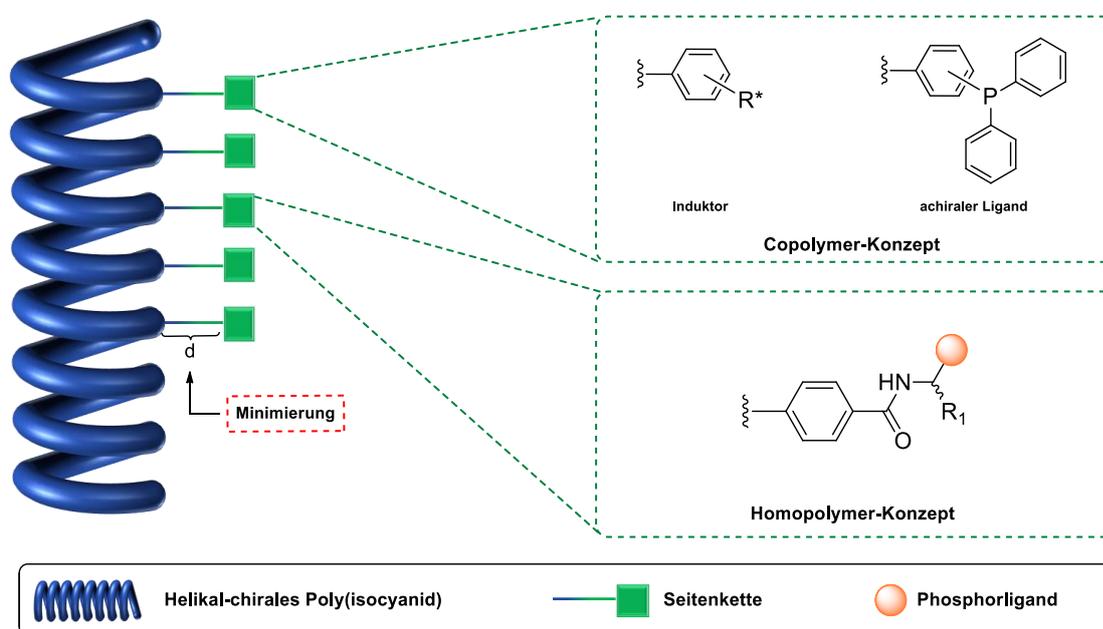
Das entsprechende synthetische Konzept zur Erfüllung dieser Anforderungen soll im Laufe des nächsten Kapitels vorgestellt werden. Darüber hinaus werden die Aufgabenstellungen zur Entwicklung von helikalen Übergangsmetallkatalysatoren und zu Bissulfon-basierten *Labeln* für die Hyperpolarisations-NMR-Spektroskopie weiter spezifiziert.

3 Zielsetzung

Wie bereits aus Kapitel 2 ersichtlich, befasst sich diese Arbeit mit drei verschiedenen Themengebieten. Zum einen sollen helikal-chirale Poly(isocyanide) in der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse eingesetzt werden und zum anderen Schwefel(VI)verbindungen für die NMR-Spektroskopie (genauer: PHIP- und DNP-NMR-Spektroskopie) bzw. für die Schutzgruppenchemie entwickelt werden. In den folgenden Kapiteln werden die einzelnen Ansatzpunkte, um diese primär synthetischen Probleme zu lösen, genauer spezifiziert.

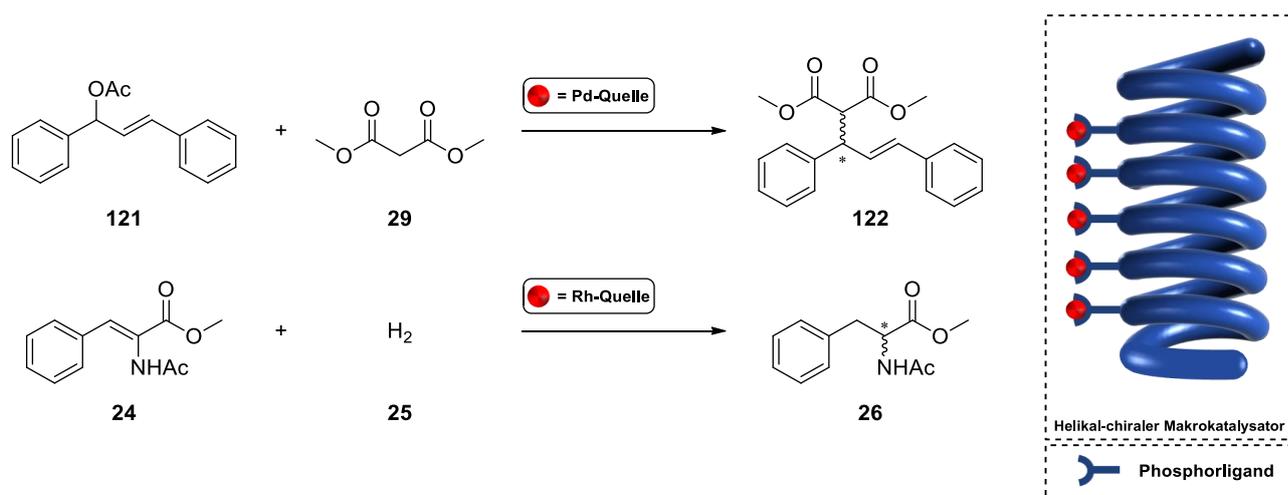
3.1 Helikal-chirale Poly(isocyanide) für die asymmetrische Übergangsmetallkatalyse

Die Entwicklung von phosphonylierter Poly(isocyaniden) für die asymmetrische Übergangsmetallkatalyse fußen, wie bereits in Kapitel 2.3.2.2 aufgeführt, auf den Arbeiten von NAAKTGEBOREN ET AL.^[176-177]. Darüber hinaus konnten im Rahmen eigener Voruntersuchungen phosphonylierte Isonitrile hergestellt werden, die zu hochmolekularen Poly(isocyaniden) umgesetzt und in der asymmetrischen Katalyse eingesetzt werden konnten.^[241] Es konnten mit diesen Polymeren Enantiomerenüberschüsse bis zu 22%*ee* erreicht werden. Jedoch zeichnen sich die phosphonylierten Poly(isocyanide) durch lange Polymerisationszeiten und einen hohen Oxidationsanteil am Phosphoratom aus. Aus diesem Grund soll zunächst ein Konzept vorgestellt werden, wie hochmolekulare phosphonylierte Poly(isocyanide) ohne Oxidation des Phosphors hergestellt und in der asymmetrischen Synthese verwendet werden können.



Schema 3-1: Konzepte zur Darstellung helikal-chiraler, Poly(isocyanide) für die asymmetrische Übergangsmetallkatalyse. Auf der einen Seite wird ein Ansatz basierend auf statistischen Copolymeren verfolgt (Copolymer-Konzept) und auf der anderen Seite sollen Homopolymer mit chiralen und phosphonylierten Seitenketten (Homopolymer-Konzept) synthetisiert werden. Dabei soll nach Möglichkeit der Abstand *d* zwischen Donoratom und helikalem Rückgrat minimiert werden.

Darüber hinaus soll bei der Gestaltung der Liganden die Distanztheorie von ROELFES ET AL.^[58] verfolgt werden, um einen möglichst hohen induktiven Effekt alleine durch das helikale Rückgrat zu erhalten (Schema 3-1). Hierbei werden grundsätzlich zwei verschiedenen Polymerarchitekturen entwickelt. Zum einen soll durch die Synthese von statistischen Copolymeren ein achirales Phosphan mit einem chiralen, Helix-induzierenden Monomer polymerisiert werden und zum anderen Homopolymere aus chiralen, phosphanylierten Bausteinen synthetisiert werden, um die Zahl katalytisch-aktiver Zentren zu erhöhen (Schema 3-1). Die erhaltenen Polymere werden alle in der asymmetrischen Pd-katalysierten Allylübertragung an (*E*)-1,3-Diphenylallyl-acetat (**121**) und in Rh-katalysierten Hydrierung des *N*-Acetamidozimtsäureesters (**24**) getestet (Schema 3-2).



Schema 3-2: Testsysteme zur Überprüfung der katalytischen Aktivität und der asymmetrische Induktion der hergestellten helikal-chiralen Makroliganden. Es wird zum einen die Pd-katalysierte, allylische Substitution und zum anderen die Rh-katalysierte Hydrierung von *N*-Acetamidozimtsäuremethylester (**24**) durchgeführt.

3.2 Bissulfon-basierte *Label*/für die Hyperpolarisations-NMR-Spektroskopie

Wie bereits in Kapitel 2.4.1 angedeutet, sollen *Label* für die selektive Markierung von Peptiden hergestellt werden. Durch den gezielten Einbau von relevanten Fragmenten soll es möglich sein, Strukturinformationen über native Biomakromoleküle zu gewinnen. Da dieses Projekt in Kooperation mit der Arbeitsgruppe BUNTKOWSKY bearbeitet wird, werden *Label* für die DNP- und die PHIP-NMR-Spektroskopie entwickelt.

Hierfür soll das Bissulfon-Konzept nach SHAUNAK ET AL.^[212] verwendet werden, damit zum einen die Disulfidbrücke als selektiven Ankerpunkt genutzt werden kann und zum anderen eine Veränderung der Tertiärstruktur des Peptids unterbunden wird. Um die *Label* in den erwähnten Hyperpolarisationsmethoden einsetzen zu können, müssen ungepaarte Elektronen in Form von Radikalen (DNP) respektive ungesättigte Fragmente (PHIP) in das Biomolekül eingeführt werden. Auf Basis dieser Anforderungen, resultieren die Strukturen **209** (*Spin-Label*) und **210** (PHIP-*Label*), welche im Rahmen dieser Arbeit hergestellt werden sollen (Abbildung 3-1).

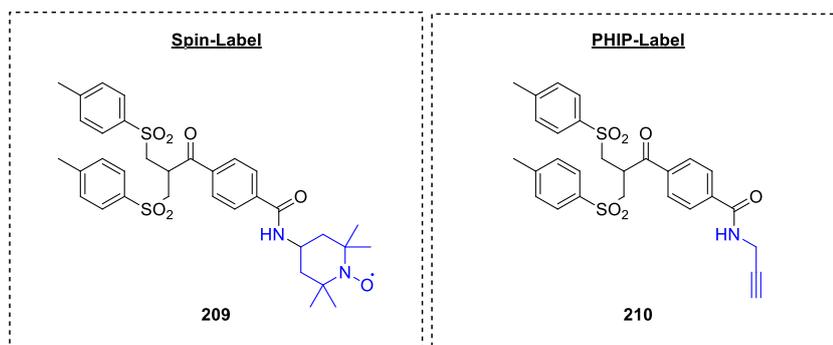
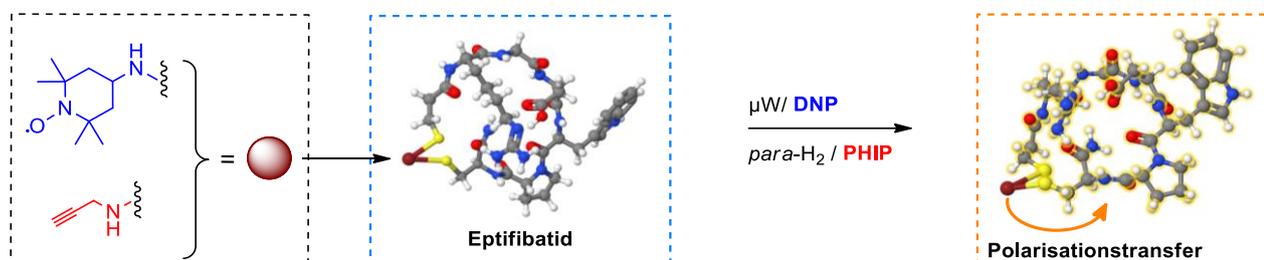


Abbildung 3-1: *Spin*- respektive PHIP-*Label*, welches im Zuge dieser Arbeit synthetisiert werden sollen.

Folgend sollen die Interkalatoren in ein Biomolekül eingebaut und in der in der Hyperpolarisations-NMR-Spektroskopie verwendet werden. Als Modellpeptid dient Eptifibatid, welches eine Disulfidbrücke besitzt (Schema 3-3).^[242]



Schema 3-3: Darstellung der Labelstrategie für Peptide am Beispiel des Eptifibatids. Zu Beginn wird das zu untersuchende Peptid mit dem Bissulfon-basierten *Label*(**209** oder **210**) umgesetzt. Anschließend soll das Makromolekül für die entsprechende Hyperpolarisationsmessung genutzt werden können.

3.3 Sulfonimidamide als funktionalisierte Schutzgruppe für Aminosäuren

Die Entwicklung neuartiger, „grüner“ Schutzgruppen spielt für die chemische Industrie, v.a. die Festphasenpeptidsynthese, eine große Rolle (Kapitel 2.4.2). Neben den „klassischen“ Anforderungen an Schutzgruppen, wie beispielsweise selektive und quantitative Abspaltung oder hohe Stabilität unter einer Vielzahl von Reaktionsbedingungen, sollen Schutzgruppen zudem im Sinne der grünen Chemie gestaltet und eingesetzt werden. Ein Baustein, welches bereits hohes Potential aufweist, ist das von KOLMAR ET AL. vorgestellte Smoc **203** (Kapitel 2.4.2). Aufgrund der inhärenten Schwächen hinsichtlich der potentiellen Nebenreaktionen, der Stabilität und Entschützungsbedingungen der Smoc-Schutzgruppe, wird in dieser Arbeit im Rahmen einer Kooperation ein alternativer Ansatz untersucht bei dem Sulfonimidamide die Basis für eine neuartige Schutzgruppe bilden. Dabei soll ein Sulfonimidamid erzeugt werden, welches eine SES-artige Struktur (vgl. **195**) aufweist. Über den Iminoanteil des SIA-Motivs soll zusätzlich ein Rest integriert werden, der zur Modulation der Löslichkeit genutzt werden kann (Abbildung 3-2).

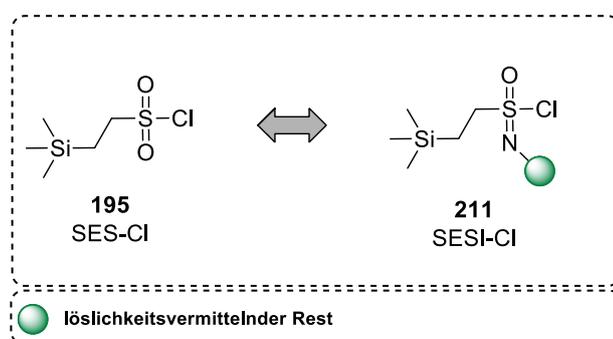


Abbildung 3-2: Gegenüberstellung der literaturbekannten SES- und der SESI-Schutzgruppe, welche im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert werden soll.

Neben dem Ziel der Synthese der SESI (Trimethylsilylethansulfonimidoyl)-Schutzgruppe (**211**) soll im Zuge dieses Projekts zudem eine Methodenentwicklung erfolgen, wie Sulfonimidamide aus Sulfonsäureamiden hergestellt werden können. Dabei spielt vor allem die Toleranz an potentiellen Resten am Iminostickstoff (Abbildung 3-2) eine wichtige Rolle.

Die konzeptionierte Schutzgruppe soll nach erfolgter Synthese mit Aminosäuren umgesetzt werden und die spezifischen Eigenschaften (Stabilität, Entschützungsbedingungen, Löslichkeit) der Schutzgruppe untersucht werden.

4 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel sollen die drei in Kapitel 2 und 3 vorgestellten Themengebiete aufgegriffen und neuartige synthetische Lösungsansätze für die inhärenten Probleme dieser Forschungsfelder ausgeführt werden. Als erstes soll auf die Polymer-basierte asymmetrische Übergangsmetallkatalyse eingegangen werden. Es werden ein Schützungs-Entschützungsprotokoll, verschiedene Polymerarchitekturen und die Ergebnisse der asymmetrischen Katalysen unter Verwendung der hergestellten Poly(isocyanide) vorgestellt. Darüber hinaus sollen die Synthesen für die entwickelten Bissulfon-basierten *Label* und deren Eigenschaften in der Hyperpolarisations-NMR-Spektroskopie näher erläutert werden. Zuletzt werden die Resultate der SESI-Schutzgruppenentwicklung aufgezeigt.

4.1 Entwicklung eines Schutzgruppenkonzepts für phosphanylierte Poly(isocyanide)

Die Notwendigkeit, dass helikale und phosphanylierte Polymere möglichst wenig Phosphanoxid enthalten, setzt voraus, dass das Phosphoratom bis zur letzten Verwendung in der asymmetrischen Synthese entweder unter Inertatmosphäre gelagert und bearbeitet oder eine Schutzgruppe implementiert wird (vgl. Kapitel 2.3.2.1 und Kapitel 3.1). Letzteres erlaubt weitere Modifikationen an den Monomeren und den entsprechenden Vorläufern unter atmosphärischen Bedingungen.

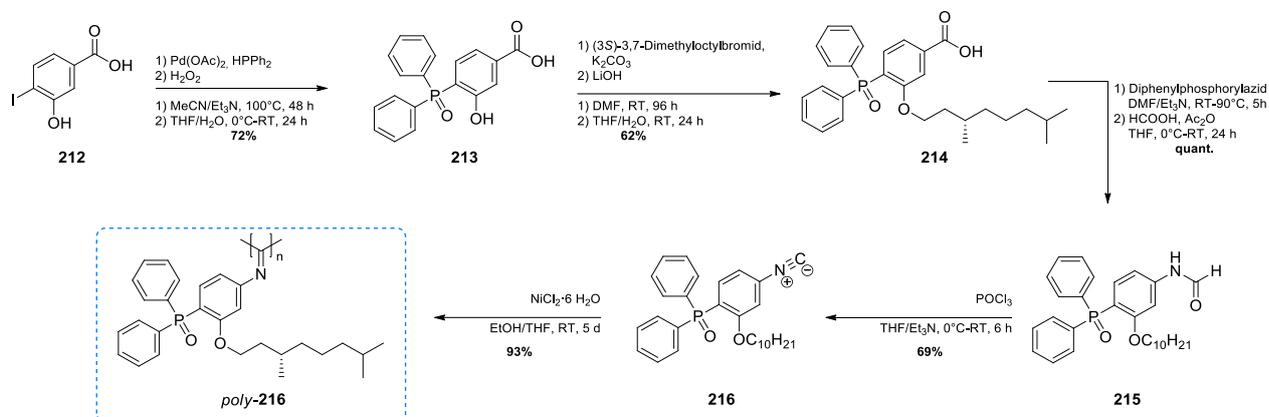
Daneben wurde in Voruntersuchungen^[241] beobachtet, dass erhöhte Polymerisationszeiten benötigt werden, um hochmolekulare Isocyanide zu erzeugen, falls das Phosphan ungeschützt in die Kettenwachstumsreaktion eingesetzt wird. Hierbei wurde postuliert, dass das Vorhandensein des freien Phosphoratoms durch Koordination die Nickel-vermittelte Polymerisation verlangsamt. Eine Maskierung sollte eine Beschleunigung der Polymerisation zur Folge haben, weshalb dieser Variante der Vorzug gegeben wurde.

Es existieren für Phosphoratom, wie in Kapitel 2.3.2.1 erläutert, drei prominente Schutzgruppen (als Phosphor-Borane, -Sulfide, -Oxide). Im Zuge dieser Arbeit wurde jeweils ein entsprechendes Isocyanid bzw. Poly(isocyanid) erzeugt, welches auf niedermolekularer Ebene geschützt und auf polymerer Ebene entschützt werden sollte. Im Folgenden werden die synthetischen Zugänge zu den einzelnen Monomeren und das Potential der entsprechenden Polymere als asymmetrische Katalysatoren zu fungieren aufgezeigt.

Phosphoroxide:

Die Vermeidung der Oxidation von Phosphorverbindungen gilt als oberstes Ziel zur Konservierung der katalytischen Aktivität des Phosphoratoms. Phosphanoxide können jedoch unter stark reduktiven Bedingungen wieder in die trivalente Form überführt werden (Schema 2-15, Kapitel 2.3.2). Folglich können Phosphanoxide ebenfalls als Schutzgruppe interpretiert werden. Wegen der harschen Entschützungsbedingungen werden hohe Anforderungen an die Stabilität der Monomere gestellt. Auf

Basis dieser Prämissen wurde *poly-216* entwickelt, welches neben dem Donoratom zusätzlich auch einen chiralen Alkylrest besitzt. Letzteres ist der Induktor für die mögliche Ausbildung einer einhändigen Helix (Schema 4-1).

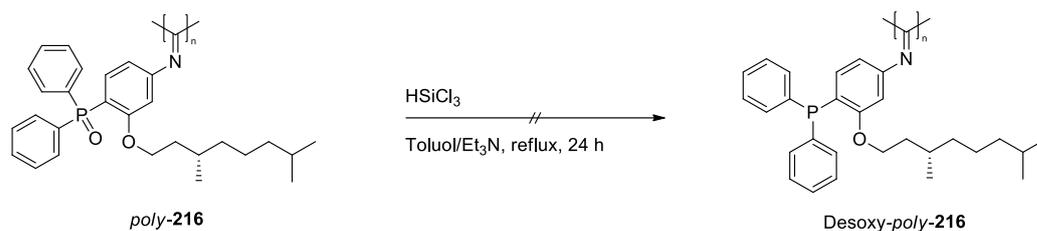


Schema 4-1: Syntheseweg zum Oxidpolymer *poly-216*. Es wird über eine fünfstufige Reaktionssequenz das Polymer mit einer Gesamtausbeute von 28% erhalten.

Für die Synthese wird 4-Iod-3-hydroxybenzoesäure (**212**) in einer Kreuzkupplungsreaktion^[243] zum Triarylphosphan umgesetzt, welches nachfolgend durch Wasserstoffperoxid zum Phosphanoxid **213** oxidiert wird. Anschließend erfolgt eine Veretherung an der Hydroxyfunktionalität, wobei zur Umgehung der Selektivitätsproblematik ein Überschuss an (3*S*)-3,7-Dimethyloctylbromid verwendet wird. Die erhaltene Zwischenstufe wird anschließend mit Lithiumhydroxid verseift, sodass die Zwischenstufe **214** in 62% Ausbeute elementaranalysenrein erhalten wird. Die freie Carboxygruppe wird über eine CURTIUS-Umlagerung mit Diphenylphosphorylazid zum Amin transformiert. Nach wässriger Aufarbeitung erfolgt die Formylierung mit Hilfe des gemischten Anhydrids (Acetanhydrid und Ameisensäure). Das Formamid **215** kann in quantitativer Ausbeute und elementaranalysenrein erhalten werden. Die Formamidlagerstufe **215** wird nachfolgend in das labile Isocyanid **216** durch Dehydratisierung mit POCl₃ überführt. Das Monomer konnte in 69% Ausbeute erhalten werden und über NMR- und IR-Spektroskopie bzw. HRM- Spektrometrie eindeutig identifiziert werden. Die Polymerisation wurde Nickel-vermittelt in einem Gemisch aus THF und EtOH durchgeführt. Das Polymer *poly-216* wird mit einer Gesamtausbeute von 28% ausgehend von **212** erhalten.

Bezüglich der Polymerisation selbst ist anzumerken, dass diese mit 5 d einen hohen Zeitaufwand beansprucht hat. Des Weiteren konnte in den aufgenommenen CD (Circularer Dichroismus)-Spektren kein COTTON-Effekt beobachtet werden (vgl. Kapitel 6.3.1.2.5), wodurch die Ausbildung einer helikalen Überstruktur ausgeschlossen werden kann. Auch ein nachträgliches *Annealing* führt nicht zur helikalen Makrokonformation. Zusätzlich konnten über Gelpermeationschromatographie und MALDI-TOF-Massenspektrometrie nur kurze Ketten nachgewiesen werden ($\bar{M}_n = 4500 \frac{g}{mol}$).

Zur konzeptionellen Entwicklung der Schutzgruppenstrategie wird das Polymer mit Trichlorlorsilan in Toluol bei 100°C in Gegenwart von Et₃N behandelt (Schema 4-2).

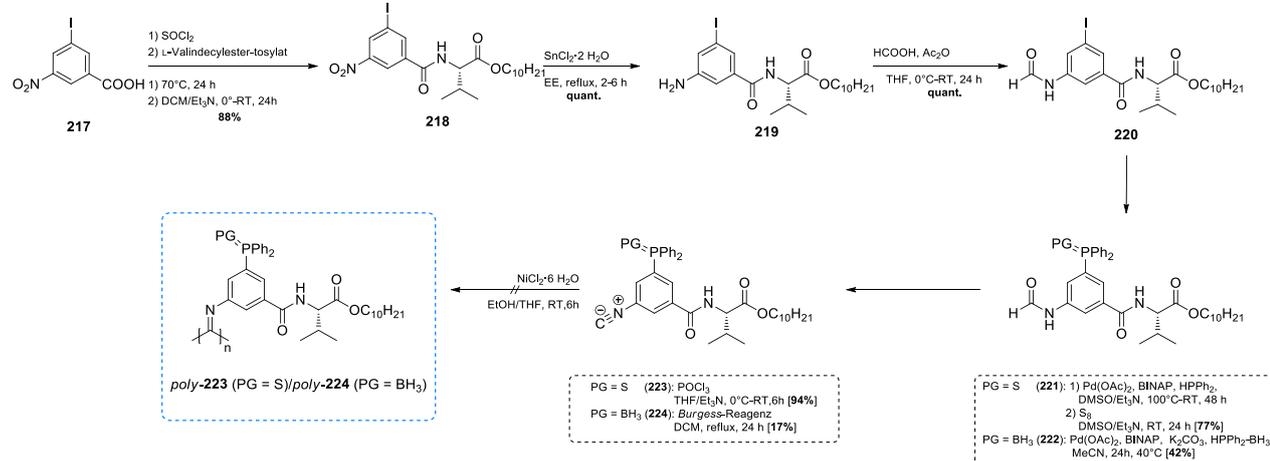


Schema 4-2: Entschützung des Phosphanoxidpolymers *poly-216* mittels Trichlorsilan in siedendem Toluol.

Nach wässriger Aufarbeitung konnte jedoch kein Polymer durch Fällung isoliert werden. Zudem konnten über NMR-Analyse des Rückstands keinerlei spezifische Signale des Polymers identifiziert werden, weshalb dessen Zersetzung des Polymers unter den beschriebenen Bedingungen vermutet wird. Hieraus folgt, dass Sauerstoff als Schutzgruppe für die weitere Verwendung nicht geeignet ist.

Phosphan-Boran-Komplexe:

Phosphan-Boran-Komplexe sind vor allem wegen ihrer milden Entschützungsbedingungen von Interesse. Als Zielstruktur wird dabei unter der Prämisse des möglichst kurzen Abstands zwischen helikalem Rückgrat und Donoratom die Synthese des Polymers *poly-224* angestrebt. Zudem sind Aminosäure-basierte Isocyanide bereits als Helix-bildende Motive in der Literatur etabliert^[75], weswegen das Leitmotiv des Phosphanoxids *poly-216* geändert wird.



Schema 4-3: Syntheseweg zur Darstellung der Monomere **223/ 224**. Es wird über fünf Reaktionsstufen entweder das Boran- oder Schwefel-geschützte Monomer erhalten. Die Einführung der Schutzgruppe erfolgt auf der Stufe der Kreuzkupplung, wobei im Falle von Monomer **223** eine *in-situ* Schützung mit elementarem Schwefel durchgeführt wird und im Falle von Monomer **224** der Phosphan-Boran-Komplex in der Kupplung genutzt wird. Dabei konnte in beiden Fällen NiCl₂-vermittelt kein Polymer erzeugt werden.

Es wird versucht das Boran-geschützte Polymer *poly-224* über eine sechsstufige Synthesesequenz ausgehend von 3-Iod-5-Nitrobenzoesäure (**217**) herzustellen. Im ersten Schritt erfolgt eine Aktivierung

der Carboxylgruppe durch Thionylchlorid. Das erhaltene Säurechlorid wird ohne Isolierung mit L-Valindecylestertosylat umgesetzt, wodurch die amidierete Zwischenstufe **218** erhalten wird. Der Aufbau der Isocyanidfunktionalität folgt dabei der klassischen Reaktionssequenz über das Amin **219** und das Formamid **220**, welches in guter Reinheit und quantitativer Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden konnte (Schema 4-3). Auf der stabilen Formamid-Zwischenstufe erfolgt die Phosphanylierung über eine Kreuzkupplungsreaktion mit dem Diphenylphosphan-Boran-Komplex in Gegenwart von K_2CO_3 als Base. Die Boran-geschützte Zwischenstufe **222** konnte in guter Reinheit (nach 1H -NMR-Analyse) und mit 42% Ausbeute erhalten werden. Anschließend erfolgt die Dehydratisierung der Formamidfunktionalität. Hierbei muss beachtet werden, dass diese meist in Gegenwart von Aminbasen durchgeführt werden. Aufgrund der Labilität des Borans gegenüber diesen wird mit dem BURGESS-Reagenz (**47**) eine milde Alternative ausgenutzt.^[244] Es konnten jedoch lediglich 17% der geschützten Monomerstruktur **224** isoliert werden. Dies ist letztlich auf partielle Entschützungen der Borane durch die stöchiometrisch-freiwerdenden Et_3N -Moleküle durch das BURGESS-Reagenz (**47**) zurückzuführen. Zusammenfassend konnte das Boran-geschützte-Monomer über fünf Stufen in lediglich 6% Gesamtausbeute isoliert werden. Aufgrund der Labilität der Borane erscheinen derartige Strukturen für die Synthese hochmolekularer Poly(isocyanide) ungeeignet. Die Inkompatibilität der Phosphan-Borane mit der Isocyanidgruppe schränkt das Entwicklungspotential bei der Monomergestaltung stark ein, weswegen auf eine weitere Verfolgung dieser Strategie verzichtet wurde.

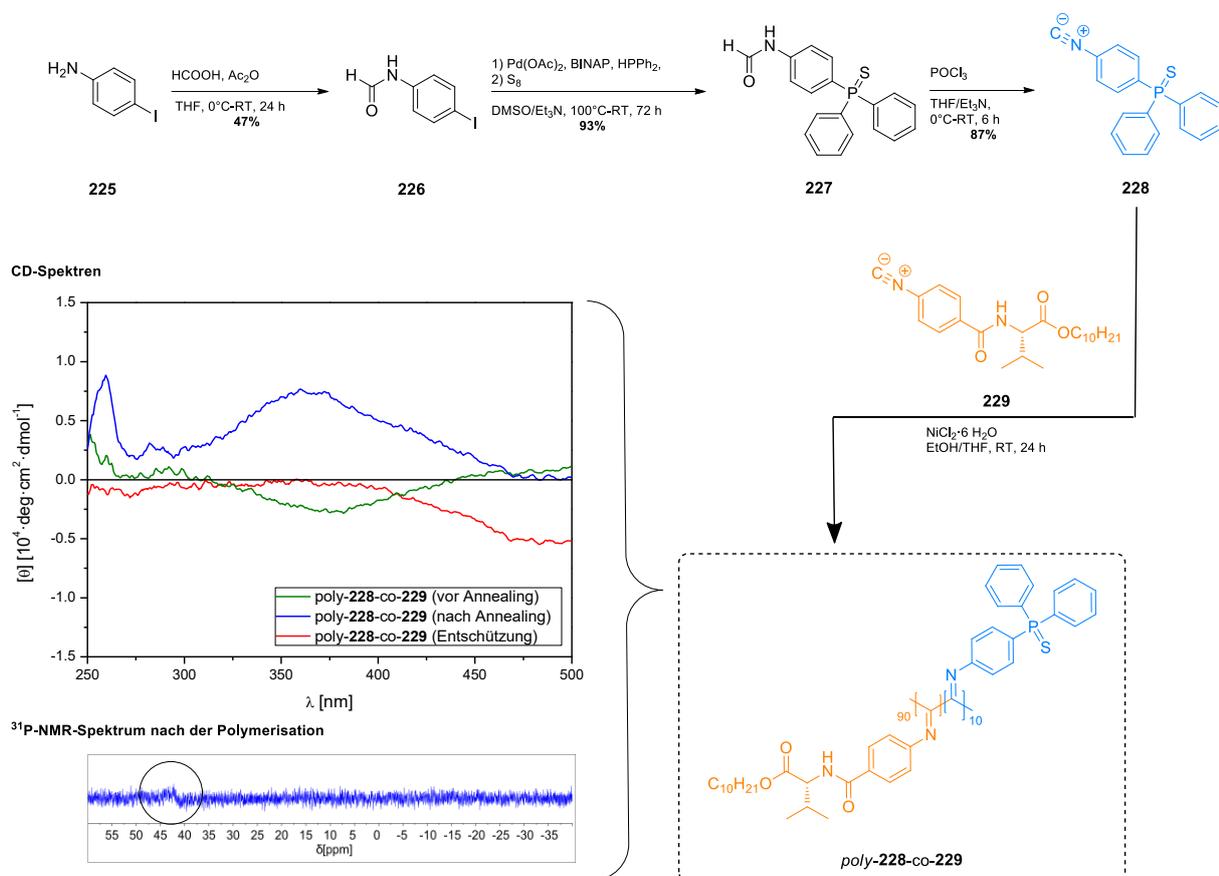
Phosphorsulfide:

Das Strukturelement der 1,3,5-substituierten Aromaten (vgl. **217**) wurde auch genutzt, um zu prüfen, ob dieser elementarer Schwefel als Schutzgruppe für phosphanylierte Poly(isocyanide) geeignet ist (Schema 4-3). Hierbei erfolgt auf Stufe der Kreuzkupplung die Einführung des Schwefelatoms. Zunächst wird in Anlehnung an KRAATZ ET AL.^[245] das freie Phosphan erzeugt, wobei anschließend eine *in-situ*-Schätzung des Phosphans mit elementarem Schwefel erfolgt. Das Formamid **207** wird nach säulenchromatographischer Aufreinigung in 77%iger Ausbeute mit hoher Reinheit erhalten. Die folgende Dehydratisierung konnte mit $POCl_3$ durchgeführt werden. Das Monomer **223** konnte mit 94% Ausbeute erhalten werden und mittels NMR- und IR-Spektroskopie bzw. HRM-Spektrometrie eindeutig identifiziert werden. Die folgende Nickel-vermittelte Polymerisation führte jedoch nicht zum Polymer (Schema 4-3). Nach drei Wochen wurde die Polymerisation abgebrochen und ausschließlich Edukt reisoliert.

Auf niedermolekularer Ebene schienen die Phosphorsulfide somit geeignet zu sein. Im Bezug auf die Polymerisation muss jedoch vermutet werden, dass ein zu hoher sterischer Anspruch in der Nähe der polymerisierbaren Einheit diese verhindert.

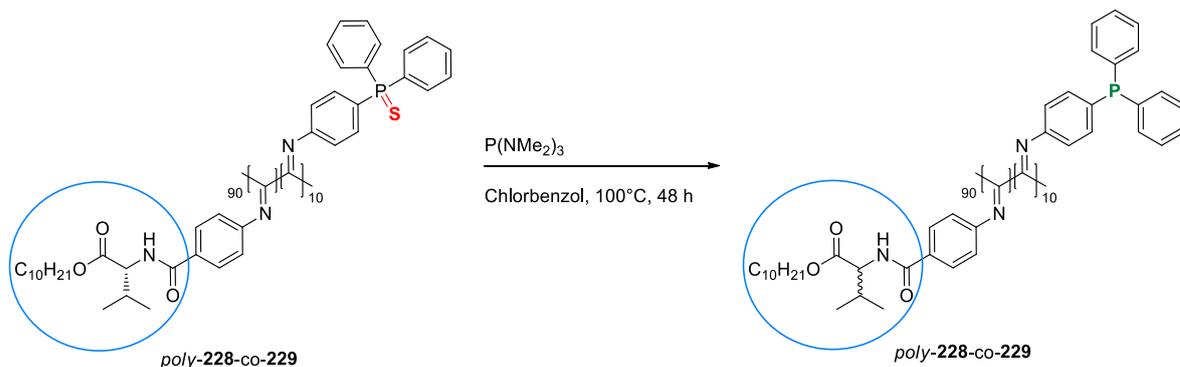
Auf Basis dieser Prämisse sollte der sterische Anspruch minimiert werden. Hierfür soll das Copolymer aus **228** und **229** hergestellt werden. Das Isocyanidmonomer **229** wird gemäß Literatur^[246-247] erzeugt, während der phosphanylierte Baustein über eine dreistufige Sequenz, beginnend mit 4-Iodanilin (**225**) hergestellt wird (Schema 4-4). Das phosphanylierte Zielmolekül wird über eine

Kreuzkupplung, Formylierung und eine Dehydratisierungs-Reaktionssequenz mit einer Gesamtausbeute von 39% in guter Reinheit erhalten.



Schema 4-4: Darstellung des phosphanylierten Copolymers *poly-228-co-229*. Dieses wird nach der Synthese für 8 d in Toluol thermisch nachbehandelt. Es kann eine helikale Überstruktur (vgl. CD-Spektrum, blaue Linie) nachgewiesen werden. Unter den Entschütungsbedingungen bricht die helikale Überstruktur zusammen (vgl. CD-Spektrum, rote Linie). [^{31}P -NMR-Spektrum: CHCl_3 , $T = 298\text{K}$, 121 MHz ; CD-Spektren: CHCl_3 , $T = 293\text{K}$, $\lambda = 250\text{-}500\text{ nm}$]

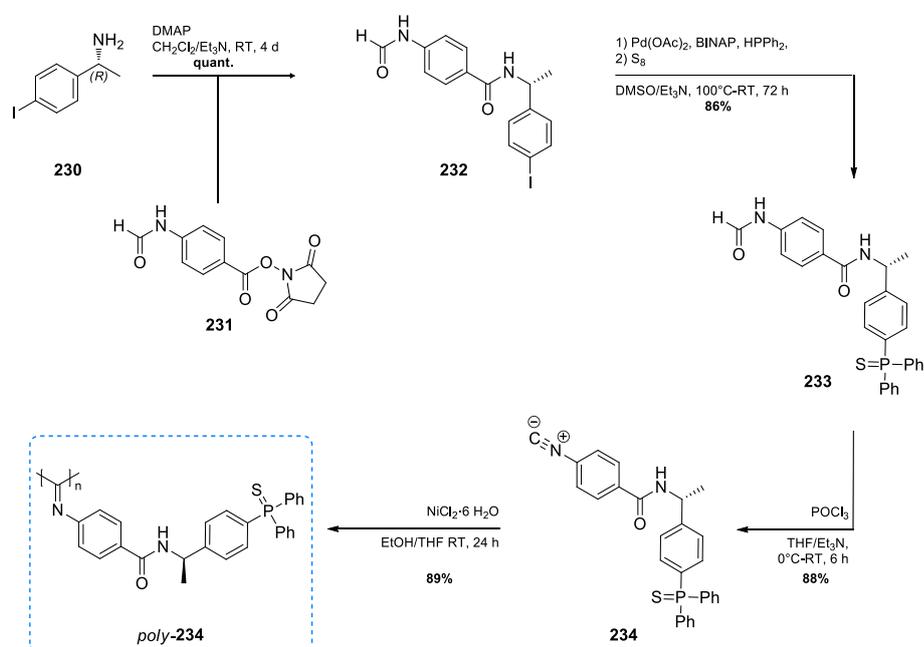
Durch Nickel-vermittelte Copolymerisation der beiden Monomere **228** und **229** im Verhältnis 90:10 wird das Polymer *poly-228-co-229* erhalten. Nach 8 d thermischem Nachbehandeln in Toluol bei 100°C wird eine stabile helikale Überstruktur erzeugt (Schema 4-4, CD-Spektrum, blaue Linie). Dies kann durch den positiven COTTON-Effekt bestätigt werden. Zudem kann anhand des ^{31}P -NMR-Spektrums eine Verbreiterung des Phosphorsignals bei ca. 41 ppm beobachtet werden, was die Polymerisation bestätigt. Folgend wird das statistische Copolymer *poly-228-co-229* den Entschütungsbedingungen (Schema 4-5) ausgesetzt. Dabei wird ein Zusammenbruch der helikalen Überstruktur festgestellt (Schema 4-4, CD-Spektrum, rote Linie).



Schema 4-5: Desulfurierung des Copolymers *poly-228-co-229* durch HMPT in Chlorbenzol. Vermutlich führen die Reaktionsbedingungen zur Racemisierung der Aminosäure, wodurch die Information der Helixgangrichtung verloren geht und es zur Veränderung der polymeren Überstruktur kommt.

Als Ursache für den Zusammenbruch wird die Basizität von Tris(dimethylamino)phosphin (HMPT) vermutet.^[248] Dieses führt bei hohen Temperaturen (hier: 100°C über 2 d) zur Racemisierung der Aminosäure, wodurch die Helix-induzierende Information verloren geht. Durch die hohe Reaktionstemperatur kann sich die helikale Überstruktur so ausrichten, dass keine einheitliche Gangrichtung mehr vorliegt.

Um dieses Argument zu untermauern und um dennoch zu phosphanylierten Poly(isocyaniden) zu gelangen, wurde das (*R*)-Phenylethylamin-basierte Monomer (**234**) entwickelt, welches kein α -acides H-Atom besitzt (Schema 4-6).

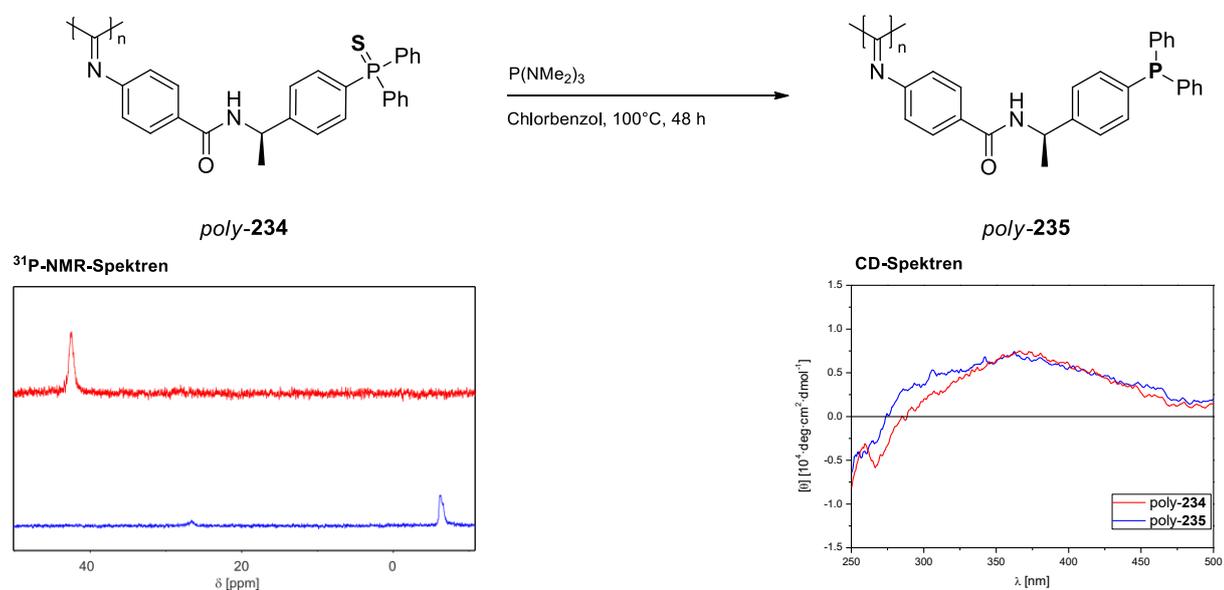


Schema 4-6: Syntheseroute zum helikal-chiralen Polymer *poly-234*.

Dabei sollte unter den Entschützungsbedingungen die Überstruktur des Polymers konserviert werden. Das Monomer **234** wird ausgehend von (*R*)-1-(4-Iodphenyl)ethan-1-amin (**230**) über eine dreistufige

Sequenz in hoher Reinheit mit einer Gesamtausbeute von 75% erhalten. Die Identifikation des Zielmoleküls erfolgte via NMR- und IR- Spektroskopie bzw. HRM-Spektrometrie. Synthetisch wird das Isocyanid **234** durch eine Amid- und Kreuzkupplung (und *in situ*-Schätzung) mit folgender Dehydratisierung aufgebaut. Die Polymerisation erfolgt durch NiCl₂·6 H₂O und liefert mit 89% Ausbeute das hochmolekulare Poly(isocyanid) *poly-234*. Dieses Polymer muss im Gegensatz zu vorherigen Systemen nicht thermisch nachbereitet werden.

Das CD-Spektrum zeigt verändert sich durch das Tempern (Chlorbenzol, 100°C, 9 d) nur sehr wenig. Die molare Elliptizität liegt im Maximum ([θ]_{max}) bei etwa 8500 deg·cm²·dmol⁻¹ (Kapitel 6.3.1.3.4, Experimentaltteil). Das GPC-Chromatogramm zeigt eine breite Molekulargewichtsverteilung an und liefert umgerechnet auf den Poly(styrol)standard ein Molekulargewicht von 1.06·10⁵ g·mol⁻¹ (Kapitel 6.3.1.3.4, Experimentaltteil). Die weitere Umsetzung von *poly-234* zum Erhalt des freien Phosphans mit HMPT in Chlorbenzol geschieht unter Konservierung der helikalen Überstruktur (Schema 4-7).



Schema 4-7: Entschützung des (*R*)-Phenylethylamin-basierten Poly(isocyanids) *poly-234* mittels HMPT. Gezeigt sind die CD- und ³¹P-NMR-Spektren vor (rot) und nach der Entschützung (blau). [³¹P-NMR: CHCl₃, T = 298K, 121 MHz; CD-Spektren: CHCl₃, T = 293K, λ = 250-500 nm]

Die durchgeführten Untersuchungen mit den verschiedenen Schutzgruppen führen zu dem Schluss, dass einzig die Phosphorsulfide geeignet sind, um als Schutzgruppe zur Darstellung von hochmolekularen, phosphanylierten Poly(isocyaniden) zu fungieren. Phosphorsulfide zeigen eine hohe Stabilität bei gleichzeitig relativ milden Entschütungsbedingungen. Eine alternative Desulfurierungsmethode zur Vermeidung des hochtoxischen HMPT konnte im Zuge dieser Arbeit nicht gefunden werden.

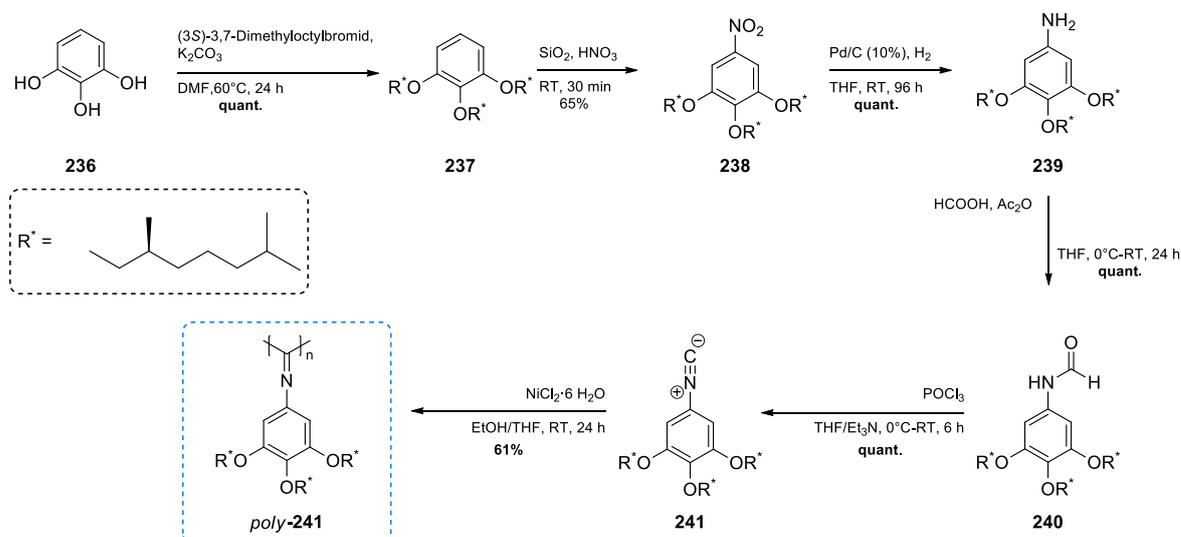
4.2 Ergebnisse zur Synthese und Anwendung von phosphanylierten Poly(isocyaniden)

Nach der erfolgreichen Etablierung der Sulfide als geeignetes Schutzgruppenelement zur Darstellung von phosphanylierten Poly(isocyaniden) sollen im Folgenden synthetische Zugangswege zu verschiedenen hochmolekularen Liganden (Kapitel 4.2.1: Copolymere, Kapitel 4.2.2: Homopolymere) aufgezeigt werden. Die Vorstellung der einzelnen Polymere erfolgt dabei unter Berücksichtigung der Abstandstheorie (Kapitel 3, Minimierung der Distanz zwischen Phosphoratom und helikalem Rückgrat). Dies bedeutet, dass zunächst Polymere beschrieben werden bei denen dieser Abstand gering ist. Im weiteren Verlauf der Kapitel 4.2.1 und 4.2.2 werden darauffolgend Poly(isocyanide) vorgestellt bei denen diese Distanz sukzessive erhöht wird. Zuletzt werden in Kapitel 4.2.3 Polymerarchitekturen gezeigt, die eine Steigerung der Enantioselektivität in asymmetrischen Synthesen ermöglichen könnten.

4.2.1 Synthese statistischer Copolymere auf Poly(isocyanid)-Basis

Der Abstand zwischen Donoratom und dem induktiv-wirkenden Element der Helix soll auf ein Minimum reduziert werden, um maximalen Einfluss der Überstruktur in der asymmetrischen Synthese zu erreichen. Hierfür stellen sich statistische Copolymere zunächst als optimal heraus, da das nötige Helix-induzierende Element und das Donoratom getrennt werden können. Dadurch ist es möglich kleine phosphanylierte Bausteine zu erzeugen und in der Katalyse zu nutzen. Es wurden drei verschiedene Phosphor-substituierte Strukturtypen an Comonomeren und zwei „Helix-induzierende“ Bausteine auf ihre Kompatibilität mit der asymmetrischen Katalyse untersucht. Zunächst sollen die Helix-induzierenden Bausteine und die phosphanylierten Comonomere synthetisch vorgestellt werden. Im Anschluss daran soll auf die *Performance* der Copolymere in der asymmetrischen Katalyse eingegangen werden.

Helix-Induktoren

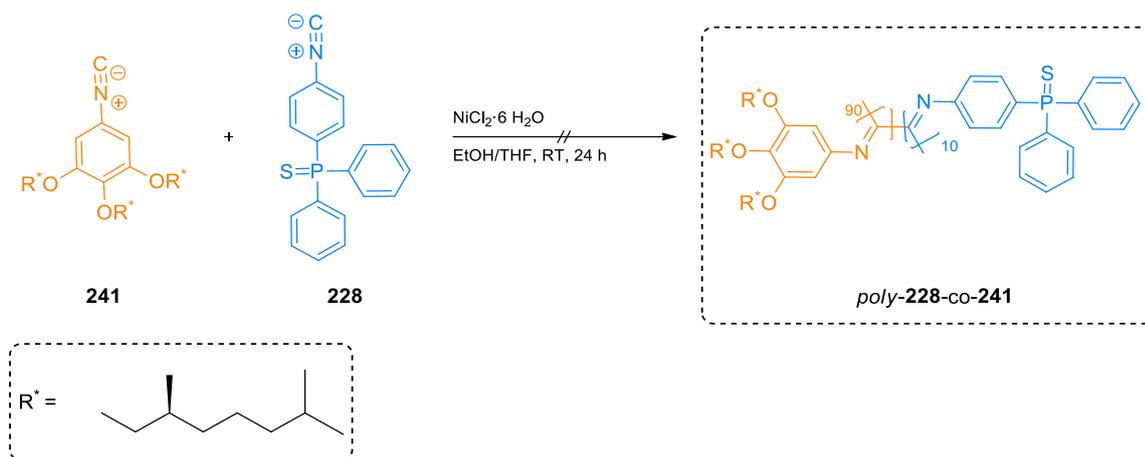


Schema 4-8: Darstellung eines Helixinduktors **241** basierend auf Pyrogallol (**236**) und (S)-Citronellol. Die Syntheseroute wurde in Anlehnung an die Literatur^[249] durchgeführt.

Die Racemisierung von Aminosäure-basierten Comonomeren unter den Entschützungsbedingungen erfordert die Gestaltung alternativer Helixinduktoren, welche eine hohe Basenstabilität aufweisen und gleichzeitig ein chirales Element besitzen. Aus diesem Grund wird zunächst auf den literaturbekanntesten^[249], (S)-Citronellol-basierten Induktor **241** zurückgegriffen. Dieser besitzt neben den chiralen, Helix-induzierenden Zentren ebenfalls lange Alkylseitenketten, die zur Löslichkeitsvermittlung beitragen (Schema 4-8).

Die Synthese des Monomers beginnt ausgehend von Pyrogallol (**236**) mit einer Veretherung mit (3S)-3,7-Dimethyloctylbromid. Die Isocyanidfunktionalität wird ausgehend vom nitrierten Aromaten **238** durch Reduktion, Formylierung und Dehydratisierung erzeugt. Hierbei wird nahezu jede Zwischenstufe in hoher Ausbeute und hoher Reinheit erhalten (Schema 4-8). Die ¹H und ¹³C-Spektren stimmen mit denen der Literatur^[249] überein.

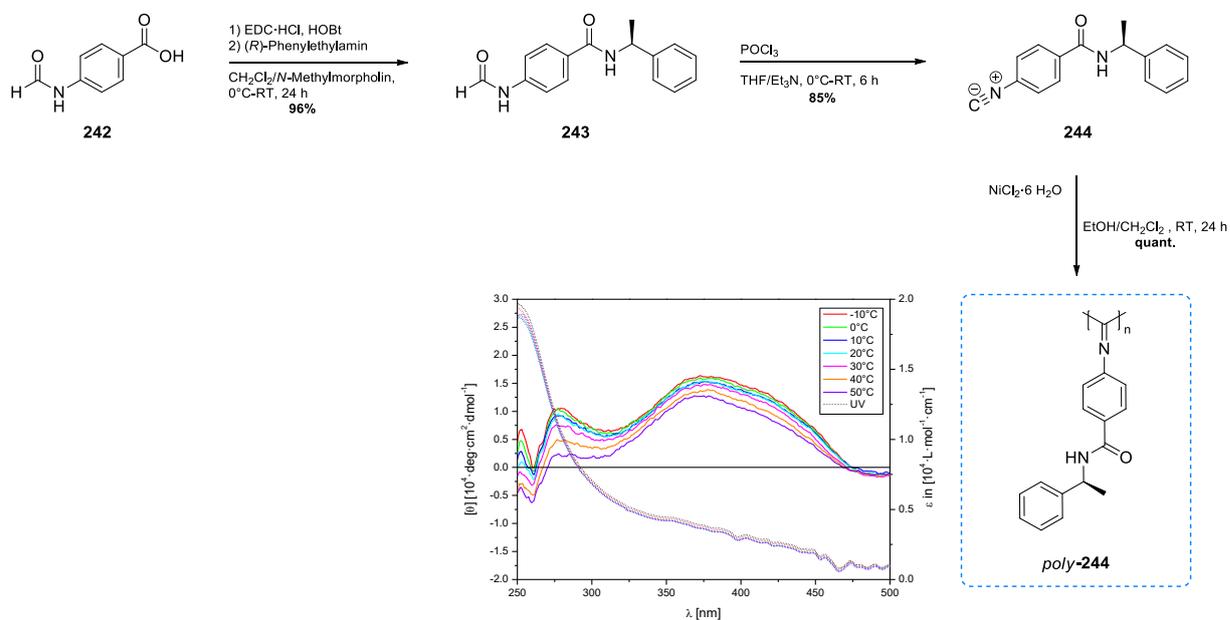
Anschließend wird das Homopolymer *poly-241* hergestellt, welches einen starken, positiven COTTON-Effekt nach dem *Annealing* (Chlorbenzol, 100°C, 13 d, Kapitel 6.3.2.1.1.9) und eine enge Molekulargewichtsverteilung (PDI = 1.09) besitzt. Um der Frage nachzugehen, ob Copolymere, die **241** enthalten, unter den späteren Entschützungsbedingungen der Phosphorsulfide (Schema 4-7) stabil sind, wird das Homopolymer *poly-241* diesen Bedingungen ausgesetzt. Es konnte mittels CD-Spektroskopie keine Veränderung der Überstruktur festgestellt werden, was es für den Einsatz als Induktor in statistischen Copolymeren prädestiniert. Eine Copolymerisation mit dem Comonomer **228**, führte jedoch nicht zum gewünschten Coaddukt *poly-228-co-241* (Schema 4-9). Darüber hinaus misslang auch der Versuch das Homopolymer herzustellen. Die Ursache für dieses Phänomen konnte im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht abschließend geklärt werden.



Schema 4-9: Versuchte Copolymerisation des Citronellol-basierten Induktors **241** mit dem Triarylphosphan **228** zum Copolymer *poly-228-co-241*.

Es wird vermutet, dass das Scheitern der Copolymerisation von Triarylphosphan **228** und Induktor **241** auf letztere Struktur zurückzuführen ist, da Copolymere mit **228** bereits erzeugt werden konnten (Schema 4-4). Aus diesem Grund wird das (R)-Phenylethylamin-basierte Monomer **244** auf

seine Copolymerisierbarkeit untersucht. Dieses wird über eine Zweistufensequenz aus kommerziell erhältlichem (*R*)-Phenylethylamin über eine EDC-vermittelte Kupplung und einer Dehydratisierung erhalten. Analog zum vorherigen Induktormonomer **241** können sowohl ein ausgezeichnetes Polymerisationsverhalten sowie eine stabile helikale Überstruktur festgestellt werden (Schema 4-10). Zudem ist das Homopolymer *poly-244* gegenüber den Entschützungsbedingungen stabil.

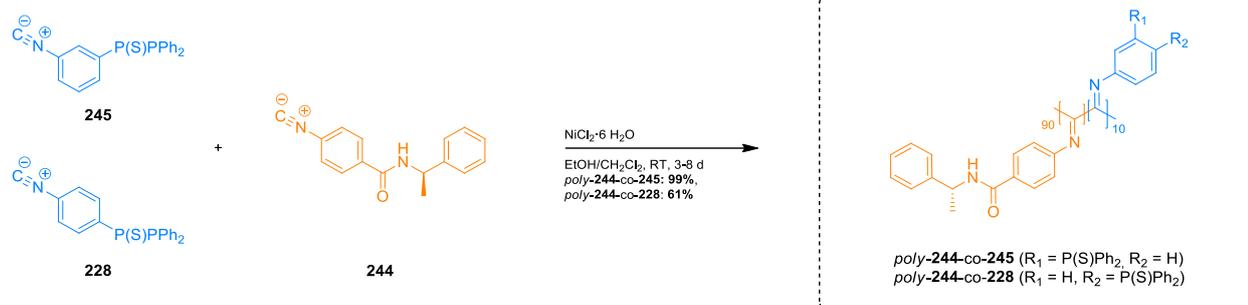


Schema 4-10: Synthese des Induktormonomers **244** für die spätere Verwendung in Copolymeren. Zusätzlich sind die temperaturabhängigen CD-Spektren (CHCl₃, λ = 250-500 nm) des Homopolymers *poly-244* gezeigt.

Im Folgenden sollen nun statistische Copolymere mit dem Induktormonomer **244** vorgestellt werden. Dabei wird zwischen Triaryl-basierten, Amid-tragenden und Biphenyl-basierten, phosphanylierten Comonomeren unterschieden. Alle Copolymere sollen zudem in der asymmetrischen Hydrierung und der allylischen Substitution eingesetzt werden.

Phosphanylierte Triaryle

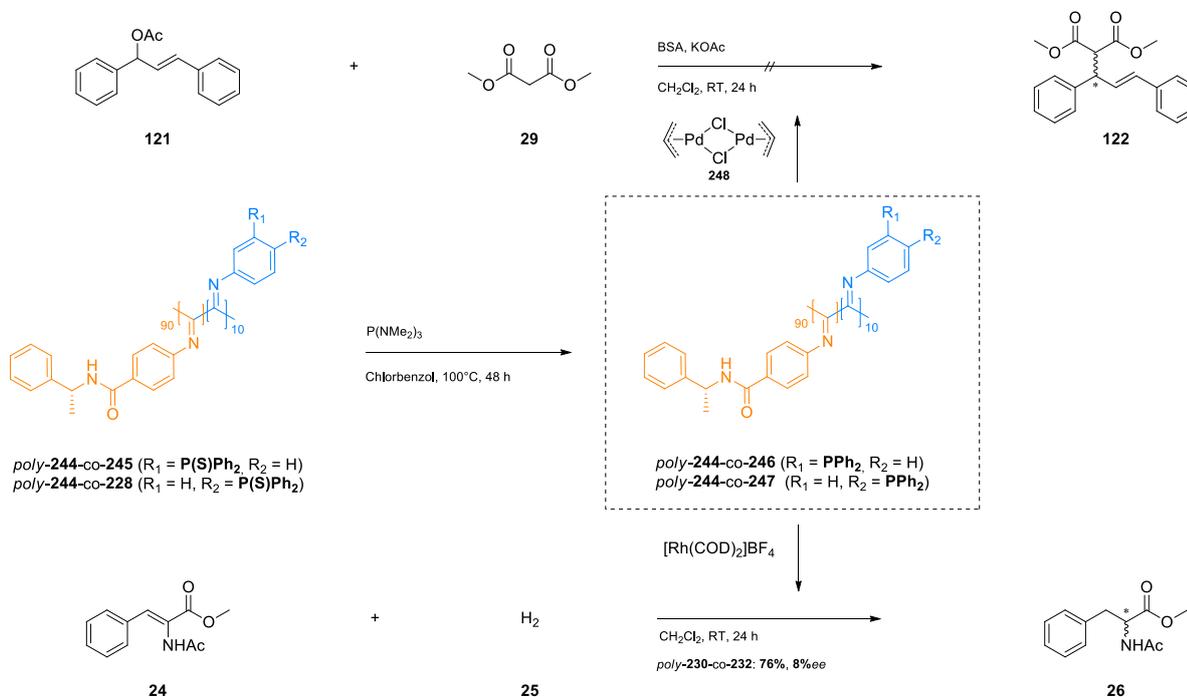
Im Rahmen der phosphanylierten Triaryle soll neben dem bereits vorgestellten *para*-phosphanylierten Isocyanid (**228**, Schema 4-4) zusätzlich das *meta*-substituierte Derivat **245** synthetisiert und mit dem Phenylethylamin-basierten Induktor **231** copolymerisiert werden. Die Synthese verläuft dabei analog zu Schema 4-4 ausgehend von 3-Iodanilin. Die Zielstruktur **245** wird elementaranalysenrein mit einer Gesamtausbeute von 53% erhalten.



Schema 4-11: Synthese phosphanylierter Copolymere basierend auf dem (*R*)-Phenylethylamin-Induktor **244** und einem phosphanylierten Triarylliganden, um den Abstand zum helikalen Rückgrat möglichst gering zu halten.

Die beiden Copolymere *poly-244-co-245* und *poly-244-co-228* zeigen sehr geringe COTTON-Effekte (*Annealing* in Chlorbenzol, 8-10 d, 100°C) und multimodale Molekulargewichtsverteilungen (Kapitel 6.3.2.3, Experimentaltteil).

Dies lässt vermuten, dass die beiden Comonomere **244** und **228/245** nicht kontrolliert und mit gleicher Reaktionsgeschwindigkeit in das Coaddukt eingebaut werden. Es sind lange Polymerisationszeiten (3 bzw. 8 d) nötig bis sämtliches Monomer abreagiert ist. Die NMR-Analyse sowie die dünnschichtchromatographische Analyse zeigen keine Monomerückstände an, wodurch u.a. neben den hochmolekularen Anteilen auch Oligomerisierungen der beiden Comonomere vermutet werden können. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Homopolymerisation der beiden Monomere stattgefunden hat.



Schema 4-12: Entschützung der beiden phosphanylierten Copolymere *poly-244-co-245* und *poly-244-co-228* zu den freien Phosphanen. Durch Umsetzung mit Übergangsmetallquellen werden die Polymere als Katalysatoren in der asymmetrischen Hydrierung und allylischen Substitution nutzbar.

Die erhaltenen Polymere werden dennoch in zwei asymmetrischen Katalysen eingesetzt. Dazu wird zunächst eine Desulfurierung durchgeführt und anschließend eine Rhodium- bzw. Palladiumquelle zugegeben (Schema 4-12).

Für beide Katalysen wird in der allylischen Substitution kein Umsatz festgestellt, während in der asymmetrischen Hydrierung für das *meta*-tragende Polymer eine Enantiomerenüberschuss von 8%¹ und eine Ausbeute von 76% erzielt werden konnte. Zudem zeigt reines HMPT keine katalytische Aktivität in beiden Katalysen.

Beide Copolymere lassen sich nur schlecht polymerisieren und liefern nicht zufriedenstellende Ergebnisse in den asymmetrischen Reaktionen. Als Ursache für dieses Verhalten wird in erster Linie der hohe sterische Anspruch der phosphanylierten Monomere gesehen. Der geringe Abstand zwischen Isocyanid und Phosphanrest sorgt für eine Hinderung des Kettenwachstums bzw. der Ausbildung einer helikalen Überstruktur. Dies hat zur Folge, dass das phosphanylierte Monomer langsamer polymerisiert als das Comonomer **244** und eine multimodale Verteilung erhalten wird bzw. ein geringer COTTON-Effekt resultiert. Zudem hat die hohe Sperrigkeit der Mikroumgebung um das katalytisch-aktive Zentrum zur Folge, dass die Diffusion der Substrate der asymmetrischen Katalyse zu den Katalysatorzentren erschwert ist (Abbildung 4-1).

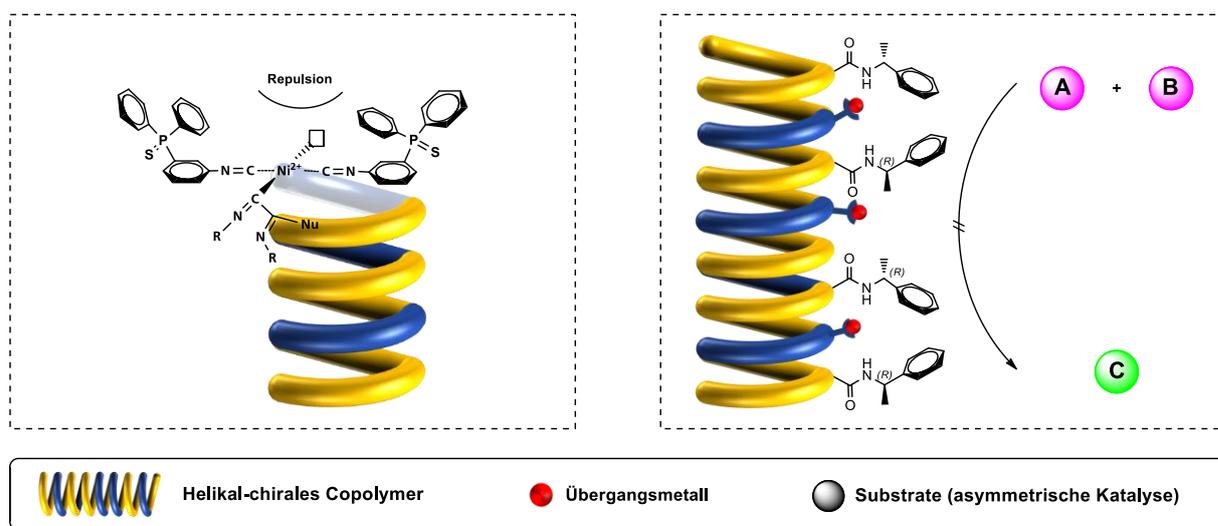


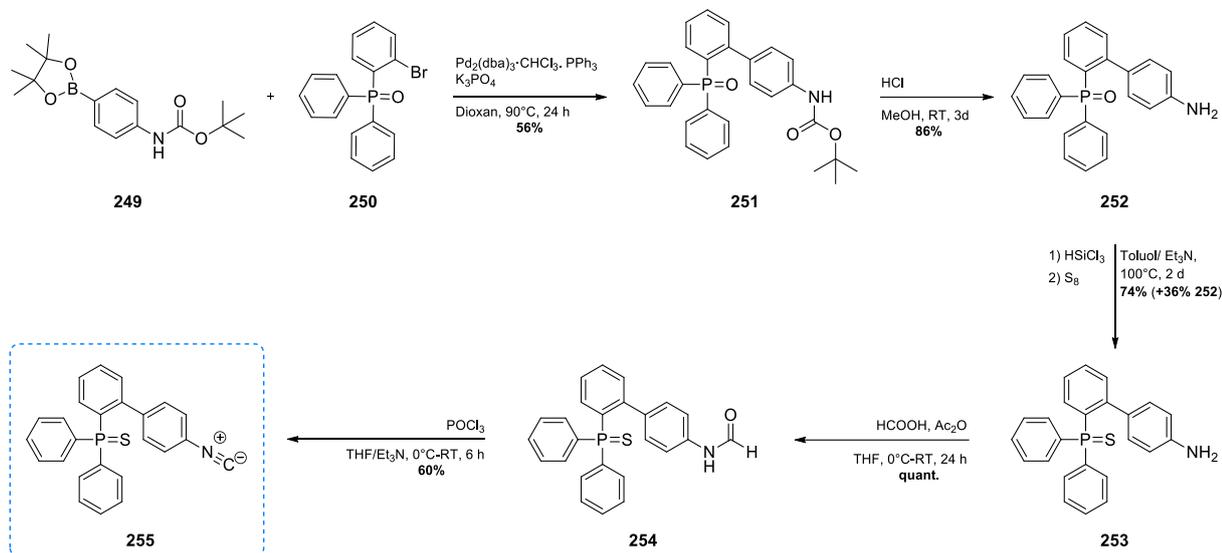
Abbildung 4-1: Darstellung der Probleme, welche vermutlich mit der drastischen Verkürzung des Rückgrat-Donoratom-Abstands einhergehen, zum einen die Hinderung der Polymerisation (links) und zum anderen die Abschirmung der katalytischen Zentren in der asymmetrischen Katalyse (rechts).

Um diese These zu untermauern, soll im Folgenden der Abstand zwischen Donoratom und Phosphaneinheit sukzessive erhöht werden, um das Kettenwachstumsverhalten und den induktiven Effekt der Polymere zu optimieren.

¹ Die Bestimmung des Enantiomerenüberschuss erfolgt für die asymmetrische Hydrierung über chirale Chromatographie (siehe Kapitel 6.1.1) und für die allylische Substitution unter Verwendung von Eu(hfc)₃ via ¹H-NMR-Analyse.

Phosphanyliertes Biphenyl

Zunächst soll ein Biphenyl-basiertes Polymer entwickelt werden, welches in *ortho*-Position zur Achse eine Phosphaneinheit trägt. Dieses wird über eine fünfstufige Synthese ausgehend von der Phenylboronsäure (**249**) und (2-Bromophenyl)-diphenylphosphanoxid (**250**) erzeugt (Schema 4-13).

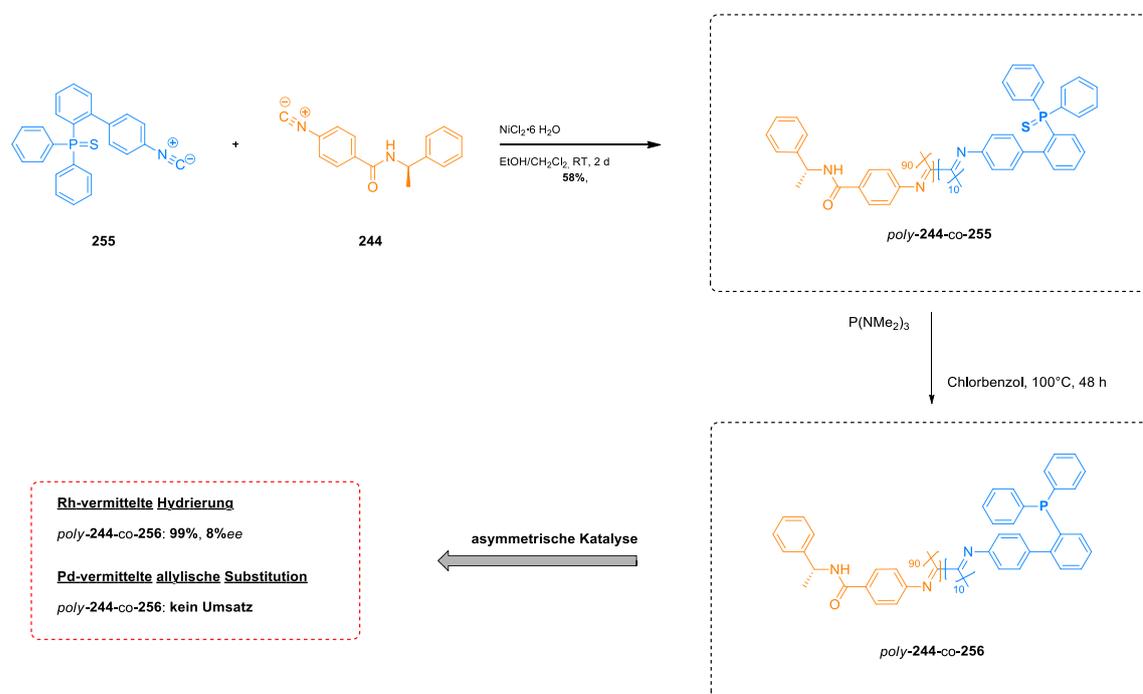


Schema 4-13: Synthesesequenz zur Darstellung des Isocyanid-tragenden Biphenyls **241** ausgehend von der Phenylboronsäure **249** und dem halogenierten Triphenylphosphanoxid **250**.

Im ersten Schritt wird über eine SUZUKI-Kupplung die Biphenylachse aufgebaut. Das Boc-geschützte Derivat **251** kann durch Fällung in 56%iger Ausbeute isoliert werden. Anschließend erfolgt eine zweifache Entschützung. Zunächst wird die Boc-Schutzgruppe durch HCl in Methanol entfernt und danach das freie Amin **252** in Gegenwart von Trichlorsilan zum freien Phosphan reduziert, welches nach erfolgter Freisetzung *in-situ* mit elementarem Schwefel geschützt wird. Die Umsetzung zum freien Phosphan war nicht vollständig. Es wird ein Produktgemisch aus **253** und dem Eduktes **252** (36%) erhalten. Aufgrund der einfachen chromatographischen Separation des Oxidanteils auf der Isocyanidstufe **255** wird das Oxid nicht auf dieser Stufe abgetrennt und weiter in der Synthese umgesetzt. Nach erfolgtem Schutzgruppenwechsel wird das Amin **253** durch Verwendung des gemischten Anhydrids (Ac_2O und Ameisensäure) zum Formamid **254** umgesetzt. Zuletzt erfolgt die Dehydratisierung in 60% Ausbeute zum Monomer **255**. Die Zielstruktur kann mittels NMR- und IR-Spektroskopie bzw. HRM-Spektrometrie identifiziert werden.

Folgend wird das Monomer **255** mit dem (*R*)-Phenylethylamin-Induktor **230** copolymerisiert, entschützt und in beiden Testkatalysen eingesetzt (Schema 4-12, Schema 4-14). Das statistische Copolymer *poly-244-co-255* zeigt ein ähnliches Copolymerisationsverhalten wie die Triaryl-basierten Copolymere *poly-244-co-228* und *poly-244-co-245*. Die Polymerisationszeit ist zwar marginal kürzer, jedoch muss immer noch ein nicht kontrolliert-ablaufendes Kettenwachstum festgestellt werden (Kapitel 6.3.2.3, GPC-Chromatogramm). Nichtsdestotrotz kann ein deutlich höherer Wert ($[\theta]_{\text{max}} = 6000 \text{ deg}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{dmol}^{-1}$) für

die maximale molare Elliptizität nach dem *Annealing* (Chlorbenzol, 100°C, 13 d, Kapitel 6.3.2.3, Experimentalteil) im CD-Spektrum abgelesen werden. Das Polymer wird polymeranalog entschützt und nachfolgend in den asymmetrischen Katalysen (vgl. Schema 3-2) eingesetzt. Es wird für das Copolymer *poly-244-co-255* nur eine geringe Enantioselektivität in der Hydrierung (8%*ee*) bzw. kein Umsatz in der allylischen Substitution festgestellt.



Schema 4-14: Darstellung der Copolymerisation des Donoratom-tragenden Monomers mit dem Induktor **244**. Folgend wird das erhaltene helikal-chirale Copolymer entschützt und den asymmetrischen Katalysen eingesetzt.

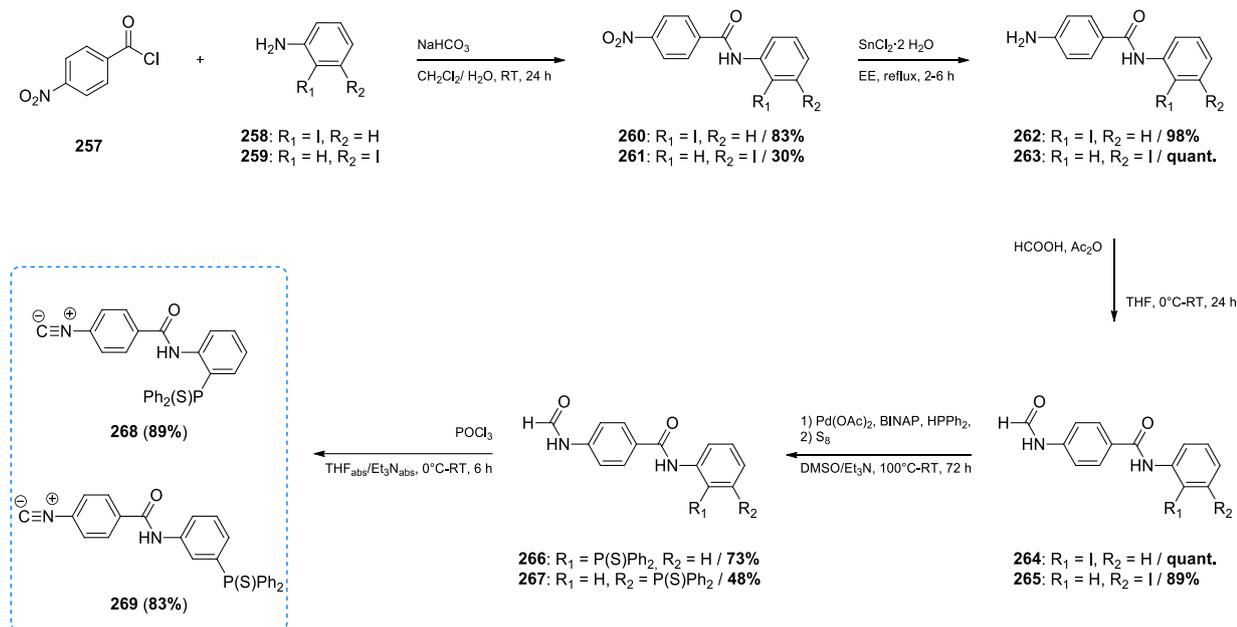
Das nicht befriedigende Polymerisations- wie auch Katalyseverhalten des Polymers *poly-244-co-255* lässt unter Berücksichtigung der Abstandstheorie den Schluss zu, dass das Donoratom-tragende Monomer **241** immer noch zu nah am helikalen Rückgrat platziert ist. Aus diesem Grund wird der Abstand weiter erhöht, um so eine Optimierung der Polymereigenschaften zu erreichen.

Phosphanylierte Amidderivate

Hierzu werden die Amidderivate **268** und **269** über eine fünfstufige Synthese ausgehend von den Iodanilinen **258** und **259** sowie 4-Nitrobenzoylchlorid (**257**) hergestellt (Schema 4-15).

Im ersten Schritt erfolgt die Amidkupplung unter SCHOTTEN-BAUMANN-Bedingungen. Das entsprechende *ortho*-Iod-Amid **260** wird in hoher Ausbeute und elementaranalysenrein erhalten, während das *meta*-Iod-Amid **261** mit nur 30% Ausbeute isoliert werden kann. Folgend wird zum Aufbau der Isocyanidfunktion, die Nitrogruppe über eine Zinn-vermittelte Reduktion und eine Formylierung über das gemischte Anhydrid (Ac₂O und Ameisensäure) zunächst in die lagerstabilen Formamide **262/263** überführt. Beide Verbindungen werden in hoher Reinheit und nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

Die Einführung des Phosphans erfolgt über das an KRAATZ ET AL.^[245] angelehnte Kreuzkupplungsprotokoll.



Schema 4-15: Syntheseroute zu den beiden phosphorhaltigen Amiden **244** und **245**. Die Synthese erfolgt über eine Amidierung, gefolgt von einer Reduktion, Formylierung, Kreuzkupplung und einer Dehydratisierung.

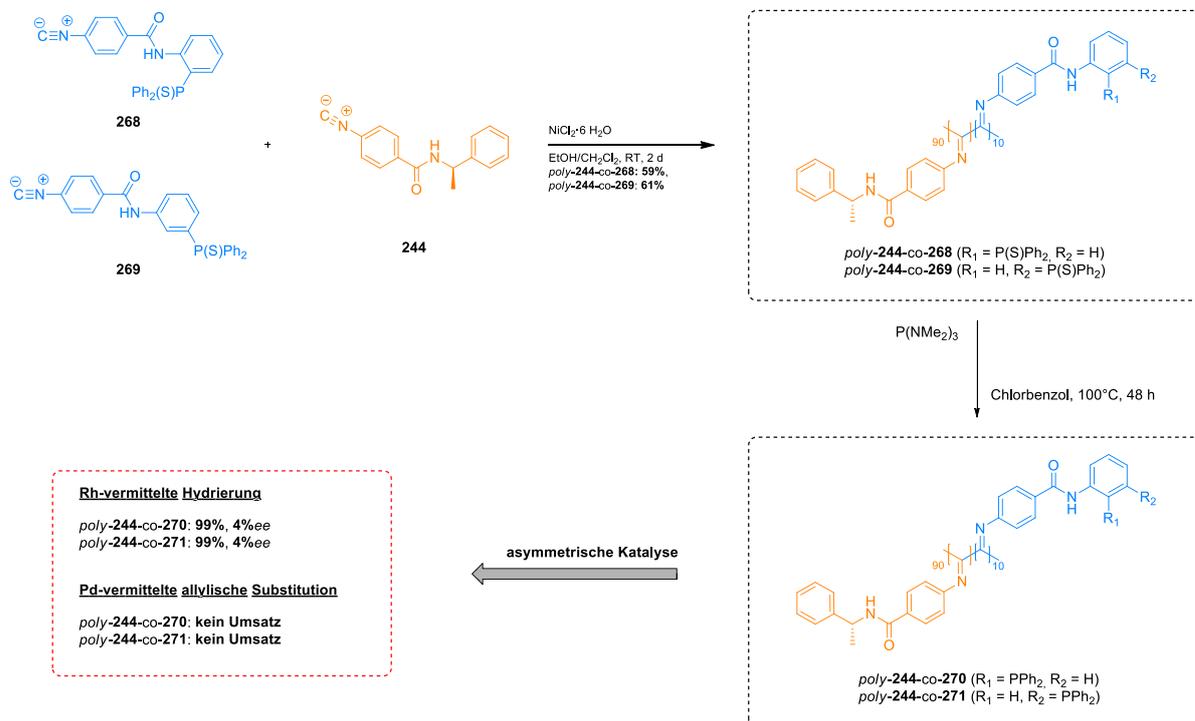
Die phosphanylierten Vorläufer **264/265** können mit guter Ausbeute und elementaranalysenrein erhalten werden. Zuletzt erfolgt die Dehydratisierung der Formamide zu den polymerisierbaren Isocyaniden **268** und **269**. Beide Verbindungen können mittels NMR- und IR- Spektroskopie bzw. HRM-Spektrometrie charakterisiert und mit über 80%iger Ausbeute gewonnen werden. Sie werden mit einer Gesamtausbeute von 52% respektive 11% erhalten.

Die synthetisierten Amidderivate werden Nickel-vermittelt mit dem (*R*)-Phenylethylamin-basierten Induktor **244** copolymerisiert, entschützt und in den asymmetrischen Modellkatalyse eingesetzt (Schema 4-16).

Die erhaltenen Polymere *poly-244-co-268* und *poly-244-co-269* zeigen ein deutlich besseres Polymerisationsverhalten. Jedoch ist die Polymerisationszeit mit 2 d immer noch relativ lang, im Vergleich zu den bereits ausgeführten Homopolymeren der Helixinduktoren **241** und **244**. Daraus lässt sich schließen, dass immer noch eine Hemmung der Polymerisation vorhanden ist, die jedoch deutlich geringer ist als die der Triaryl-basierten Copolymere *poly-244-co-228* und *poly-244-co-245*. Dieser Trend wird in den CD-Spektren und den GPC-Chromatogrammen (vgl. Kapitel 6.3.2.3) ersichtlich. Während die COTTON-Effekte für die beiden Polymere *poly-244-co-268* und *poly-244-co-269* deutlich ausgeprägter sind, zeigen die GPC-Chromatogramme immer noch multimodale Verteilungen.

In der asymmetrischen Katalyse liefern die Polymere zudem weiterhin nicht zufriedenstellende Ergebnisse. Es wird in der allylischen Substitution keinerlei Umsatz erzielt, was das Argument der Zugänglichkeitsproblematik (Abbildung 4-1) weiterhin bestehen lässt. Zudem werden in der

asymmetrischen Hydrierungen zwar hohe Umsätze erreicht, jedoch ist der induktive Effekt des helikalen Rückgrats nicht vorhanden.



Schema 4-16: Darstellung der Copolymerisation von **268** bzw. **269** und dem Phenylethylamin-Induktor **244** zu den hochmolekularen Copolymeren *poly-244-co-268/poly-244-co-269*. Anschließend erfolgen eine Desulfurierung mittels HMPT und die Nutzung der Polymere in der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse.

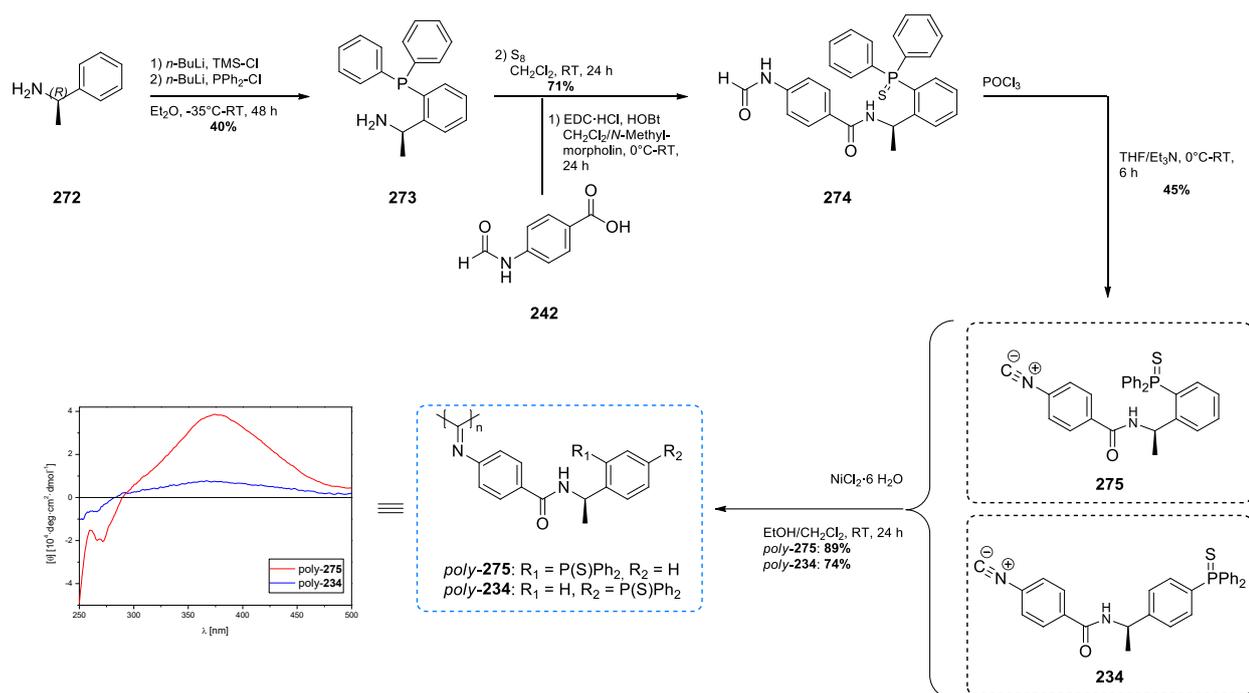
Die Copolymerisation von sterisch anspruchsvollen, phosphanylierten Isocyaniden mit einem leicht zu polymerisierenden Induktor ist, wie gezeigt, äußerst diffizil, da durch die unterschiedlichen Kettenwachstumsgeschwindigkeiten der beiden Monomere die Coaddukte viele negative Eigenschaften erhalten. Es können helikale Polymere erzeugt werden, die jedoch nur durch lange Polymerisationszeiten und mit Erhalt von multimodalen Verteilungen gewonnen werden können. Zudem ist die Diffusion der Substrate in der asymmetrischen Katalyse zu den Übergangsmetallzentren ein immanentes Problem. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass über die entwickelte „Phosphorsulfid-Route“ Poly(isocyanide) erhalten werden können, die Palladium und Rhodium komplexieren können. Um die beschriebenen Probleme zu umgehen, sollen im Folgenden chirale, phosphanylierte Homopolymere vorgestellt werden.

4.2.2 Darstellung von phosphanylierten Homopolymeren

Im Zuge der Entwicklung von phosphanylierten Homopolymeren soll die bereits angesprochene Distanztheorie (vgl. Kapitel 3) weiter in den Fokus gerückt werden. Die im Weiteren vorgestellten Polymere lassen sich in (*R*)-Phenylethylamin-basierte, L-Alaninol-basierte und L-Prolin-basierte Polymere unterteilen.

4.2.2.1 Verwendung (*R*)-Phenylethylamin-basierter, phosphanylierter Homopolymere in der Übergangmetallkatalyse

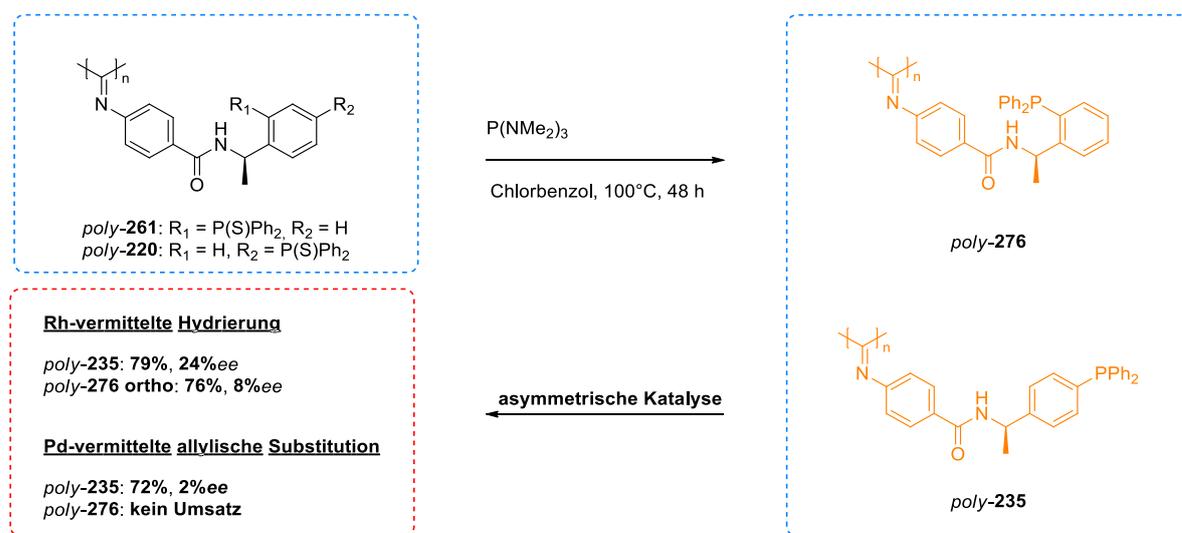
Es werden zwei Phenylethylamine vorgestellt, die entweder in *para*- oder *ortho*-Position am Phenylring des chiralen Amins eine Diphenylphosphaneinheit tragen. Das *para*-phosphanylierte Phenylethylamin **220** wurde bereits in Kapitel 4.1 eingeführt. Der Zugangsweg für das *ortho*-substituierte Phenylethylamin **275** ist in Schema 4-17 illustriert. Zusätzlich sind beide CD-Spektren der Homopolymere bei 20°C nach dem thermischen Nachbehandeln gezeigt.



Schema 4-17: Synthesesequenz zum *ortho*-phosphanylierten Isocyanid **275** sowie zu den beiden Polymeren *poly-275* und *poly-234*. Zusätzlich sind die CD-Spektren der beiden Phenylethylamin-basierten Polymeren *poly-275* und *poly-234* gezeigt (CD-Spektren: CHCl₃, T = 293K, λ = 250-500 nm).

Im ersten Schritt wird das kommerziell erhältliche (*R*)-Phenylethylamin *in-situ* mit TMS-Cl geschützt und anschließend ein Überschuss *n*-BuLi zugegeben, um in *ortho*-Position zu lithiieren.^[250] Das chirale Phosphan **273** wird in 40%iger Ausbeute erhalten. Dies ist hinreichend oxidationsstabil, dass es unter

atmosphärischen Bedingungen in einer EDC-vermittelten-Kupplung mit 4-Formamidobenzoesäure umgesetzt werden kann. Nach vollständigem Umsatz erfolgt die *in-situ* Schützung des Phosphans mit elementarem Schwefel. Die Zwischenstufe **274** wird in hoher Reinheit und mit 71% Ausbeute erhalten. Zuletzt erfolgt die Dehydratisierung mit POCl₃ zum Monomer **275**. Dieses wird mit 45% Ausbeute und in guter Reinheit erhalten. Die Identifikation der Zielstruktur erfolgte mittels NMR- und IR-Spektroskopie bzw. HRM-Spektrometrie. Die Polymerisation erfolgt Nickel-vermittelt zum Polymer *poly-275*. Die erhaltenen Polymere zeigen deutlich verbesserte Charakteristika im Vergleich zu den statistischen Copolymeren (Kapitel 4.2.1). Sie besitzen zwar breite Molekulargewichtsverteilungen, jedoch sind diese monomodal (vgl. Kapitel 6.3.1.3.4 und 6.3.1.4.3, Experimentaltel). Zudem ist innerhalb von 24 h vollständiger Umsatz erreicht. Die CD-Spektren zeigen ausgeprägte COTTON-Effekte im Bereich um 350 nm (Schema 4-17). Die maximale, molare Elliptizität $[\theta]_{\max}$ liegen für das *para*-Polymer *poly-220* bei ca. 8500 deg·cm²·dmol⁻¹, wobei nach neun tägigem *Annealing* in Chlorbenzol keine Veränderung stattgefunden hat. Dies spricht für eine äußerst rigide, helikale Überstruktur. Das *ortho*-phosphanylierte Polymer *poly-261* zeigt eine Veränderung während des *Annealings*, sodass nach 8 Tagen ein θ_{\max} -Wert von 40·10³ deg·cm²·dmol⁻¹ erreicht wird. Beide Polymere wurden nach der Entschützung in den Modellkatalysen eingesetzt (Schema 4-18, Schema 3-2).



Schema 4-18: Entschützungs- und Katalysesequenz für die (*R*)-Phenylethylamin-basierten Polymere *poly-220* und *poly-261*. Es werden hohe Ausbeuten und moderate Enantiomerenüberschüsse in den asymmetrischen Synthesen erhalten.

Wie an den Ergebnissen der asymmetrischen Katalyse zu erkennen ist, erzielen beide Polymere in der Rh-katalysierten Hydrierung hohe Umsätze, wobei das *para*-Phenylethylamin-Polymer *poly-235* zudem einen stereoselektiven Einfluss in der Reaktion ausübt (24% Enantiomerenüberschuss). Im Rahmen dieser Arbeit wurde jedoch nicht geklärt, ob der induktive Effekt durch die Zentrochiralität des

Amins **272** verursacht wird oder ob das Rückgrat das entscheidende stereogene Element ist.¹ In der allylischen Substitution ist zu erkennen, dass *poly-235* ebenfalls hohen Umsatz liefert, jedoch keine stereochemische Kontrolle während der Reaktion beobachtet werden kann, wohingegen *poly-275* keinerlei Umsatz zeigt. An beiden Systemen ist gut zu erkennen, dass die Erreichbarkeit der katalytischen Zentren für die Substrate der asymmetrischen Katalyse eine ausgezeichnete Rolle spielt. Während das *para*-phosphanylierte System eine gute Zugänglichkeit der Substrate zum katalytisch-aktiven Zentrum vermuten lässt, scheint dies für das *ortho*-phosphanylierte Polymer nicht zuzutreffen. Im Rahmen der weiteren Untersuchung soll deshalb die Zugänglichkeit sowie die Stereoselektivität weiter optimiert werden.

¹ Die Überprüfung der Quelle der Stereoselektivität würde die Entwicklung einer neuen Syntheseroute erfordern, um eine möglichst genaues Abbild des hochmolekularen Liganden auf niedermolekularer Ebene zu erhalten. Aufgrund des moderaten Enantiomerenüberschusses von 24%*ee* wird auf diese Überprüfung verzichtet.

4.2.2.2 Synthese und Verwendung eines phosphanylierten L-Alaninolderivats

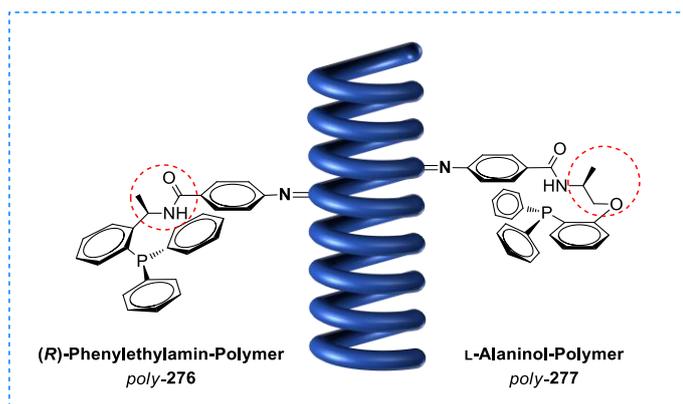
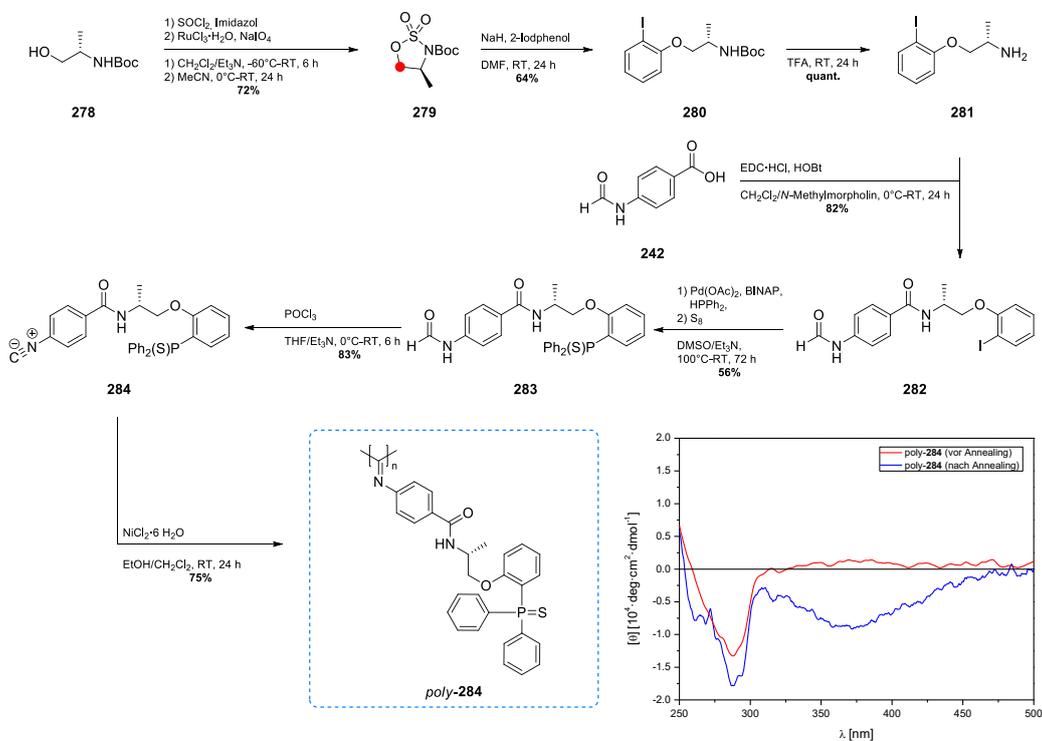


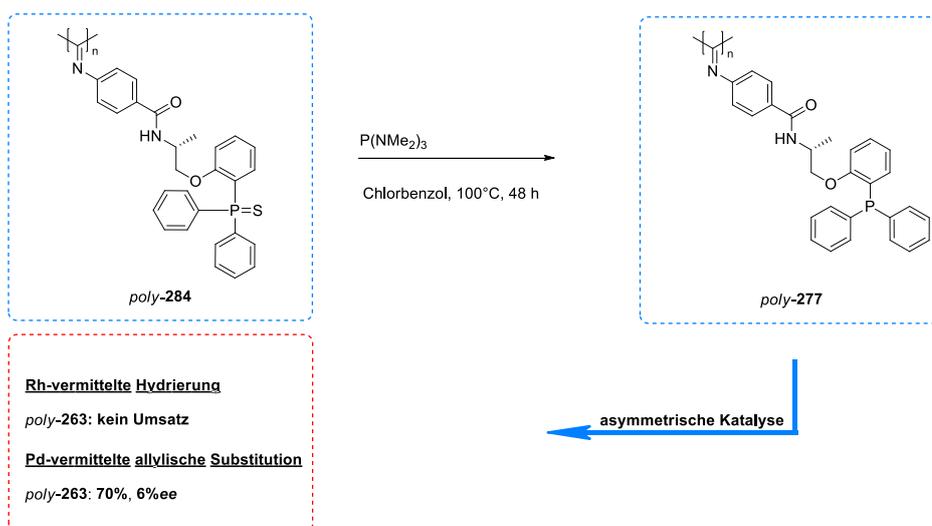
Abbildung 4-2: Vergleich der beiden Polymere *poly-276* und *poly-277*. Durch die Erhöhung der Flexibilität in der Nähe des chiralen Zentrums soll die Zugänglichkeit für Substrate in der asymmetrischen Katalyse verbessert werden.

Zur Optimierung der Zugänglichkeit und Stereoselektivität soll das an das *ortho*-phosphanylierte Polymer *poly-276* angelehnte, L-Alaninol-basierte Polymer *poly-277* synthetisiert werden (Abbildung 4-2). Durch die zusätzliche CH₂-Gruppe soll konformationelle Flexibilität gewährleistet werden, um so die Zugänglichkeit der Substrate der asymmetrischen Synthesen zu verbessern. Zusätzlich soll durch die Positionierung des Donoratoms hin zur polymerisierbaren Einheit ein möglichst hoher Einfluss der Helix gewährleistet werden (Abbildung 4-2).



Schema 4-19: Synthese zum hochmolekularen, L-Alaninol-basierten Poly(isocyanid) *poly-284*. Zusätzlich sind die CD-Spektren des Polymers *poly-284* vor und nach dem *Annealing* gezeigt (CD-Spektren: CHCl₃, T = 293K, λ = 250-500 nm).

Die Synthese des Polymers beginnt ausgehend vom kommerziell-erhältlichen Boc-Alaninol (**278**), welches im ersten Schritt mittels SOCl_2 zyklisiert und anschließend Ru-katalysiert oxidiert wird. Hierdurch wird die Elektrophilie des Kohlenstoffs (rote Markierung, Schema 4-19) erhöht, um folgend in einer S_N -Reaktion 2-Iodphenol an den Aminoalkohol zu addieren. Der Aminoterminus des Aminoothers **280** wird mit TFA (Trifluoressigsäure) freigesetzt und mit 4-Formamidobenzoesäure in einer EDC-vermittelten Kupplung umgesetzt. Die iodierte Zwischenstufe **282** wird elementaranalysenrein erhalten und folgend in einer Kreuzkupplung mit Diphenylphosphan und *in situ*-Schützung zum Monomervorläufer **283** umgesetzt. Zuletzt erfolgt die Dehydratisierung mit POCl_3 zum Monomer **284**. Die Zielstruktur kann mit einer Gesamtausbeute von 18% erhalten und mittels NMR- und IR-Spektroskopie bzw. HRM-Spektrometrie charakterisiert werden (Schema 4-19). Nach der Nickel-vermittelten Polymerisation in 75%iger Ausbeute erfolgt die thermische Nachbehandlung in Chlorbenzol bei 100°C für 13 d. Hierbei wird zunächst kein COTTON-Effekt beobachtet. Nach dem *Annealing* wird eine negative maximale molare Elliptizität $[\theta]_{\text{max}}$ von $8.0 \cdot 10^3 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{dmol}^{-1}$ festgestellt, was für die Ausbildung einer helikalen Überstruktur spricht (Kapitel 6.3.1.7.4, Experimententeil). Im Zuge der weiteren Untersuchung wird das Polymer *poly-284* entschützt, und in den Modellkatalysen eingesetzt (Schema 4-20).



Schema 4-20: Ergebnisse der Katalyse mit *poly-277*. Es werden mit *poly-277* im Vergleich zum *para*-phosphanylierten (*R*)-Phenylethylamin-basierten Polymer *poly-235* niedrigere Umsätze/Enantiomerenüberschüsse erzielt. Jedoch wird Umsatz in der asymmetrischen allylischen Substitution beobachtet.

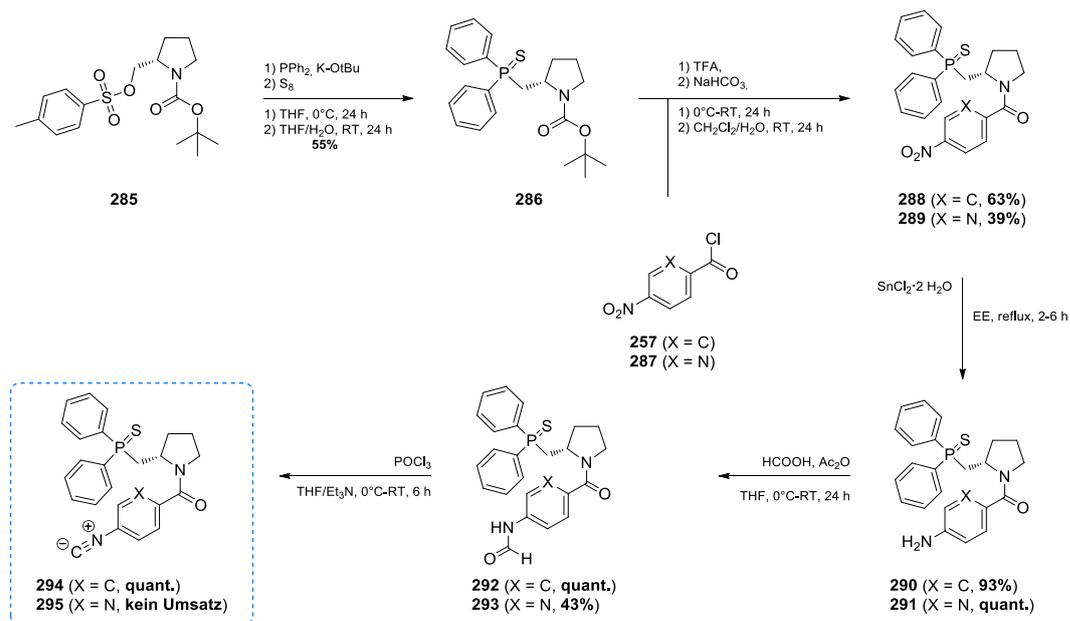
Wie zu erkennen kann durch die Erhöhung der Flexibilität der Phosphaneinheit (Abbildung 4-2) katalytische Aktivität (70% Ausbeute, 6%ee) in der allylischen Substitution beobachtet werden, jedoch sinkt hierdurch auch die Selektivität drastisch. In der Rh-katalysierten Hydrierung wird überraschenderweise kein Umsatz festgestellt. Die Ursache hierfür kann in Störungen zur Ausbildung von katalytisch-aktiven Rh-Komplexen liegen. Nach HALPERN ET AL. sind zwei Koordinationsstellen zur

Bildung des Hydrierkomplexes notwendig.^[251] Ist eine Bindung des Rhodiums über zwei Stellen nicht möglich so entsteht keine stabile Spezies, die zur Produktbildung benötigt wird.

Die Konsequenz, die sich aus den bislang hergestellten Polymerem ergibt, ist, dass die minimal mögliche Distanz zwischen Donoratom und helikalem Rückgrat in der Nähe des stereogenen Zentrums liegt, um zum einen das Kettenwachstum minimal zu beeinflussen und um katalytische Aktivität zu erhalten. Es gilt folglich Polymere zu erzeugen, die eine gute Zugänglichkeit der Substrate zu den katalytisch-aktiven Zentren ermöglichen und gleichzeitig eine hohe Rigidität aufweisen, um einen möglichen stereoinduktiven Effekt durch das helikale Rückgrat zu erhalten.

4.2.2.3 Mono- und bisphosphanylierte Prolinole

Eine Möglichkeit zur Erhöhung der Rigidität des Monomergerüsts wird in der Verwendung von phosphanylierten Prolinolen gesehen. Diese weisen ähnlich den Phenylethylaminen ein stereogenes Element auf und haben einen ausreichenden Abstand zur polymerisierbaren Einheit. Durch das 5-Ringsystem soll die Flexibilität des Liganden eingeschränkt werden und so ein höherer induktiver Effekt in asymmetrischen Katalysen erzielt werden. Hierfür soll an der Position der Hydroxygruppe des Prolinols eine Phosphorspezies installiert werden (Schema 4-21).



Schema 4-21: Synthese zweier Phosphorliganden basierend auf L-Prolinol. Hierbei wird auf der Stufe der Amidkupplung entweder 4-Nitrobenzoylchlorid oder 4-Nitropicoylchlorid als Kupplungskomponente verwendet (Ausbeuten in Klammern unter den Molekülen).

Im ersten Schritt soll eine nukleophile Substitution mit Diphenylphosphan in Gegenwart von Kalium-*tert*-Butanolat erfolgen. Durch Tosylierung wurde die Abgangsgruppenqualität der Hydroxygruppe am Boc-geschützten Prolinol **285** erhöht. Das phosphanylierte Prolinol wird *in-situ* mit Schwefel geschützt, sodass die Zielverbindung **286** mit 55% Ausbeute in hoher Reinheit erhalten werden kann. Anschließend wird die polymerisierbare Einheit installiert. Dabei wird zunächst via 4-Nitrobenzoylchlorid (**257**) bzw. 4-Nitropicoylchlorid (**287**) die Nitrogruppe eingeführt, welche als *Precursor* für das Isocyanid fungiert. Die beiden Spezies **288** und **289** können elementaranalysenrein erhalten werden. Folgend wird über eine Sequenz aus Reduktion, Formylierung und Dehydratisierung das Isocyanid **294** erhalten. Für das Azaanalogon des Isocyanids **294** konnte jedoch keine Dehydratisierung durchgeführt werden. Das nach Säulenchromatographie isolierte Produkt konnte mittels IR-Spektroskopie als Isocyanid identifiziert werden, jedoch zeigte das NMR-Spektrum ein unspezifisches Nebenproduktspektrum auf. Zudem konnte eine Verfärbung des Produkts von einem orangenen hin zu einem schwarzen Öl binnen Minuten

beobachtet werden. Offensichtlich ist das Aza-Analogon der Struktur **294** sehr instabil. Die monodentate Spezies **294** konnte jedoch mit einer Gesamtausbeute von 32% über fünf Stufen in hoher Reinheit erhalten werden.

Unter der Berücksichtigung der mechanistischen Untersuchung von HALPERN ET AL. sollte das phosphanylierte L-Prolinderivat **294** um eine weitere Koordinationsstelle erweitert werden, weswegen das Aza-Analogon **295** konzipiert wurde. Durch die Einführung des Stickstoffs in der näheren Umgebung der Helix hätte zum einen eine einfache Polymerisation möglich sein können und zum anderen durch die Koordination des Metalls das helikale Rückgrat in die katalytisch-aktive Umgebung stärker eingebunden werden können (Abbildung 4-3).

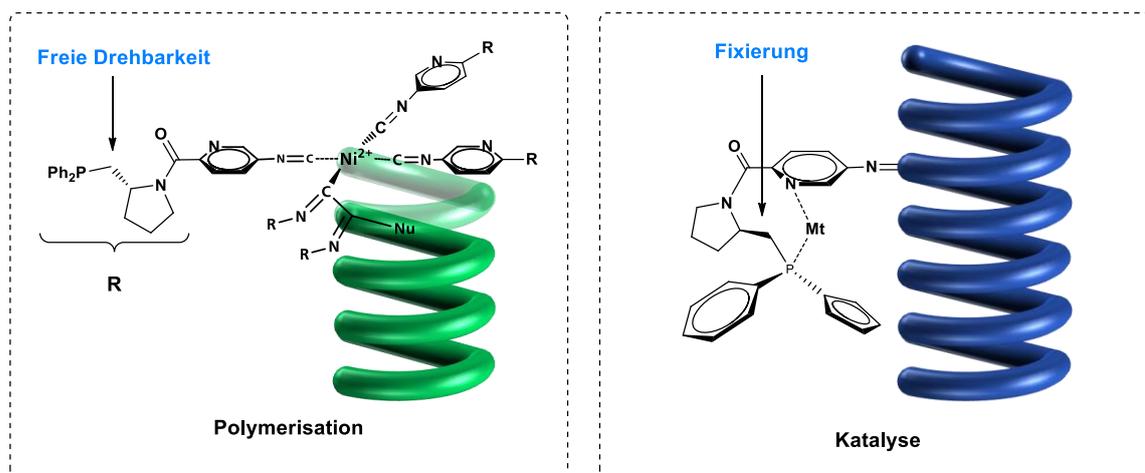
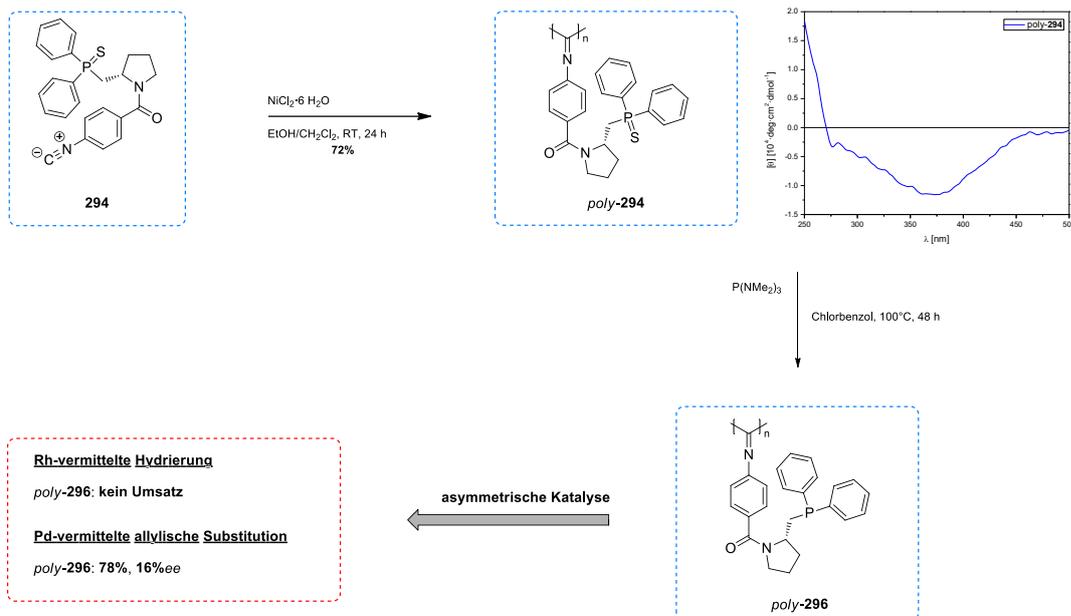


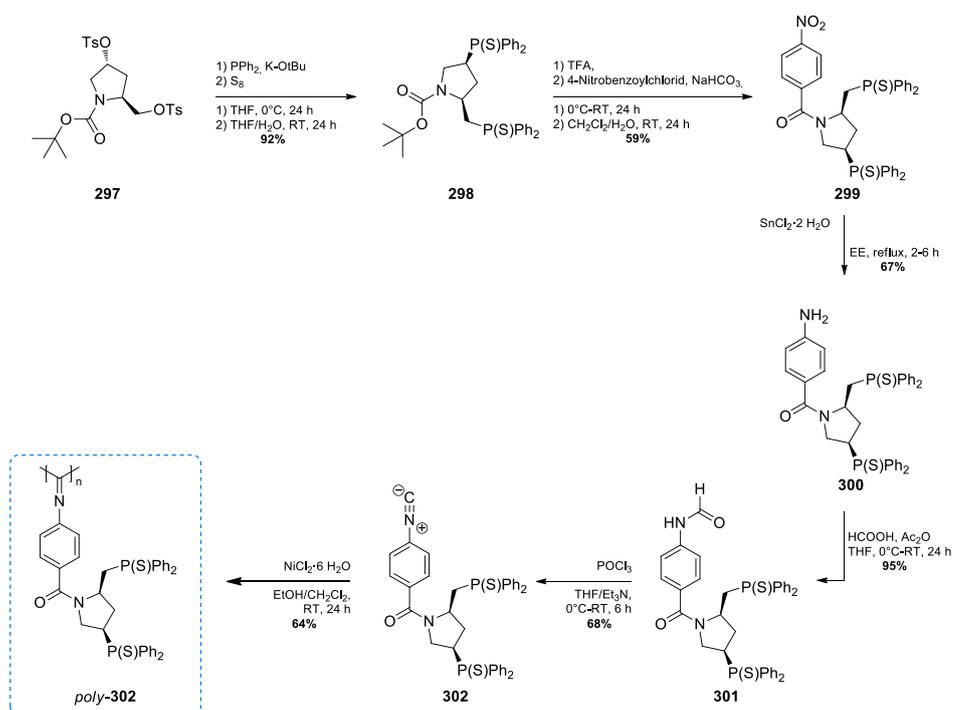
Abbildung 4-3: Konzeptionelle Grundidee wie der Aza-Prolinligand **295** als hochmolekulare Katalysator fungieren könnte. Während der Polymerisation besteht keinerlei Hinderung des *merry-go-around*-Mechanismus, wodurch optimale Polymerisationsbedingungen gewährleistet werden könnten. In der Katalyse fixiert das Metall mit dem Stickstoffdonoratom das konformationell freie Phosphan in der Nähe des helikalen Rückgrats.

Das hergestellte monodentate Polymer *poly-294* konnte hingegen Nickel-vermittelt mit einer Ausbeute von 72% erhalten werden. Dieses zeigt ein zahlenmittleres Molekulargewicht von $4.7 \cdot 10^6 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ relativ zu den Poly(styrol)-Standards und weist eine bimodale Verteilung auf (Kapitel 6.3.1.5.6, Experimententeil). Nach 7 d thermischen *Annealings* kann eine helikale Struktur via CD-Spektroskopie nachgewiesen werden. Es wird ein negativer COTTON-Effekt bei 350 nm mit einem Maximalwert der molaren Elliptizität $[\theta]_{\max}$ von $15 \cdot 10^3 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{dmol}^{-1}$ beobachtet. Das Prolinol-basierte Polymer *poly-294* wird nach der Entfernung des Schwefelatoms in den Modellreaktionen eingesetzt (Schema 4-22).



Schema 4-22: Umsetzung des monodentaten Phosphanligands **294** zum entsprechenden Polymer *poly-294*. Zusätzlich ist das CD-Spektrum des Polymers *poly-294* nach dem *Annealing* (CD-Spektrum: CHCl₃, T = 293K, λ = 250-500 nm) und die Verwendung des helikalen Polymers in der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse gezeigt.

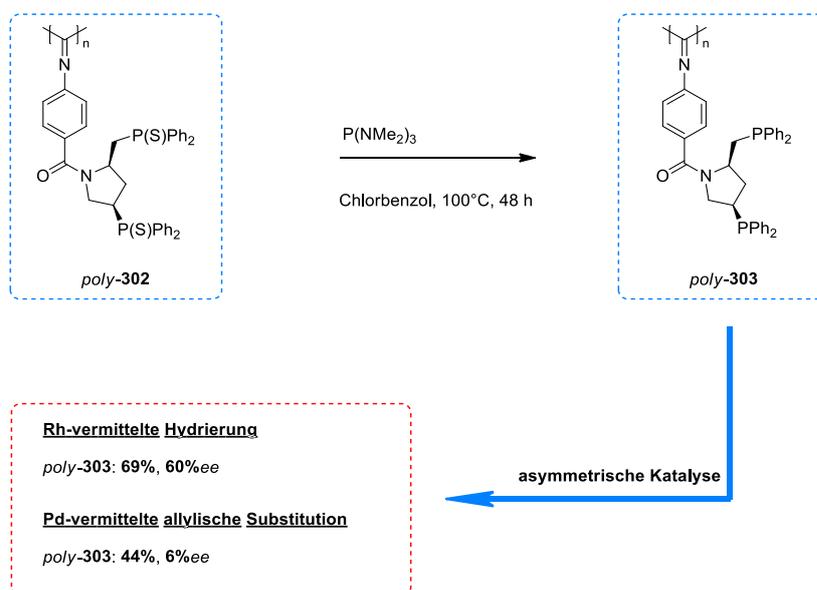
Es ist zu erkennen, dass ein marginaler, induktiver Effekt in der allylischen Substitution beobachtet werden kann. Damit kann angenommen werden, dass die Erhöhung der Rigidiät im Vergleich zum Alaninol-Polymer *poly-277* zu einer Verbesserung der katalytisch-aktiven Mikrostruktur geführt hat. In der asymmetrischen Rh-Katalyse konnte jedoch erneut kein Umsatz festgestellt werden.



Schema 4-23: Syntheseroute zum bisphosphanlyierten Prolinopolymer *poly-302*.

Aufgrund der Instabilität des Aza-Prolinderivats **295** soll ein alternativer Prolinol-basierter bidentater Ligand hergestellt werden, welche hohe Enantioselektivitäten in der Hydrierung erreichen könnte. Aus diesem Grund wurde das auf 4-Hydroxy-Prolin-basierte, bisphosphanylierte Prolinol **302** konzipiert. Dieses wurde entsprechend der Synthesesequenz für **294** hergestellt (Schema 4-23). Auch die nachfolgende Polymerisation zu *poly-302* gelang.

Die Analyse des Polymers *poly-302* zeigt im Gegensatz zum monodentaten Polymer *poly-294* keine optische Aktivität. Nach 14 d *Annealing* konnte immer noch kein COTTON-Effekt und damit die Ausbildung einer einhändig-helikalen Überstruktur nachgewiesen werden (Kapitel 6.3.1.6.7, Experimentalteil). Nichtsdestotrotz wird das Polymer auf seine Aktivität in der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse untersucht (Schema 4-24).



Schema 4-24: Desulfurierung des Bisphosphans *poly-302* und anschließende Verwendung in der Übergangsmetallkatalyse.

Es ist zu erkennen, dass sowohl in der asymmetrischen Hydrierung als auch der allylischen Substitution eine Aktivität als auch Stereoselektivität beobachtet werden kann. Mit 60%*ee* in der asymmetrischen Hydrierung wird das Potential dieses Liganden für weitere Untersuchungen deutlich. Allerdings muss aufgrund der Abwesenheit eines einhändig-helikalen Rückgrats davon ausgegangen werden, dass der induktive Effekt ausschließlich von der Zentrochiralität des Liganden kommt. Ähnliche, niedermolekulare Bisprolinderivate zeigten bereits hervorragende Ergebnisse in der asymmetrischen Hydrierung.^[252] Um eine höhere Stereoselektivität des Polymers *poly-303* zu erreichen, soll eine Modifikation der polymeren Überstruktur erfolgen. Hierfür soll im Rahmen einer Copolymerisation mit dem Phenylethylamin-basierten Induktor **244** die Helix als Überstrukturmotiv „aufgezwungen“ werden. Im Zuge dieser Beeinflussung der Überstruktur sollen neben diesem beschriebenen Copolymeransatz zwei weitere Konzepte vorgestellt werden, um eine Verstärkung des induktiven Effekte in asymmetrischen Katalysen durch die helikalen-chiralen Katalysatoren zu erreichen.

4.2.3 Strukturvariationen auf Polymerebene

Im Rahmen dieses Kapitels sollen Lösungsansätze vorgestellt werden, um die Stereoselektivität der bereits erzeugten Liganden zu verbessern. Hierfür sollen nicht die Liganden selbst modifiziert werden, sondern die Makrokonformation beeinflusst werden.

4.2.3.1 Helixinduktion in chiralen, nicht helikalen Liganden

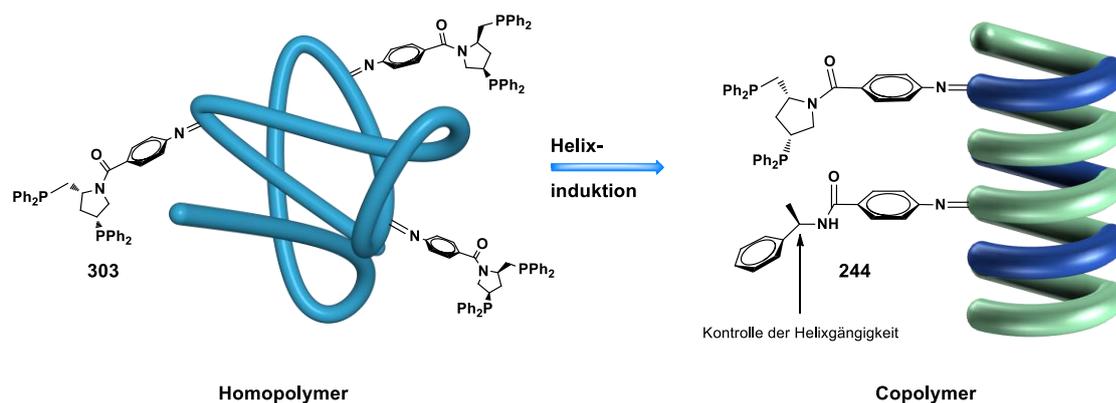


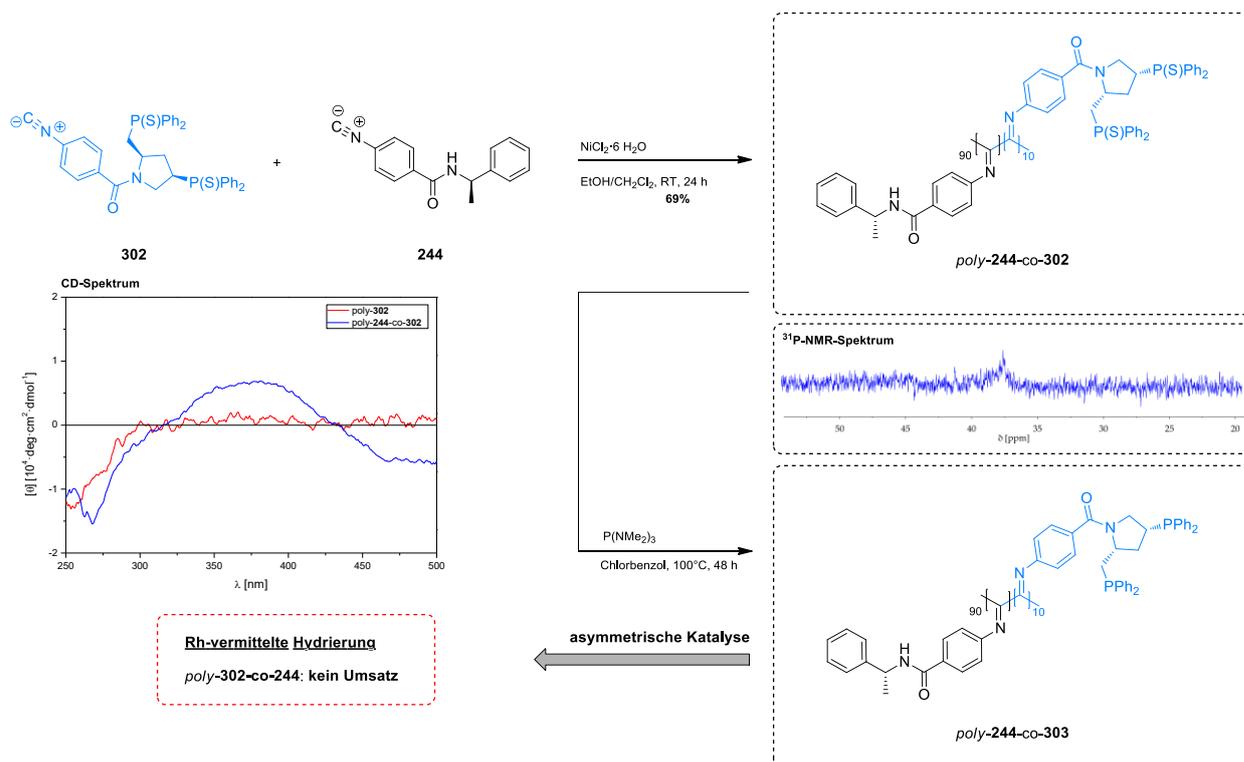
Abbildung 4-4: Kontrolle der Überstruktur durch Copolymerisation eines chiralen, Donoratom-tragenden Monomers mit einem Helix-induzierendem Monomer.

Zunächst soll auf das bereits synthetisierte, bisphosphanylierte Prolinol näher eingegangen werden. Im Zuge der Homopolymerisation des Liganden **303** konnte ein hoher induktiver Effekt des zentrochiralen Liganden festgestellt werden. Jedoch besitzt das Homopolymer *poly-303* keine einheitlich-helikale Überstruktur (Kapitel 4.2.2.3 und Abbildung 4-4). Zur Veränderung der Überstruktur sollen die beiden Monomere **303** und **244** für ein statistisches Copolymer verwendet werden, wodurch eine Induktion einer selektiven Gangrichtung, während der Polymerisation erreicht werden soll. Die Händigkeit der Helix wird durch die Konfiguration des Stereozentrums im Phenylethylamin vorgegeben.

Der Anteil des Induktors wird dabei mit 90% sehr hoch gewählt, um eine möglichst rigide und einhändig-konfigurierte Überstruktur zu erhalten (Schema 4-25).

Die Polymerisation wird Nickel-vermittelt durchgeführt und das Polymer nach Fällung mit 69% Ausbeute isoliert. Die CD-Spektren zeigen einen starken, positiven COTTON-Effekt bei 350 nm, woraus die Ausbildung einer helikalen Überstruktur abgeleitet werden kann. Es ist somit im Vergleich zum Homopolymer *poly-302* gelungen die Überstruktur hin zu einer chiralen Konformation zu ändern. Nach dem *Annealing* des Polymers konnte eine Verstärkung der maximalen, molaren Elliptizität von 56% festgestellt werden.

Folgend wird das einhändig-helikale, bisphosphanylierte Copolymer *poly-244-co-302* in der Rh-katalysierten Hydrierung eingesetzt (Schema 4-25).



Schema 4-25: Darstellung der Entschützungssequenz und der asymmetrischen Katalyse des Polymers *poly-244-co-302*. Zusätzlich ist das CD-Spektrum (CHCl_3 , $T = 293\text{ K}$, $\lambda = 250\text{-}500\text{ nm}$) des Copolymers im Vergleich zum Homopolymer *poly-302* gezeigt und das Phosphorspektrum (CDCl_3 , $T = 298\text{ K}$, 121 MHz) des Copolymers.

Es ist zu erkennen, dass durch die Änderung der Überstruktur die katalytische Aktivität des Polymers verloren gegangen ist. Es konnte auch nach elongierter Reaktionszeit von 24 h auf 7 d kein Produkt nachgewiesen werden. Möglicherweise ist durch die Veränderung der Überstruktur die Zugänglichkeit der katalytischen Zentren nur noch eingeschränkt bis gar nicht möglich. Daneben kann ebenfalls eine Abschirmung der Seitenkette des chiralen Induktors **244** die Ursache für den ausbleibenden Umsatz verantwortlich sein. Die letztliche Ursache wurde im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht weiter untersucht.

Neben dem Versuch im Bisphosphanliganden **302** eine Optimierung des Enantiomerenüberschusses durch Induktion einer helikalen Überstruktur zu erreichen, sollen zwei weitere Ansätze verfolgt werden, um eine Erhöhung der Enantioselektivität der hergestellten Polymere zu erreichen. Zum einen soll ein *Endcapping* des Polymerstranges durchgeführt werden und zum anderen weitere Chiralitätszentren in das Molekül eingebaut werden, um so möglicherweise kooperative Effekte in der asymmetrischen Katalyse zu erzielen. Ersteres soll im nächsten Kapitel näher ausgeführt werden.

4.2.3.2 Blockcopolymerisation des (*R*)-Phenylethylamin-basierten Liganden 220

Eine Ursache für die niedrigen induktiven Effekte der synthetisierten Polymere kann nicht nur in dem geringen Einfluss des helikalen Rückgrats oder in der unzureichenden Gestaltung der niedermolekularen Phosphanliganden gesehen werden. Darüber hinaus können auch Fehlstellen oder Zufallssegmente entlang der Polymerkette zu einer Reduzierung des induktiven Effekts der Liganden führen. Besonders kritisch sind die Enden des Helixstrangs zu sehen. Hier kann es zu „Ausfransungen“ (Ausbildung von *random-coil* Segmenten) kommen, da eine geringe Stabilität der Überstruktur an diesen Positionen vorherrscht (z.B. durch den Mangel an H-Brücken an den Endsegmenten). Durch die bessere Zugänglichkeit der Endsegmente bei gleichzeitig variabler Überstruktur kann keine stereochemische Kontrolle der Reaktion erfolgen. Die Folge sind geringe Enantioselektivitäten (Abbildung 4-5).

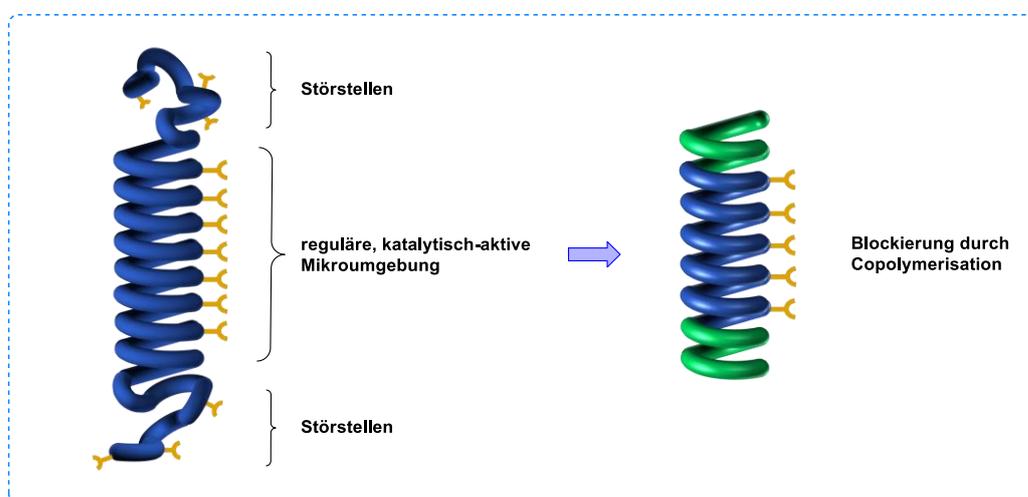
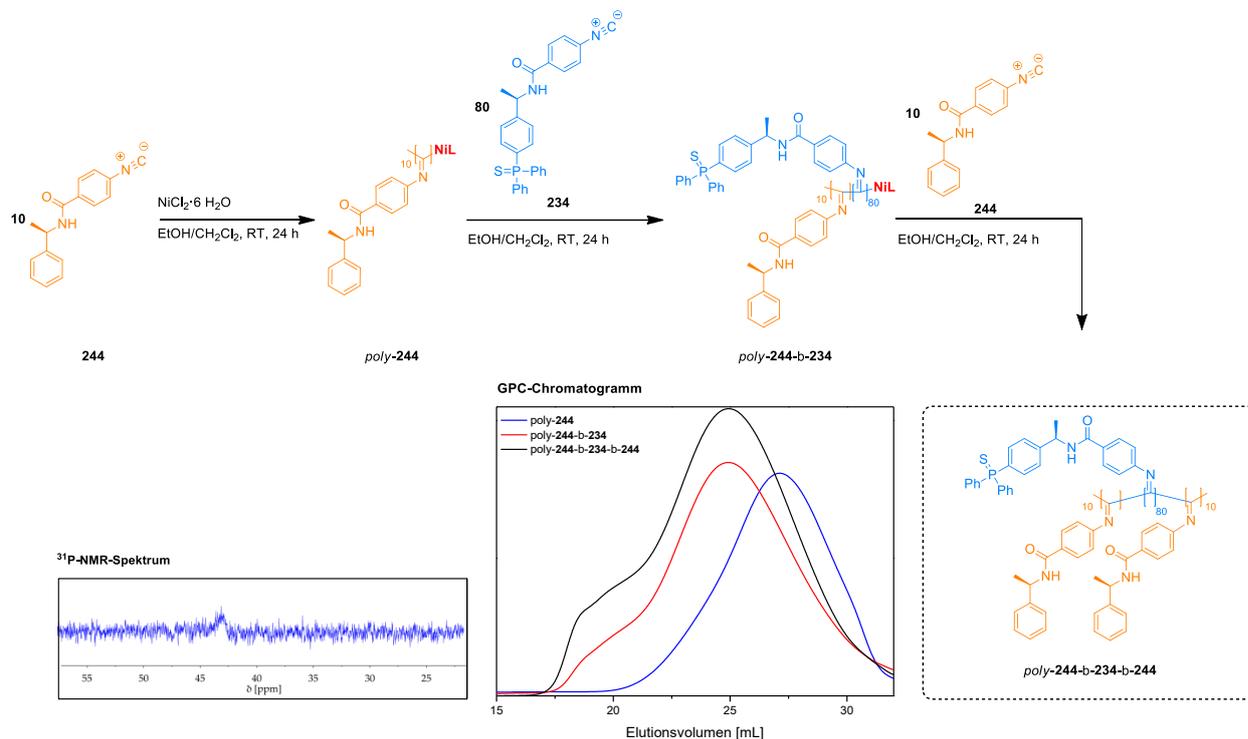


Abbildung 4-5: Darstellung der Problematik von irregulären katalytisch-aktiven Mikroumgebungen, welche zur Verringerung der asymmetrischen Induktion führen könnten. Ein Lösungsansatz wird im „*Endcapping*“ der helikal-chiralen Homopolymere gesehen.

Um diese These zu überprüfen soll ein „*Endcapping*“ eines phosphanylierten Polymers erfolgen. Hierdurch werden nur die zentralen, helikalen Segmente für die asymmetrische Übergangsmetallkatalyse genutzt. Synthetisch kann dies in Form eines Triblockcopolymers umgesetzt werden, indem zwei Donoratom-freie Segmente mit einem phosphanylierten Hauptsegment sequenziell polymerisiert werden. Die Nickel-vermittelte Polymerisation von Poly(isocyaniden) besitzt als Polymerisation mit lebendem Charakter optimale Voraussetzungen für den Aufbau eines derartigen Polymers (Abbildung 4-5, Schema 4-26). Das entsprechende Testsystem besteht aus den beiden Phenylethylamin-basierten Monomeren **234** und **244**. Das phosphanylierte Monomer **234** zeigt zwar katalytische Aktivität aber nur eine geringe asymmetrische Induktion (Kapitel 4.2.2.1). Aus diesem Grund und wegen der strukturellen Ähnlichkeit zum Induktor **244** sollen die beiden Monomere für die Blockcopolymerisation genutzt werden. Zudem kodieren beide (*R*)-konfigurierten Monomere die gleiche

Helixgangrichtung, wodurch eine Auslöschung der Überstruktur durch konträre Helixinduktionen verhindert werden soll.

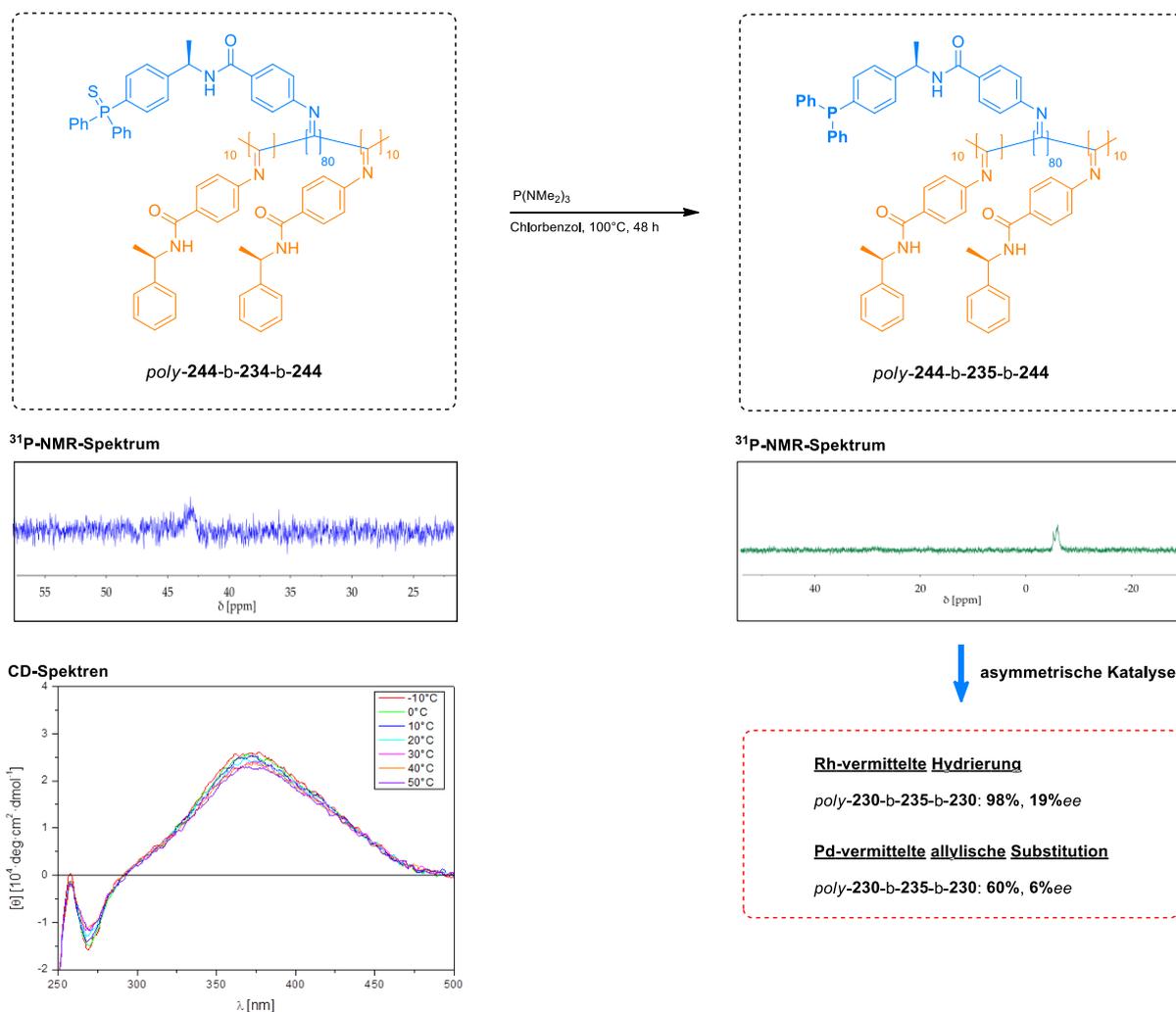


Schema 4-26: Synthesesequenz zur Erzeugung des Triblockcopolymers *poly-244-b-234-b-244*. Zusätzlich sind das ^{31}P -NMR-Spektrum (CDCl_3 , $T = 298 \text{ K}$, 121 MHz) des Triblocks gezeigt sowie die GPC-Chromatogramme des sequenziellen Blockaufbaus.

Es wird dabei ein Blockverhältnis von 10:80:10 angestrebt, sodass die Strangenden mit jeweils 10 nicht-katalytischen Monomeren besetzt sind. Auf diese Weise können nur helikale Segmente als aktive Spezies fungieren. Es erfolgt ein sequenzieller Aufbau der Blöcke. Zunächst werden 10-Einheiten des Induktors **244** polymerisiert, nach 24 h weitere 80 Einheiten des phosphanylierten Monomers **234** und zuletzt nochmals 10 Einheiten des Induktors **244** (Schema 4-26).

Der Kettenzuwachs wird mittels GPC verfolgt. Wie zu erkennen ist, ist ein stetige Zunahme des Molekulargewichts zu beobachten. Zunächst wird ein drastisch, verkürzte Elutionszeit vom Homopolymer hin zum Diblockcopolymer beobachtet. Anschließend wird kaum noch eine Veränderung bei der Zugabe des dritten Blocks beobachtet (Schema 4-26). Dies liegt an der nur noch geringfügigen Zunahme des Molekulargewichts, die kaum einen Einfluss auf die Elutionszeit hat.

Das Polymer *poly-244-b-234-b-244* wird mit 98% Ausbeute erhalten, nach erfolgter Polymerisation entschützt und in den Modellkatalysen eingesetzt (Schema 4-27). Es ist zu erkennen, dass die Entschützung quantitativ verläuft und kein Phosphanoxid gebildet wird (^{31}P -NMR-Spektren, Schema 4-27).



Schema 4-27: Entschützungs- und Katalysesequenz für das Triblockcopolymer *poly-244-b-234-b-244*. Zusätzlich sind die ^{31}P -NMR-Spektren ($CDCl_3$ und CD_2Cl_2 , $T = 298 \text{ K}$, 121 MHz) vor und nach dem Entschützungsprozess sowie die temperaturabhängigen CD-Spektren ($CHCl_3$, $\lambda = 250\text{-}500 \text{ nm}$) nach dem *Annealing* gezeigt.

Im Zuge der Untersuchung des Effekts des „*Endcappings*“ auf den stereoselektiven Verlauf der Reaktion werden sowohl die asymmetrische Hydrierung als auch die allylische Substitution durchgeführt. Es ist zu erkennen, dass in beiden Reaktionen keine Veränderung des Enantiomerenüberschusses im Vergleich zum Homopolymer stattgefunden hat. Die katalytische Aktivität als auch die Selektivität sind konstant im Rahmen der Messungenauigkeit der Bestimmungsmethoden des Enantiomerenüberschusses. Für das (*R*)-Phenylethylamin-basierte Homopolymer *poly-234* wird ein *ee* von 24% erreicht, während das Triblockcopolymer ein *ee* von 19% aufweist. Ein analoges Verhalten wird in der allylischen Substitution (Homopolymer: 2%*ee*, Triblockcopolymer: 6%*ee*) festgestellt.

Schlussfolgernd kann festgestellt werden, dass die Perturbationen an den Enden dieses Polymerstranges gar keinen bzw. einen nur sehr kleinen Einfluss auf den stereoselektiven Verlauf der Reaktion haben.

Im folgenden Kapitel soll nun der Einfluss zusätzlicher stereogener Elemente auf die mögliche erzielbare Enantioselektivität in asymmetrischen Katalysen untersucht werden.

4.2.3.3 Einfluss zusätzlicher Stereozentren auf die Enantioselektivität von polymeren Katalysatoren in asymmetrischen Synthesen

Im Zuge der Optimierung der Aktivität und Reaktivität der helikalen und phosphanylierten Poly(isocyanide) soll der Einfluss zusätzlicher stereogener Zentren um das katalytisch-aktive Zentrum untersucht werden. Diese könnten durch synergistische Effekte zwischen helikalem Rückgrat und eben diesen zu höheren Enantiomerenüberschüssen in den asymmetrischen Katalysen führen (Abbildung 4-6).

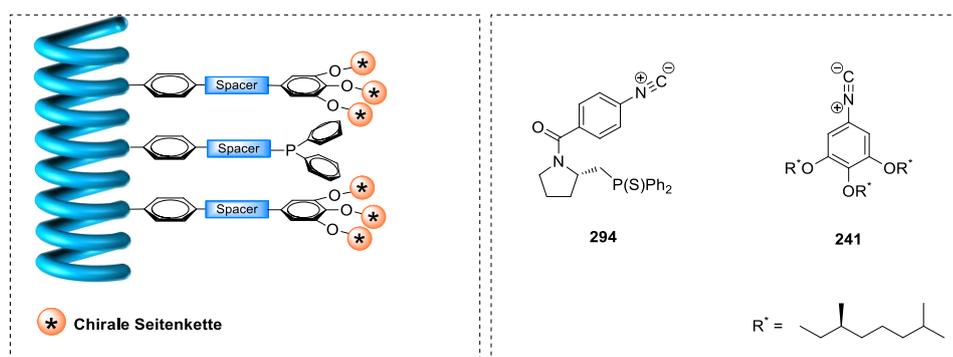
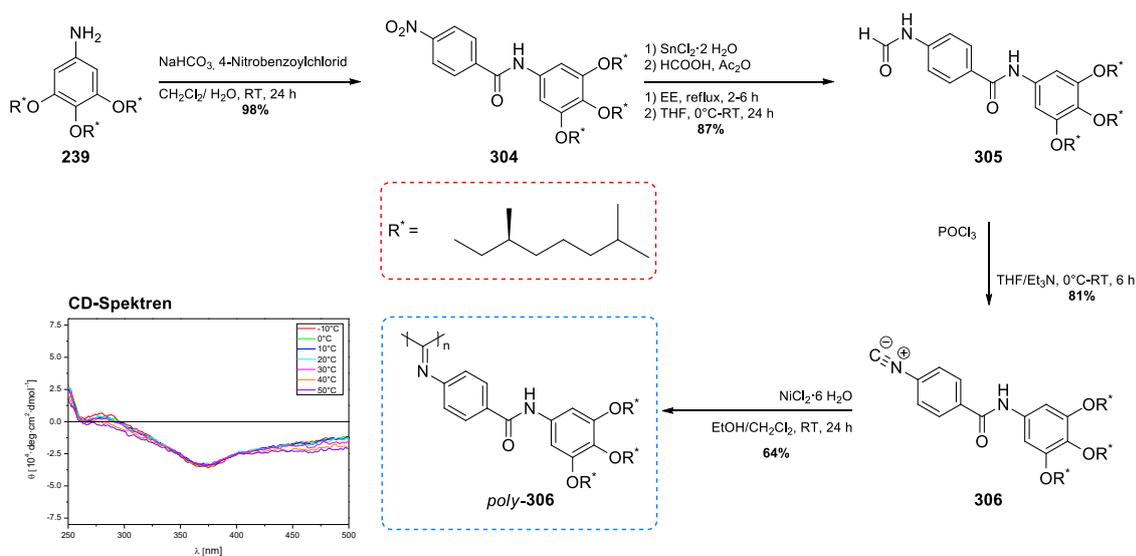


Abbildung 4-6: Anbringung weiterer chiraler Seitenketten um das katalytisch-relevante Phosphoratom, damit eine gesteigerte Enantioselektivität in asymmetrischen Katalysen erzielt werden kann (links). Bereits hergestellte Monomere, die zur Umsetzung des Konzepts geeignet sein könnten (rechts).

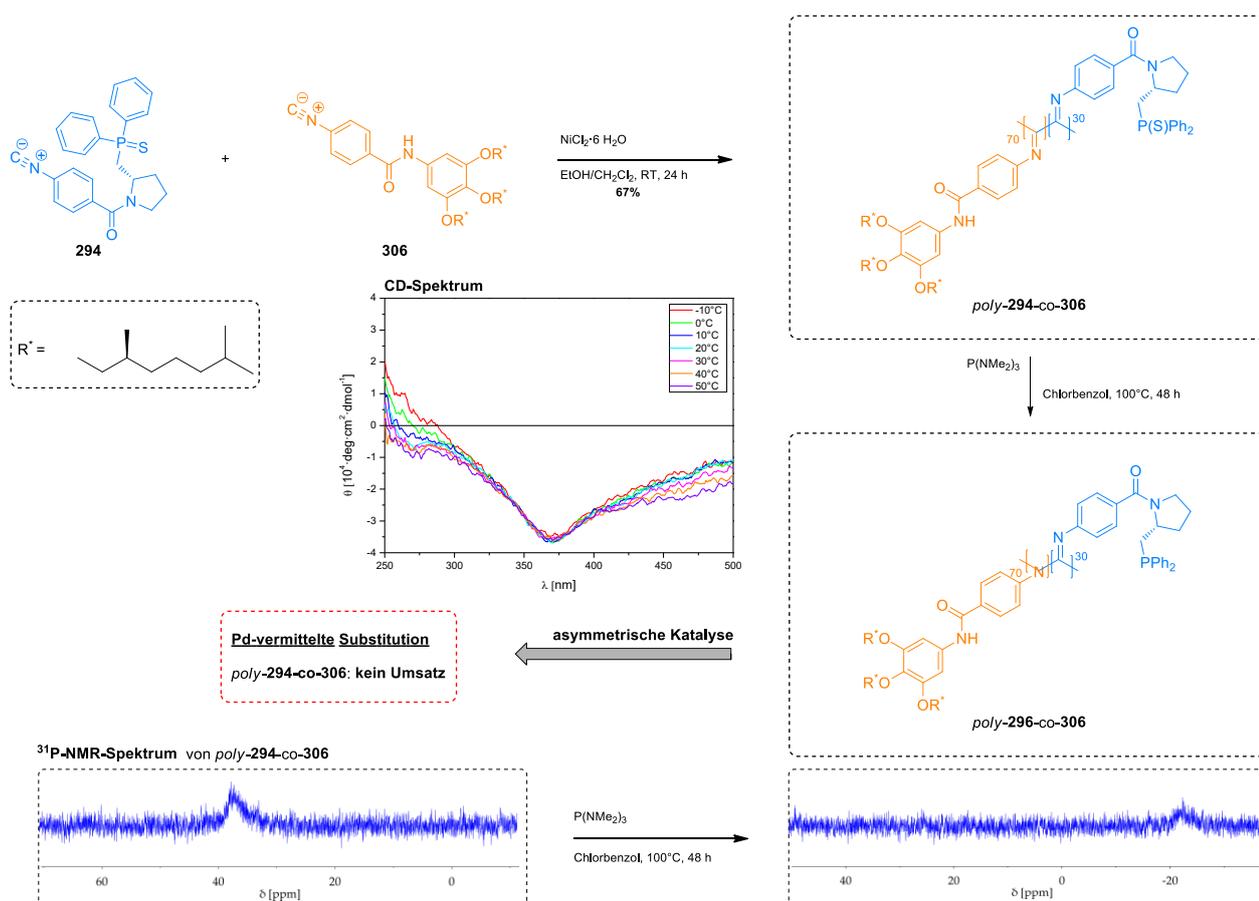
Zur Umsetzung dieses Konzepts wird ein Copolymer erzeugt, aus dem monophosphanylierten Prolinol-Monomer **294** und einem Induktor, welcher über mehrere Stereozentren verfügen sollte. Als hervorragender Induktor würde sich das Citronellol-basierte Monomer **241** eignen. Dieses kann wie bereits in Kapitel 4.2.1 angesprochen, nicht copolymerisiert werden, weswegen das Grundmotiv um einen Aromaten erweitert wird (Schema 4-28).



Schema 4-28: Syntheseroute zum Citronellol-basierten Induktor **306**. Das entsprechende Homopolymer *poly-306* zeigt einen negativen COTTON-Effekt im Bereich um 350 nm (CHCl_3 , $T = -10$ - 50°C , $\lambda = 250$ - 500 nm).

Die Synthese des Induktors **306** verläuft ausgehend vom bereits vorgestellten dreifachveretherten Amin **239** über eine Amidkupplung mit 4-Nitrobenzoylchlorid zur Zwischenstufe **304**. Diese wird mit 98% Ausbeute erhalten. Folgend wird die Isocyanidfunktionalität über eine drei Stufen-Sequenz (Reduktion, Formylierung, Dehydratisierung) aufgebaut. Das Induktormonomer **292** wird mit 70% Gesamtausbeute über drei Stufen erhalten und konnte mittels NMR- und IR-Spektroskopie bzw. HRM-Spektrometrie eindeutig identifiziert werden. Das Nickel-vermittelte Kettenwachstum sowie das folgende *Annealing* (Chlorbenzol, 100°C, 7 d) liefert ein Polymer *poly-306*, welches einen negativen COTTON-Effekt bei 350 nm aufweist. Dies lässt auf die Bildung einer einhändig-helikalen Struktur schließen (Schema 4-28). Es konnte zudem festgestellt werden, dass *poly-306* stabil gegenüber den Entschützungsbedingungen der Desulfurierung (HMPT, 100°C, 48 h) ist und keine Veränderung der Überstruktur zeigt. Aus diesem Grund eignet sich der Induktor **306**, um in ein statistisches Copolymer mit dem phosphanylierten Prolinol **294** eingebaut werden zu können.

Dieses wird im Verhältnis 30:70 (**294:306**) in einem statistischen Copolymer mit dem obigen Comonomer **306** verknüpft (Schema 4-29). Das erhaltene Copolymer *poly-294-co-306* wird Nickel-vermittelt mit einer Ausbeute von 67% erhalten.



Schema 4-29: Syntheseroute zum hochmolekularen Poly(isocyanid) *poly-294-co-306*. Zusätzlich sind die CD-Spektren (CHCl_3 , $T = -10\text{-}50^\circ\text{C}$, $\lambda = 250\text{-}500 \text{ nm}$) und die ^{31}P -NMR-Sequenz (CDCl_3 und CD_2Cl_2 , $T = 298 \text{ K}$, 121 MHz) der Entschützung gezeigt.

Nach 9 d thermischem Nachbehandeln in Chlorbenzol zeigt das einhändig-helikale, phosphanylierte Copolymer einen negativen COTTON-Effekt bei 350 nm. Das GPC-Chromatogramm zeigt eine monomodale Verteilung (Kapitel 6.3.2.3, Experimentaltteil) mit einem Polydispersitätsindex (PDI) von 1.76. Die Umrechnung auf den Poly(styrol)standard ergibt ein zahlenmittleres Molekulargewicht von $4.87 \cdot 10^4 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Zur Überprüfung des Konzepts wird das Polymer *poly-294-co-306* nach Desulfurierung des Phosphors in der Pd-katalysierten, allylischen Substitution eingesetzt (Schema 3-2, Schema 4-29). Wie zu erkennen ist verläuft die Entschützung quantitativ und es wird Polymer mit trivalenten Phosphorspezies erhalten.

Es konnte auch nach mehreren Tagen kein Umsatz festgestellt werden (Schema 4-29). Als Ursache für das Ausbleiben der Produktbildung wird vermutet, dass durch die langen aliphatischen Seitenketten des Comonomers **306** die Diffusion der Substrate der asymmetrischen Katalyse zu den Palladiumkomplexen deutlich verschlechtert wurde. Da das Homopolymer der phosphanylierten Prolin-basierten Komponente (*poly-296*) katalytische Aktivität wie auch Selektivität zeigt, liegt die obige Argumentation sehr nahe. Durch die Verwendung kürzerer, chiraler Seitenketten sollten folglich die Reaktivität und auch die Selektivität wieder steigen. Im Zuge dieser Arbeit wurden jedoch keine weiteren Untersuchungen zu diesem Sachverhalt unternommen.

Alles in allem konnte gezeigt werden, dass Poly(isocyanide) als Träger für asymmetrische Katalysatoren geeignet sind und diese auch stereoselektiv sein können. Es bedarf jedoch weiterer struktureller Modifikationen, um die Enantioselektivität zu optimieren.

Aufgrund der Tatsache, dass in zwei, parallel zu den oben geschilderten Arbeiten, bearbeiteten Projekten erfolversprechende Ergebnisse erzielt wurden, entschied man sich an dieser Stelle diesen Projekten (*Label* für die signalverstärkte NMR-Spektroskopie [vgl. Kapitel 3.1], Sulfonimidamide als Basis für neuartige Schutzgruppen [vgl. Kapitel 3.2]) die höhere Priorität einzuräumen. Beiden gemein ist die Verwendung von Schwefel (VI)verbindungen, für welche im Arbeitskreis REGGELIN eine über 25 Jahre erworbene Expertise vorliegt. Die Ergebnisse, die im Rahmen beider Projekte erzielt wurden, sollen im Folgenden vorgestellt werden.

4.3 Schwefel(VI)verbindungen in der NMR- und der Schutzgruppenchemie

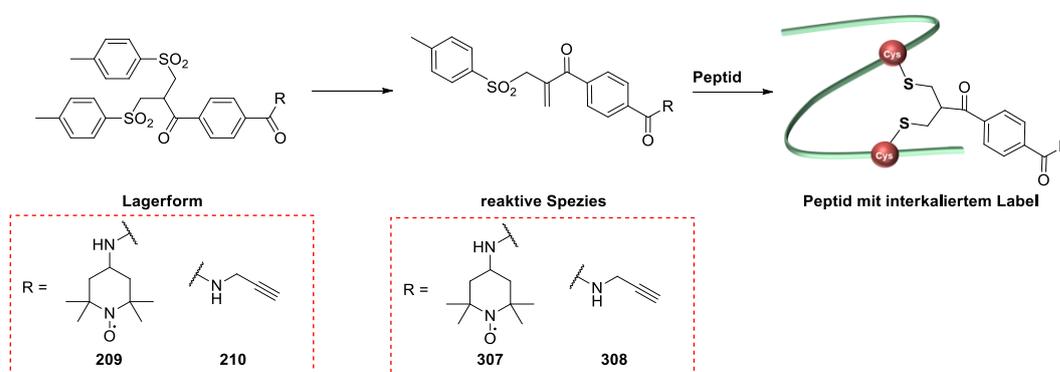
Wie bereits in Kapitel 2.4 und Kapitel 3 dargelegt, sollen im Rahmen von Kooperationen (AG BUNTKOWSKY und Fa. Merck KGaA) Label für die NMR-Spektroskopie und Schutzgruppen auf Basis von Schwefel(VI)verbindungen hergestellt werden. Im Rahmen des *Label*projekts sollen dabei modifizierte Bissulfone (**209** und **210**, Abbildung 3-1) synthetisiert und in der Hyperpolarisations-NMR-Spektroskopie untersucht werden. Die Ergebnisse zu dieser Thematik werden im Kapitel 4.3.1 vorgestellt. Im Zuge des Projekts wird versucht mit der SESI-Gruppe (**211**) eine neue Aminoschutzgruppe für die Festphasenpeptidsynthese zu entwickeln. Die Ergebnisse, die im Rahmen dieses Projekts erzielt wurden, sollen in Kapitel 4.3.2 näher erläutert werden.

4.3.1 Ergebnisse zur Darstellung von Sondenmolekülen für die Hyperpolarisations-NMR-Spektroskopie

Im Zuge dieses Kapitels sollen die Ergebnisse der Synthese von *Spin*- und PHIP-*Labeln* für die Hyperpolarisations-NMR-Spektroskopie vorgestellt werden. Darüber hinaus wird der Interkalationsprozess in das Modellpeptid Eptifibatid gezeigt und die Verstärkungsfaktoren, die durch die Einbringung der synthetisierten *Label* in das Peptid erreicht werden, dargelegt.

4.3.1.1 Synthese von *Labeln* für PHIP- und DNP-Messungen von Peptiden

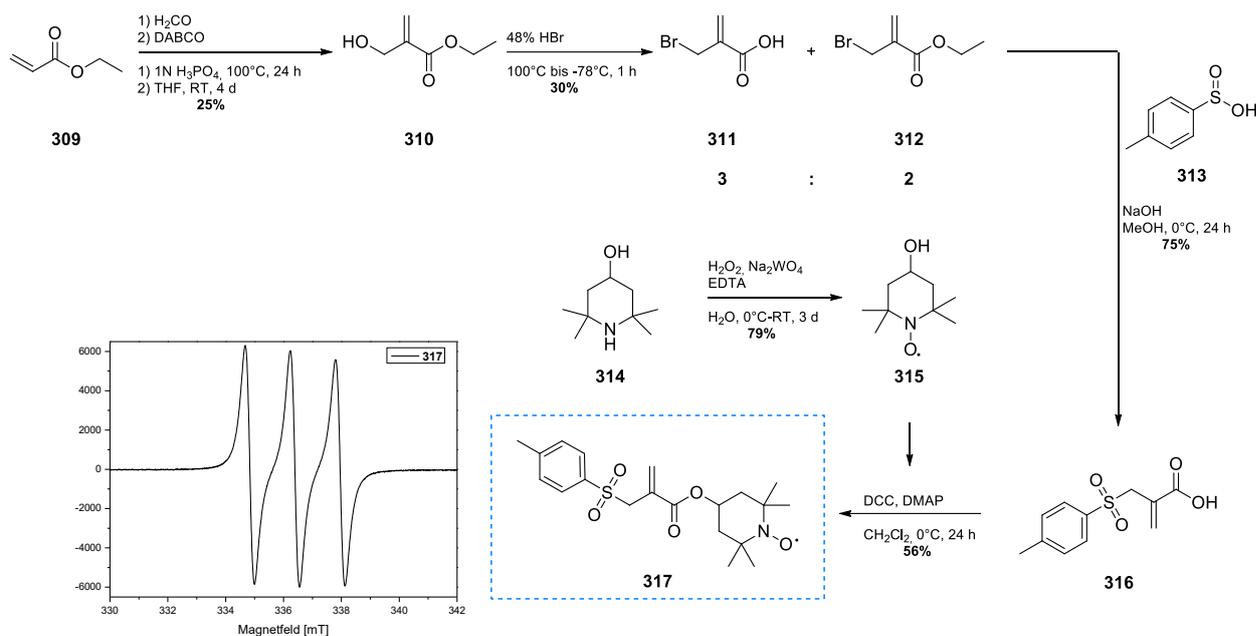
Zur Implementierung von PHIP- und DNP-relevanten Bausteinen in Biomakromoleküle soll das Bissulfon-Konzept nach SHAUNAK ET AL.^[212] ausgenutzt werden. Wie bereits in Kapitel 2.4.1 und Kapitel 3.2 aufgezeigt ist hiermit ein selektiver Einbau der Label an die Disulfidbrücke bei gleichzeitiger Konservierung der Überstruktur möglich.^[213] In Anlehnung an diese Arbeiten sollen die Strukturen **209** und **210** erzeugt werden, welche es ermöglichen die für die Hyperpolarisation-relevanten Fragmente über zwei konsekutive MICHAEL-Additionen in das Peptid einzubinden (vgl. Schema 2-29, Schema 4-30)



Schema 4-30: Schematische Darstellung wie die beiden konzipierten Label (**209/210**) über das Bissulfonkonzept in ein Peptid eingebaut werden könnten.^[213] Dabei stellt das Bissulfon die Lagerform dar, während die allylierten Spezies **307/308** die reaktiven Komponenten bilden.

Anhand von Schema 4-30 ist zu erkennen, dass Bissulfone prinzipiell zunächst in das entsprechende Allylsulfone überführt werden müssen, um eine Interkalationsreaktion durchführen zu können.^[212, 214] Aus diesem Grund wird zunächst versucht direkt ein Allylsulfon herzustellen, um diesen Schritt umgehen zu können. Synthetisch wird dieser Leitgedanke in Form des *Spin-Labels* **317** realisiert (Schema 4-31).

Im Auftaktschritt der Herstellung des *Labels* wird Acrylsäureethylester **309** im Rahmen einer MORITA-BAYLIS-HILLMANN-Reaktion in der α -Stellung mit einer Methylolgruppe versehen (Schema 4-31).



Schema 4-31: Syntheseroute zum Acrylsäure-basierten *Spin-Label* **317**. Alternativ kann auf der Stufe der DCC-vermittelten Kupplung ausgehend von **316** auch ein acetylenisches Fragment eingeführt werden und so das korrespondierende *PHIP-Label* erzeugt werden. Das dargestellte Sondenmolekül **317** wird mit einer Gesamtausbeute von 4% erhalten (ESR-Spektrum in ACN (2 mM), T = 293 K).

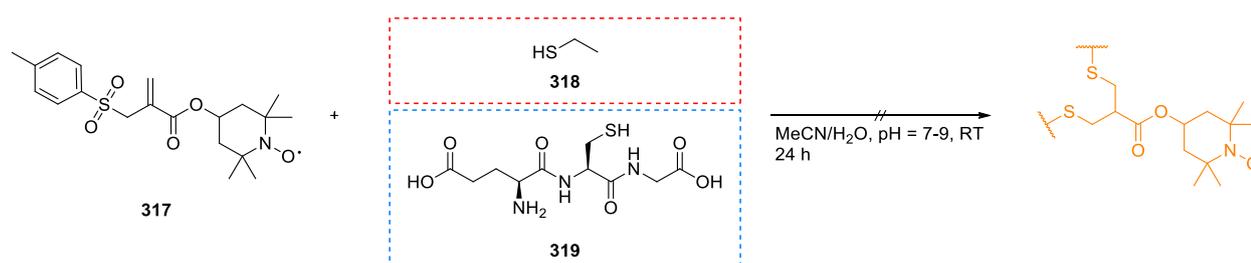
Das mit 25% Ausbeute erhaltene Derivat **310** wird mit HBr halogeniert und gleichzeitig der Ester verseift.^[253] Das Produkt **311** wird mit 30% Ausbeute erhalten, wobei das nicht-verseifte, halogenierte Produkt **312** zusätzlich identifiziert werden kann (Verhältnis 3:2). Für die folgende S_N -Reaktion wird das Gemisch eingesetzt, da die Einführung der Abgangsgruppe (*p*-Toluolsulfonat (**313**)) im Basischen erfolgt und so die Verseifung der Carbonsäurefunktionalität ebenso stattfindet. Das Produkt **316** wird entsprechend in 75%iger Ausbeute und guter Reinheit erhalten.

Zuletzt erfolgt die Einführung des Radikals **315**, welches aus dem Alkohol **314** durch Wolframkatalysierte Oxidation mit H_2O_2 erzeugt wird. Die DCC (Dicyclohexylcarbodiimid)-vermittelte Kupplung liefert das *Spin-Label* **317** mit 56%iger Ausbeute und hoher Reinheit. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die DCC-vermittelte Kupplung auch mit einem acetylenischen Baustein (z.B.

Propargylamin) durchgeführt werden könnte. Auf diese Weise würde ein Label für die PHIP-NMR-Spektroskopie hergetellt werden.

Aufgrund der Kupplung mit dem Radikal **315** ist zusätzlich die Radikalaktivität nach erfolgter Synthese von Interesse. Deshalb ist in Schema 4-31 zusätzlich das ESR-Spektrum der Verbindung **317** gezeigt. Das Vorhandensein der TEMPO-typischen Messlinie lässt auf Radikalaktivität und somit die Einsetzbarkeit in DNP-Messungen schließen.

Um das Potential des erzeugten Labels **317** als Interkalator für Disulfidbrücken zu untersuchen, wird es zunächst mit Ethanthiol **318** und Glutathion **319** in MeCN/H₂O-Gemischen bei verschiedenen pH-Werten umgesetzt (Schema 4-32).



Schema 4-32: Fehlgeschlagene Umsetzung des *Spin-Labels* **317** mit Ethanthiol (**318**) oder Glutathion (**319**) bei verschiedenen pH-Werten.

Für keine durchgeführte Synthese konnte eine Reaktion des gezeigten MICHAEL-Systems im *Label* **317** festgestellt werden. Es konnte unter allen Reaktionsbedingungen lediglich das *Label* in ursprünglichen Form zurückgewonnen werden. Auch die Variation des pH-Wertes führte nicht zur Umsetzung mit den Thiol-haltigen Bausteinen (**318** und **319**).

Als Ursache wird eine niedrige Reaktivität des in Schema 4-32 gezeigten MICHAEL-Systems vermutet. Theoretische und experimentelle Daten zur Umsetzung von Glutathion mit verschiedenen MICHAEL-Akzeptoren unterstützen diese These.^[254] Während Acrylsäurederivate eher geringe Geschwindigkeitskonstanten besitzen, welche zudem mit sterischem Anspruch in der 2-Position weiter sinken, so zeigen Enon-basierte MICHAEL-Akzeptoren deutlich größere Umsetzungskonstanten (Abbildung 4-7).

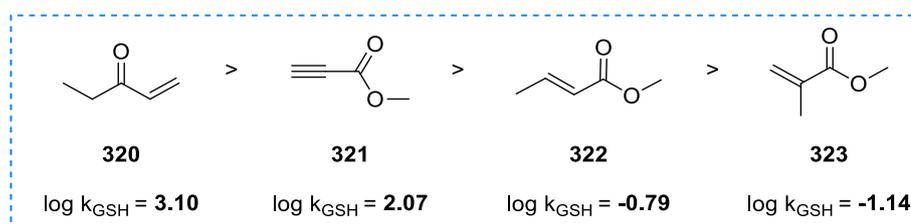
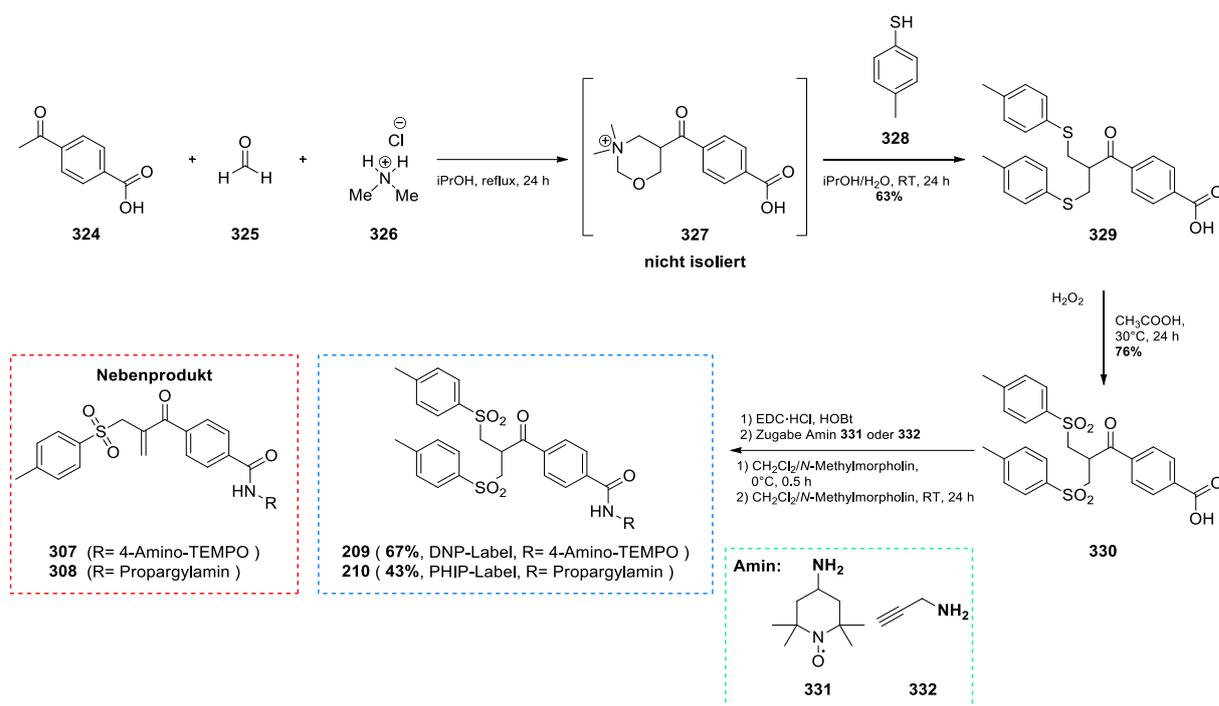


Abbildung 4-7: Umsetzung von verschiedenen MICHAEL-Akzeptoren mit Glutathion sowie die ermittelten Geschwindigkeitskonstanten k_{GSH} ($T = 298 \text{ K}$, $\text{pH} = 7.4$).^[254] Es konnte festgestellt werden, dass Acrylsäure-basierte MICHAEL-Systeme geringere Aktivitäten als Enon-haltige Varianten wie Ethylvinylketon (**320**) zeigen.

Da die Umsetzung des synthetisierten Labels **317** mit Thiolen nicht erfolgreich war, wird auf die Synthese weiterer Allylsulfone verzichtet und das etablierte Bissulfon-System^[214] ausgenutzt, um die Umsetzung mit Thiolen zu gewährleisten. Folglich wird die Synthese und Verwendung der bereits vorgestellten Bissulfone (**209** und **210**) weiterverfolgt.

Im Auftaktschritt der Synthese wird in Anlehnung an die Literatur^[255] über eine *quasi*-doppelte MANNICH-Reaktion die Zwischenstruktur¹ **327** erzeugt. Diese wird ohne weitere Aufreinigung in der folgenden S_N-Reaktion mit *p*-Thiocresol (**328**) zum Bisthioether **329** umgesetzt. Dieses Zwischenprodukt wird elementaranalysenrein erhalten und im Folgenden zum Bissulfon **330** oxidiert. Das Produkt kann in 76%iger Ausbeute erhalten werden und anschließend die reaktiven Elemente (Radikal **331**, Acetylen **332**) über eine Amidkupplung eingeführt werden.



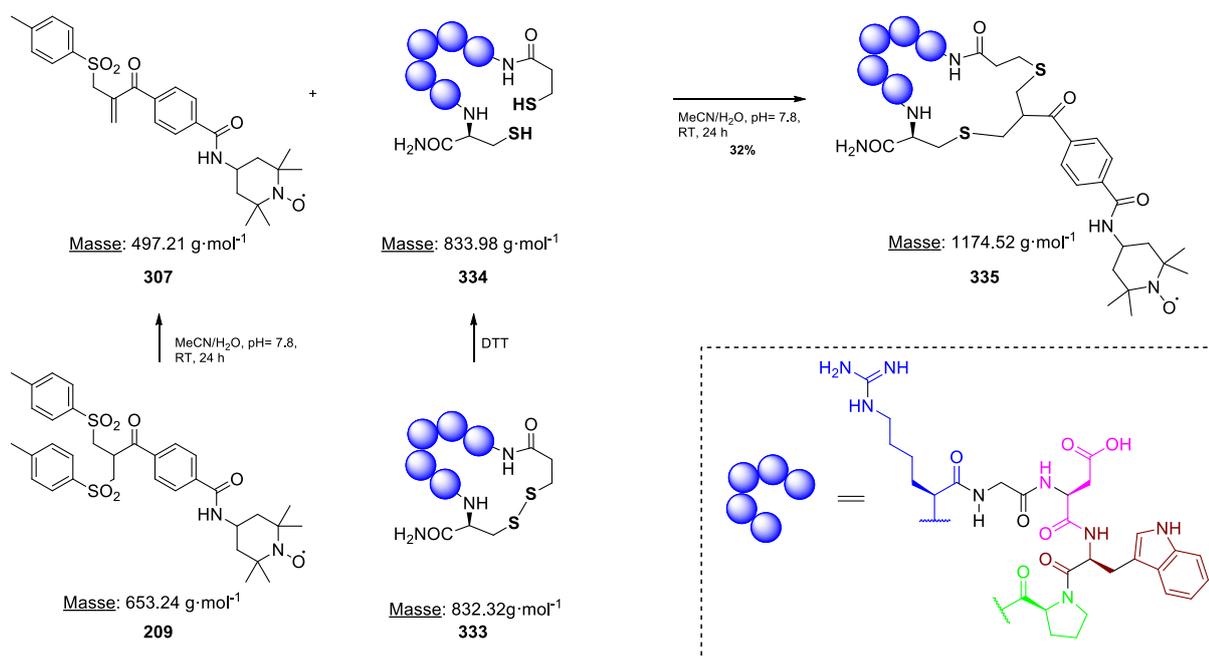
Schema 4-33: Syntheseroute zum Bissulfon-haltigen DNP- (**209**) respektive PHIP-Label/**210**.

Nach erfolgter Oxidation wird die Carboxylgruppe über eine EDC-vermittelte Amidkupplung mit dem entsprechenden Amin zum PHIP **210** respektive DNP-Label **209** umgesetzt. Die Zielstrukturen werden mit einer Gesamtausbeute von 21% (**210**) bzw. 32% (**209**) erhalten. Als Nebenprodukt kann in beiden Fällen das Allylsulfon **307/308** identifiziert werden. Dieses ist gleichzeitig die aktivierte Spezies für die Umsetzung mit den Peptiden. Deshalb stellt die zweite Komponente per se keine Verunreinigung dar, da die *Label* zur Aktivierung in das Allylsulfon überführt werden müssen. Beide *Label* werden nach erfolgter Synthese in das Modellpeptid Eptifibatid interkaliert und in der Hyperpolarisations-NMR-Spektroskopie eingesetzt. Im Folgenden Kapitel sollen zunächst die die Ergebnisse zum DNP-Label und anschließend zum PHIP-Label vorgestellt werden.

¹ Die Zwischenstufe **313** wurde als Hauptprodukt der Umsetzung durch STANZEL ET AL. isoliert und charakterisiert.^[242]

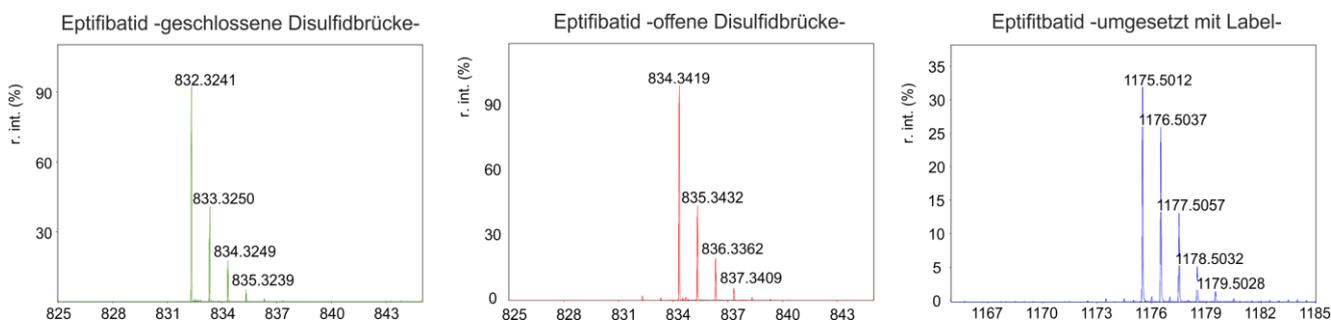
4.3.1.2 Anbindung des *Spin-Labels* 209 an Eptifibatid

Um Strukturinformationen über Peptide mit Hilfe des *Labels* 209 durch die DNP-NMR-Spektroskopie gewinnen zu können, muss zunächst eine Insertion in die Disulfidbrücke erfolgen (Schema 4-34). Als Modellsystem wird hierzu das, wie bereits in Kapitel 3.2 angeführte, Eptifibatid 333 verwendet. Um das *Label* 209 in dieses Peptid einbauen zu können, muss zum einen die Disulfidbrücke zu den entsprechenden Thiolen 334 reduziert werden und das Bissulfon zum entsprechenden Allylsulfon umgesetzt werden (Schema 4-34). Anschließend kann der Insertionsprozess gemäß Schema 2-29 ablaufen. Das gelabelte Eptifibatid 335 kann in diesem Fall mit 32%iger Ausbeute erhalten werden.



Schema 4-34: Interkalationsprozess des synthetisierten DNP-Labels 209 in die Disulfidbrücke des Modellpeptids Eptifibatid 333.

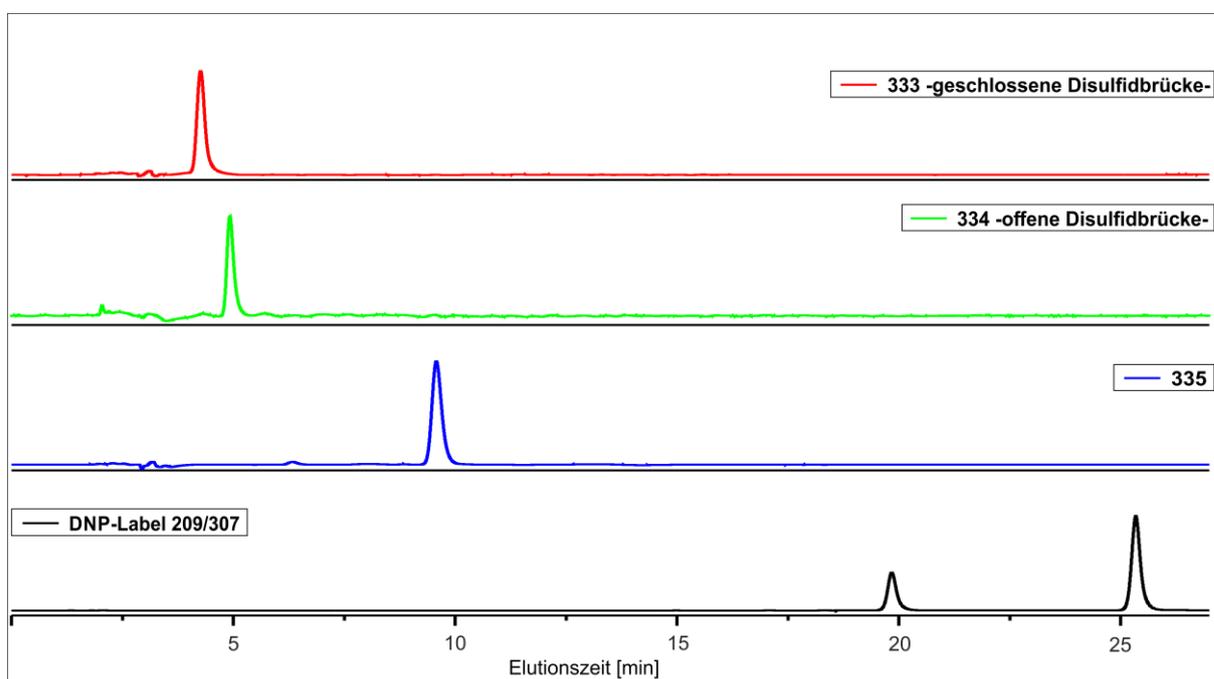
Der vollständige Prozess der Interkalation (Schema 4-35 und Schema 4-36) kann sowohl massenspektrometrisch als auch über entsprechende HPLC-Analyse verfolgt werden.



Schema 4-35: Massenspektrometrische Analyse des Interkalationsprozesses (von links nach rechts: kommerziell-erhältliches Eptifibatid 333, reduziertes Eptifibatid 334 und gelabeltes Eptifibatid 335)

In den Massenspektren ist zu erkennen, dass durch die Reduktion des Eptifibatids **333** ein Massezuwachs von 2 Masseeinheiten festzustellen ist. Anschließend kann durch die Insertion des Labels **335** erneut ein starker Zuwachs des Molekulargewichts auf 1175 m/z festgestellt werden, welcher exakt auf das insertierte Fragment zurückzuführen ist (Schema 4-35).

Zusätzlich kann über die Retentionszeiten in den HPLC-Chromatogrammen der einzelnen Substrate (**209**, **307**, **333-335**) festgestellt werden, ob eine Anbindung stattgefunden hat (Schema 4-36). Aufgrund der deutlich divergierenden Retentionszeiten in Schema 4-36 kann festgehalten werden, dass die Insertion des Labels in die Disulfidbrücke erfolgreich war. Anzumerken sei an dieser Stelle, dass die im Label-Chromatogramm festgestellten Signale dem Bissulfons **209** und dem Allylsulfons **307** entsprechen, welche beide im Edukt als Gemisch vorliegen (vgl. Schema 4-33.)



Schema 4-36: HPLC-Analyse der Umsetzung von *Spin*-Labels **209** mit dem Heptapeptid Eptifibatid (**333**). (Laufmittel: ACN:H₂O/40:60, $\lambda = 214$ nm).

Neben der erfolgreichen Anbindung ist für die Verwendung in der DNP-NMR-Spektroskopie vor allem die Aktivität des Radikals von Interesse. In Abbildung 4-8 sind die ESR-Spektren des Labels **209** vor der Anbindung an das Peptid und danach gezeigt, sowie als Referenz TEMPO. Es ist zu erkennen, dass für das angebundene Label **335** eine Radikalaktivität festgestellt werden konnte. Zudem zeigt sich eine Veränderung der ESR-Kennlinien zwischen dem reinen TEMPO, dem synthetisierten Label **209** und dem eingebauten Radikal **335**. Dies ist ein weiteres Indiz für den erfolgreichen Einbau der paramagnetischen Spezies. Der Verlauf der Spektrallinie resultiert dabei aus der Mikroumgebung des Radikals, welche sich durch die Umsetzung (Schema 4-34) drastisch ändert. Die Divergenz zur klassischen TEMPO-Kennlinie wie sie für das Acrylsäurederivat **317** (Schema 4-31) erhalten wird, resultiert dabei aus den

unterschiedlichen Temperaturbedingungen, die für die Messungen in Abbildung 4-8 gewählt wurden. Die in Abbildung 4-8 gezeigten Daten wurden bei 100 K akquiriert.

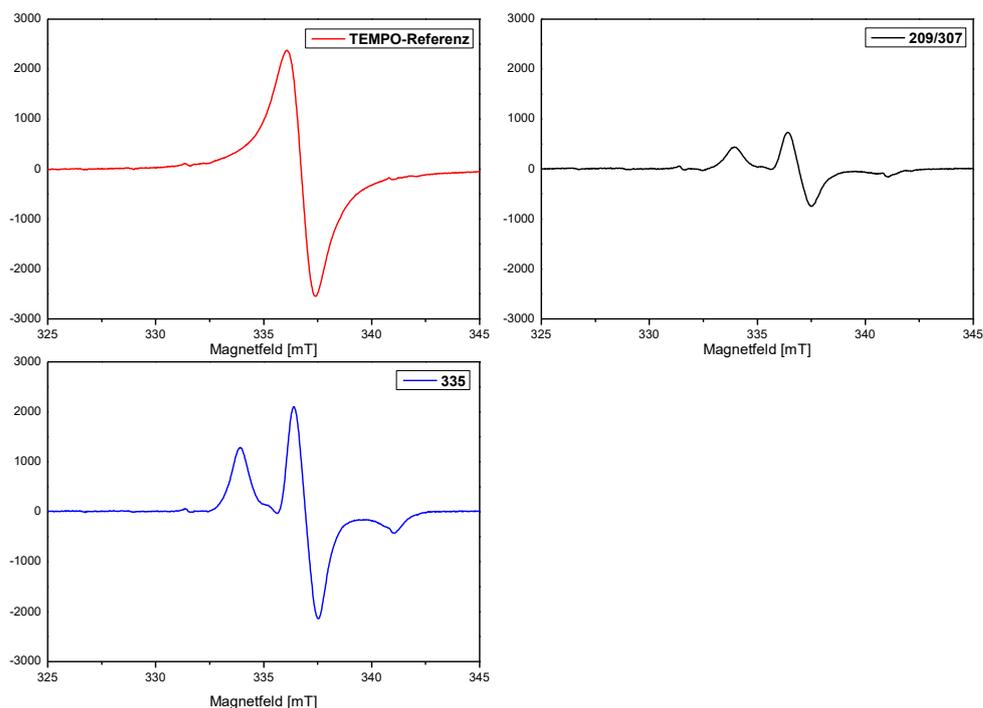


Abbildung 4-8: ESR-Spektren von TEMPO (Messung in ACN (1.0 mM), T = 100 K), dem *Spin-Label* 209 und dem interkalierten *Spin-Label* 335 (Messungen in ACN/DMSO-d₆ (1.0 mM), T = 100 K).

Da sowohl die Insertion des *Labels* als auch die Radikalaktivität erfolgreich nachgewiesen werden konnten, sollen nun zur Überprüfung der Qualität des Polarisationstransfers DNP-Messungen am gelabelten System 335 durchgeführt werden. Hierfür wird das gelabelte Peptid 335 in einer Matrix aus DMSO, deuteriertem DMSO und Wasser gelöst und auf 100 K gekühlt. Die resultierenden Spektren sind in Abbildung 4-9 gezeigt.

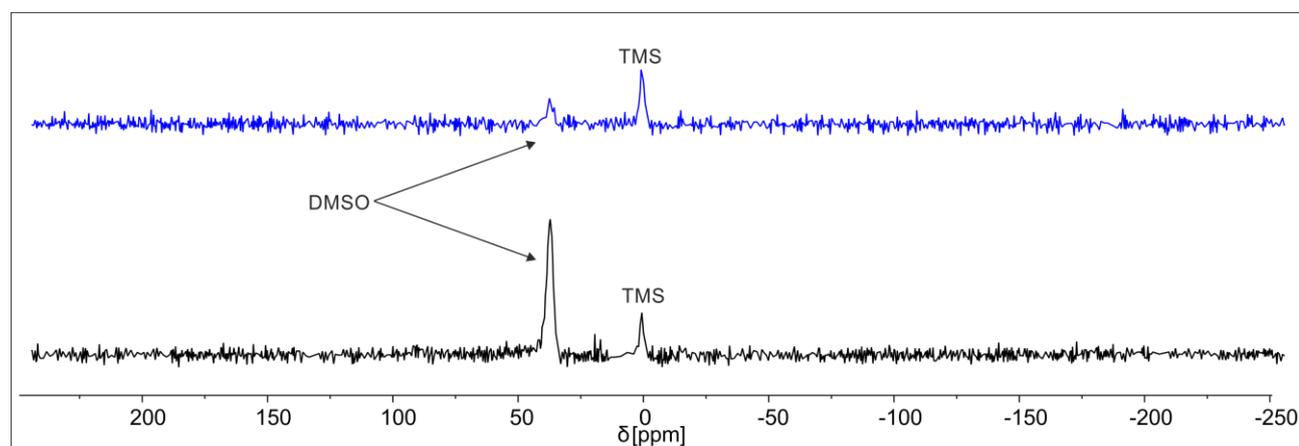


Abbildung 4-9: ¹³C-NMR-Spektren von Eptifibatid 333 und gelabeltem Eptifibatid 335. Anhand des DMSO-Signals kann der Verstärkungsfaktor, der durch die Insertierung des Radikals erreicht wird, ermittelt werden. [DMSO d₆, T = 100 K, 150 MHz]

Gemäß Gleichung (1) ergibt sich der Verstärkungsfaktor aus den divergierenden Intensitäten des DMSO-Restsignals.

$$SE \approx \frac{Int(Hyperpolarisation)}{Int(thermisches\ Gleichgewicht)} \quad (1)$$

SE: Signal Enhancemenet (Signalverstärkung), Int: Intensität

Die Verstärkungsfaktoren sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst. Zusätzlich wurde als Referenzsystem TOTAPOL (168) in einer ähnlichen Matrix vermessen, um eine Aussage über die Qualität der Verstärkung treffen zu können.

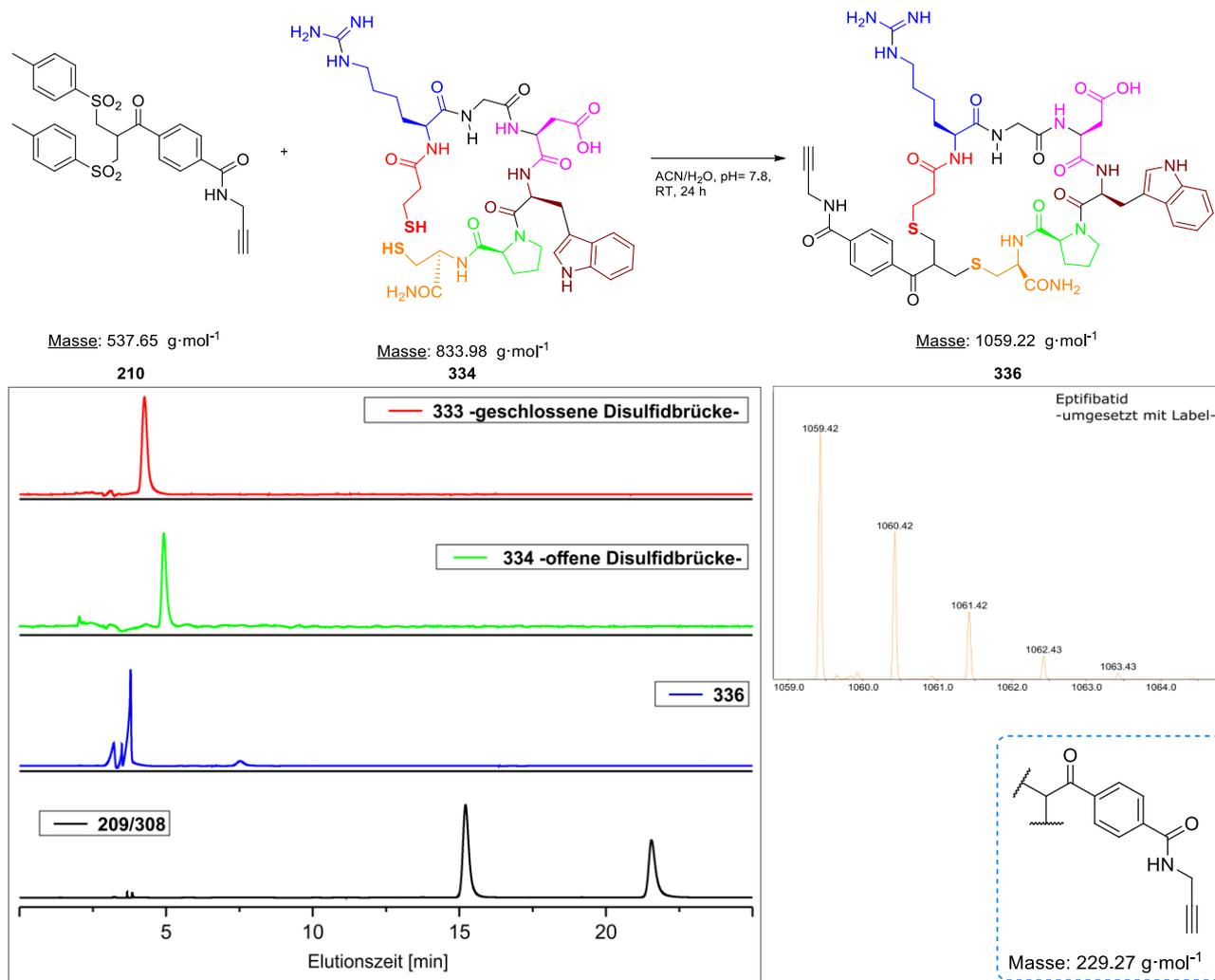
Tabelle 4-1: Signalverstärkungen, der DMSO-Signale (1H , ^{13}C), die mittels Polarisationstransfer durch die Einführung von radikalischen Spezies erreicht werden.

System (Matrix)	Verstärkungsfaktor ^{13}C	Verstärkungsfaktor 1H
Label 209(DMSO-d ₆ :DMSO:H ₂ O/80:10:10)	2.4	2
Gelabeltes Peptid 335 (DMSO-d ₆ :DMSO:H ₂ O/80:10:10)	6.1	1.7
TOTAPOL 168 (DMSO-d ₆ :DMSO:H ₂ O:D ₂ O/80:10:10:30)	4.7	3.1

Es ist zu erkennen, dass durch die Insertierung moderate Verstärkungen erreicht werden können, jedoch keinerlei Informationen über das Peptid erhalten werden. Dies ist mitunter auf die Größe des Peptids zurückzuführen und die Entfernung des Radikals von der peptidischen Struktur. Da die DNP-Verstärkung per se über den Raum erfolgt, wird in erster Linie das Lösungsmittel aufpolarisiert. Durch größere Peptide und eine Verkürzung des Abstands sollten auch Informationen über das Peptid gewonnen werden können.

4.3.1.3 Anbindung des PHIP-Labels 210 an Eptifibatid

Die Anbindung des PHIP-Labels erfolgt analog zu der in Kapitel 4.3.1.2 (Schema 4-34) beschriebenen Vorgehensweise. Im Folgenden sind deshalb nur die Chromatogramme sowie die Ergebnisse der Massenspektrometrie gelistet, um die Umsetzung des Labels zu beweisen.



Schema 4-37: Umsetzung des PHIP-Labels **210** mit dem Heptapeptid Eptifibatid (**334**). Zusätzlich sind die HPLC-Chromatogramme (Laufmittel: H₂O:ACN/40:60, $\lambda = 214$ nm) und das Massenspektrum gezeigt, die die vollständige Umsetzung des Labels zeigen. Im Chromatogramm des Labels **210** sind erneut zwei Signale zu erkennen, die auf die Anwesenheit des Bissulfons **210** und des Allylsulfons **308** zurückzuführen sind.

Anhand der HPLC-Chromatogramme ist zu erkennen, dass die Anbindung des Labels **210** an Eptifibatid **333** ebenfalls gelungen ist. Sowohl der Massezuwachs hin zu 1059 m/z als auch die veränderte Retentionszeit (blaue Linie, Schema 4-37) bestätigen dies.

Im Chromatogramm (blau, Schema 4-37) des gelabelten Peptids (**336**) ist keinerlei Edukt mehr festzustellen. Es sind noch geringfügige Verunreinigungen im Bereich um 3.5 min zu erkennen. Diese

sind wahrscheinlich Artefakte, die aus der HPLC-Messung resultieren. Durch den Wechsel des Laufmittels zu H₂O:ACN/80:20 wird dieses Signal ebenfalls bei der gleichen Retentionszeit beobachtet (Abbildung 4-10). Schlussfolgernd kann von einer erfolgreichen Umsetzung und Isolierung des gelabelten Peptids ausgegangen werden.

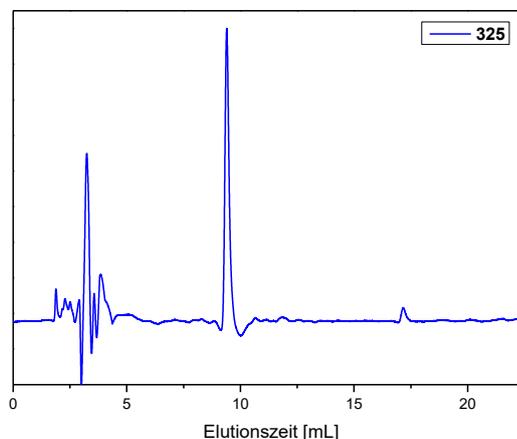
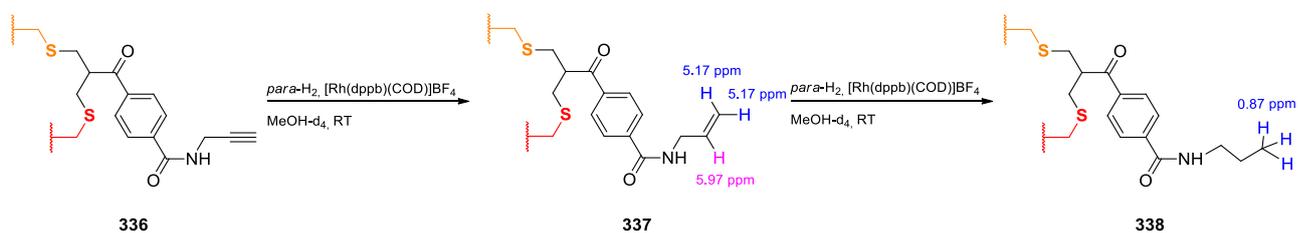


Abbildung 4-10: Darstellung eines zweiten HPLC-Laufs (Laufmittel: H₂O:ACN/80:20, $\lambda = 214$ nm) zur Verdeutlichung, dass das Verunreinigungssignal bei einer Elutionszeit von 3.5 min ein Artefakt der HPLC-Messung ist.

An dieser Stelle sei erwähnt, dass für die folgenden PHIP-Messungen zur Bestimmung des Verstärkungsfaktors ausgeschlossen werden muss, dass keinerlei Edukt **210/308** mehr im Produkt vorhanden sind, da dies zur Verfälschung der Messung führen kann. Über die HPLC-Chromatogramme ist ersichtlich, dass dies vollständig abgetrennt wurde.

Für die Bestimmung der Signalverstärkung wird das gelabelte System **336** mit einem Überschuss an Katalysator ([Rh(dppb)(COD)]BF₄) versetzt und mit *para*-H₂ zur vinylischen Spezies **337** umgesetzt. Durch einen zweiten Hydrierungsschritt kann das vollständig hydrierte Produkt **338** erhalten werden. Aus beiden Teilschritten kann ein Verstärkungsfaktor ermittelt werden (Schema 4-38).



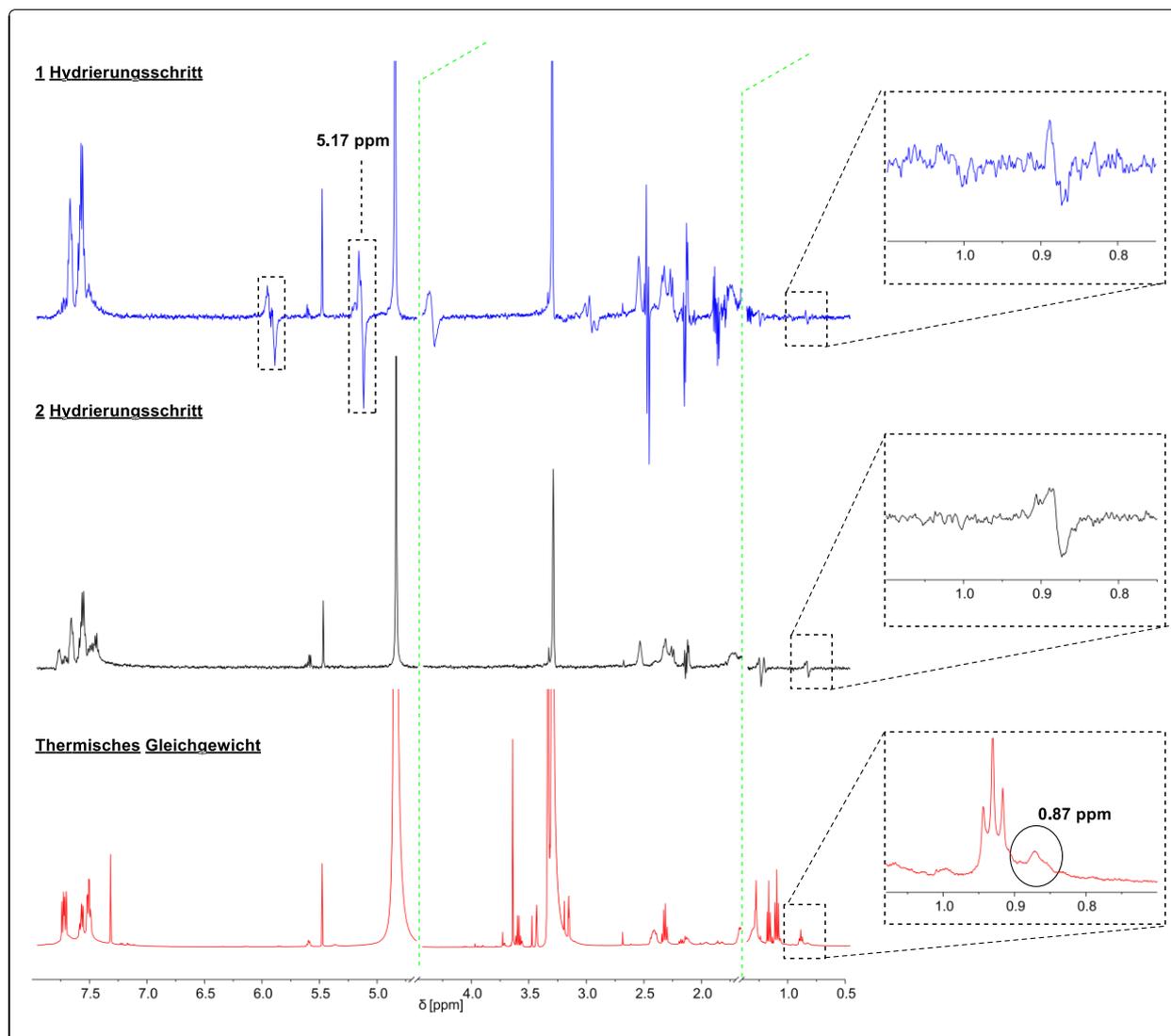
Schema 4-38: Hydrierungsreaktion mit *para*-H₂ zur Bestimmung des Verstärkungsfaktors, welcher mit dem gebundenen *Label* erreicht wird.

Für beide Teilschritte werden jeweils die Intensitäten der Hyperpolarisationssignale bei 5.17 ppm und 0.87 ppm des Polarisationspektrums (Schema 4-39, oben) in das Verhältnis zum Signal bei 0.87 ppm im thermischen Gleichgewicht gesetzt (Schema 4-39, unten). Hieraus resultieren gemäß Formel (1)

Signalverstärkungen von 187 für den ersten Hydrierungsschritt und 20 für den zweiten Schritt. Dabei ist der zweite Wert aufgrund des geringen Signals sehr stark fehlerbehaftet und wird deswegen in die weitere Diskussion nicht miteinbezogen.

$$SE \approx \frac{Int(\text{Hyperpolarisation})}{Int(\text{thermisches Gleichgewicht})} \quad (1)$$

SE: Signal Enhancement (Signalverstärkung), Int: Intensität (gewichtet mit der Anzahl der Protonen)



Schema 4-39: ^1H -NMR-Spektren zur Ermittlung der Verstärkungsfaktoren. Die Signale bei 5.17 ppm und 0.87 ppm werden zur Bestimmung der Verstärkungsfaktoren herangezogen. Es ist der Spektralbereich von 8.0 ppm-0.5 ppm gezeigt, wobei der Ausschnitt von 4.70-4.47 und 1.50-1.30 ppm entfernt wurde (grüne Linien). [MeOH- d_4 , T = 298 K, 500 MHz]

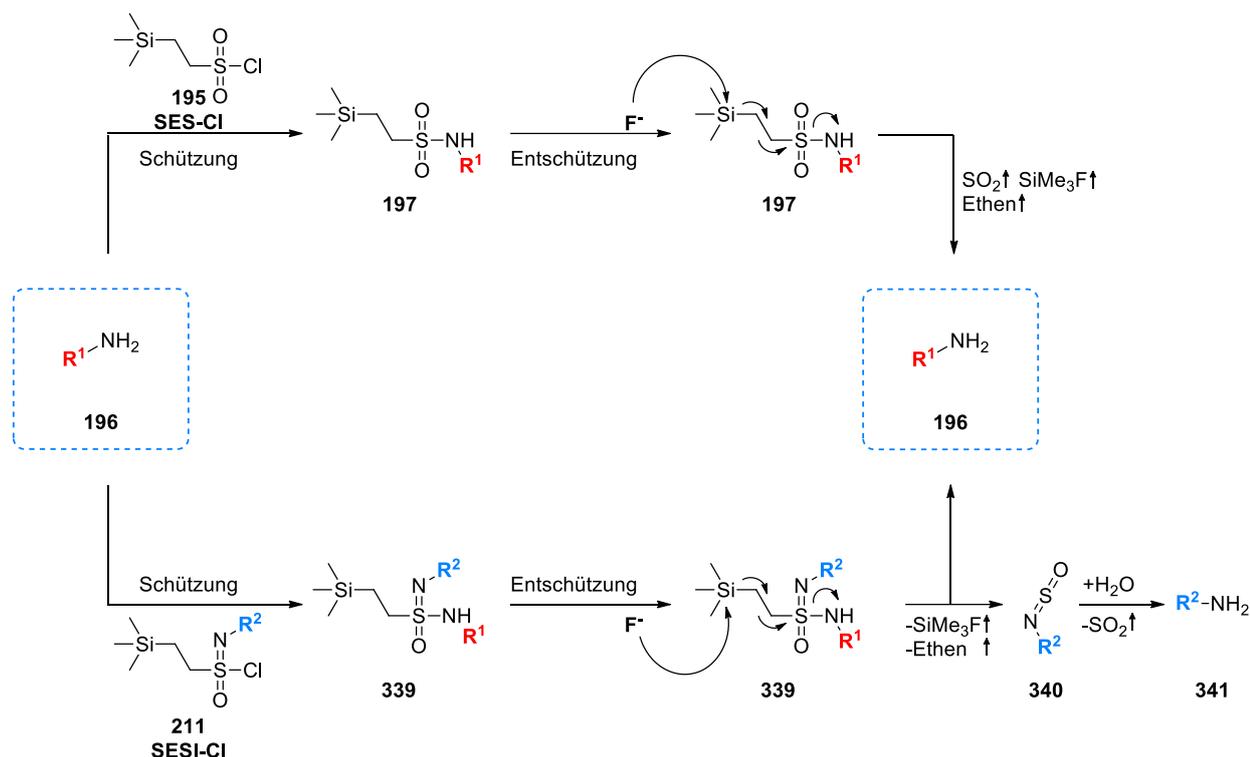
Der Verstärkungsfaktor von 187 muss im Rahmen der weiteren Diskussion lediglich als erste Näherung angesehen werden. Aufgrund der geringen Probenkonzentration von 0.4 mg an gelabelten Peptid **336**, bedarf es einer langen Akkumulationszeit, um überhaupt das relevante Signal bei 0.87 ppm (im thermischen Gleichgewicht) zu detektieren. Zudem erfolgt die Akkumulation der hyperpolarisierten

Spezies innerhalb von Sekunden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass nur ein Teil der Dreifachbindungen tatsächlich hydriert werden, wodurch ein Fehler bei der Ermittlung der Intensität der hyperpolarisierten Signale entsteht. Durch eine zusätzliche Messung bei höherer Probenkonzentrationen und einer Optimierung der Messparameter kann der Verstärkungsfaktor deutlich höher ausfallen.

Obwohl noch weitere Untersuchungen und Experimente mit dem PHIP-*Label 210* als auch dem DNP-*Label 209* möglich sind, werden im Zuge dieser Arbeit keine weiteren Ergebnisse vorgestellt. Es ist jedoch festzuhalten, dass die Anbindung der beiden hergestellten *Label* an Disulfidbrücken möglich ist und damit potentiell Strukturinformationen durch die Hyperpolarisationsmethoden PHIP und DNP gewonnen werden können. Im Fokus des nächsten Kapitels sollen die Ergebnisse zur Synthese von Sulfonimidamiden und das damit verbunden Ziel der Schutzgruppenentwicklung stehen.

4.3.2 Trimethylsilylethansulfonimidoyl (SESI) als neue Schutzgruppe für Aminosäuren

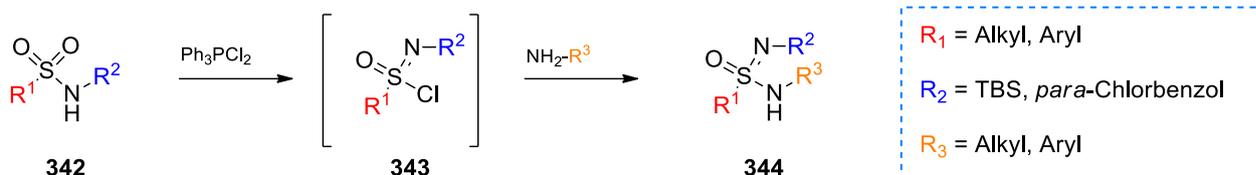
Im Rahmen eines Kooperationsprojekts sollen Sulfonimidamide als mögliche Schutzgruppe für Aminosäuren untersucht werden. Dabei wurde als Zielstruktur das SESI-Cl (**211**, konzipiert, welches strukturelle Ähnlichkeit zum SES-Cl (**195**) aufweist (Abbildung 3-2, Kapitel 3). Durch die Iminogruppe kann das SESI-Cl jedoch weiter funktionalisiert werden, wodurch die Einführung von Löslichkeitsvermittelnden Gruppen möglich ist. Aus mechanistischer Sicht soll dabei Einführung und Abspaltung der Schutzgruppe analog zu SES-Cl erfolgen (Schema 4-40).



Schema 4-40: Vergleich der beiden Schützungs- und Entschützungsreaktionen von Aminen mit SES-Cl (**195**, oberer Reaktionspfad) und SESI-Cl (**211**, unterer Reaktionspfad)

Die Entschützung soll für das SESI-geschützte Amine (**339**) analog den SES-geschützten Aminen (**197**) Fluor-vermittelt erfolgen. Hierbei könnte im Zuge der Entfernung von SESI-Gruppen als Zwischenstufe eine Verbindung des Typs O=S=N-R² (**340**) entstehen, welche im Rahmen der wässrigen Aufarbeitung in SO₂ und das Amin R²-NH₂ zerfällt.

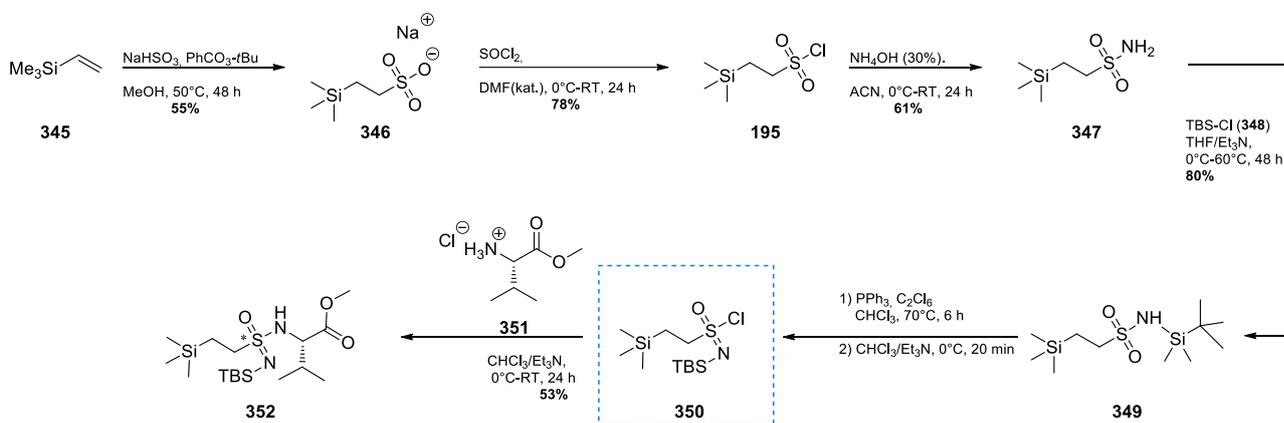
Wie bereits in Kapitel 2.4.2 angedeutet, erscheint zur Herstellung von SESI-geschützten Aminen bzw. Aminosäuren das von GIBSON ET AL.^[256] genutzte Desoxychlorierungskonzept (Schema 4-41) zur Herstellung von Sulfonimidamiden als besonders geeignet, da auf diese Weise von kommerziell erhältlichen bzw. einfach herzustellenden Sulfonsäureamiden ausgegangen werden kann.



Schema 4-41: Syntheseroute von Sulfonimidamiden aus Sulfonamiden durch Desoxychlorierung nach GIBSON ET AL.^[256] Hierbei stellt der Rest R₂ eine kritische Position dar, da der Erfolg der Reaktion maßgeblich davon abhängt.

In den Arbeiten von GIBSON werden *N*-Silyl-geschützte Sulfonimidamide hergestellt, welche nach erfolgter Synthese entschützt und weiter modifiziert werden. Zunächst soll in Anlehnung an diese Arbeiten ein *N*-TBS-geschütztes Trimethylsilylsulfonimidylchlorid (**350**) hergestellt werden, welches dann als Schutzgruppe für Valinmethylester (**351**, Modellkomponente) dienen soll (Schema 4-42)

Zur Herstellung des Präparats wird in Anlehnung an die Literatur^[232, 257-258] eine radikalische Hydrosulfurierung mit *tert*-Butylperbenzoat als Katalysator durchgeführt. Nach verlängerter Reaktionszeit kann das Sulfonatsalz **346** mit 55% Ausbeute in hoher Reinheit erhalten werden. Für den Erfolg der anschließenden Chlorierung ist es von eminenter Wichtigkeit das Kristallwasser aus dem Salz **346** zu entfernen. Dieses wird am Wasserabschneider mit Toluol als Schlepplmittel entfernt. Nach vollständiger Trocknung kann die Bildung des Säurechlorids **195** mit Thionylchlorid in Gegenwart katalytischer Mengen DMF erzeugt werden. Das erhaltene SES-Chlorid wird mit 78% Ausbeute isoliert und in guter Reinheit erhalten.

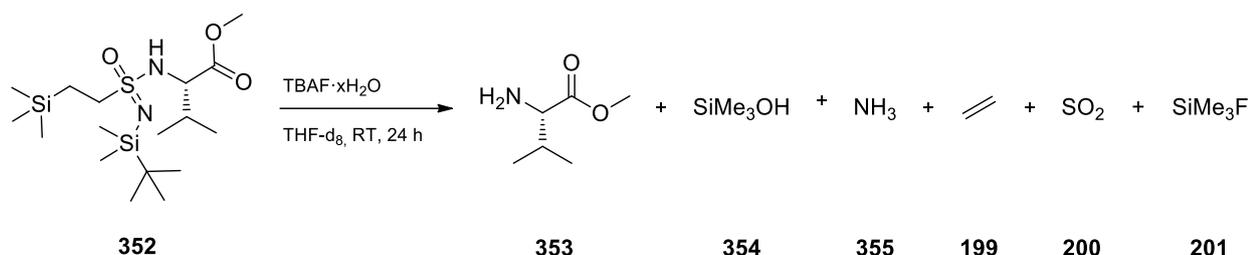


Schema 4-42: Syntheseroute zum TBS- funktionalisierten SESI-Cl **350**. Dieses wird in der folgenden Reaktion mit Valinmethylester als Modellkomponente zum Sulfonimidamid **352** umgesetzt. Es wird ausgehend von Vinyltrimethylsilan **345** das Sulfonimidamid über fünf-Stufen mit einer Gesamtausbeute von 11% erhalten.

Zur Implementierung der TBS-Schutzgruppe wird das SES-Cl (**333**) mit wässriger NH₃-Lösung zum SES-Amid **347** und anschließend mit TBS-Cl zum TBS-geschützten SES-Amid **349** umgesetzt. Im letzten Schritt erfolgt die Umwandlung zum Sulfonimidamid nach dem Protokoll von GIBSON ET AL. mit

L-Valinmethylesterhydrochlorid (**351**) als Modellkomponente. Das Sulfonimidamid **352** wird mit 53%iger Ausbeute und in hoher Reinheit erhalten und kann mittels NMR- und IR-Spektroskopie bzw. HRM-Spektrometrie charakterisiert werden. Es ist festzustellen, dass das Sulfonimidamid als Diastereomerengemisch gewonnen wird, welches nicht weiter aufgetrennt wird (Schema 4-42).

Im Folgenden soll nun ausgehend von dem Sulfonimidamid **352** überprüft werden, ob eine Fluorvermittelte Kupplung gemäß Schema 4-40 möglich ist. Hierfür wird das Substrat **352** mit TBAF (Tetrabutylammoniumfluorid) in THF umgesetzt (Schema 4-43).



Schema 4-43: Entschützung des Sulfonimidamids (**352**) mit TBAF als Fluoridquelle.

Die Entschützung des Sulfonimidamids wird dabei mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie verfolgt (Abbildung 4-11). Im $^1\text{H-NMR}$ -Reaktionsspektrum (schwarz, Abbildung 4-10) kann die quantitative Abspaltung des TBS-Anteils des Edukts nachgewiesen werden. Dies kann anhand des Fehlens der Signale bei 0.04 ppm (-Si-CH₃) und 0.90 ppm (-Si-C(CH₃)₃) festgestellt werden (Eduktspektrum, blau, Abbildung 4-10). Darüber hinaus ist zu erkennen, dass das Aminosäuregerüst intakt geblieben ist, jedoch die Methylgruppe des Esters bei 3.63 ppm nicht mehr beobachtet werden kann. Tatsächlich sollte für den freien Valinmethylester **353** das Estersignal um 0.07 ppm relativ zum Sulfonimidamid **352** verschoben sein (blau und violett, Abbildung 4-11). Weiterhin ist ein Shift des NH-Amid-Signals von 5.7 ppm hinzu 7.2 ppm zu beobachten (schwarz und blau, Abbildung 4-11).

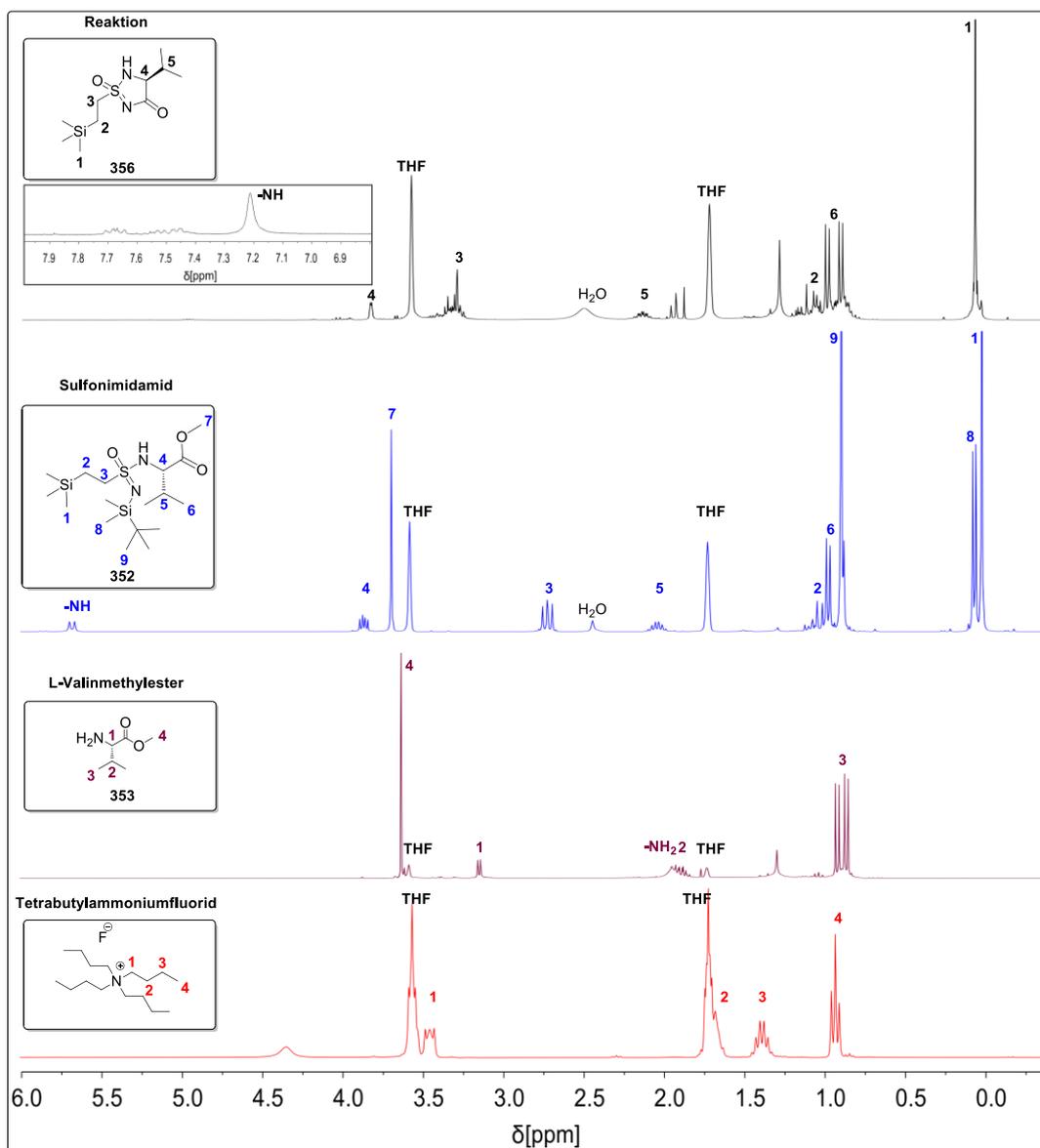
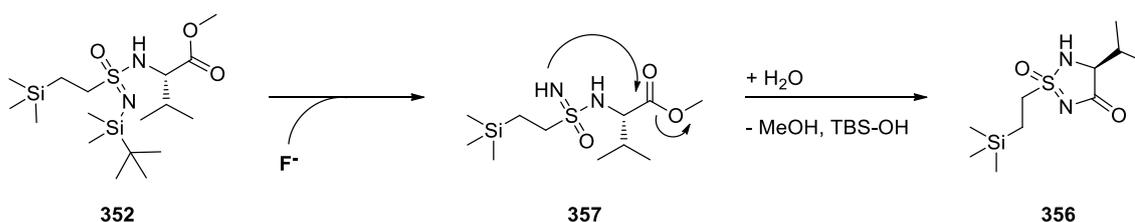


Abbildung 4-11: ¹H-NMR-Analyse des Reaktionsverlaufs gemäß Schema 4-38 (von oben nach unten: Reaktionsspektrum (schwarz), Eduktspektrum (blau), potentielles Produkt (violett), Entschützungsreagenz (rot). [THF-d₈, T = 300 K, 300 MHz]

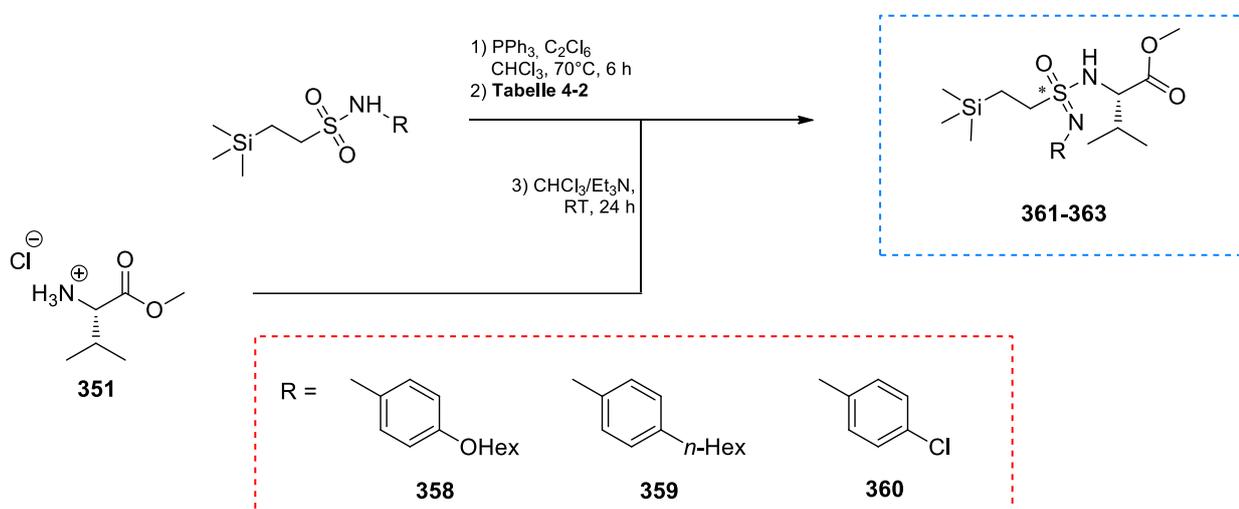
Als Ursache für diese Signalmuster wird eine mögliche Zyklisierung des freien Iminoterminus vermutet. Durch die Entfernung der TBS-Schutzgruppe wird ein Nukleophil erzeugt, welches die Estergruppe des Valinmethylesters (**353**) angreift und so einen Ringschluss vollzieht (Struktur **356**, Abbildung 4-11, Schema 4-44). Der Trimethylsilylsulfonimidoyl-Anteil bleibt dabei stabil und es geschieht keine weitere Entschützung zur freien Aminosäure.



Schema 4-44: Fluorid-vermittelte Zyklisierungsreaktion des TBS-geschützten Sulfonimidamids **352**.

In der Literatur wurde kürzlich ein ähnliches Verhalten für TBS-geschützte und Aminosäurehaltige Sulfonimidamide beobachtet.^[259] Die Struktur des zyklischen Sulfonimidamids **356** konnte durch NMR-spektroskopische Untersuchungen und hochaufgelöste Massenspektrometrie ($C_{10}H_{22}N_2O_2SSi$; berechnet: 285.1064 $[M+Na]^+$; gemessen: 285.1064 $[M+Na]^+$) verifiziert werden.

Im Weiteren soll nun das Sulfonimidamid so modifiziert werden, dass am Iminoterminus ein Arylrest angeknüpft wird, welcher in *para*-Position einen weiteren Rest trägt (Schema 4-45). In Anlehnung an die Literatur^[256] sollen zunächst *para*-Chloranilin und zwei weitere Anilinderivate mit Löslichkeitsverändernden Resten verwendet werden. Durch die Verwendung von Arylresten wird die Zyklisierung unterbunden und so die Möglichkeit der Entfernung der SESI-Schutzgruppe geschaffen. Die benötigten Sulfonamide (**358-360**) werden dabei aus SES-Cl (**195**) und den entsprechenden Anilinderivaten hergestellt. (Kapitel 6.5.4-6.5.6, Experimentalteil)



Schema 4-45: Einführung von Löslichkeits-vermittelnden Gruppen in das Sulfonimidamid durch Modifikation am Iminoterminus mit verschiedenen Anilinderivaten.

Da lediglich ein Sulfonimidamidderivat, welches Chloranilin am Iminoterminus trägt, literaturbekannt^[256] ist, soll der elektronische Effekt des *para*-Substituenten auf die Reaktion untersucht werden. Während der Chlor-Substituent Elektronendichte aus dem Aromaten entfernt, wird durch Hexyl-substituierte Aromaten die Elektronendichte im Aromaten erhöht. Die einzelnen Reaktionsbedingungen für die unterschiedlichen Aromaten sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der getesteten Reaktionsbedingungen zum Erhalt der Sulfonimidamide **361-363**.

Sulfonamid	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]
358 (-O-Hex)	CHCl ₃ abs/Et ₃ N _{abs} , 35°C, 6 h	-
358 (-O-Hex)	CHCl ₃ abs/Et ₃ N _{abs} , 35°C, 24 h	-
359 (Hex)	CHCl ₃ abs/Et ₃ N _{abs} , 0°C, 20 min	-
359 (Hex)	CHCl ₃ abs/Et ₃ N _{abs} , 35°C, 24 h	-
360 (-Cl)	CHCl ₃ abs/Et ₃ N _{abs} , 0°C, 20 min	-
360 (-Cl)	CHCl ₃ abs/Et ₃ N _{abs} , 35°C, 24 h	-

Als kritischer Schritt wird die Bildung der Sulfonimidoylchloride angesehen, weswegen unterschiedliche Reaktionsbedingungen gewählt werden, um die Bildung dieser Spezies zu ermöglichen. Zunächst wird davon ausgegangen, dass das Sulfonimidoylchlorid ähnlich dem TBS-geschützten Baustein (Schema 4-39) schnell gebildet wird und eine niedrige Stabilität aufweist, weswegen die gleichen Reaktionsbedingungen wie in Schema 4-42 (0°C, 20 min) gewählt werden.

Auf der anderen Seite werden nach der Literatur^[256] für die Synthese Chloranilin-substituierter Sulfonimidoylchloride höhere Temperaturen und längere Reaktionszeiten veranschlagt (Reaktionszeit: 24 h, Temperatur: 35°C), weswegen auch diese Reaktionsbedingungen an den synthetisierten Sulfonamiden (**358-360**) getestet werden.

In Tabelle 4-2 ist jedoch zu erkennen, dass sowohl die Reaktionsführung mit elongierten Reaktionszeiten und erhöhter Temperatur sowie bei kurzen Reaktionszeiten und niedrigen Temperaturen keine Sulfonimidamide lieferte, unabhängig von der jeweiligen Substitution in *para*-Position. Obwohl eine Umsetzung des Edukts festgestellt werden konnte, konnten nicht die gewünschten Zielstrukturen extrahiert werden. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten etwa 30-70% des Edukts reisoliert werden.

Es wird ausgehend von diesen Beobachtungen vermutet, dass weniger die elektronische Gestaltung des Arylrests eine Rolle spielt, sondern vielmehr sterische Gesichtspunkte bei der Implementierung von Arylresten am Iminoterminus des Sulfonimidamids von Bedeutung sind. In der Literatur^[256] wird abhängig von der Reaktionsführung zusätzlich eine große Streuung bei der Umsetzung von arylierten Sulfonen zu Sulfonimidamiden beobachtet.

5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Asymmetrische, polymer-basierte Übergangsmetallkatalyse

Zusammenfassung

Im Zuge der Entwicklung von makromolekularen Übergangsmetallkatalysatoren ist es gelungen helikale Poly(isocyanide) in der asymmetrischen Synthese zu etablieren. Es konnte ein Schutzgruppenkonzept ausgearbeitet werden, wie phosphanylierte Polymere mit möglichst wenig Oxidation der Phosphoratome hergestellt werden können.

Auf Basis dieses Konzepts konnten Phosphorsulfid-haltige Poly(isocyanide) erzeugt werden, welche auf makromolekularer Ebene zu trivalenten Phosphanen entschützt wurden. Im Kontext der Synthese derartiger Polymere wurde versucht eine Verbesserung der Stereoselektivität in asymmetrischen Katalysen zu erzielen, indem die Distanz zwischen Phosphan und helikalem Rückgrat optimiert wird.^[58] Mit der Verkürzung des Abstands wird erwartet, dass der chirale Polymerstrang einen größeren Einfluss in der asymmetrischen Synthese hat und somit eine höhere Enantioselektivität resultiert.^[58]

Dieser Leitgedanke wurde versucht in zwei synthetischen Konzepten umzusetzen. Zum einen wurden Copolymere bestehend aus chiralen Induktoren und achiralen Phosphanen erzeugt und zum anderen Homopolymere hergestellt, die sowohl das Phosphan als auch ein chirales Element zur Helixinduktion besitzen. Alle Polymere wurden in der Rh-katalysierten Hydrierung und der Pd-katalysierten allylischen Substitution eingesetzt.

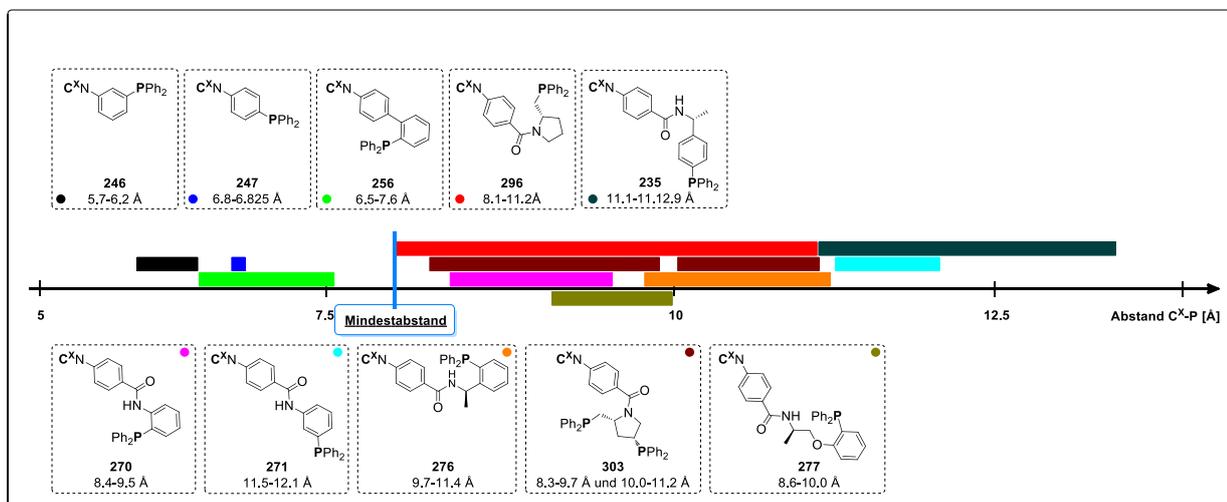


Abbildung 5-1: Schematische Darstellung des Abstands C^X-P zwischen Isocyanid-Kohlenstoff C^X und dem Phosphoratom. Dieser Abstand soll eine erste Abschätzung darüber geben, wo das Donoratom positioniert werden muss, um katalytische Aktivität des entsprechenden Polymers beobachten zu können.¹

¹ Die angegebenen Zahlenwerte beziehen sich auf die aus den individuellen Monomer-Einheiten ermittelten minimalen bzw. maximalen C^X-P-Abständen. Hierfür wurden alle Monomer-Strukturen als Aceton-Imine (terminiert durch zwei Methylgruppen) und in Form der entsprechenden Thiophosphane generiert. Eine Konformationssuche wurde mittels CHEM3D „Stochastic Conformational Sampling“ (Schrittweite 3nm, 1000 Konformationen pro Monomer) und nachfolgender Energie-Optimierung (MMFF94-Kraftfeld) durchgeführt, die C^X-P-Abstände wurden anschließend für die stabilsten Strukturen im Fenster bis max. +10 kJ/mol ausgemessen.

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass mit der Minimierung des Abstands Monomere zunehmend schwerer polymerisiert werden konnten. Darüber hinaus hat sich die Zugänglichkeit der Substrate der asymmetrischen Synthese zu den katalytisch-relevanten Mikroumgebungen am Polymer geändert, sodass kein Umsatz festgestellt werden konnte (Tabelle 5-1).

Im weiteren Verlauf der Gestaltung neuer Liganden wurde versucht ein Mindestabstand einzuhalten, um ein optimales Kettenwachstum und Umsatz in der asymmetrischen Katalyse zu garantieren (Abbildung 5-1). Anhand der getesteten Systeme (Tabelle 5-1) in den asymmetrischen Modellreaktionen ist zu erkennen, dass ein Einfluss der Distanz auf die katalytische Aktivität beobachtet werden kann. Des Weiteren ist festzuhalten, dass eine hohe Variabilität hinsichtlich der erreichten Enantioselektivitäten festgestellt werden muss. Daraus ist zu schließen, dass neben dem Abstand noch weitere Faktoren eine tragende Rolle spielen, um hohe Stereoselektivitäten zu erzielen.

Tabelle 5-1: Zusammenfassung aller Ergebnisse der durchgeführten Katalysen.

Katalyse (Umsatz [%]/ <i>ee</i> [%])	Pd-katalysierte, allylische Substitution	Rh-katalysierte Hydrierung
<i>poly-244-co-246</i>	–	76/8
<i>poly-244-co-247</i>	–	/
<i>poly-244-co-270</i>	–	99/4
<i>poly-244-co-271</i>	–	99/4
<i>poly-244-co-256</i>	–	99/8
<i>poly-276</i>	–	76/8
<i>poly-296</i>	78/16	–
<i>poly-303</i>	44/6	69/60
<i>poly-235</i>	72/2	79/24
<i>poly-277</i>	70/6	-

Zusätzlich wurden Konzepte auf polymerer Ebene vorgestellt, die zu einer Optimierung der asymmetrischen Induktion führen sollten. Neben einer Induktionsstrategie (Kapitel 4.2.3.1) und einem *Endcapping*-Ansatz (Kapitel 4.2.3.2), wurde versucht die Mikroumgebung um das katalytisch-aktive Zentrum durch Einführung weiterer stereogener Zentren zu verbessern (Kapitel 4.2.3.3). Alle Konzepte zeigen jedoch nicht befriedigende Ergebnisse. Durch die Veränderung der Überstruktur (Kapitel 4.2.3.1) und die Implementierung langer alkylischer Seitenketten (Kapitel 4.2.3.3) wurde die Zugänglichkeit zu den Katalysatorzentren derartig verschlechtert, sodass keine Aktivität mehr festgestellt werden konnte. Im Falle des *Endcapping*-Konzepts konnte kein Einfluss auf die Enantioselektivität beobachtet werden.

Ausblick

Im Rahmen zukünftiger Arbeiten zur Optimierung der Stereoselektivität und der Aktivität der polymeren Systeme hat sich ein Mindestabstand (vgl. Abbildung 5-1) als minimal-möglicher Abstand zwischen Donoratom und helikalem Rückgrat herauskristallisiert. Im Zuge weiterer Untersuchungen scheint es folgerichtig phosphanylierte Isocyanide zu gestalten, welche einen oder mehrere Donoratome in diesem Bereich besitzen. Als Ausgangssubstrat sollten hierfür chirale, funktionalisierbare Amine (ähnlich Phenylethylamin, Aminoalkohole) dienen, um neben der möglichen Anknüpfung von Donoratomen die Information zur Induktion der Helixgängigkeit bereitzustellen. Eine Substratklasse, welche diese Eigenschaften erfüllt, sind die Norephedrine (**364**), diese können an der Hydroxyfunktionalität durch Phosphane substituiert werden und können so in der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse genutzt werden. Durch die direkte Anknüpfung an ein zentrochirales Kohlenstoffatom werden hier hohe Stereoselektivitäten erwartet, welche durch die Anwesenheit der Helix (*matched*-Fall) verstärkt werden könnten (Abbildung 5-2).

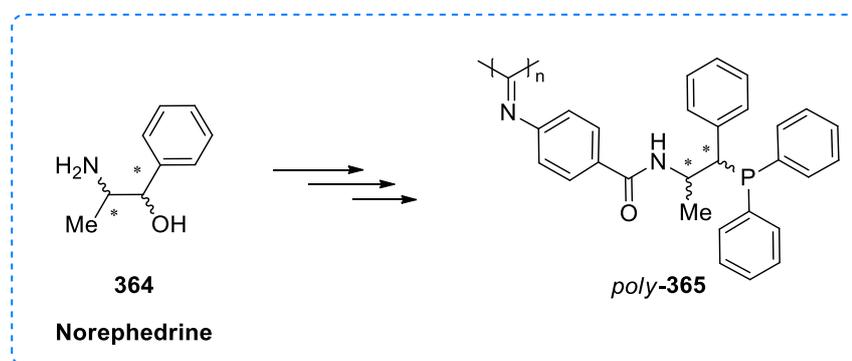


Abbildung 5-2: Norephedrine als Basissubstrat zur Synthese helikal-chiraler, phosphanylierter Poly(isocyanide).

Neben der Neuentwicklung von Donoratom-tragenden Monomeren sollen die bereits etablierten Monomere weiter untersucht werden. Von besonderem Interesse ist das bisphosphanylierte Prolinderivat *poly-303*. Bei diesem konnte durch Copolymerisation eine Helix induziert werden (*poly-244-co-303*, Kapitel 4.2.3.1, Abbildung 5-3), jedoch keine katalytische Aktivität nachgewiesen werden. Hierbei kann zum einen die veränderte Überstruktur der Grund für Aktivitätsmangel sein. Jedoch könnten auch das Phenylethylamin-Comonomer für eine Abschirmung der Katalysezentren gesorgt haben. Durch Copolymerisation mit einem anderen Induktor, z.B. dem Prolinol-basierten Induktor **366**, könnte die Zugänglichkeit wieder verbessert werden und so eine höhere Enantioselektivität (*matched*-fall) wie im Falle des Homopolymers *poly-303* erreicht werden (Abbildung 5-3).

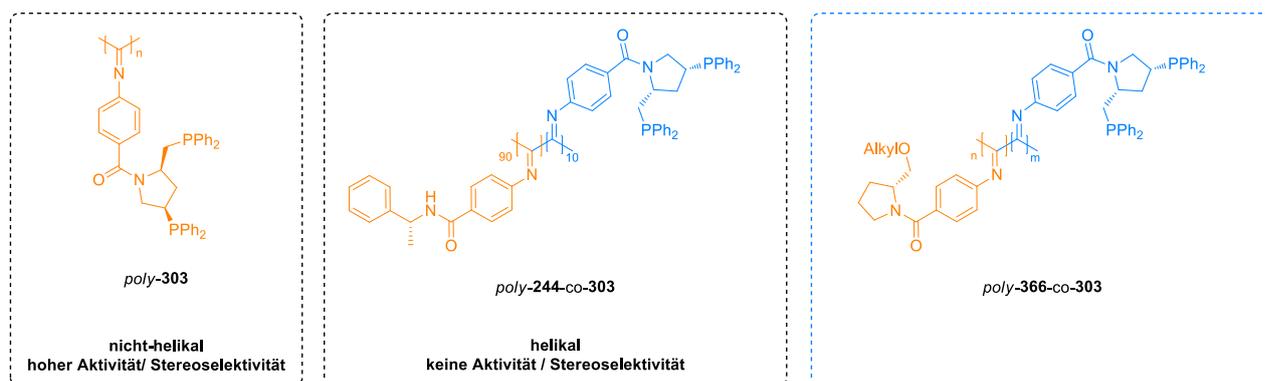


Abbildung 5-3: Copolymeransatz zur Überprüfung, ob die katalytische Desaktivierung des Copolymers *poly-244-co-303* aus der veränderten Makrostruktur resultiert oder durch die Seitenketten erzeugt wird. Hierfür wird das Copolymer *poly-366-co-303* mit dem Prolinol-basierten Induktor **366** konzipiert.

Darüber hinaus erscheint es zur Entwicklung eines privilegierten, makromolekularen Liganden erstrebenswert, die helikale Chiralität für die asymmetrische Induktion nur indirekt zu nutzen. Ähnlich dem Ansatz von REGGELIN ET AL. und SUGINOME ET AL. (Kapitel 2.3.2.2) sollten chiralitätstransferierende Gruppen genutzt werden. Auf diese Weise können Probleme, welche aus zu geringem Abstand resultieren (Zugänglichkeit der Substrate, schlechte Polymerisierbarkeit) vermieden werden. Als möglicher Ansatzpunkte können entweder *tropos*-Biarylsysteme oder Triaryl-Systeme zum Einsatz kommen. Diese müssen in entsprechenden Isocyanid-haltigen Monomeren so positioniert werden, dass der Chiralitätstransfer durch das helikale Rückgrat optimal gelingen kann.

Zuletzt sei neben den Strukturoptimierungsbemühungen erwähnt, dass abgesehen von der geringen Anzahl an „privilegierten“ Liganden, viele Übergangsmetallkatalysatoren eine hohe inhärente Abhängigkeit hinsichtlich Stereoselektivität von der Reaktionsführung der asymmetrischen Synthese sowie von der Synthese selbst haben. Aus diesem Grund scheint es sinnvoll, die bereits hergestellten Liganden in anderen Katalysen zu testen bzw. andere Reaktionsbedingungen (Temperatur, Lösungsmittel, Substrate) zu wählen, um die Resultate weiter zu optimieren.

5.2 Schwefel(VI)verbindungen in der Hyperpolarisations-NMR-Spektroskopie und der Schutzgruppenchemie

5.2.1 Konzept zur Anknüpfung von *Labeln* an peptidische Cysteine für die Analyse mittels Hyperpolarisations-NMR-Spektroskopie

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit konnten in Kooperation mit der Arbeitsgruppe BUNTKOWSKY zwei *Spin-Label* (**307**, **317**) und ein PHIP-*Label* (**308**) für die Hyperpolarisations-NMR-Spektroskopie entwickelt und erfolgreich untersucht werden. Es wurde zunächst das Acrylsäure-abgeleitete Derivat **317** hergestellt, welches jedoch aufgrund der mangelnden Elektrophilie des MICHAEL-Systems keinerlei Reaktivität gegenüber Thiolen zeigte. Darüber hinaus wurden die Bissulfone **209** und **210** erstellt, welche mit dem Heptapeptid Eptifibatid als Modellsystem umgesetzt wurden. Die Anbindung beider *Label* konnte mittels Massenspektrometrie und über die HPLC-Chromatogramme validiert werden. Weiterhin konnte die Radikalaktivität des Labels **307** und die Verstärkungsfaktoren der *Label* **307** und **308**, gebunden an Eptifibatid, ermittelt werden (Abbildung 5-4).

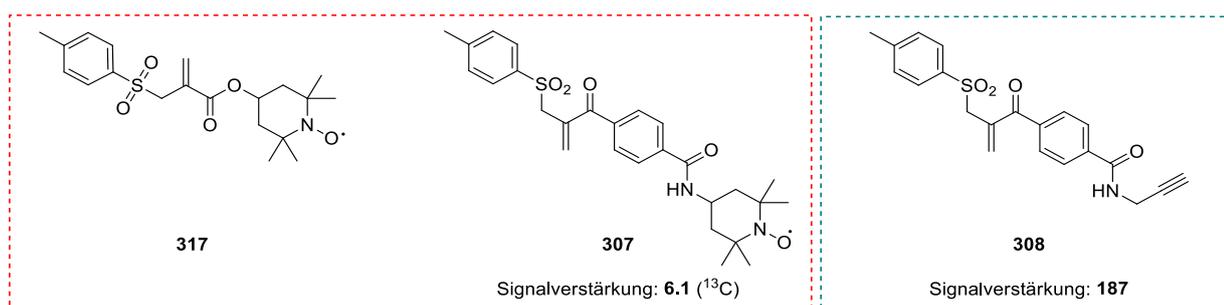


Abbildung 5-4: Im Rahmen dieser Arbeit hergestellte *Label* für Hyperpolarisations-NMR-Spektroskopie. Zusätzlich sind die erzielten Verstärkungsfaktoren am gelabelten Eptifibatid gezeigt.

Ausblick

Aufbauend auf diesen ersten positiven Ergebnissen gilt es zunächst eine Optimierung der Verstärkungsfaktoren zu erreichen. Hierfür können im Rahmen der DNP-Thematik andere Radikalstrukturen an die Disulfidbrücke gebunden werden. Als synthetische Ansatzpunkte können aufbauend auf dem Carboxyl-haltigen Bissulfon **330** (Abbildung 5-5) verschiedene Radikale über eine Amidbindung angeknüpft werden. Zur Verbesserung der Verstärkungsfaktoren können literaturbekannte Radikale (**168** oder **367**) genutzt werden (Abbildung 5-5).

Ein Aspekt, der bei Nitroxylradikalen eine zentrale Rolle spielt, ist die Stabilität. Durch die sterische Überfrachtung in α -Position zur N-O-Gruppe wird die Beständigkeit der Radikale erhöht und so potentiell eine bessere Signalqualität erhalten. Dies kann beispielsweise in Form des PyPol-Vorläufers (**367**) erfolgen (Abbildung 5-5).

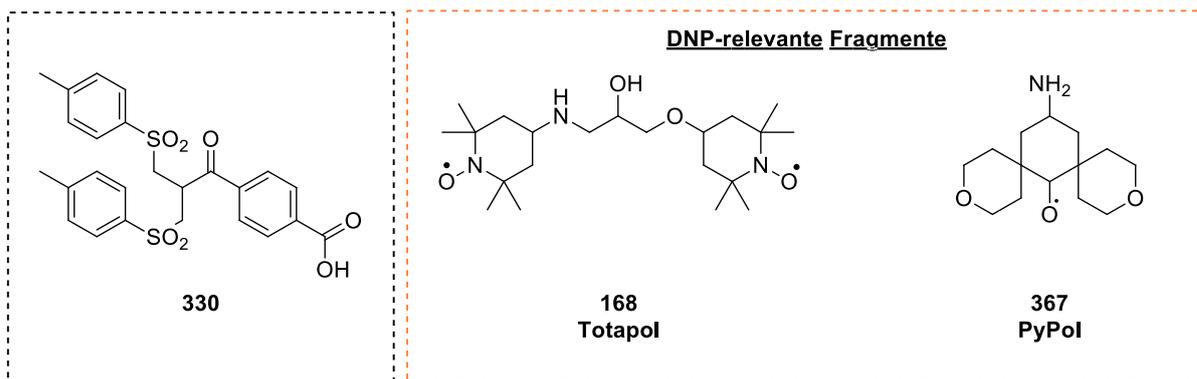
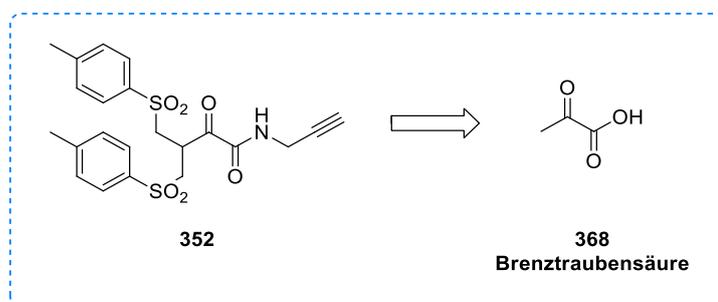


Abbildung 5-5: Mögliche Fragmente, die an das Bissulfon **330** geknüpft werden können, um so die Signalqualität in DNP-Messungen zu verbessern.

Im Zuge weiterer Untersuchungen des PHIP-Labels (**308**) gilt es aufbauend auf dem ermittelten Verstärkungsfaktor, eine Optimierung der Messparameter anzustreben, um den tatsächlichen Verstärkungsfaktor zu ermitteln. Weiterhin müssen strukturelle Optimierungen am *Label* selbst vorgenommen werden. Im Moment ist die Distanz zwischen dem PHIP-relevanten Acetylen und dem peptidischen Rückgrat sehr groß. Durch eine Verringerung des Abstands zwischen Peptid und Acetylen können potentiell mehr Informationen über das Peptid gewonnen werden, da eine Signalverstärkung ausschließlich entlang von Bindungen erfolgen kann. Ein struktureller Ansatzpunkt wäre das *Label* **368**, welches entsprechend der Synthesesequenz in Schema 4-33 aus Brenztraubensäure (**368**) erzeugt werden könnte.



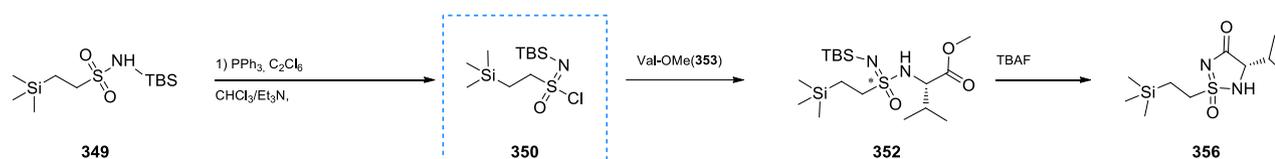
Schema 5-1: Ansatzpunkt zur Verkürzung des Abstands zwischen Peptidrückgrat und dem hyperpolarisierbaren PHIP-Fragment (Acetylen). Anstelle von 4-Acetylbenzoesäure (**324**) als Ausgangsmaterial für die *Label* wird Brenztraubensäure (**368**) genutzt.

Neben den synthetischen Aspekten zur Optimierung der *Label*strukturen, müssen auch strukturelle Untersuchungen sowohl am nativen Peptid wie auch am gelabelten Eptifibatid unternommen werden, um zu überprüfen, ob durch die Modifikation eine Veränderung der Tertiärstruktur stattgefunden hat. Nicht zuletzt müssen bei den Analysen der Proteine auch Systeme betrachtet werden, welche eine größere Komplexität hinsichtlich Molekulargewicht und Anzahl der Disulfidbrücken aufweisen. Nur so kann die Qualität der Sondenmoleküle **307** und **308** vollumfänglich beurteilt werden.

5.2.2 Entwicklung einer neuartigen Schutzgruppe für Aminosäuren

Zusammenfassung

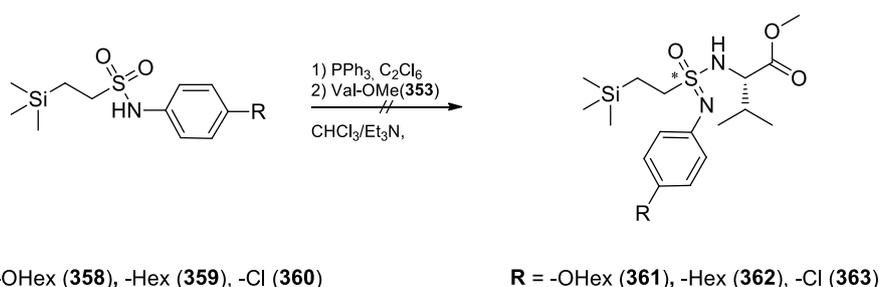
Im Zuge der Entwicklung von neuartigen Schutzgruppen für Amine, wurde ein TBS-modifiziertes SESI-Cl (**350**) erfolgreich hergestellt, welches mit Valinmethylester (**353**) als Modellkomponente zum entsprechenden Sulfonimidamid **352** umgesetzt wurde (Schema 5-2). Dieses konnte Fluorid-vermittelt entschützt werden, wobei lediglich der TBS-Anteil entfernt werden konnte und eine Zyklisierung der Aminosäure stattgefunden hat. (Schema 5-2).



Schema 5-2: Darstellung der Syntheseroute zum TBS-geschützten Sulfonimidamid (**352**) und Fluorid-vermittelte Zyklisierung zum cyclischen Sulfonimidamid **356**.

Dieses Ergebnis ist zwar zunächst unerwartet, führt aber zu cyclischen Sulfonimidamiden, die von medizinisch-chemischen Interesse sind.^[259]

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde versucht am Iminoterminus ein Arylrest zu installieren und die erhaltenen Sulfonimidamide Fluorid-vermittelt zu entschützen ohne das eine Zyklisierung stattfindet. Bei den *N*-arylierten Sulfonen wurde die *para*-Position der Aromaten mit verschiedenen Resten substituiert, um deren Einfluss auf die Produktbildung zu untersuchen. Es konnte gezeigt werden, dass bei variablen Reaktionsführungen keine Sulfonimidamide erhalten werden können (Schema 5-3).



Schema 5-3: Darstellung der arylierten Sulfonimidamide **361-363**, welche im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert werden sollten.

Es scheint unter Berücksichtigung, der einfachen Synthese von TBS-geschützten Sulfonimidamiden auf der $\text{PPh}_3\text{Cl}_2/\text{C}_2\text{Cl}_6$ -Route, dass der sterische Anspruch des TBS-Rests, welche über die Amidbindung an das Sulfon geknüpft wird, eine zentrale Rolle spielt.

Ausblick

Auf Basis dieser Prämisse gilt es sterisch-anspruchsvolle Arylreste an das Sulfonamid zu binden (Abbildung 5-6). Durch die Einbringung aliphatischer Reste in der *ortho*-Position des Aromaten sollte eine Erhöhung der des sterischen Anspruchs erzeugt werden. Auf diese Weise sollte die Synthese der Sulfonimidamide mit Aryl-Resten, welche über die Iminogruppe angebunden sind, möglich sein.

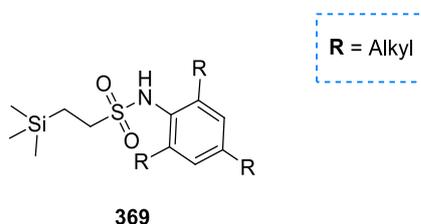


Abbildung 5-6: Darstellung eines sterisch-überfrachteten Sulfonimidamids, welches durch die zusätzlichen Alkylreste in *ortho*-Position eine erhöhte Stabilität, während der Synthese über die PPh_3Cl_2 -Route erhält.

Tatsächlich belegen erste erfolgreiche Experimente in diese Richtung die Gültigkeit dieses Ansatzes.

6 Experimentalteil

6.1 Allgemeine Arbeitsbedingungen

6.1.1 Analysemethoden und Versuchsbedingungen

Kernresonanzspektroskopie (NMR):

Die Messung der NMR-Spektren erfolgt an den Geräten DRX 500, ARX 300 sowie AC 300 der Firma *Bruker*. Die Kalibration der ^1H und der ^{13}C -Spektren erfolgt auf die eingesetzten Lösungsmittel (Tabelle 6-1).^[260]

Tabelle 6-1: Verwendete Lösungsmittel sowie deren Referenzsignal in der $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -Kernresonanz.

Lösungsmittel	^1H -NMR [ppm]	^{13}C -NMR [ppm]
CDCl_3	7.26	77.16
CD_2Cl_2	5.32	53.84
$\text{DMSO-}d_6$	2.50	39.52
$\text{MeOH-}d_4$	3.34	49.00
$\text{THF-}d_8$	3.58	67.21

Die Auswertung der Spektren wird mit Hilfe der Software *MestReNova 9.1* der Firma *MestreLab Research S.L.* durchgeführt. Das verwendete Lösemittel ist zusammen mit der Temperatur der Messung und der Frequenz, der jeweiligen Zuordnung vorangestellt. Die Zuordnung der Multiplizitäten erfolgt über die in Tabelle 6-2 aufgeführten Abkürzungen. Ein „b“ vor einer Multiplizität kennzeichnet breite Signale.

Tabelle 6-2: Abkürzungen bei der Zuordnung der Feinstruktur.

Abkürzung	Bedeutung
<i>s</i>	Singulett
<i>d</i>	Dublett
<i>t</i>	Triplett
<i>dd</i>	Dublett vom Dublett
<i>m</i>	Multiplett

Messung von PHIP-Spektren

Para-Wasserstoff wird in einer Flüssigstickstoff-gekühlten Apparatur erzeugt, dessen Aufbau in der Literatur^[261] beschrieben wird. Die folgenden Messungen werden an einem 500 MHz Avance HD-Spektrometer der Firma *Bruker* durchgeführt.

Größenausschlusschromatographie:

Die GPC-Messungen erfolgen mit Chloroform als Laufmittel, welchem 0.3% (w/w) TBAB zugesetzt wurden. Für die Analyse werden drei SDV-Säulen (10^7 \AA , 10^5 \AA , 10^3 \AA) der Firma *Polymer Standard Service (PSS)* und eine Vorsäule verwendet. Die Messung erfolgt bei 25°C und einer Flussrate von $0.75/1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ bei einem Injektionsvolumen von 75 \mu L . Als interner Standard wird Toluol genutzt.

Zur Detektion der Signale wird ein UV975-Detektor ($\lambda = 258 \text{ nm}$) der Firma *Jasco* verwendet.

Die Proben werden vor der Messung über einen 0.2 \mu m PTFE Einmalfilter filtriert und gegen Polystyrolstandards (Standardkit der *PSS GmbH*) kalibriert.

IR-Spektroskopie:

Infrarotspektren werden an einem *Spectrum Two*-FT-IR-Spektrometer der Firma *Perkin Elmer* aufgenommen. Hierfür wird die Probe entweder als KBr-Pressling präpariert oder direkt als Film gemessen.

EPR-Spektroskopie

EPR-Spektren werden an einem EPR-Miniscop MS-400 der Firma *Magnetech* gemessen. Dieses ist mit einer H03-Temperiereinheit und einem TE102-Resonator, welcher bei einer Messfrequenz von 9.43 GHz arbeitet, verbunden. Die Spektren werden bei 100 K bzw. 298 K in einem Messbereich von 25-337 mT aufgezeichnet.

Massenspektrometrie:

EI-MS-Spektren werden an einem doppelfokussierenden Finnigan MAT 95 Massenspektrometer aufgenommen. ESI-MS und APCI-MS-Messungen erfolgen an einem Impact II-Massenspektrometer (Quadrupol-TOF-Analysator) der Firma *Bruker*. Die detektierten Ionen werden in u und die relativen Intensitäten in Prozent relativ zum intensivsten Signal angegeben.

CD-Spektroskopie:

Die CD-Spektren werden mit einem *Jasco J 810* aufgenommen, welches ein *Peltier*-Element PTC-423S/15 zur Temperierung der Küvette besitzt. Die Messungen werden in 1 cm bzw. 0.1 cm Küvetten durchgeführt, wobei die Auflösung 0.5 nm beträgt. Die Messgeschwindigkeit beträgt $200 \text{ nm}\cdot\text{min}^{-1}$ und die Akkumulationsrate liegt bei Zehn. Als Lösungsmittel wird CHCl_3 (destilliert über CaH_2), Chlorbenzol oder Toluol (destilliert über Na/Benzophenon) verwendet. Die Messkonzentration liegt zwischen $0.01\text{-}0.1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$. Die Auswertung der Spektren erfolgt mit der Software *Spectra Manager* für Windows 95/NT der Firma *Jasco*.

Als Messsignal wird die Elliptizität Θ in Abhängigkeit von der Wellenlänge erhalten, welche gemäß der Literatur^[262] umgerechnet wird.

$$[\Theta] = \frac{\Theta \cdot M \cdot V}{10 \cdot m \cdot d}$$

Θ : Elliptizität, $[\Theta]$: molare Elliptizität, M : Molekulargewicht Wiederholungseinheit, m : Probemasse, d : Küvettendicke, V : Volumen.

UV-Spektroskopie:

Die UV-Spektren werden mit einem *Jasco J 810* aufgenommen, welches ein *Peltier*-Element PTC-423S/15 zur Temperierung der Küvette besitzt. Die Messungen werden in 1 cm bzw. 0.1 cm Küvetten durchgeführt, wobei die Auflösung 0.5 nm beträgt. Die Messgeschwindigkeit beträgt $200 \text{ nm}\cdot\text{min}^{-1}$ und die Akkumulationsrate liegt bei Zehn. Als Lösungsmittel wird CHCl_3 (destilliert über CaH_2), Chlorbenzol oder Toluol (destilliert über Na/Benzophenon) verwendet. Die Messkonzentration liegt zwischen $0.01\text{-}0.1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$. Die Auswertung der Spektren erfolgt mit der Software *Spectra Manager* for Windows 95/NT der Firma *Jasco*. Dabei wird der molare Extinktionskoeffizient gegen die Wellenlänge λ aufgetragen, wobei die Umrechnung gemäß dem LAMBERT-BEERSCHEN-Gesetz erfolgt.

$$\varepsilon = \frac{A}{c \cdot d} = \frac{A \cdot M \cdot V}{m \cdot d}$$

ε : molarer Extinktionskoeffizient, A : Absorption, M : Molekulargewicht Wiederholungseinheit, m : Probemasse, d : Küvettendicke, V : Volumen.

Drehwerte:

Drehwerte werden an einem MCP-300 Polarimeter der Firma *Anton Paar* durchgeführt. Die Messzelle wird durch ein *Peltier*-Element auf eine Temperatur von 293 K temperiert und die Messungen bei verschiedenen Wellenlängen (589, 578, 546, 436, 405, 365 nm) durchgeführt.

Die Messung erfolgt in 1 dm Küvetten in den jeweils angegebenen Konzentrationen und Lösungsmitteln. Der angegebene, spezifische Drehwert berechnet sich zu:

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha}{c \cdot d}$$

$[\alpha]$: spezifischer Drehwert, T : Temperatur, λ : Wellenlänge, α : gemessener Drehwert, c : Konzentration in $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, d : Küvettendicke (1 dm).

Elementaranalyse:

Die Analysen werden mit einem Vario EL III der Firma *Elementar* durchgeführt.

Schmelzpunktbestimmung:

Die Messungen der Schmelzpunkte werden an einem Schmelzpunktmessgerät der Firma *HWS-Laboratoriumstechnik* durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie:

Es werden Kieselgelplatten des Typs SilG/UV 254 mit einer Schichtdicke von 0.25 mm der Firma *Macherey-Nagel GmbH & Co.KG* verwendet. Die Chromatogramme werden in eine Kammer gestellt, welche mit Lösungsmitteldampf gesättigt ist. Anschließend erfolgt die Analyse unter einer UV-Lampe ($\lambda = 254 \text{ nm}$) sowie folgend die Entwicklung mit einer 1% Kaliumpermanganatlösung (in Wasser). Das überschüssige Permanganat wird im Wasserbad herausgelöst und so die Chromatogramme fixiert.

Säulenchromatographie:

Es werden Glasapparaturen der Firma *Glasgerätebau Ochs GmbH* verwendet. Die feste Phase besteht aus Kieselgel 60 (15-40 μm) der Firma *Merck KGaA*. Die Substanztrennung erfolgt bei einem Arbeitsdruck von 2.0-2.5 bar. Dabei wurde zu Beginn jeder Chromatographie die Säule mit Methanol, Essigester und Petrolether gereinigt.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und chirale Chromatographie (HPLC):

Für die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wird ein Water Alliance 2695 Säulensystem verwendet, welches mit einem 2998 PDA-UV-Detektor der Firma *Water* zur Detektion verbunden ist. Es wird bei 303 K und einer Flussrate von $2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ gemessen. Die Detektion erfolgt abhängig vom Substrat bei verschiedenen Wellenlängen ($\lambda = 214, 254, 280, 301 \text{ nm}$).

Die chirale HPLC wurde auf einer Lux®-Chromatographiesäule (Länge: 250 mm, Durchmesser: 4.6 mm, Porengröße: $5 \mu\text{m}$, Säulenmaterial: Cellulose-1) der Firma *Phenomenex* durchgeführt. Für die Messung wurde bei 303 K $10 \mu\text{L}$ der Substratlösung ($c = 7 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) injiziert und mit einem Laufmittelgemisch von Isopropanol/*n*-Hexan eluiert. Zur Detektion wird ein UV-Detektor (SPD-20AV, $\lambda = 220, 254 \text{ nm}$) der Firma *Shimadzu* genutzt. Zur Auswertung der Chromatogramme wird die Software Labsolutions der Firma *Shimadzu* verwendet.

Gefriertrocknung:

Der Analyt wird in einem geeigneten Lösungsmittel (Benzol, Dioxan, DMSO, Wasser) gelöst und in flüssigem Stickstoff eingefroren. Anschließend erfolgt die Gefriertrocknung an der Apparatur 2-4 LD der Firma *Christ*.

Schutzgas:

Es wird Argon der Qualität 4.8 als Schutzgas verwendet. Dieses wird zuvor über einen Kupferoxidkatalysator zur Entfernung des Restsauerstoffs geleitet. Des Weiteren wird das Gas durch Leiten über Blaugel, Molsieb, konzentrierte Schwefelsäure, Phosphorpentoxid (gemischt mit Siccapent[®] als Indikator) sowie KOH-Plätzchen von Wasser befreit.

Laborjournalnummern: MF-### sind den Versuchen zugeordnet.

6.1.2 Lösungsmittel, Vorstufen und Reagenzien

Wasserfreie Lösungsmittel:

Benzol, Diethylether, THF, und Toluol werden von Natrium/Benzophenon und Dichlormethan, Chloroform und Triethylamin von CaH₂ destilliert. DMSO sowie DMF werden über Molekularsieb und unter Schutzgas in Septenflaschen gelagert. Diese werden kommerziell (siehe Reagenzien) bezogen. Zur Entgasung der Lösungsmittel wird die *Freeze-Pump-Thaw*-Technik angewandt.

Vorstufen und Reagenzien:

Die verwendeten Reagenzien werden entweder von verschiedenen Herstellern (*Merck, Across Organics, Sigma Aldrich, Carbolutions, ABCR, Alfa Aesar, Grüssing*) bezogen und bei Bedarf nach Standardvorschriften gereinigt oder selbst synthetisiert (siehe folgende Auflistung):

3-Iod-5-nitrobenzoesäure (MF-187, CAS: 6313-17-3) wird gemäß der Literatur^[263] synthetisiert und in 70% Ausbeute erhalten.

Diphenylphosphan (MF-003, CAS: 829-85-6) wird gemäß der Literatur^[264] synthetisiert und in 72% Ausbeute erhalten.

Diphenylphosphan-boran (MF-041, CAS: 41593-58-2) wird in Anlehnung an die Literatur^[265] synthetisiert und in 90% Ausbeute erhalten.

(Z)-Methyl 2-acetylamino-3-phenylacrylat (MF-145, CAS: 60676-51-9) wird gemäß Literatur^[266] synthetisiert und in 45% Ausbeute erhalten.

4-Iod-3-hydroxybenzoesäure (MF-211, CAS: 58123-77-6) wird gemäß Literatur^[267] synthetisiert und in 63% Ausbeute erhalten.

(3S)-3,7-Dimethyloctylbromid (MF-177/180, CAS: 79434-89-2) wird gemäß Literatur^[268] über zwei Stufen synthetisiert und in 61% Ausbeute erhalten.

(R)-1-(4-Iodphenyl)ethan-1-amin (MF-274, CAS: 56639-48-6) wird gemäß Literatur^[269] über zwei Stufen hergestellt und in 40% Ausbeute erhalten.

(R)-1-[2-(Diphenylphosphino)phenyl]ethylamin (MF-380, CAS: 192057-60-6) wird gemäß Literatur^[250] synthetisiert und in 40% Ausbeute erhalten.

(S)-tert-Butyl-2-((tosyloxy)methyl)-pyrrolidin-1-carboxylat (MF-325/327, CAS: 86661-32-7) wird in Anlehnung an die Literatur^[270-271] über zwei Stufen synthetisiert und in 94% Ausbeute erhalten.

5-Nitro-2-pyridincarbonylchlorid (MF-361/362, CAS: 59290-88-9) wird in Anlehnung an die Literatur^[272-273] über zwei Stufen synthetisiert und in 38% Ausbeute erhalten.

tert-Butyl-(S)-(1-(2-iodophenoxy)propan-2-yl)carbammat (MF-449, CAS: 1441005-54-4) wird in Anlehnung an die Literatur^[274] in 64% Ausbeute erhalten. Das Produkt enthält noch geringe Mengen 2-Iodphenol. Die Reinheit ist für die folgende Synthese jedoch ausreichend.

4-(N-Boc-amino)phenylboronsäure (MF-301, CAS: 330793-01-6) wird in Anlehnung an die Literatur^[275] in 65% Ausbeute erhalten.

(2-Bromophenyl)diphenylphosphanoxid (MF-235, CAS: 88652-74-8) wird in Anlehnung an die Literatur^[276] in 52% Ausbeute erhalten.

(S)-tert-Butyl 4-methyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-carboxylat 2,2-dioxid (MF-436, CAS: 439948-91-1) wird in Anlehnung an die Literatur^[277] in 65% Ausbeute erhalten.

p-Iodoformanilid (MF-282, CAS: 6393-17-5) und **m-Iodoformanilid** (MF-154, CAS: 74702-39-9) werden gemäß AAV-3 hergestellt und in 47% bzw. 88% Ausbeute erhalten.

tert-Butyl (2S,4R)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (MF-513, CAS: 61478-26-0) wird in Anlehnung an die Literatur^[278] in 82% Ausbeute erhalten.

4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinyloxyl (MF-498, CAS: 2226-96-2) wird in Anlehnung an die Literatur^[279] in 79% Ausbeute erhalten.

4-(Hexyloxy)anilin (MF-558, CAS: 39905-57-2) wird in Anlehnung an die Literatur^[280-281] über zwei Stufen in 55% Ausbeute erhalten.

2-(Trimethylsilyl)ethansulfonsäure-Natriumsalz (MF-504, CAS: 18143-40-3) wird in Anlehnung an die Literatur^[232] in 55% Ausbeute erhalten.

N-(4-Isocyanobenzoyl)-L-Valindecylester (MF-117, 144, 146, 148, 248, CAS: 2222866-50-2) wird in Anlehnung an die Literatur^[246] über fünf Stufen in 75% Ausbeute erhalten.

4-Formamidobenzoessäure (MF-056, CAS: 28533-43-9) wird gemäß Literatur^[282] in 98% Ausbeute erhalten.

***N*-Succinimidyl 4-Formamidobenzoat** (MF-101) wird gemäß Literatur^[283] in 90% Ausbeute erhalten.

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

6.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Amidkupplung von Aminen mit Benzoessäurechloriden (AAV-1)

Es wird 1.00 Äq. des Amins in Dichlormethan gelöst und zusammen mit einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung in einem SCHOTTEN-BAUMMANN-Reaktor vorgelegt. Anschließend werden 1.05 Äq. des Benzoessäurechlorids gelöst in Dichlormethan über 30 Minuten zugetropft. Der Reaktionsansatz wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und zur Aufreinigung die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl_{ges} -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

6.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion von Nitroverbindungen (AAV-2)

Gemäß der Literatur^[284] wird 1.00 Äq. der Nitroverbindung in der entsprechenden Menge an Essigester gelöst und mit 5.00 Äq. $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ versetzt und für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nachdem die Lösung abgekühlt ist, wird gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugegeben und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Die Phasen des Filtrats werden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl_{ges} -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

6.2.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Formylierung von Aminen (AAV-3)

In einem ausgeheizten SCHLENK-Kolben wird unter Ar-Atmosphäre 1.00 Äq. der Aminokomponente vorgelegt und in THF_{abs} gelöst. In einem zweiten ausgeheizten Kolben werden bei 0°C 5.00 Äq. Ameisensäure vorgelegt und 1.20 Äq. Acetanhydrid hinzugegeben. Die Lösung wird für 1 h bei 0°C gerührt und folgend mit THF_{abs} verdünnt. Anschließend wird die gelöste Aminokomponente zum gemischten Anhydrid hinzugegeben und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Toluol versetzt und erneut das Lösungsmittel entfernt. Dieser Vorgang wird zweimal wiederholt.

6.2.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Isocyaniden (AAV-4)

In Anlehnung an die Literatur^[285] wird 1.00 Äq. des formylierten Edukts unter Ar-Atmosphäre in THF_{abs} gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 7.98 Äq. Et₃N_{abs} sowie 2.67 Äq. POCl₃ hinzugefügt und die Reaktion bis zum vollständigen Umsatz bei 0°C gerührt. Die Suspension wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Essigester versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl_{ges}-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

6.2.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Phosphanylierung von Iodaromaten (AAV-5)

In Anlehnung an die Literatur^[245] werden in einem ausgeheizten Zweihalskolben unter Ar-Atmosphäre 1.00 Äq. des Iodaromaten, 0.05 Äq. Pd(OAc)₂ und 0.05 Äq. *rac*-BINAP in einem Gemisch aus entgastem DMSO und 4.00 Äq. entgastem Et₃N vorgelegt. Der erhaltenen gelben Lösung werden 2.00 Äq. HPPH₂ zugesetzt und für 4 h auf 100°C erhitzt. Anschließend wird die rote Lösung für weitere 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 0.13 Äq. elementarer Schwefel zugeben, woraufhin eine Entfärbung eintritt. Es wird für weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Folgend wird Essigester und Wasser zugesetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgearbeitet.

6.2.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Polymerisation von Isocyaniden (AAV-6)

Es werden 100-500 Äq. des Isocyanidmonomers in entgastem DCM_{abs} in einem ausgeheizten SCHLENK-Rohr unter Ar-Atmosphäre vorgelegt. Anschließend wird 1.00 Äq. einer NiCl₂·6H₂O-Lösung in Ethanol_{abs} hinzugegeben und für 1-4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Isolierung des Polymers wird die Reaktionslösung in einem 10-fachen Überschuss an Methanol gefällt. Die Suspension wird zentrifugiert, der Niederschlag abdekantiert und der Rückstand in Benzol oder in 1,4-Dioxan aufgenommen und gefriergetrocknet.

6.2.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Entschützung von polymeren Phosphorsulfiden (AAV-7)

Es werden 20 mg (asymmetrische Hydrierung) oder 30 mg (asymmetrische Allylübertragung) des Polymers in 0.1-0.3 mL entgastem Chlorbenzol unter Ar-Atmosphäre suspendiert. Anschließend werden 40.0-80.0 Äq. entgastes Tris(dimethylamino)phosphin (HMPT) hinzugegeben und die Reaktionslösung auf 100°C für 48 h erhitzt. Folgend wird 1 mL entgastes DCM zugefügt und die Polymerlösung in 40 mL entgastem Nichtlösungsmittel (Methanol oder PE) gefällt. Die gelbe Suspension wird unter Schutzgasatmosphäre zentrifugiert und der Überstand mittels Spritze abfiltriert. Das polymere *Pellet* wird fünf- bis sechsmal mit entgastem Nichtlösungsmittel gewaschen (zur Entfernung des restlichen HMPTs). Danach wird der Rückstand im Hochvakuum bei 60°C getrocknet. Zur Prüfung der Reinheit des Polymers wird das Polymer in entgastem CDCl_3 oder CD_2Cl_2 gelöst und ein ^{31}P -NMR-Spektrum aufgenommen. Werden noch Verunreinigungen festgestellt wird der Waschvorgang mit Nichtlösungsmittel wiederholt. Zuletzt wird der erhaltenen NMR-Probe das entsprechende Übergangsmetall (Palladium- oder Rhodiumquelle) zugesetzt und erneut ein ^{31}P -NMR-Spektrum gemessen. Bei vollständiger Komplexierung des Metalls an den polymeren Liganden wird der polymere Komplex als Katalysator in der asymmetrischen Synthese eingesetzt.

6.2.8 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Sulfonimidamiden aus Sulfonamiden (AAV-8)

Es wird 1.00 Äq. Triphenylphosphan ($c = 0.2 \text{ Äq. mL}^{-1}$) und 1.10 Äq. Hexachlorethan ($c = 0.22 \text{ Äq. mL}^{-1}$) in wenig trockenem Chloroform unter Argon-Atmosphäre gelöst und für 6 h auf 70°C erhitzt. Der farblosen Suspension werden nach Abkühlen auf Raumtemperatur 1.40 Äq $\text{Et}_3\text{N}_{\text{abs}}$ zugesetzt und für weitere 20 Minuten gerührt.

Im Falle TBS-geschützter Edukte wird auf 0°C abgekühlt und 0.91 Äq. des Sulfonamids hinzugegeben. Die klare Reaktionslösung wird für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eine Lösung von L-Valinmethylester in wenig $\text{CHCl}_3_{\text{abs}}$ ($c = 0.6 \text{ Äq. mL}^{-1}$) zugegeben. Der L-Valinmethylester wird durch *in-situ*-Freisetzung mit 3.00 Äq. $\text{Et}_3\text{N}_{\text{abs}}$ aus dem entsprechenden Hydrochlorid erzeugt.

Im Falle von arylierten Sulfonimidamiden wird bei Raumtemperatur zum Reaktionsansatz zugegeben und anschließend für 6-8 h auf 35°C erhitzt. Anschließend erfolgt die Zugabe der Aminosäure analog zu den TBS-geschützten Präparaten.

Die Reaktionsansätze werden alle für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgearbeitet.

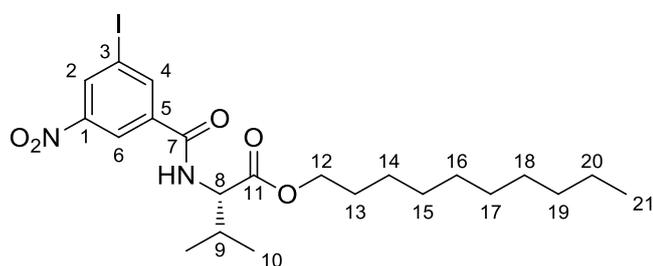
6.3 Synthese helikal-chiraler Poly(isocyanide) für die asymmetrische Übergangsmetallkatalyse

6.3.1 Monomere für den Homopolymer-Ansatz

6.3.1.1 Synthese eines chiralen, *m*-phosphanylierten Poly(isocyanids)

6.3.1.1.1 Amidkupplung des L-Valindecylesters mit disubstituierten Benzoesäuren

ExpNr.: MF-192



218

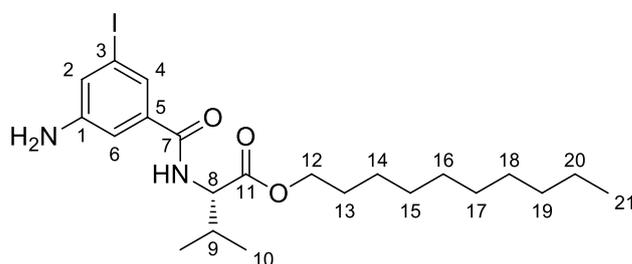
Es werden 15.0 g (51.19 mmol, 1.00 Äq.) der disubstituierten Benzoesäure (**217**) in 18.56 mL (255.9 mmol, 5.00 Äq.) SOCl_2 gelöst und in einem ausgeheizten Kolben unter Ar-Atmosphäre für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Thionylchlorid im Hochvakuum entfernt und in DCM_{abs} aufgenommen. In einem zweiten ausgeheizten Kolben werden 23.1 g (53.75 mmol, 1.05 Äq.) des L-Valindecylester-Tosylats in DCM_{abs} und 14.2 mL (102.4 mmol, 2.00 Äq.) Triethylamin unter Ar-Atmosphäre vorgelegt. Das Säurechlorid wird bei 0°C langsam zu Letzterem zugegeben und für 24 h bei RT gerührt. Folgend wird die Lösung mit H_2O versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl_{ges} -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (EE:PE/1:15) aufgereinigt.

Ausbeute:	24 g (88%)
R_f (EE:PE/1:15):	0.2
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3, 301 K):	$\delta = 8.65$ (s, 1- H_2), 8.56 (s, 1- H_6), 8.41 (s, 1- H_4), 6.84 (d, 1-NH, $^3J=8.50$ Hz), 4.77 (dd, 1- H_8 , $^3J = 8.50$ Hz), 4.25-4.14 (m, 2- H_{12}), 2.39-2.25 (m, 1- H_9), 1.67 (p, 2- H_{13}), 1.36-1.24 (m, 14- H_{14-20}), 1.05-0.98 (m, 6- H_{10}), 0.88 (t, 3- H_{21}) ppm.
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3, 301 K):	$\delta = 172.0$ (11-C), 163.3 (7-C), 148.3 (1-C), 141.9 (4-C), 136.8 (5-C), 134.9 (2-C), 121.7 (6-C), 93.5 (3-C), 65.9 (12-C), 57.7

	(8-C), 31.9 (9-C), 31.6 29.5, 29.2, 29.1, 28.5 (13-C), 25.8, 22.6 (Σ 14-C, 15-C, 16-C, 17-C, 18-C, 19-C, 20-C), 18.9 (10-C), 17.9 (10-C), 14.5 (21-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₂₂ H ₃₃ IN ₂ O ₅):	532 (1, [M] ⁺), 490 (2, [M-C ₃ H ₇] ⁺), 347 (100, [M-C ₁₁ H ₂₁ O ₂] ⁺), 276 (30, [M-C ₁₅ H ₃₀ NO ₂] ⁺)
APCI-HRMS (C ₂₂ H ₃₃ IN ₂ O ₅):	gemessen: 533.1504 [M+H] ⁺ berechnet: 533.1507 [M+H] ⁺
EA (C ₂₂ H ₃₃ IN ₂ O ₅):	berechnet: C: 49.63 H: 6.25 N: 5.26 gefunden: C: 49.49 H: 6.37 N: 5.19
Mp.:	74.0-75.0°C
ORD (c = 10.2 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = +18.47 [α] ₅₇₈ ²⁰ = +20.29 [α] ₅₄₆ ²⁰ = +24.02 [α] ₄₃₆ ²⁰ = +40.49 [α] ₄₀₅ ²⁰ = +32.88

6.3.1.1.2 Reduktion des *N*-aroylierten Valindecylesters 218

ExpNr.: MF-253, FT-004



219

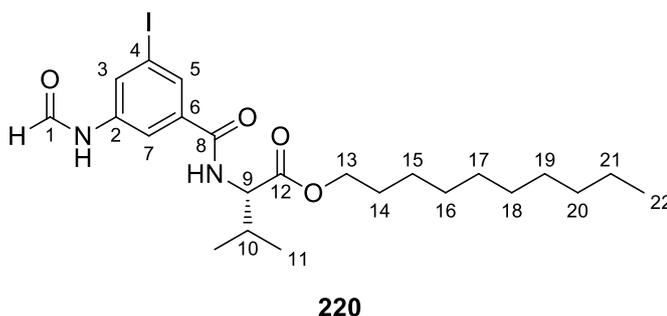
Die Verbindung wird gemäß **AAV-2** aus der Nitrokomponente **218** erzeugt. Es wird ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute:	9.4 g (quant.)
R _f (EE:PE/2:1):	0.4
¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 300 K):	δ = 7.38 (m, 1-H ₄), 7.14 (m, 1-H ₂), 7.05 (m, 1-H ₆), 6.56 (d, 1-NH, ³ J = 8.60 Hz), 4.71 (dd, 1-H ₈ , ³ J = 8.60 Hz), 4.21-4.07 (m, 2-H ₁₂), 3.94-3.44 (bs, 2-NH ₂), 2.34-2.19 (m, 1-H ₉), 1.67 (p, 2-H ₁₃), 1.35–1.22 (m, 14-H ₁₄₋₂₀), 0.99 (t, 6-H ₁₀), 0.88 (t, 3-H ₂₁) ppm.
¹³ C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 300 K):	δ = 172.2 (11-C), 166.0 (7-C), 147.8 (1-C), 136.9 (5-C), 126.4

	(2-C), 125.1 (4-C), 113.2 (6-C), 94.6 (3-C), 65.7 (12-C), 57.5 (8-C), 31.8 (9-C), 31.6 (13-C), 29.5, 29.2, 29.1, 28.5, 25.8, 22.6 (Σ 14-C, 15-C, 16-C, 17-C, 18-C, 19-C, 20-C) 18.9 (10-C), 17.9 (10-C), 14.0 (21-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₂₂ H ₃₅ IN ₂ O ₃):	502 (15, [M] ⁺), 317 (70, [M-C ₁₁ H ₂₁ O ₂] ⁺), 246 (100, [M-C ₁₅ H ₂₉ O ₂ N] ⁺).
EA (C ₂₂ H ₃₃ IN ₂ O ₃):	berechnet: C: 52.59 H: 7.02 N: 5.58 gefunden: C: 52.14 H: 7.25 N: 5.31
ORD (c = 10.0 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = +31.20 [α] ₅₇₉ ²⁰ = +31.40 [α] ₅₄₆ ²⁰ = +38.10 [α] ₄₃₆ ²⁰ = +69.80 [α] ₄₀₅ ²⁰ = +88.00

6.3.1.1.3 Formylierung des *N*-aroylierten Valindecylesters 219

ExpNr.: MF-181, 197, 254



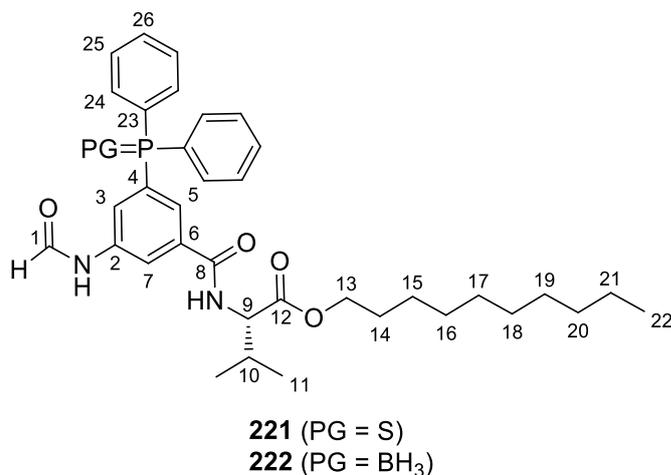
Die Synthese erfolgt gemäß AAV-3 aus der aminierten Verbindung **219**. Es wird ein gelbes Öl erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wird.

Ausbeute:	9.90 g (quant.)
R_f (EE:PE/2:1):	0.4
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 8.88-8.75 (m, 1-H _{NHCHO}), 8.75–8.56 (m, 1-H _{NHCHO} und 1-NH), 8.39-8.27 (m, 1-H ₃ oder 5 und 1-NH), 7.85–7.54 (m, 2-H ₃ oder 5, 7), 7.00-6.80 (m, 1-NH), 4.77–4.60 (m, 1-H ₉), 4.26–4.07 (m, 2-H ₁₃), 2.33–2.23 (m, 1-H ₁₀), 1.67 (p, 2-H ₁₄), 1.36–1.21 (m, 14- H ₁₅₋₂₁), 1.04–0.97 (m, 6-H ₁₁), 0.87 (t, 3-H ₂₂) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 172.3 (12-C), 172.1 (12-C), 165.7 (8-C), 165.2 (8-C), 161.9 (1-C), 159.4 (1-C), 138.8 (2-C), 138.7 (2-C), 136.0, 131.7 (3-C oder 5-C), 131.1 (3-C oder 5-C), 129.7, 129.3, 128.1, 123.4, 122.2, 118.0 (7-C), 94.2 (4-C), 65.7 (13-C),

	58.1 (9-C), 31.8 (10-C), 28.5 (14-C), 31.4, 29.4, 29.2, 29.1, 25.8, 22.6 (Σ 15-C, 16-C, 17-C, 18-C, 19-C, 20-C, 21-C), 19.0 (11-C), 18.1 (11-C), 14.1 (22-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₂₅ H ₃₅ IN ₂ O ₄):	530 (5, [M] ⁺), 345 (100, [M-C ₁₁ H ₂₁ O ₂] ⁺), 274 (80, [M-C ₁₅ H ₃₀ NO ₂] ⁺), 148 (35, [M-C ₁₅ H ₃₀ NO ₂ I] ⁺)
ESI-HRMS (C ₂₅ H ₃₅ IN ₂ O ₄):	gemessen: 531.1713 [M+H] ⁺ berechnet: 531.1714 [M+H] ⁺
ORD (c = 10.6 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	$[\alpha]_{589}^{20} = +22.75$ $[\alpha]_{579}^{20} = +25.50$ $[\alpha]_{546}^{20} = +30.05$ $[\alpha]_{436}^{20} = +54.29$ $[\alpha]_{405}^{20} = +68.06$

6.3.1.1.4 Phosphanylierung und Schützung des *N*-Arylierten L-Valindecylesters **220**

ExpNr.: MF-256 [PG = S]
MF-198 [PG = BH₃]



[PG = S]

Die Synthese der Zielverbindung **221** erfolgt gemäß **AAV-5** aus dem Formamid **220**. Es wird nach säulenchromatographischer Aufreinigung (EE:PE/1:1) ein gelbes Harz erhalten.

Ausbeute: 1.81 g (77%)
R_f (EE:PE/1:1): 0.7
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 8.68$ (d, 1-H₁), 8.54 (s, 1-NH), 8.38-8.17 (m, 3-H₁, 7, 3 oder 5), 7.90 (d, 1-H₃ oder 5), 7.84-7.76 (m, 2-H₂₄), 7.73-7.67 (m, 2-H₂₄, 26), 7.52-7.41 (m, 5-H₂₅, 26), 7.37-7.33 (m, 1-H₂₅ oder 26), 6.88-6.75 (m, 1-NH), 4.67-4.60 (m, 1-H₉), 4.19-4.06 (m 2-H₁₃),

	2.24 (p, 1-H ₁₀), 1.66-1.60 (m, 2-H ₁₄), 1.34-1.24 (m, 14-H ₁₅₋₂₁), 0.96 (t, 6-H ₁₁), 0.89-0.85 (m, 3-H ₂₂) ppm.
¹³ C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 300 K):	δ = 171.7 (12-C), 166.2 (8-C), 161.6 (1-C), 159.3 (1-C), 138.0 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 15.6 Hz, 2-C), 135.1 (6-C), 133.1 (4-C), 132.6-131.8 (Σ 23-C, 24-C, 26-C), 129.2-128.3 (25-C), 126.4-125.9 (Σ 3-C, 5-C), 121.4 (7-C), 65.7 (13-C), 58.0 (9-C), 31.8 (10-C), 28.5 (14-C), 31.4, 29.4, 29.2, 29.1, 25.8, 22.6 (Σ 15-C, 16-C, 17-C, 18-C, 19-C, 20-C, 21-C), 19.0 (11-C), 18.2 (11-C), 14.1 (22-C) ppm.
³¹ P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 300 K):	δ = 43.1 ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₃₅ H ₄₅ N ₂ O ₄ PS):	620 (35, [M] ⁺), 435 (40, [M-C ₁₁ H ₂₁ O ₂] ⁺), 364 (75, [M-C ₁₅ H ₃₀ NO ₂] ⁺), 337 (100, [M-C ₁₆ H ₃₁ NO ₃] ⁺), 217 (60, [M-C ₂₃ H ₃₆ N ₂ O ₄] ⁺)
EI-HRMS (C ₃₅ H ₄₅ N ₂ O ₄ PS):	gemessen: 620.2831 [M] ⁺ berechnet: 620.2832 [M] ⁺
EA (C ₃₅ H ₄₅ N ₂ O ₄ PS):	berechnet: C: 67.72 H: 7.31 N: 4.51 gefunden: C: 65.75 H: 7.11 N: 3.88
ORD (c = 9.8 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = +16.28 [α] ₅₇₈ ²⁰ = +17.45 [α] ₅₄₆ ²⁰ = +21.53 [α] ₄₃₆ ²⁰ = +38.16

[PG = BH₃]

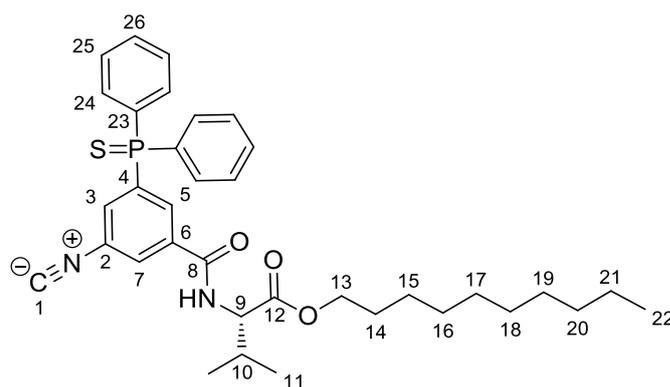
In Anlehnung an die Literatur^[286] werden 9.73 g (18.34 mmol, 1.00 Äq.) des iodierten Aromaten **220** in 60 mL absolutiertem und entgastem Acetonitril gelöst. Folgend werden 5.1 g (36.69 mmol, 2.00 Äq.) K₂CO₃ sowie 205.9 mg (0.92 mmol, 0.05 Äq.) Pd(OAc)₂ und 571.1 mg (0.92 mmol, 0.05 Äq.) *rac*-BINAP hinzugefügt. Zuletzt werden 3.67 g (18.34 mmol, 1.00 Äq.) Diphenylphosphan-Boran zugegeben und für 24 h auf 40°C erhitzt. Die schwarze Lösung wird zur Aufreinigung mit Ether und H₂O versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O und NaCl_{ges}-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (EE:PE: 2:1) aufgereinigt. Es wird ein braunes Öl erhalten.

Ausbeute:	4.7 g (42%)
R _f (EE:PE/2:1):	0.31
¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 8.68 (d, 1-H ₁), 8.36-8.19 (m, 2-H _{1,7}), 7.99 (d, 1-NH), 7.77-7.35 (m, 12-H _{3,5,24-26}), 6.71 (d, 1-NH), 4.70-4.58 (m, 1-H ₉),

	4.19-4.03 (m, 2-H ₁₃), 2.33-2.12 (m, 1-H ₁₀) 1.70-1.57 (m, 2-H ₁₄), 1.32-1.22 (m, 14-H ₁₅₋₂₁), 1.00-0.91 (m, 6-H ₁₁), 0.90-0.84 (m, 3-H ₂₂) ppm.
¹³ C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 171.7 (8-C), 165.9 (12-C), 160.0 (1-C), 159.1 (1-C), 137.9 (2-C), 133.2 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 9.39 Hz, 24-C), 132.6 (23-C), 132.2-131.5 (Σ 4-C, 6-C 26-C), 129.2-128.7 (25-C), 127.3 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 9.65 Hz, 3-C oder 5-C), 126.6 (3-C oder 5-C), 121.2 (7-C), 65.7 (13-C), 57.8 (9-C), 31.5 (10-C), 28.5 (14-C), 31.9, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 25.8, 22.6 (Σ 15-C, 16-C, 17-C, 18-C, 19-C, 20-C, 21-C), 19.0 (11-C), 18.0 (11-C), 14.1 (22-C) ppm.
³¹ P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 21.3 ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₃₅ H ₄₈ BN ₂ O ₄ P):	602 (5, [M] ⁺), 588 (50, [M-BH ₃] ⁺), 574 (100, [M-CHO] ⁺), 318 (60, [M-C ₁₆ H ₃₀ NO ₃] ⁺), 291 (97, [M-C ₁₇ H ₃₂ NO ₄] ⁺)
ESI-HRMS (C ₃₅ H ₄₈ BN ₂ O ₄ P):	gemessen: 589.3186 [M-BH ₂] ⁺ berechnet: 589.3190 [M-BH ₂] ⁺
ORD (c = 10 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = +17.50 [α] ₅₇₈ ²⁰ = +11.60 [α] ₅₄₆ ²⁰ = +14.3

6.3.1.1.5 Dehydratisierung des phosphanylierten und *N*-arylierten Valindecylesters **221**

ExpNr.: MF-260



223

Die Verbindung wird gemäß **AAV-4** aus dem Formamid **221** erhalten. Das Produkt wird zur Reinigung säulenchromatographisch (EE:PE/1:8) aufgearbeitet. Es wird ein gelbes Öl erhalten.

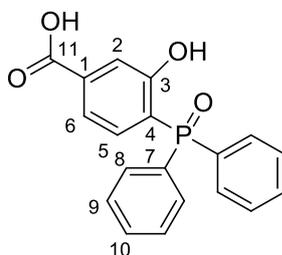
Ausbeute: 1.64 g (94%)

R_f (EE:PE/1:8):	0.3
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 8.16 (d, 1-H ₃ oder 5), 7.94-7.90 (m, 1-H ₇), 7.83-7.79 (m, 1-H ₃ oder 5), 7.74-7.63 (m, 4-H ₂₄), 7.59-7.43 (m, 6-H ₂₅₋₂₆), 6.71 (d, 1-NH), 4.70-4.62 (m, 1-H ₉), 4.20-4.12 (m, 2-H ₁₃), 2.35-2.17 (m, 1-H ₁₀), 1.70-1.57 (m, 2-H ₁₄), 1.30-1.24 (m, 14-H ₁₅₋₂₁), 0.95 (t, 6-H ₁₁), 0.89-0.83 (t, 3-H ₂₂) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 171.6 (12-C), 167.5 (1-C), 164.4 (8-C), 137.8 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 81.0 Hz, 4-C), 136.2 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 12 Hz, 6-C), 132.5-131.9 (Σ 3-C oder 5-C, 24-C, 26-C), 131.7 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 87.4 Hz, 23-C), 130.9 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 10.5 Hz, 3-C oder 5-C), 128.9 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 13.0 Hz, 25-C), 127.9 (7-C), 127.0 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 15.2 Hz, 2-C), 65.7 (13-C), 57.8 (9-C), 31.8 (10-C), 28.4 (14-C), 31.6, 31.4, 29.4, 29.2, 29.1, 25.8, 22.6, (Σ 15-C, 16-C, 17-C, 18-C, 19-C, 20-C, 21-C), 18.9 (11-C), 17.9 (11-C), 14.0 (22-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 42.4 ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₃₅ H ₄₃ N ₂ O ₃ PS):	602 (45, [M] ⁺), 417 (50, [M-C ₁₁ H ₂₁ O ₂] ⁺), 319 (75, [M-C ₁₆ H ₃₀ NO ₃] ⁺), 217 (100, [M-C ₂₃ H ₃₅ N ₂ O ₃] ⁺)
ESI-HRMS (C ₃₅ H ₄₃ N ₂ O ₃ PS):	gemessen: 603.2806 [M+H] ⁺ berechnet: 603.2805 [M+H] ⁺
IR (Film):	ν̃ = 2122, 1736, 1649, 1527, 1194, 719 cm ⁻¹ .
EA (C ₃₅ H ₄₃ N ₂ O ₃ PS):	berechnet: C: 69.74 H: 7.19 N: 4.65 gefunden: C: 67.19 H: 7.64 N: 4.28
ORD (c = 10.2 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = +18.80 [α] ₅₇₈ ²⁰ = +20.25 [α] ₅₄₆ ²⁰ = +23.95 [α] ₄₃₆ ²⁰ = +41.44

6.3.1.2 Synthese eines Citronellol-basierten Poly(isocyanids)

6.3.1.2.1 Kreuzkupplung zur phosphanylierten Hydroxybenzoesäure (213)

ExpNr.: MF-213



213

In Anlehnung an Literatur^[243] werden in einem ausgeheizten SCHLENK-Kolben 8.00 g (30.3mmol, 1.00 Äq.) 4-Iod-3-hydroxybenzoesäure (**212**) und 3.40 mg (0.015 mmol, 0.001 Äq.) Pd(OAc)₂ in 100 mL entgastem Acetonitril und 8.40 mL (60.60 mmol, 2.00 Äq.) Et₃N_{abs} gelöst. Zur entgasten Lösung werden folgend 5.64 g (5.3 mL, 30.30 mmol, 1.00 Äq.) Diphenylphosphan gegeben. Die erhaltene gelbe Lösung wird für 2 d bei 100°C gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 1 N KOH aufgenommen und mit Diethylether/Petrolether sukzessiv gewaschen. Anschließend wird die alkalisch-wässrige Phase mit 2 N HCl auf pH = 2 angesäuert, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt. Dieser wird in einer Mischung aus THF/H₂O gelöst und im Eisbad gekühlt. Zur Lösung werden 5.31 mL (60.60 mmol, 2.00 Äq.) H₂O₂ (35%) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit NaHSO₃-Lösung versetzt und die wässrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 7.4 g (72%)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 301 K): δ = 10.76 (s, 1-COOH), 7.86–7.36 (m, 13-H₁₋₁₂), 5.03–4.00 (bs, 1-OH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 303 K): δ = 166.5 (11-C), 158.8 (3-C), 136.0 (1-C), 133.6 (d, ⁴J(¹³C-³¹P) = 7.3 Hz, 6-C), 131.5 (d, ¹J(¹³C-³¹P) = 106 Hz, 7-C), 131.8 (10-C), 130.9 (d, ²J(¹³C-³¹P) = 10.3 Hz, 8-C), 128.2 (d, ³J(¹³C-³¹P) = 12.3 Hz, 9-C), 120.9 (d, ¹J(¹³C-³¹P) = 103 Hz, 4-C), 119.4 (d, ³J(¹³C-³¹P) = 11.7 Hz, 5-C), 116.2 (²J(¹³C-³¹P) = 6.7 Hz, 2-C) ppm.

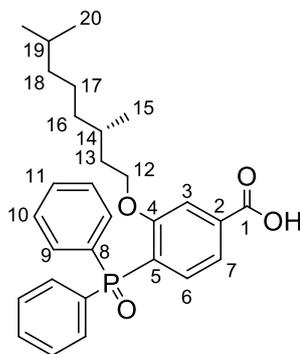
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 301 K): δ = 28.6 ppm.

EI-MS (m/z (%), C₁₉H₁₅O₄P): 338 (80, [M]⁺), 337 (100, [M-H]⁺), 217 (20, [M-C₇H₅O₂]⁺)

EA (C ₁₉ H ₁₅ O ₄ P):	berechnet:	C:	67.46	H:	4.47	N:	0.00
	gefunden:	C:	61.79	H:	4.64	N:	0.00

6.3.1.2.2 Veretherung der phosphanylierten Benzoessäure 213

ExpNr.: MF-218



214

Es werden 5.00 g (14.78 mmol, 1.00 Äq.) des phosphanylierten Benzoessäurederivats **213** in 100 mL DMF_{abs} unter Ar-Atmosphäre gelöst. Anschließend werden 8.20 g (36.95 mmol, 2.50 Äq.) K₂CO₃ sowie 12.26 g (88.68 mmol, 6.00 Äq.) des halogenierten Alkans (3S)-3,7-Dimethyloctylbromid hinzugegeben und für 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Folgend wird H₂O und Essigester zur Reaktionslösung gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen dreimal mit H₂O und mit NaCl_{ges}-Lösung gewaschen. Als nächstes wird die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird in Wasser und THF gelöst und 1.06 g (44.34 mmol, 3.00 Äq.) LiOH hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird für 24 h zum Rückfluss erhitzt, mit 2 N HCl angesäuert und mit Essigester versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und auf ca. 10 mL eingeeengt. Die Rohlösung wird in PE gefällt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 5.68 g (62%)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 301 K): δ = 7.93-7.84(m, 1-H₇), 7.74-7.45 (m, 12-H_{3, 6, 8-11}), 3.90 (t, 2-H₁₂), 1.90-1.68 (m, 1-H₁₉), 1.63-1.40 (m, 2-H₁₃), 1.25-0.95 (m, 7-H_{14, 16-18}), 0.83 (dd, 6-H₂₀), 0.68-0.62 (m, 3-H₁₅) ppm.

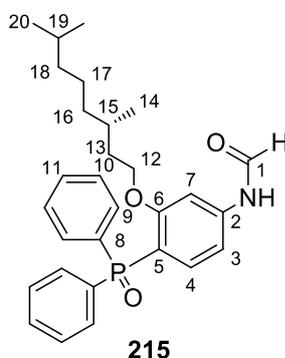
³¹P-NMR (121 MHz, DMSO-d₆, 301 K): δ = 23.7 ppm.

EI-MS (m/z (%), C₂₉H₃₅O₄P): 477 (5, [M-H]⁺), 338 (100, [M-C₁₀H₂₁]⁺), 262 (20, (100, [M-C₁₆H₂₆]⁺)

EA (C ₁₉ H ₁₅ O ₄ P):	berechnet:	C:	72.78	H:	7.37	N:	0.00
	gefunden:	C:	72.54	H:	7.32	N:	0.00
ORD (c = 10.9 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = -6.33	[α] ₅₇₈ ²⁰ = -8.35					
	[α] ₅₄₆ ²⁰ = -7.71	[α] ₄₃₆ ²⁰ = -13.9					
	[α] ₄₀₅ ²⁰ = -15.9						

6.3.1.2.3 Darstellung von (S)-N-(3-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-4-(diphenylphosphoryl)phenyl)formamid

ExpNr.: MF-225, 245 (Aminierung)
MF-247 (Formylierung)



Aminierung:

Es werden in Anlehnung an Literatur^[287] 2.00 g (4.17 mmol, 1.00 Äq.) des veretherten und phosphanylierten Vorläufers **214** in entgastem DMF_{abs} unter Ar-Atmosphäre vorgelegt. Zu der grünlichen Lösung werden 0.87 mL (6.27 mmol, 1.50 Äq.) NEt₃ und 1.35 mL (6.27 mmol, 1.50 Äq.) Diphenylphosphorylazid zugegeben. Die erhaltene Lösung wird für 3-4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbe Reaktionsmischung wird mit 2.79 mL (154.63 mmol, 37.0 Äq.) H₂O versetzt und für eine Stunde auf 90°C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird Essigester und Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und viermal mit H₂O, einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und einmal mit NaCl_{ges}-Lösung gewaschen. Das Rohprodukt wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Formylierung eingesetzt. Es werden 1.86 g (99%) eines farblosen Feststoffs erhalten.

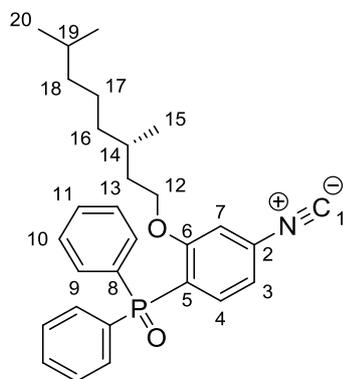
Formylierung:

Die Formylierung erfolgt gemäß AAV-3. Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt in Toluol aufgeschlämmt und dieses im Vakuum entfernt. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute (über 2 Stufen):	2.87 g (quant.)
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 301.2 K):	$\delta = 10.4$ (s, 1-NH), 8.25 (s, 1- H_1), 7.76-7.64 (m, 5- $\text{H}_{7,9}$), 7.53 (d, 1- H_3 , $^3J = 8$ Hz), 7.51-7.33 (m, 6- $\text{H}_{10,11}$), 7.03 (d, 1- H_4 , $^3J = 8$ Hz), 3.80-3.63 (m, 2- H_{12}), 1.90-1.68 (m, 1- H_{15}), 1.70-1.56 (m, 2- H_{13}), 1.54-1.41 (m, 1- H_{19}), 1.07-0.93 (m, 6- H_{16-18}), 0.86 (d, 3- H_{20}) 0.86 (d, 3- H_{20}) 0.65-0.60 (m, 3- H_{14}) ppm.
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 301.2 K):	$\delta = 161.1$ (1- C_{trans}), 160.2 (1- C_{cis}), 144.2 (6-C), 134.2 (d, $^1J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 105$ Hz, 8-C), 134.1 (d, $^1J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 105$ Hz, 8-C), 131.6-131.2 (Σ 2-C, 4-C, 9-C, 11-C), 128.2 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 13$ Hz, 10-C), 128.1 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 13$ Hz, 10-C), 113.2 (d, $^1J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 108$ Hz, 5-C), 111.5 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 11.5$ Hz, 3-C), 103.7 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 6.7$ Hz, 7-C), 66.5 (12-C), 39.2 (18-C), 37.1 (16-C), 35.2 (13-C), 28.8 (15-C), 27.9 (19-C), 24.4 (17-C), 22.6 (20-C), 22.5 (20-C), 19.1 (14-C) ppm.
$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3 , 301.2 K):	$\delta = 28.3$ ppm.
EI-MS (m/z (%), $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{P}$):	477 (5, $[\text{M}]^+$), 434 (15, $[\text{M}-\text{CH}_2\text{NO}]^+$), 337 (100, $[\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_{21}]^+$), 320 (35, $[\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}]^+$), 60 (25, $[\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_3]^+$)
EA ($\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{P}$):	berechnet: C: 72.93 H: 7.60 N: 2.93 gefunden: C: 72.48 H: 7.50 N: 2.98
ORD ($c = 10.3 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, CHCl_3):	$[\alpha]_{589}^{20} = -5.4$ $[\alpha]_{579}^{20} = -7.67$ $[\alpha]_{546}^{20} = -6.6$ $[\alpha]_{436}^{20} = -10.29$ $[\alpha]_{405}^{20} = -13.20$

6.3.1.2.4 Darstellung von (S)-2-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-4-isocyanophenyl)diphenylphosphinoxid

ExpNr.: MF-230



216

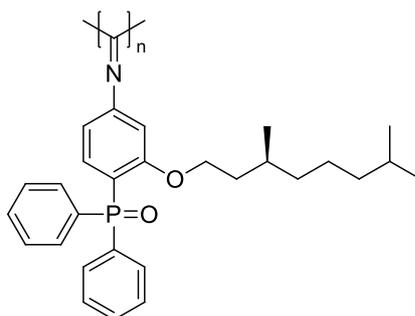
Die Verbindung wird gemäß AAV-4 aus dem formylierten Precursor 215 erhalten. Das Produkt wird zur Reinigung säulenchromatographisch (EE:PE/1:2) aufgearbeitet.

Ausbeute:	1.31 g (69%)
R_f(EE:PE/1:2):	0.15
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300.1 K):	δ = 7.94 (dd, 1-H ₄ , ³ J = 8.0 Hz), 7.76-7.62 (m, 4-H ₉), 7.60-7.38 (m, 6-H _{10,11}), 7.09 (d, 1-H ₃ , ³ J = 8.0 Hz), 6.87 (d, 1-H ₇), 3.80 (t, 2-H ₁₂), 1.90-1.74 (m, 1-H ₁₄), 1.56-1.43 (m, 1-H ₁₉), 1.27-1.24 (m, 2-H ₁₃), 1.15-1.00 (m, 6-H ₁₆₋₁₈), 0.86 (d, 6-H ₂₀) 0.75-0.64 (m, 3-H ₁₅) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 300.1 K):	δ = 166.3 (1-C), 160.4 (6-C), 136.2 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 7.3 Hz, 4-C), 132.5 (8-C), 132.1-131.5 (Σ 9-C, 11-C), 128.6-127.9 (10-C), 124.4 (5-C), 122.9, 121.8, 118.5 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 12.1 Hz, 3-C), 109.8 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 6.2 Hz, 7-C), 67.2 (12-C), 39.2 (18-C), 37.0 (16-C), 35.2 (13-C), 29.0 (15-C), 27.9 (19-C), 24.4 (17-C), 22.6 (20-C), 22.5 (20-C), 19.1 (14-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 300.1 K):	δ = 25.4 ppm.
EI-MS (m/z (%), C₂₉H₃₄NO₂P):	459 (5, [M] ⁺), 416 (10, [M-CNO] ⁺), 319 (100, [M-C ₁₀ H ₂₁] ⁺), 224 (30, [M-C ₁₆ H ₂₇ O] ⁺)
EI-HRMS (C₂₉H₃₄NO₂P):	gemessen: 459.2315 [M] ⁺ berechnet: 459.2322 [M] ⁺
IR (Film):	ν̃ = 2121, 1699, 1592, 1436, 1172, 692 cm ⁻¹ .

EA (C ₂₉ H ₃₄ NO ₂ P):	berechnet:	C:	75.79	H:	7.46	N:	3.05
	gefunden:	C:	72.85	H:	7.78	N:	3.09
ORD (c = 10.0 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = -4.40	[α] ₅₇₉ ²⁰ = -4.30					
	[α] ₅₄₆ ²⁰ = -3.90	[α] ₄₃₆ ²⁰ = -9.80					

6.3.1.2.5 Polymerisation des Phosphanoxid-haltigen Isocyanids 216

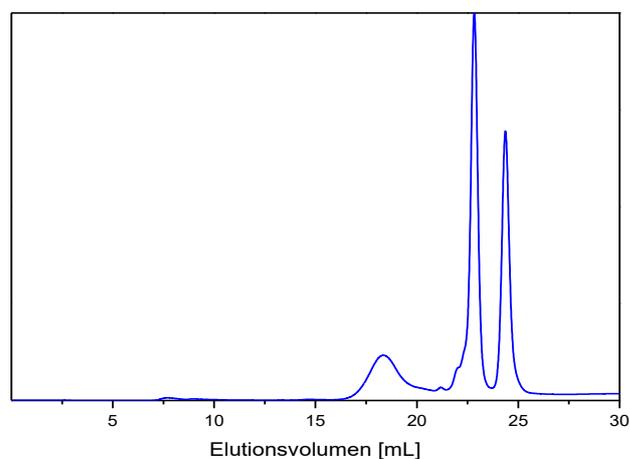
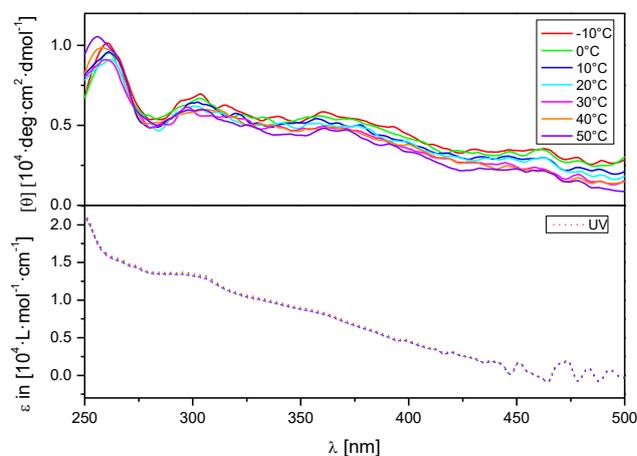
ExpNr.: MF-231



poly-216

Die Verbindung wird gemäß **AAV-6** aus dem Isocyanid **216** erhalten. Das Produkt wird zur Reinigung in H₂O gefällt und aus 1,4-Dioxan lyophilisiert. Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

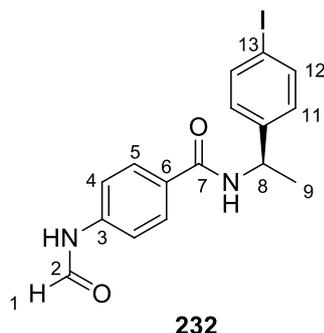
Ausbeute:	1.04 g (80%)
³¹ P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 25.4 ppm.
Annealing [d]/Lösungsmittel/T[°C]:	3d (abgebrochen)/Chlorbenzol/100
	Es konnte keine Ausbildung einer Vorzugskonformation beobachtet werden.
CD- und UV-Spektrum (vor <i>Annealing</i>) in CHCl ₃	GPC-Chromatogramm in CHCl ₃



6.3.1.3 Synthese eines *para*-phosphanylierten, (*R*)-Phenylethylamin-basierten Poly(isocyanids)

6.3.1.3.1 Amidkupplung von (*R*)-4-Iod- α -Methylphenylmethanamin (**230**) und aktivierter 4-Formamidobenzoessäure (**231**)

ExpNr.: MF-276



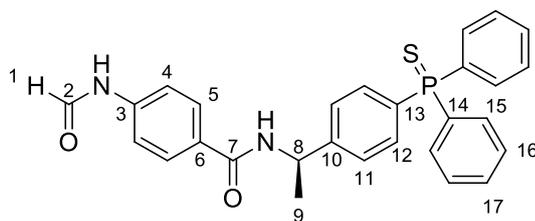
Es werden 9.78 g (39.58 mmol, 1.00 Äq.) (*R*)-4-Iod- α -Methylphenylmethanamin (**230**) und 10.38 g (39.58 mmol, 1.00 Äq.) der aktivierten Formamidobenzoessäure **231** in Dichlormethan gelöst. Folgend werden 8.23 mL (59.37 mmol, 1.50 Äq.) Et₃N und 241.78 mg (1.98 mmol, 0.05 Äq.) DMAP hinzugegeben und die farblose Suspension für 4d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Feststoff abfiltriert und mit H₂O und Dichlormethan gewaschen. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	15.60 g (quant.)
R_f (EE:PE/3:1):	0.25
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 301.2 K):	δ = 10.46 (s, 1-NH), 10.32 (d, 1-NH, ³ J = 10.8 Hz), 8.92 (d, 1-H ₁ , ³ J = 10.8 Hz), 8.71 (d, 1-NH, ³ J = 7.9 Hz) 8.32 (d, 1-H ₁ , ⁴ J = 1.7 Hz), 7.86 (d, 2-H ₅ , ³ J = 8.6 Hz) 7.67 (d, 2-H ₁₂ , ³ J = 8.3 Hz), 7.66 (d, 2-H ₄ , ³ J = 8.6 Hz), 7.27 (d, 2-H ₄ , ³ J = 8.6 Hz), 7.20 (d, 2-H ₁₁ , ³ J = 8.3 Hz), 5.10 (p, 1-H ₈), 1.45 (d, 1-H ₉ , ³ J = 7.2 Hz) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 301.2 K):	δ = 165.0 (7-C), 162.5 (2-C), 159.8 (2-C), 145.0 (10-C), 141.0 (3-C), 140.8 (3-C), 136.8 (12-C), 129.2 (5-C), 128.9 (5-C), 128.6 (11-C), 128.4 (6-C), 118.3 (4-C), 116.3 (4-C), 92.2 (13-C), 48.2 (8-C), 22.0 (9-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C₁₆H₁₅IN₂O₂):	394 (50, [M] ⁺), 246 [15, M-C ₈ H ₇ NO ₂] ⁺), 148 (100, [M-C ₈ H ₉ IN] ⁺)
EA (C₁₆H₁₅IN₂O₂):	berechnet: C: 48.75 H: 3.84 N: 7.11 gefunden: C: 48.28 H: 3.89 N: 7.02

M_p:	250.0-252.5°C	
ORD (c = 10.3 mg·mL ⁻¹ , DMSO):	$[\alpha]_{589}^{20} = -83.64$	$[\alpha]_{579}^{20} = -89.75$
	$[\alpha]_{546}^{20} = -104.32$	$[\alpha]_{436}^{20} = -223.09$
	$[\alpha]_{365}^{20} = -302.56$	

6.3.1.3.2 Phosphanylierung des *N*-aroylierten (*R*)-4-Iod- α -Methylphenylmethanamins (**231**)

ExpNr.: MF-279



233

Die Verbindung wird gemäß AAV-5 aus dem Iodaromaten **232** erhalten. Das Produkt wird zur Reinigung säulenchromatographisch (EE:PE/4:1) aufgearbeitet. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

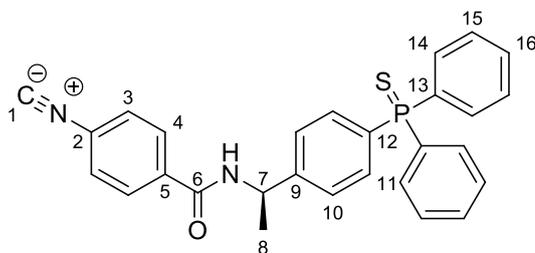
Ausbeute:	3.21 (86%)		
R_f (EE:PE/4:1):	0.25		
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	$\delta = 8.79$ (s, 1-H ₁), 8.62 (d, 1-H ₁ , ³ J = 11.2 Hz), 8.13-8.06 (m, 1-NH), 7.71-7.60 (m, 6-H _{5,15}), 7.59-7.53 (m, 2-H ₁₂), 7.47-7.32 (m, 10-H _{4,11,16-17}), 5.25 (p, 1-H ₈), 1.55-1.46 (m, 3-H ₉) ppm.		
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	$\delta = 166.5$ (7-C), 161.9 (2-C), 159.6 (2-C), 147.6 (10-C), 140.1 (3-C), 139.8 (3-C), 132.9 (14-C), 132.5 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 11.1 Hz, 12-C), 132.1 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 10.8 Hz, 15-C), 131.6 (17-C), 129.6 (6-C), 128.9 (13-C), 128.5 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 12.8 Hz, 16-C), 128.1 (5-C), 126.4 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 12.8 Hz, 11-C), 119.3 (4-C), 117.4 (4-C), 49.2 (8-C), 21.9 (9-C) ppm.		
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	$\delta = 42.8$ ppm.		
EI-MS (m/z (%), C ₂₈ H ₂₅ N ₂ O ₂ PS):	484 (55, [M] ⁺), 452 (65, [M-S] ⁺), 336 (100, [M-C ₈ H ₆ NO ₂] ⁺), 148 (100, [M-C ₂₀ H ₁₉ NPS] ⁺)		
EA (C ₂₈ H ₂₅ N ₂ O ₂ PS):	berechnet:	C: 69.40	H: 5.20 N: 5.78
	gefunden:	C: 67.04	H: 5.48 N: 5.50
ORD (c = 10.3 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	$[\alpha]_{589}^{20} = -52.72$	$[\alpha]_{579}^{20} = -57.57$	

$$[\alpha]_{546}^{20} = -67.96 \quad [\alpha]_{436}^{20} = -154.70$$

$$[\alpha]_{405}^{20} = -215.95$$

6.3.1.3.3 Dehydratisierung des phosphanylierten Phenylethylamins 233

ExpNr.: MF-284



234

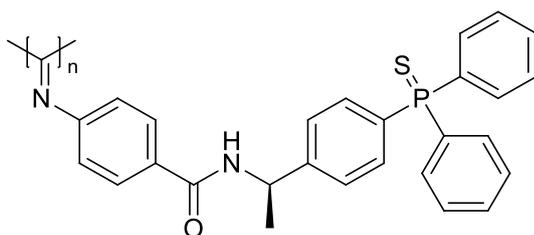
Die Verbindung wird gemäß AAV-4 aus dem Formamid **233** erhalten. Das Produkt wird zur Reinigung säulenchromatographisch (EE:PE/1:1) aufgearbeitet. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	1.10 g (88%)
R_f (EE:PE/1:1):	0.58
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 7.82 (d, 2-H ₄ , ³ J = 8.5 Hz), 7.74-7.60 (m, 6-H _{11,14}), 7.56-7.48 (m, 2-H ₁₀), 7.47-7.39 (m, 6-H ₁₅₋₁₆), 7.35 (d, 2-H ₃ , ³ J = 8.5 Hz), 6.84 (1-NH), 5.32 (p, 1-H ₇), 1.58 (d, 2-H ₈ , ³ J = 7.1 Hz) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 166.5 (6-C), 164.9 (1-C), 146.7 (d, ⁴ J(¹³ C- ³¹ P) = 2.9 Hz, 9-C), 134.9 (5-C), 132.6 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 11.1 Hz, 11-C), 132.5 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 85.2 Hz, 13-C), 132.1 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 10.7 Hz, 14-C), 131.4 (12-C), 131.6 (d, ⁴ J(¹³ C- ³¹ P) = 2.9 Hz, 16-C), 128.6-128.4 (Σ 4-C, 15-C), 126.5-126.2 (Σ 3-C, 10-C), 49.2 (7-C), 21.6 (8-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 42.8 ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₂₈ H ₂₃ N ₂ OPS):	466 (100, [M] ⁺), 434 [35, M-S] ⁺ , 183 (55, [M-C ₂₀ H ₁₆ NO] ⁺)
EI-HRMS (C ₂₈ H ₂₃ N ₂ OPS):	gemessen: 466.1258 [M] ⁺ berechnet: 466.1263 [M] ⁺
IR (Film):	ν̄ = 2122, 1639, 1495, 1099, 712, 502 cm ⁻¹ .
EA (C ₂₈ H ₂₃ N ₂ OPS):	berechnet: C: 72.08 H: 4.97 N: 6.00 gefunden: C: 70.53 H: 5.45 N: 5.88

ORD ($c = 10.0 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, CHCl_3): $[\alpha]_{589}^{20} = -29.90$ $[\alpha]_{579}^{20} = -33.65$
 $[\alpha]_{546}^{20} = -37.10$ $[\alpha]_{436}^{20} = -77.45$
 $[\alpha]_{405}^{20} = -104.8$

6.3.1.3.4 Polymerisation des *para*-phosphanylierten, (*R*)-Phenylethylamin-basierten Isocyanids 234

ExpNr.: MF-285



poly-234

Die Verbindung wird gemäß AAV-6 aus dem Isocyanid 234 erhalten. Das Produkt wird zur Reinigung in Methanol gefällt und aus 1,4-Dioxan lyophilisiert. Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute:

563 mg (89%)

^{31}P -NMR (121 MHz, CDCl_3 , 301.2 K):

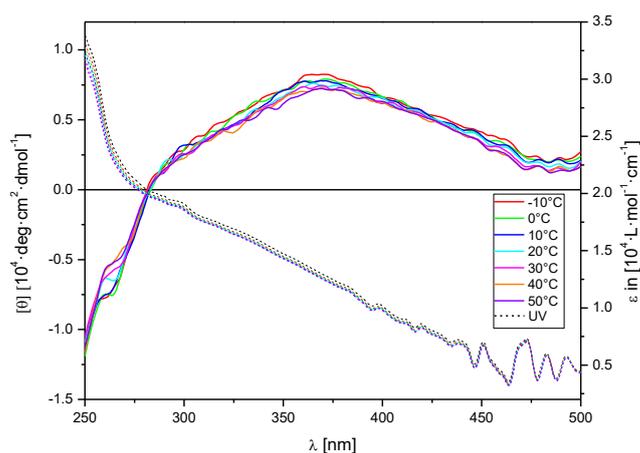
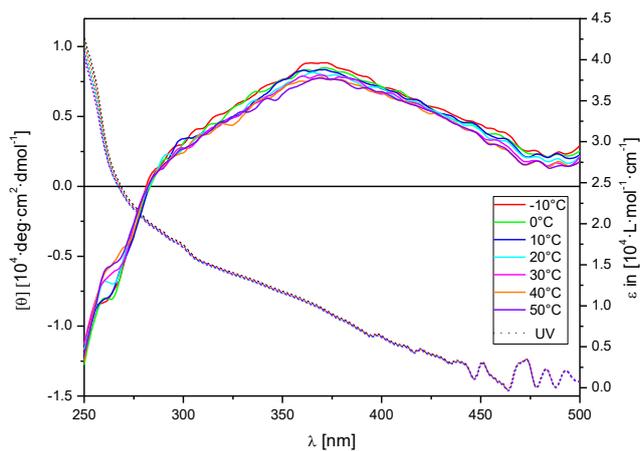
$\delta = 42.5$ ppm.

Annealing [d]/Lösungsmittel/T [°C]:

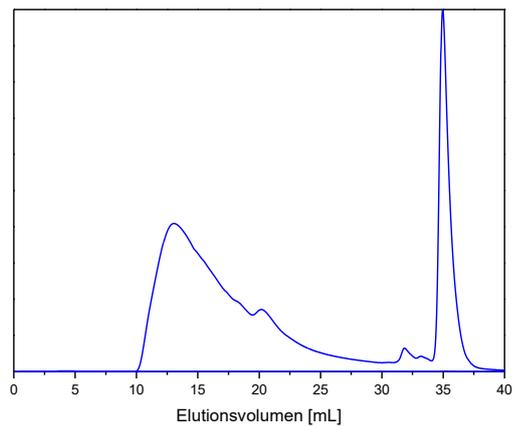
9/Chlorbenzol/100

CD- und UV-Spektrum (vor *Annealing*) in CHCl_3

CD- und UV-Spektrum (nach *Annealing*) in CHCl_3



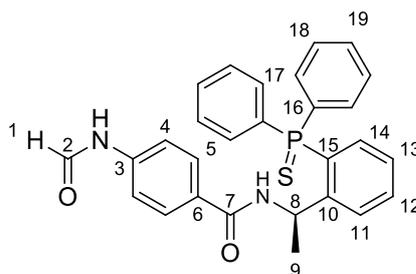
GPC-Chromatogramm in CHCl_3



6.3.1.4 Synthese eines *ortho*-phosphanylierten, (*R*)-Phenylethylamin-basierten Poly(isocyanids)

6.3.1.4.1 Amidkupplung von (*R*)-1-[2-(Diphenylphosphino)phenyl]ethylamin und 4-Formamidobenzoesäure (**242**)

ExpNr.: MF-387/389



274

Amidkupplung:

Es werden 872 mg (5.28 mmol, 1.00 Äq.) Formamidobenzoesäure (**242**) und 785 mg (5.81 mmol, 1.10 Äq.) HOBt in 1.16 mL (10.56 mmol, 2.00 Äq.) entgastem *N*-Methylmorpholin und 100 mL entgastem DCM suspendiert. Anschließend werden 1.21 g (6.33 mmol, 1.20 Äq.) EDC·HCl bei 0°C hinzugegeben und für 1 h gerührt. Folgend werden 1.61 g (5.28 mmol, 1.00 Äq.) (*R*)-1-[2-(Diphenylphosphino)phenyl]ethylamin (**273**) hinzugefügt und die Reaktionslösung über zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die farblose Suspension wird filtriert und der Rückstand mit H₂O und DCM gewaschen. Zuletzt wird der Feststoff im Vakuum getrocknet. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Synthese des Phosphorsulfids:

Der farblose Feststoff wird in DCM suspendiert und 120 mg (0.47 mmol, 0.125 Äq.) elementarer Schwefel zugegeben und bei Raumtemperatur für 2 d gerührt. Folgend wird der Feststoff filtriert, mit H₂O und DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wird ein gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute (über 2 Stufen):

1.8 g (71%)

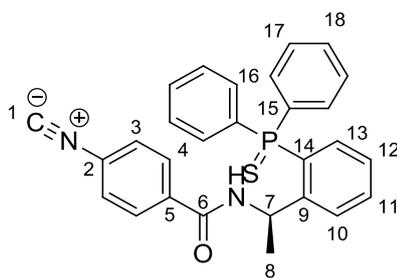
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 301.2 K):

δ = 10.36 (s, 1-NH), 10.29 (d, 1-NH, ³J = 10.8 Hz), 8.90 (d, 1-H₁, ³J = 10.8 Hz), 8.31 (d, 1-H₁, ³J = 1.7 Hz), 7.99 (d, 1-NH, ³J = 6.6 Hz), 7.95-7.89 (m, 1-H₁₄), 7.81-7.50 (m, 11-H_{4, 5, 17, 19}), 7.47-7.36 (m, 3-H_{13, 18}), 7.31 (t, 1-H₁₂), 7.01-

	6.91 (m, 1-H ₁₁), 5.87 (p, 1-H ₈), 5.66 (p, 1-H ₈), 1.39 (d, 2-H ₉ , ³ J = 6.8 Hz), 1.29 (d, 2-H ₉ , ³ J = 6.4 Hz) ppm.
¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO-d ₆ , 301.2 K):	δ = 164.7 (7-C), 162.5 (2-C), 159.8 (2-C), 147.6 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 8.8 Hz, 10-C), 140.7 (3-C), 140.4 (3-C), 132.9 (15-C oder 16-C), 132.6 (15-C oder 16-C), 132.5 (11-C), 132.1 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 10.8 Hz, 17-C), 131.7 (19-C), 131.6 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 9.9 Hz, 13-C), 130.6 (14-C), 129.6 (6-C), 129.5 (6-C), 128.9-128.2 (Σ 4-C, 18-C), 126.9 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 12.4 Hz, 12-C), 118.1 (5-C), 116.1 (5-C), 47.1 (8-C), 23.2 (9-C), 22.4 ppm.
³¹ P-NMR (121 MHz, DMSO-d ₆ , 301.2 K):	δ = 41.8 ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₂₈ H ₂₅ N ₂ O ₂ PS):	484 (5, [M] ⁺), 336 (40, [M-C ₈ H ₇ NO ₂] ⁺), 320 (100, [M-C ₈ H ₈ N ₂ O ₂] ⁺), 302 (45, [M-C ₈ H ₈ NO ₂ S] ⁺), 148 (40, [M-C ₂₀ H ₁₉ NPS] ⁺)
ESI-HRMS (C ₂₈ H ₂₅ N ₂ O ₂ PS):	gemessen: 485.1446 [M+H] ⁺ berechnet: 485.1447 [M+H] ⁺
M _p ::	156.5-184.0°C
ORD (c = 10.1 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = -113.31 [α] ₅₇₉ ²⁰ = -120.14 [α] ₅₄₆ ²⁰ = -137.27 [α] ₄₃₆ ²⁰ = -273.95 [α] ₄₀₅ ²⁰ = -358.40

6.3.1.4.2 Dehydratisierung des *ortho*-phosphanylierten Phenylethylaminderivats (274)

ExpNr.: MF-397



275

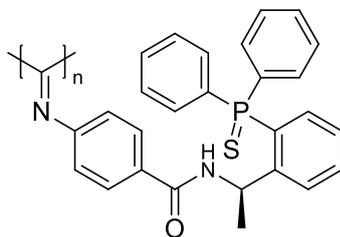
Die Verbindung wird gemäß AAV-4 aus dem Formamid **274** erhalten. Das Produkt wird zur Reinigung säulenchromatographisch (EE:PE/1:2) aufgearbeitet. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 522 mg (45%)

R_f (EE:PE/1:2):	0.8
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 7.98-7.89 (m, 1-H ₁₃), 7.76-7.63 (m, 6-H _{4, 16}), 7.49 (t, 1-H ₁₁) 7.52-7.37 (m, 7-H _{12, 17-18}), 7.33 (d, ³ J = 8.40 Hz, 1-H ₃) 7.19 (t, 1-NH), 6.99-6.80 (m, 1-H ₁₀), 5.47 (p, 1-H ₇), 1.67 (d, 2-H ₈ , ³ J = 7.0 Hz) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 166.1 (6-C), 164.4 (1-C), 146.6 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 8.6 Hz, 9-C), 135.4 (5-C), 133.4 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 11.7 Hz, 13-C), 132.8-132.4 (Σ 15-C, 16-C, 18-C), 132.1-131.6 (11-C, 14-C), 130.2-129.9 (Σ 2-C, 12-C), 128.8-128.4 (17-C), 128.3 (4-C), 127.2 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 12.6 Hz, 10-C), 126.2 (3-C), 49.6 (7-C), 49.5 (7-C), 20.1 (8-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 43.5 ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₂₈ H ₂₃ N ₂ OPS):	466 (2, [M] ⁺), 320 (100, [M-C ₈ H ₅ N ₂ O] ⁺), 305 (45, [M-C ₈ H ₅ NOS] ⁺)
ESI-HRMS (C ₂₈ H ₂₃ N ₂ OPS):	gemessen: 467.1345 [M+H] ⁺ berechnet: 467.1341 [M+H] ⁺
IR (Film):	ν̃ = 2122, 1732, 1644, 1436, 1099, 710 cm ⁻¹ .
EA (C ₂₈ H ₂₃ N ₂ OPS):	berechnet: C: 72.08 H: 4.97 N: 6.00 gefunden: C: 70.83 H: 5.82 N: 5.92
M_p :	101.5-104.5°C
ORD (c = 10.1 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = -33.55 [α] ₅₇₉ ²⁰ = -37.55 [α] ₅₄₆ ²⁰ = -43.50 [α] ₄₃₆ ²⁰ = -112.79 [α] ₄₀₅ ²⁰ = -160.44 [α] ₃₆₅ ²⁰ = -293.18

6.3.1.4.3 Polymerisation des *ortho*-phosphanylierten, (*R*)-Phenylethylamin-basierten Isocyanids (275)

ExpNr.: MF-398



poly-275

Die Verbindung wird gemäß AAV-6 aus dem Isocyanid 275 erhalten. Das Produkt wird zur Reinigung in Methanol gefällt und aus 1,4-Dioxan lyophilisiert. Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute:

357 mg (74%)

$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3 , 301.2 K):

$\delta = 42.2$ ppm.

Annealing [d]/Lösungsmittel/T [$^{\circ}\text{C}$]:

8/Chlorbenzol/100

ORD ($c = 0.04$ mg·mL $^{-1}$, CHCl_3 , vor Annealing)

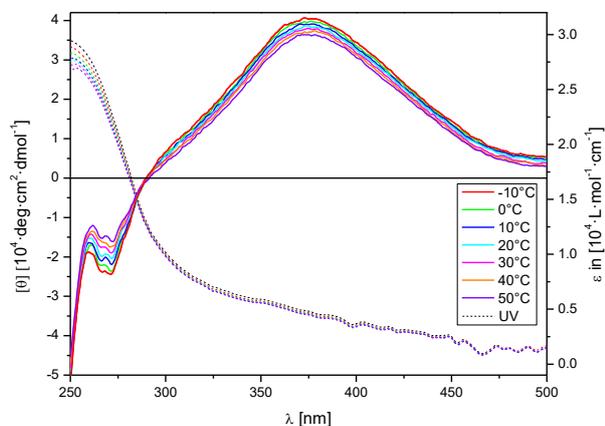
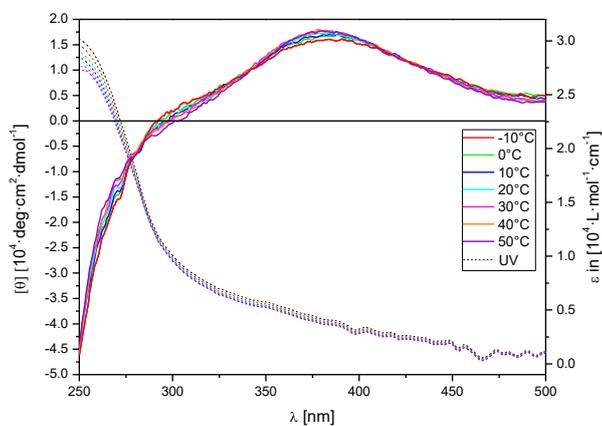
$[\alpha]_{589}^{20} = +307.5$

ORD ($c = 0.04$ mg·mL $^{-1}$, CHCl_3 , nach Annealing)

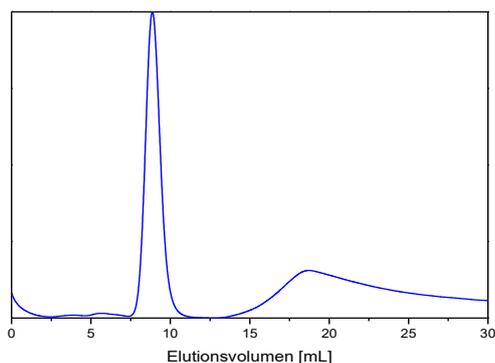
$[\alpha]_{589}^{20} = +861.1$

CD- und UV-Spektrum (vor Annealing) in CHCl_3

CD- und UV-Spektrum (nach Annealing) in CHCl_3



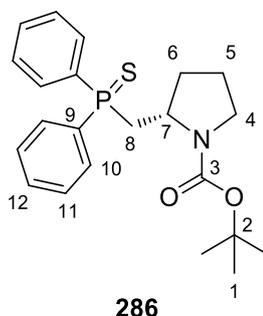
GPC-Chromatogramm in CHCl_3



6.3.1.5 L-Prolin-basierte, phosphanylierte Poly(isocyanide)

6.3.1.5.1 Synthese des phosphanylierten *N*-Boc-Prolinols **286**

ExpNr.: MF-334, 341, 598



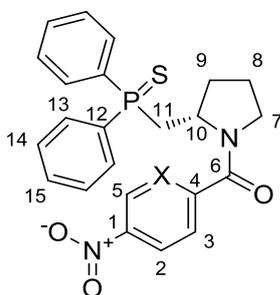
Es werden 23.2 g (206.21 mmol, 5.00 Äq.) K-OtBu in 150 mL entgastem THF_{abs} unter Ar-Atmosphäre gelöst und bei 0°C 17.9 mL (103.11 mmol, 2.50 Äq.) HPPPh₂ zugegeben. Die erhaltene rote Lösung wird für 1 h bei 0°C gerührt und anschließend 14.0 g (41.24 mmol, 1.00 Äq.) Boc-Prolinol-Tosylat **285** in 60 mL entgastem THF_{abs} zugegeben. Folgend wird für 48 h bei Raumtemperatur gerührt und 12 mL (618.6 mmol, 15.0 Äq.) entgastes H₂O bei 0°C hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird bis zur vollständigen Entfärbung gerührt und daraufhin 4.23 g (16.49 mmol, 0.40 Äq.) elementarer Schwefel zugegeben. Anschließend wird für weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird dem Ansatz H₂O und Essigester zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit EE extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (EE:PE/1:4) aufgereinigt. Es wird ein farbloses Harz erhalten.

Ausbeute:	9.1 g (55%)
R_f (EE:PE/1:4)	0.4
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 7.92-7.78 (m, 4-H ₁₀), 7.54-7.42 (m, 6-H ₁₁₋₁₂), 4.38-4.06 (m, 1-H ₇), 3.71-3.03 (m, 3-H _{4,8}), 2.60-2.18 (m, 1-H ₄), 2.02-1.65 (m, 4-H ₅₋₆), 1.47 (s, 9-H ₁) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K)	δ = 154.0 (3-C), 132.2-130.4 (Σ 9-C, 11-C, 12-C), 128.7-127.9 (10-C), 79.2 (2-C), 53.7 (7-C), 46.3 (4-C), 45.9 (4-C), 36.6-32.6 (8-C), 30.7 (6-C), 28.5 (1-C), 23.9 -22.5 (5-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 37.5, 36.9 ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₂₂ H ₂₈ NO ₂ PS)	401 (2, [M] ⁺), 328 (20, [M-C ₄ H ₉ O] ⁺), 218 (97, [M-

	$C_{10}H_{18}NO_2]^+$), 128 (100, $[M-C_{16}H_{19}PS]^+$)
EI-HRMS ($C_{25}H_{23}N_2OPS$)	gemessen: 401.1572 $[M^+]$
	berechnet: 401.1573 $[M^+]$
EA ($C_{22}H_{28}NO_2PS$)	berechnet: C: 65.81 H: 7.03 N: 3.49
	gefunden: C: 64.91 H: 7.06 N: 3.28
ORD ($c = 10.1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, $CHCl_3$)	$[\alpha]_{589}^{20} = -2.05$ $[\alpha]_{579}^{20} = -4.11$

6.3.1.5.2 Synthese der phosphanlytierten und *N*-aroylierten-Prolinole

ExpNr.: MF-340, 346, 604 [X = C]
 MF-363, 379 [X = N]



288 (X = C)
289 (X = N)

Entschützung [X = C]:

Im ersten Schritt wird das Amin aus dem Boc-Prolinolderivat (**286**) freigesetzt, indem 1.00 Äq. in 30 mL Trifluoressigsäure bei 0°C gelöst werden. Die milchige Lösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 2 N NaOH basisch gestellt. Das Rohprodukt wird mit DCM versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit DCM extrahiert und die organischen Phasen vereinigt. Folgend wird mit $NaCl_{ges}$ -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung in der Amidkupplung eingesetzt.

Amidkupplung:

Die Synthese erfolgt gemäß **AAV-1** mit 4-Nitrobenzoylchlorid als Kupplungskomponente. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (EE:PE/1:2→EE pur) aufgearbeitet. Es wird ein farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute: 3 g (63%)
R_f (EE:PE/1:3) 0.1

¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 8.24 (d, 2-H ₂ , ³ J = 8.51 Hz), 8.21-8.15 (m, 2-H ₁₃), 7.88-7.82 (m, 2-H ₁₃), 7.63 (d, 2-H ₃ , ³ J = 8.51 Hz), 7.55-7.51 (m, 3-H ₁₄₋₁₅), 7.46-7.38 (m, 3-H ₁₄₋₁₅), 4.43 (p, 1-H ₁₀), 3.78 (t, 1-H ₁₁), 3.47-3.39 (m, 1-H ₇), 3.35-3.25 (m, 1-H ₇), 2.47 (q, 1-H ₁₁), 2.41-2.33 (m, 1-H ₉), 2.30-2.22 (m, 1-H ₉), 1.97-1.88 (m, 1-H ₈), 1.79-1.62 (m, 1-H ₈) ppm.			
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K)	δ = 167.7 (6-C), 148.5 (1-C), 142.6 (4-C), 134.2 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 81.6 Hz, 12-C), 131.9-131.5 (Σ 12-C, 13-C, 15-C), 131.3 (15-C), 130.6 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 10.4 Hz, 13-C), 128.6 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 12.5 Hz, 14-C), 128.5 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 12.2 Hz, 14-C), 128.2 (3-C), 123.6 (2-C), 54.9 (10-C), 49.9 (7-C), 35.7 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 51.5 Hz, 11-C), 31.4 (9-C), 25.2 (8-C) ppm.			
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 37.4 ppm.			
EI-MS (m/z (%), C ₂₄ H ₂₃ N ₂ O ₃ PS)	450 (65, [M] ⁺), 341 (30, [M-C ₆ H ₅ S] ⁺), 300 (100, [M-C ₇ H ₄ NO ₃] ⁺), 284 (40, [M-C ₈ H ₈ NO ₃] ⁺)			
EI-HRMS (C ₂₄ H ₂₃ N ₂ O ₃ PS)	gemessen:	450.1158 [M] ⁺		
	berechnet:	450.1162 [M] ⁺		
EA (C ₂₄ H ₂₃ N ₂ O ₃ PS)	berechnet:	C: 63.99	H: 5.15	N: 6.22
	gefunden:	C: 63.73	H: 5.17	N: 5.97
M_p:	75.0-80.0°C			
ORD (c = 10.2 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃)	[α] ₅₈₉ ²⁰ = -28.19	[α] ₅₇₉ ²⁰ = -30.70		
	[α] ₅₄₆ ²⁰ = -32.20	[α] ₄₃₆ ²⁰ = -50.10		
	[α] ₄₀₅ ²⁰ = -55.74	[α] ₃₆₅ ²⁰ = -293.18		

Entschützung [X = N]:

Im ersten Schritt wird das Amin aus dem Boc-Prolinolderivat (**286**) freigesetzt, indem 1.00 Äq. in 30 mL Trifluoressigsäure bei 0°C gelöst werden. Die milchige Lösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 2 N NaOH basisch gestellt. Das Rohprodukt wird mit DCM versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit DCM extrahiert und die organischen Phasen vereinigt. Folgend wird mit NaCl_{ges}-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung in der Amidkupplung eingesetzt.

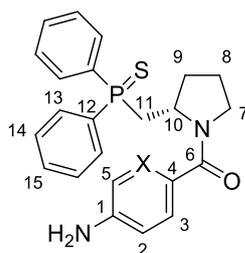
Amidkupplung:

Die Synthese erfolgt gemäß **AAV-1** mit 5-Nitro-2-pyridincarbonylchlorid als Kupplungskomponente. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (EE:PE/1:2) aufgearbeitet. Es wird ein farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute:	578 mg (39%)
R_f (EE:PE/1:2)	0.3
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 9.36 (d, 1-H ₅), 8.99 (d, 1-H ₅), 8.55 (d, ³ J = 8.70 Hz, 1-H ₂) 8.46 (d, ³ J = 8.70 Hz, 1-H ₂), 8.23-8.13 (m, 2-H ₁₅), 8.01 (d, ³ J = 8.70 Hz, 1-H ₃), 7.95 (d, ³ J = 8.70 Hz, 1-H ₃), 7.88-7.77 (m, 2-H ₁₃), 7.55-7.36 (m, 6-H ₁₃₋₁₄), 5.10-4.88 (m, 1-H ₁₀) 4.59-4.39 (m, 1-H ₁₀), 3.86-3.71 (m, 2-H _{7, 11}), 3.60-3.41 (m, 1-H ₇), 2.46-2.29 (m, 2-H _{9, 11}), 2.14 (m, 1-H ₉), 2.00-1.89 (m, 2-H ₈), 1.84-1.68 (m, 1-H ₈) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K)	δ = 164.4 (6-C), 163.8 (6-C), 158.6 (4-C), 157.9 (4-C), 144.2 (1-C), 143.6 (5-C), 143.5 (5-C), 134.2 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 81.6 Hz, 12-C), 131.8 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 10.8 Hz, 13-C), 131.7-131.4 (Σ 2-C, 12-C, 15-C), 131.2 (d, ⁴ J(¹³ C- ³¹ P) = 2.8 Hz, 15-C), 130.5 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 10.8 Hz, 13-C), 128.8-128.3 (14-C), 124.5 (3-C), 124.4 (3-C), 55.5 (10-C), 49.3 (7-C), 34.9 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 51.5 Hz, 11-C), 30.9 (9-C), 30.6 (9-C), 24.9 (8-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 37.6, 36.5 ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₂₈ H ₂₂ N ₃ OPS)	451 (10, [M] ⁺), 300 (90, [M-C ₆ H ₃ N ₂ O ₃] ⁺), 234 (100, [M-C ₁₂ H ₁₀ PS] ⁺)
EA (C ₂₈ H ₂₂ N ₃ OPS)	berechnet: C: 61.19 H: 4.91 N: 9.31 gefunden: C: 60.83 H: 5.06 N: 8.98
ORD (c = 4.33 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃)	[α] ₅₈₉ ²⁰ = -19.86 [α] ₅₇₉ ²⁰ = -24.60 [α] ₅₄₆ ²⁰ = -22.1 [α] ₄₃₆ ²⁰ = -32.91 [α] ₄₀₅ ²⁰ = -33.02

6.3.1.5.3 Reduktion der phosphanylierten, *N*-aroylierten-Prolinolliganden

ExpNr.: MF-348, 349 [X = C]
MF-368, 381, 390 [X = N]



290 (X = C)
291 (X = N)

[X = C]:

Die Verbindung wird gemäß **AAV-2** aus dem nitrierten Aromaten **288** erhalten. Das Produkt wird nach wässriger Aufarbeitung ohne weitere Reinigung weiterverwendet. Es wird ein farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute:	2 g (93%)
R_f (EE:PE/1:1):	0.2
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 303 K):	δ = 8.33-8.15 (m, 2-H ₃), 7.91-7.78 (m, 2-H ₁₃), 7.58-7.47 (m, 3-H ₁₄₋₁₅), 7.46-7.32 (m, 5-H ₁₃₋₁₅), 6.63 (d, 2-H ₂ , ³ J = 8.60 Hz), 4.45-4.33 (m, 1-H ₁₀), 3.90 (m, 1-H ₁₁), 3.52-3.47 (m, 2-H ₇), 2.41-2.28 (m, 2-H _{9, 11}), 2.27-2.19 (m, 1-H ₉), 1.91-1.82 (m, 1-H ₈), 1.71-1.56 (m, 1-H ₈) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 303 K):	δ = 170.2 (6-C), 148.3 (1-C), 132.1-131.5 (Σ 12-C, 13-C), 131.1 (15-C), 130.6 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 10.3 Hz, 13-C), 129.5 (3-C), 128.7 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 12.4 Hz, 14-C), 128.5 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 12.3 Hz, 14-C), 126.5 (4-C), 113.9 (2-C), 54.7 (10-C), 50.4 (7-C), 36.1 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 55.2 Hz, 11-C), 32.0 (9-C), 25.7 (8-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 303 K):	δ = 37.4 ppm.
EI-MS (m/z (%), C₂₄H₂₅N₂OPS):	420 (1, [M] ⁺), 388 (1, [M-S] ⁺), 300 (10, [M-C ₇ H ₇ NO] ⁺), 203 (35, [M-C ₁₂ H ₁₀ PS] ⁺), 120 (100, [M-C ₁₇ H ₂₀ NPS] ⁺)
ESI-HRMS (C₂₄H₂₅N₂OPS):	gemessen: 421.1497 [M+H] ⁺ berechnet: 421.1498 [M+H] ⁺
EA (C₂₄H₂₅N₂OPS):	berechnet: C: 68.55 H: 5.99 N: 6.66 gefunden: C: 67.86 H: 6.07 N: 6.36
M_p:	85.0-87.7°C
ORD (c = 10.5 mg·mL⁻¹, CHCl₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = +2.86 [α] ₅₇₉ ²⁰ = +1.75 [α] ₅₄₆ ²⁰ = +6.19 [α] ₄₃₆ ²⁰ = +32.76 [α] ₄₀₅ ²⁰ = +55.47

[X = N]:

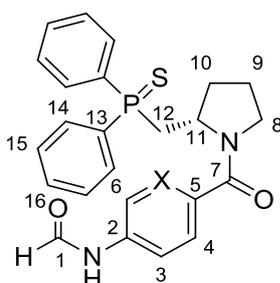
Die Verbindung wird gemäß **AAV-2** aus dem nitrierten Aromaten **289** erhalten. Das Produkt wird nach wässriger Aufarbeitung ohne weitere Reinigung weiterverwendet. Es wird ein gelbliches Harz erhalten.

Ausbeute:	760 mg (99%)
------------------	--------------

R_f (EE:PE/1:1)	0.1
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 301.2 K):	$\delta = 8.21\text{-}8.02$ (m, 3- $\text{H}_{5, 13}$), $7.88\text{-}7.76$ (m, 2- H_{13}), 7.55 (d, 1- H_3), $7.48\text{-}7.34$ (m, 6- $\text{H}_{14\text{-}15}$), 7.15 (m, 1- H_2), 4.48 (m, 1- H_{10}), $3.83\text{-}3.61$ (m, 2- $\text{H}_{7, 11}$), $3.56\text{-}3.42$ (m, 1- H_7), $2.51\text{-}2.33$ (m, 1- H_{11}), $2.09\text{-}1.99$ (m, 1- H_9), $1.87\text{-}1.74$ (m, 2- $\text{H}_{8, 9}$), $1.72\text{-}1.58$ (m, 1- H_8) ppm.
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 301.2 K)	$\delta = 167.0$ (6-C), 147.8 (1-C), 144.9 (4-C), 134.5 (12-C), 133.4 (5-C), $131.8\text{-}130.5$ (Σ 12-C, 13-C, 15-C), $128.8\text{-}128.3$ (Σ 14-C), 124.3 (3-C), 120.7 (2-C), 55.2 (10-C), 49.6 (7-C), 35.1 (d, $^1J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P}) = 55.8$ Hz, 11-C), 30.8 (9-C), 25.3 (8-C) ppm.
$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3 , 301.2 K):	$\delta = 37.7, 36.7$ ppm.
EI-MS (m/z (%), $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{OPS}$)	421 (1, $[\text{M}]^+$), 300 (80, $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}]^+$), 204 (95, $[\text{M}-\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{PS}]^+$), 121 (75, $[\text{M}-\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NPS}]^+$)
ESI-HRMS ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{OPS}$):	gemessen: 422.1448 $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 422.1450 $[\text{M}+\text{H}]^+$

6.3.1.5.4 Formylierung der phosphonylierten *N*-aroylierten-Prolinolliganden 290 und 291

ExpNr.: MF-350 [X = C]
MF-370, 382, 391 [X = N]



292 (X = C)

293 (X = N)

[X = C]:

Die Formylierung erfolgt gemäß **AAV-3** aus dem Prolinderivat **290**. Es wird ein farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute: 2.81 g (quant.)

R_f (EE:PE/1:1): 0.2

¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.1 K):	δ = 8.75 (d, 1-H ₁ , ³ J = 11.26 Hz), 8.43 (d, 1-H ₁ , ³ J = 11.26 Hz), 8.27 (s, 1-NH), 8.21-8.12 (m, 2-H ₁₄), 7.92-7.80 (m, 2-H ₁₄), 7.55-7.47 (m, 5-H ₃ , ₁₅ , ₁₆), 7.46-7.38 (m, 5-H ₄ , ₁₅ , ₁₆), 4.53-4.32 (m, 1-H ₁₁), 3.89-3.76 (m, 1-H ₁₂), 3.53-3.35 (m, 2-H ₈), 2.53-2.35 (m, 1-H ₁₂), 2.32-2.17 (m, 2-H ₁₀) 1.97-1.81 (m, 1-H ₉), 1.76-1.58 (m, 1-H ₉) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.1 K):	δ = 169.6 (7-C), 169.2 (7-C), 161.9 (1-C), 159.5 (1-C), 139.2 (2-C), 138.7 (2-C), 134.3 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 81.8 Hz, 13-C), 132.1 (5-C), 131.9-130.3 (Σ 14-C, 16-C) 129.2-127.9 (Σ 4-C, 15-C), 119.2(3-C), 117.5 (3-C), 54.6 (11-C), 50.1 (8-C), 35.7 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 54.4 Hz, 12-C), 31.6 (10-C), 25.2 (9-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 301.1 K):	δ = 37.6, 37.5 ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₂₅ H ₂₅ N ₂ O ₂ PS):	448 (1, [M] ⁺), 416 (3, [M-S] ⁺), 300 (10, [M-C ₈ H ₆ NO ₂] ⁺), 231 (35, [M-C ₁₂ H ₁₀ PS] ⁺), 148 (10, [M-C ₁₇ H ₂₀ NPS] ⁺), 120 (100, [M-C ₁₈ H ₂₁ NOPS] ⁺)
EI-HRMS (C ₂₅ H ₂₅ N ₂ O ₂ PS):	gemessen: 449.1447 [M+H] ⁺ berechnet: 449.1447 [M+H] ⁺
EA (C ₂₅ H ₂₅ N ₂ O ₂ PS):	berechnet: C: 66.95 H: 5.62 N: 6.25 gefunden: C: 64.62 H: 5.77 N: 5.78
ORD (c = 10.3 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃)	[α] ₅₈₉ ²⁰ = -12.72 [α] ₅₇₉ ²⁰ = -14.76 [α] ₅₄₆ ²⁰ = -13.59 [α] ₄₃₆ ²⁰ = -9.82 [α] ₄₀₅ ²⁰ = -2.43

[X = N]:

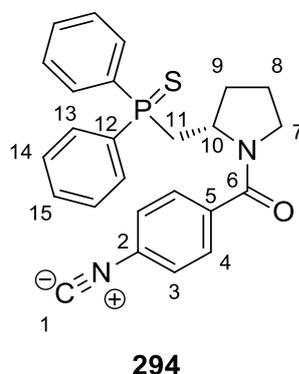
Die Formylierung erfolgt gemäß **AAV-3**. Das Rohprodukt wird in Essigester aufgenommen, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie NaCl_{ges}-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur weiteren Reinigung wird das Produkt säulenchromatographisch (EE:PE/3:1) aufgearbeitet. Es wird ein farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute:	543 mg (43%)
R_f (EE:PE/3:1):	0.3
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 8.72 (s, 1-NH), 8.59 (s, 1-NH), 8.58-8.47 (m, 1-H ₆), 8.25-8.08 (m, 2-H ₁₄), 7.94-7.81 (m, 2-H ₁₄), 7.77-7.67 (m, 1-H ₄), 7.59-7.39 (m, 6-H ₁₅ , ₁₆), 7.34-7.27 (m, 1-H ₃), 4.53-4.37 (m, 1-H ₁₁), 3.80-3.30 (m, 3-H ₈ , ₁₂), 2.52-2.25 (m, 2-H ₁₀ , ₁₂), 2.21-2.07 (m, 1-H ₁₀), 1.97-1.83 (m, 1-H ₉), 1.82-1.71 (m, 1-H ₉) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 301.2 K):	$\delta = 167.7$ (7-C), 162.0 (1-C), 147.8 (5-C), 137.9-137.0 (Σ 2-C), 134.6 (d, $^1J(^{13}\text{C-}^{31}\text{P}) = 80.9$ Hz, 13-C), 131.9-131.6 (Σ 6-C, 16-C), 131.4 (15-C), 130.6 (d, $^2J(^{13}\text{C-}^{31}\text{P}) = 10.3$ Hz, 14-C), 128.6 (d, $^3J(^{13}\text{C-}^{31}\text{P}) = 12.3$ Hz, 15-C), 124.4 (3-C), 122.5 (4-C), 55.9 (11-C), 49.3 (8-C), 34.9 (d, $^1J(^{13}\text{C-}^{31}\text{P}) = 56.5$ Hz, 12-C), 30.8 (10-C), 24.5 (9-C) ppm.
$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3 , 301.2 K):	$\delta = 37.6, 36.3$ ppm.
EI-MS (m/z (%), $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{PS}$):	449 (1, $[\text{M}]^+$), 417 (3, $[\text{M-S}]^+$), 300 (100, $[\text{M-C}_7\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2]^+$), 232 (60, $[\text{M-C}_{12}\text{H}_{10}\text{PS}]^+$), 121 (90, $[\text{M-C}_{18}\text{H}_{19}\text{NOPS}]^+$)
ESI-HRMS ($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{PS}$):	gemessen: 450.1406 $[\text{M+H}]^+$ berechnet: 450.1405 $[\text{M+H}]^+$
ORD ($c = 10.1$ mg·mL $^{-1}$, CHCl_3):	$[\alpha]_{589}^{20} = -27.87$ $[\alpha]_{579}^{20} = -30.00$ $[\alpha]_{546}^{20} = -37.16$

6.3.1.5.5 Dehydratisierung des L-Prolin-basierten Formamids (292)

ExpNr.: MF-352, 365



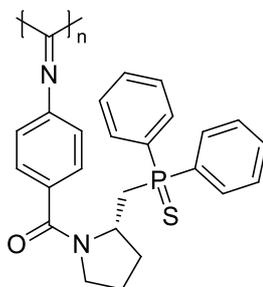
Die Verbindung wird gemäß AAV-4 aus dem formylierten Precursor **292** erhalten. Das Produkt wird zur Reinigung säulenchromatographisch (EE:PE/1:1) aufgearbeitet. Es wird ein farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute:	1.15 g (quant.)
R_f (EE:PE/2:1):	0.8
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 301.2 K):	$\delta = 8.28$ -8.12 (m, 2- H_{13}), 7.93-7.77 (m, 2- H_{13}), 7.57-7.35 (m, 10- $\text{H}_{3,4,14,15}$), 4.47-4.29 (m, 1- H_{10}), 3.79 (t, 1- H_{11}), 3.49-3.37 (m, 1- H_7), 3.36-3.25 (m, 1- H_7), 2.49-2.34 (m, 1- H_{11}), 2.33-2.25 (m, 2- H_9), 1.99-1.83 (m, 1- H_8), 1.74-1.61 (m, 1- H_8) ppm.
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 301.2 K):	$\delta = 168.1$ (6-C), 165.9 (1-C), 137.7 (5-C), 134.3 (d, $^1J(^{13}\text{C-}^{31}\text{P})$)

	= 81.8 Hz, 12-C), 131.8-131.5 (13-C), 131.2 (15-C), 130.6 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 10.6$ Hz, 13-C), 128.7 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 11.8$ Hz, 14-C), 128.6-128.4 (Σ 3-C, 14-C), 126.3 (4-C), 54.8 (10-C), 50.0 (7-C), 35.6 (d, $^1J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 54.6$ Hz, 11-C), 31.5 (9-C), 25.2 (8-C) ppm.
^{31}P -NMR (121 MHz, CDCl_3 , 301.2 K):	$\delta = 37.4$ ppm.
EI-MS (m/z (%), $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OPS}$):	430 (3, $[\text{M}]^+$), 218 (40, $[\text{M}-\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]^+$), 213 (100, $[\text{M}-\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{PS}]^+$), 130 (55, $[\text{M}-\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NPS}]^+$)
EI-HRMS ($\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OPS}$):	gemessen: 430.1254 $[\text{M}]^+$ berechnet: 430.1268 $[\text{M}]^+$
IR (Film):	$\tilde{\nu} = 2123, 1622, 1435, 1417, 1099, 733$ cm^{-1} .
EA ($\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OPS}$):	berechnet: C: 69.75 H: 5.39 N: 6.51 gefunden: C: 68.53 H: 6.05 N: 5.81
ORD ($c = 10.1$ $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, CHCl_3):	$[\alpha]_{589}^{20} = -24.12$ $[\alpha]_{579}^{20} = -26.61$ $[\alpha]_{546}^{20} = -27.62$ $[\alpha]_{436}^{20} = -45.53$ $[\alpha]_{405}^{20} = -54.05$

6.3.1.5.6 Polymerisation des L-Prolin-basierten Isocyanids (294)

ExpNr.: MF-366

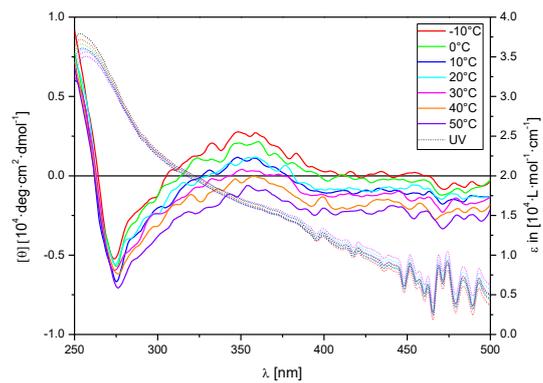


poly-294

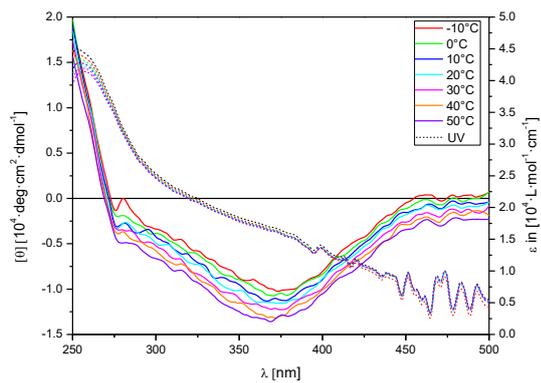
Die Verbindung wird gemäß AAV-6 aus dem Isocyanid 294 erhalten. Das Produkt wird zur Reinigung in Methanol gefällt und aus 1,4-Dioxan lyophilisiert. Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute:	717 mg (72%)
^{31}P -NMR (121 MHz, CDCl_3 , 301.2 K):	$\delta = 37.5$ ppm.
Annealing [d]/Lösungsmittel/ T [$^{\circ}\text{C}$]:	7/Chlorbenzol/100
ORD ($c = 0.04$ $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, CHCl_3 . vor Annealing):	$[\alpha]_{589}^{20} = -44.3$
ORD ($c = 0.04$ $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, CHCl_3 . nach Annealing):	$[\alpha]_{589}^{20} = -192.3$

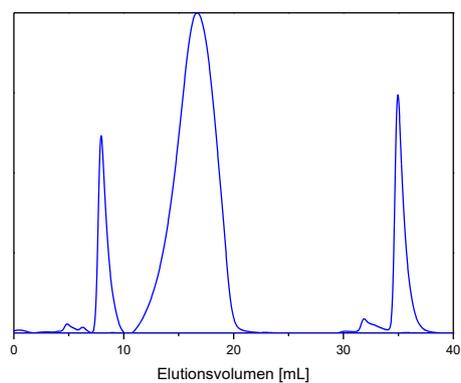
CD- und UV-Spektrum (vor Annealing) in CHCl_3



CD- und UV-Spektrum (nach Annealing) in CHCl_3



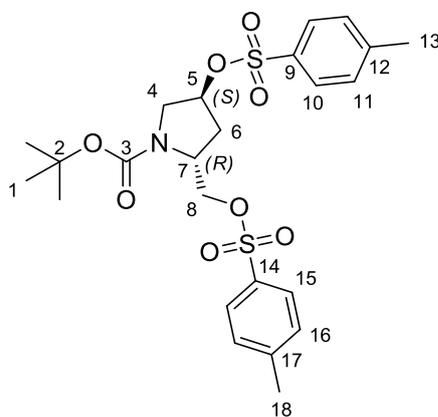
GPC-Chromatogramm in CHCl_3



6.3.1.6 Darstellung eines 4-Hydroxyprolin-basierten Poly(isocyanids)

6.3.1.6.1 Tosylierung von 4-Hydroxyprolinol

ExpNr.: MF-523



297

In Anlehnung an die Literatur^[288] werden 17.95 g (82.62 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Boc-4-Hydroxyprolinol in 100 ml trockenem Pyridin unter Ar-Atmosphäre gelöst. Folgend wird auf 0°C gekühlt und 47.25 g (247.86 mmol, 3.00 Äq.) Tosylchlorid hinzugefügt und für 1 h gerührt. Anschließend wird der Reaktionsansatz im Kühlschrank für 3 d aufbewahrt. Dem Reaktionsansatz werden 300 mL eiskaltes H₂O hinzugefügt, wobei der zuvor ausgefallene Niederschlag in Lösung geht und das Produkt beginnt langsam auszukristallisieren. Der Rückstand wird abfiltriert und mit H₂O gewaschen. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 20 g (89%)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 301.1 K): δ = 7.84-7.62 (m, 4-H_{10, 15}), 7.3-7.27 (m, 4-H_{11, 16}), 5.05-4.89 (m, 1-H₅), 4.42-3.93 (m, 3-H_{7, 8}), 3.62-3.54 (m, 1-H₄), 3.47-3.18 (m, 1-H₄), 2.45 (s, 3-H₁₃ oder 18), 2.43 (s, 3-H₁₃ oder 18), 2.35-2.04 (m, 2-H₆), 1.37 (s, 9-H₁) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 301.1 K): δ = 145.1 (3-C), 133.5 (9-C, 14-C), 132.6 (12-C, 17-C), 130.0 (11-C oder 16-C), 129.9 (11-C oder 16-C), 127.8 (10-C oder 15-C), 127.7 (10-C oder 15-C), 80.4 (5-C), 78.9 (2-C), 69.5 (8-C), 54.3 (7-C), 52.6 (4-C), 52.0 (4-C), 35.4 (6-C), 33.9 (6-C), 28.2 (1-C), 21.6 (Σ 13-C, 18-C) ppm.

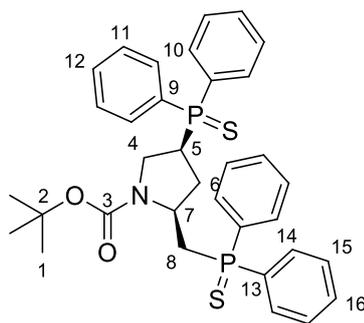
EI-MS (m/z (%), C₂₄H₃₁NO₈S₂): 452 (2, [M-C₄H₉O]⁺), 125 (100, [M-C₁₈H₂₄O₆S₂]⁺)

EA (C₂₄H₃₁NO₈S₂): berechnet: C: 54.84 H: 5.94 N: 2.66

	gefunden:	C:	54.86	H:	5.92	N:	2.74
M_p:			96.5-98.0°C				
ORD (c = 9.93 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = -19.18		[α] ₅₇₉ ²⁰ = -20.34				
	[α] ₅₄₆ ²⁰ = -22.36		[α] ₄₃₆ ²⁰ = -36.65				
	[α] ₄₀₅ ²⁰ = -45.57		[α] ₃₆₅ ²⁰ = -56.49				

6.3.1.6.2 Phosphanylierung des Bistosylats **297**

ExpNr.: MF-528



298

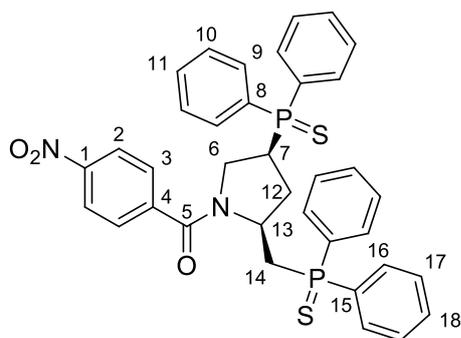
Es werden 12.81 g (114.2 mmol, 6.00 Äq.) K-OtBu in 150 mL entgastem THF_{abs} unter Ar-Atmosphäre gelöst und bei 0°C langsam 9.93 mL (57.07 mmol, 3.00 Äq.) HPPH₂ zugegeben. Die erhaltene rote Lösung wird für 1 h bei 0°C gerührt und anschließend 10 g (19.03 mmol, 1.00 Äq.) Boc-Prolinol-Ditosylat **297** in 60 mL entgastem THF_{abs} zugegeben. Folgend wird für 48 h bei Raumtemperatur gerührt und 10.3 mL (570.74 mmol, 30.0 Äq.) entgastes H₂O bei 0°C zugegeben. Die Reaktionslösung wird bis zur vollständigen Entfärbung gerührt und daraufhin 3.90 g (15.22 mmol, 0.80 Äq.) elementarer Schwefel zugegeben. Anschließend wird für weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird dem Ansatz H₂O und Essigester zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit EE extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (EE:PE/1:3) aufgereinigt. Es wird ein farbloser Schaum erhalten. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in der folgenden Aroylierung eingesetzt.

Ausbeute:	10.8 g (92%)
R_f (EE:PE/1:3):	0.1
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 7.98-7.31 (m, 20-H _{10-12, 14-16}), 4.64-4.16 (m, 1-H ₇), 3.91-3.36 (m, 3-H _{4, 5}), 3.21-2.37 (m, 2-H ₈), 2.01-1.56 (m, 2-H ₆),

	1.43 (s, 9-H ₁) ppm.
¹³ C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 153.6 (3-C), 132.5-130.9 (Σ 9-C, 10-C, 12-C, 13-C, 14-C, 16-C) 128.9-128.3 (Σ 11-C, 15-C), 80.5 (2-C) 54.9-52.6 (7-C), 46.9-45.1 (4-C), 37.9 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 61.8 Hz, Σ 5-C, 8-C), 33.1 (6-C), 28.2 (1-C) ppm.
³¹ P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 46.4, 45.9, 37.5 ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₃₄ H ₃₈ NO ₂ P ₂ S ₂):	617 (2, [M] ⁺), 400 (20, [M-C ₁₂ H ₁₀ PS] ⁺), 300 (97, [M-C ₁₇ H ₂₀ O ₂ PS] ⁺), 219 (100, [M-C ₂₂ H ₂₉ ONPS] ⁺), 82 (100, [M-C ₂₉ H ₃₀ O ₂ P ₂ S ₂] ⁺)
APCI-HRMS (C ₃₄ H ₃₈ NO ₂ P ₂ S ₂):	gemessen: 618.1811 [M+H] ⁺ berechnet: 618.1814 [M+H] ⁺
EA (C ₃₄ H ₃₈ NO ₂ P ₂ S ₂):	berechnet: C: 66.11 H: 6.04 N: 2.27 gefunden: C: 64.50 H: 5.93 N: 2.04
M _p :	85.5-91.0°C
ORD (c = 9.93 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = -14.80 [α] ₅₇₉ ²⁰ = -15.21 [α] ₅₄₆ ²⁰ = -16.78 [α] ₄₃₆ ²⁰ = -31.42 [α] ₄₀₅ ²⁰ = -42.19

6.3.1.6.3 *N*-Aroylierung des bisphosphanlierten Prolins (**298**)

ExpNr.: MF-537, MF-548



299

Entschützung:

Im ersten Schritt wird die Aminogruppe des Boc-Prolinolderivat **298** freigesetzt, indem 4.20 g (6.80 mmol, 1.00 Äq.) **298** in 50 mL DCM und 5.20 mL (67.99 mmol, 10 Äq.) Trifluoressigsäure bei 0°C gelöst werden. Die Lösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 2 N NaOH basisch gestellt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird

noch zweimal mit DCM extrahiert. Folgend werden die organischen Phasen vereinigt, mit NaCl_{ges}-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung in der Amidkupplung eingesetzt.

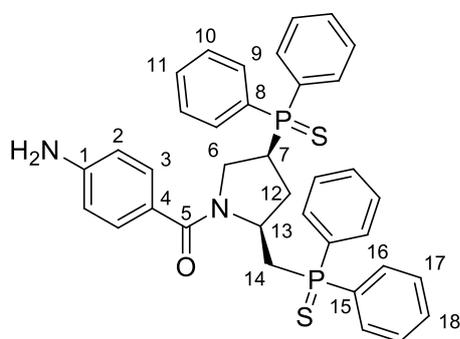
Entschützung:

Die Synthese erfolgt gemäß **AAV-1** mit 4-Nitrobenzoylchlorid (**257**) als Kupplungskomponente. Das Rohprodukt wird nach Extraktion und Entfernung des Lösungsmittels in einem Gemisch aus PE und EE (1:1) aufgenommen und heiß filtriert. Der Rückstand wird zuletzt mit dem Lösungsmittelgemisch gewaschen. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	3.20 g (59%)
R_f (EE:PE/1:1)	0.4
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , 301.2 K):	δ = 8.25 (d, 2-H ₂ , ³ J = 8.71 Hz), 8.06-7.95 (m, 2-H ₁₆), 7.93-7.80 (m, 4-H _{9, 16}), 7.75 (d, 2-H ₃ , ³ J = 8.71 Hz), 7.61-7.41 (m, 14-H _{9-11, 17, 18}), 4.61-4.45 (m, 1-H ₁₃), 3.99-3.64 (m, 2-H ₆), 3.52 (1-H ₇), 3.22 (m, 1-H ₁₄), 3.16-2.99 (m, 1-H ₁₄), 1.88-1.58 (m, 2-H ₁₂) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d ₆ , 301.2 K):	δ = 166.9 (5-C), 148.2 (1-C), 141.9 (4-C), 133.6 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 81.6 Hz, 15-C), 133.3 (11-C oder 18-C), 132.2-131.4 (Σ 8-C, 11-C oder 18-C,), 130.9-130.4 (Σ 9-C, 16-C), 129.1-128.4 (Σ 2-C, 10-C, 17-C), 123.6 (3-C), 54.5 (13-C), 49.5 (6-C), 36.6 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 60 Hz, 7-C), 35.0 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 51.8 Hz, 14-C), 32.1 (12-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, DMSO-d ₆ , 301.2 K):	δ = 44.3, 36.6 ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₃₆ H ₃₂ N ₂ O ₃ P ₂ S ₂):	666 (1, [M] ⁺), 449 (85, [M-C ₁₂ H ₁₀ PS] ⁺), 231 (100, [M-C ₂₄ H ₂₂ P ₂ S ₂] ⁺), 150 (30, [M-C ₂₉ H ₂₈ N P ₂ S ₂] ⁺)
APCI-HRMS (C ₃₆ H ₃₂ N ₂ O ₃ P ₂ S ₂):	gemessen: 667.1409 [M+H] ⁺ berechnet: 667.1402 [M+H] ⁺
IR (Film):	$\tilde{\nu}$ = 1622, 1594, 1434, 1097, 705, 509 cm ⁻¹ .
EA (C ₃₆ H ₃₂ N ₂ O ₃ P ₂ S ₂):	berechnet: C: 64.85 H: 4.84 N: 4.20 gefunden: C: 64.80 H: 4.86 N: 4.09
ORD (c = 10.0 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = -56.30 [α] ₅₇₉ ²⁰ = -59.50 [α] ₅₄₆ ²⁰ = -68.55 [α] ₄₃₆ ²⁰ = -140.30 [α] ₄₀₅ ²⁰ = -186.90

6.3.1.6.4 Reduktion des *N*-aroylierten Hydroxyprolins (**299**)

ExpNr.: MF-540, MF-549



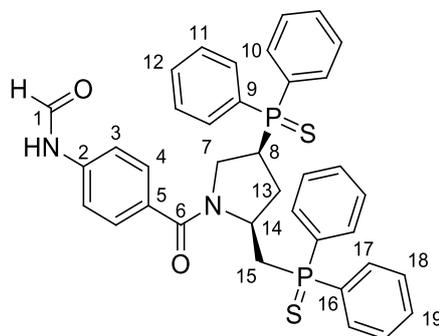
300

Die Verbindung wird gemäß **AAV-2** aus dem nitrierten Aromaten **299** erhalten. Das Produkt wird nach wässriger Aufarbeitung ohne weitere Reinigung weiterverwendet. Es wird ein farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute:	2.60 g (67%)
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 8.18-7.96 (m, 2-H ₁₆), 7.89-7.70 (m, 4-H _{9,16}), 7.68-7.55 (m, 2-H ₉), 7.52-7.33 (m, 14-H _{3,10,11,17,18}), 6.55 (d, 2-H ₂), 4.68-4.50 (m, 1-H ₁₃), 4.05-3.90 (1-H ₆), 3.88-3.22 (m, 2-H _{6,7,2-NH}), 3.19-2.99 (1-H ₁₄), 2.62-2.40 (m, 1-H ₁₄), 2.29-2.13 (m, 2-H ₁₂) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 170.0 (5-C), 149.0 (1-C), 132.0-130.8 (Σ 8-C, 9-C, 11-C, 15-C, 16-C, 18-C), 129.9 (4-C), 129.2-128.3 (Σ 10-C, 17-C), 124.9 (3-C), 113.9(2-C), 54.9 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 12.5 Hz, 13-C), 50.5 (6-C), 38.9 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 55.5 Hz, 7-C), 37.2 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 54.4 Hz, 14-C), 33.2 (12-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 44.5, 37.4 ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₃₆ H ₃₄ N ₂ OP ₂ S ₂)	604 (1, [M-S] ⁺), 419 (45, [M-C ₁₂ H ₁₀ PS] ⁺), 201 (25, [M-C ₂₄ H ₂₂ P ₂ S ₂] ⁺), 120 (100, [M-C ₂₉ H ₃₀ NP ₂ S ₂] ⁺)
EA (C ₃₆ H ₃₄ N ₂ OP ₂ S ₂)	berechnet: C: 67.91 H: 5.38 N: 4.40 gefunden: C: 65.11 H: 5.21 N: 3.96
M_p:	142.0-149.0°C
ORD (c = 10.0 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃)	[α] ₅₈₉ ²⁰ = -28.80 [α] ₅₇₉ ²⁰ = -29.95 [α] ₅₄₆ ²⁰ = -33.30 [α] ₄₃₆ ²⁰ = -60.55

6.3.1.6.5 Formylierung des Amino-Hydroxyprolins 300

ExpNr.: MF-542, MF-550



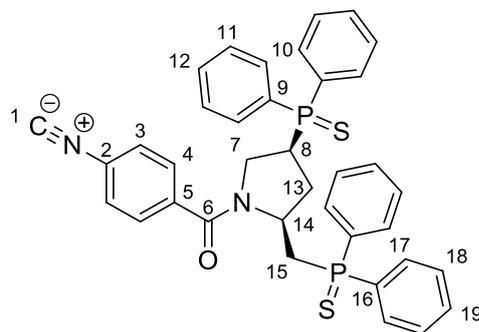
301

Die Formylierung erfolgt gemäß AAV-3. Es wird ein farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute:	2.60 g (95%)
R_f (EE:PE/1:1):	0.1
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 295.9 K):	δ = 8.70 (s, 1-NH), 8.54 (s, 1-NH), 8.28 (s, 1-H ₁), 8.12-7.99 (m, 2-H _{1, 17}), 7.87-7.71 (m, 4-H _{10, 17}), 7.64-7.36 (m, 18-H _{3, 4, 10-12, 18, 19}), 4.71-4.55 (m, 1-H ₁₄), 4.03-3.69 (m, 2-H _{7, 15}), 3.53-3.37 (m, 1-H ₇), 3.29-3.06 (m, 1-H ₈), 2.67-2.47 (m, 1-H ₁₅), 2.31-2.09 (m, 2-H ₁₃) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 295.9 K):	δ = 169.5 (6-C), 161.9 (1-C), 159.4 (1-C), 139.5 (2-C), 139.1 (2-C), 132.2-130.5 (Σ 4-C, 9-C, 10-C, 12-C, 16-C, 17-C, 19-C), 129.5 (5-C), 129.1-128.0 (Σ 11-C, 18-C), 119.2 (3-C), 117.5 (3-C), 54.9 (14-C), 50.4 (7-C), 38.5 (d, <i>J</i> (¹³ C- ³¹ P) = 60.2 Hz, 8-C), 36.5 (d, <i>J</i> (¹³ C- ³¹ P) = 52.9 Hz, 15-C), 32.9 (13-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 295.9 K):	δ = 44.5, 37.4 ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₃₇ H ₃₄ N ₂ O ₂ P ₂ S ₂):	632 (1, [M-S] ⁺), 447 (75, [M-C ₁₂ H ₁₀ PS] ⁺), 229 (65, [M-C ₂₄ H ₂₂ P ₂ S ₂] ⁺), 148 (100, [M-C ₂₉ H ₃₀ NP ₂ S ₂] ⁺)
APCI-HRMS (C ₃₇ H ₃₄ N ₂ O ₂ P ₂ S ₂):	gemessen: 665.1610 [M+H] ⁺ berechnet: 665.1610 [M+H] ⁺
EA (C ₃₇ H ₃₄ N ₂ O ₂ P ₂ S ₂):	berechnet: C: 66.85 H: 5.16 N: 4.21 gefunden: C: 65.15 H: 5.35 N: 4.04
M_p :	142.5-145.0°C
ORD (c = 10.1 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = -32.13 [α] ₅₇₉ ²⁰ = -33.91 [α] ₅₄₆ ²⁰ = -38.81 [α] ₄₃₆ ²⁰ = -74.25 [α] ₄₀₅ ²⁰ = -98.01

6.3.1.6.6 Dehydratisierung des bisphosphanylierten Prolins (301)

ExpNr.: MF-552



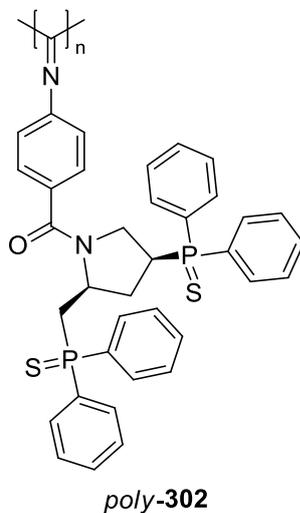
302

Die Verbindung wird gemäß AAV-4 aus dem formylierten Precursor 301 erhalten. Das Produkt wird zur Reinigung säulenchromatographisch (EE:PE/2:1) aufgearbeitet. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	0.8 g (68%)
R_f (EE:PE/1:1):	0.4
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , 301.2 K):	δ = 8.05-7.93 (m, 2-H ₁₇), 7.92-7.80 (m, 4-H _{10, 17}), 7.60-7.44 (m, 18-H _{3, 4, 10-12, 18, 19}), 4.60-4.42 (m, 1-H ₁₄), 3.99-3.64 (2-H ₇), 3.61-3.40 (m, 1-H ₈), 3.27-3.14 (m, 1-H ₁₅), 3.10-2.94 (m, 1-H ₁₅), 1.90-1.58 (m, 2-H ₁₃) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d ₆ , 301.2 K):	δ = 167.1 (6-C), 165.4 (1-C), 137.3 (5-C), 133.6 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 80.9 Hz, 16-C), 132.1-131.5 (9-C), 130.9-130.3 (Σ 10-C, 12-C, 17-C, 19-C), 129.0-128.4 (Σ 4-C, 11-C, 18-C), 126.5 (3-C), 54.3 (14-C), 50.7 (15-C), 49.7 (7-C), 35.2 (8-C), 32.1 (13-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, DMSO-d ₆ , 301.2 K):	δ = 44.2, 36.7 ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₃₇ H ₃₂ N ₂ OP ₂ S ₂):	646 (1, [M] ⁺), 429 (95, [M-C ₁₂ H ₁₀ PS] ⁺), 211 (100, [M-C ₂₄ H ₂₂ P ₂ S ₂] ⁺), 130 (50, [M-C ₂₉ H ₃₀ NP ₂ S ₂] ⁺)
APCI-HRMS (C ₃₇ H ₃₂ N ₂ OP ₂ S ₂):	gemessen: 647.1504 [M+H] ⁺ berechnet: 647.1504 [M+H] ⁺
IR (Film):	$\tilde{\nu}$ = 2117, 1620, 1420, 1097, 692, 509 cm ⁻¹ .
EA (C ₃₇ H ₃₂ N ₂ OP ₂ S ₂):	berechnet: C: 68.71 H: 4.99 N: 4.33 gefunden: C: 67.21 H: 5.00 N: 4.24
ORD (c = 10.0 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = -46.10 [α] ₅₇₉ ²⁰ = -48.00 [α] ₅₄₆ ²⁰ = -55.20 [α] ₄₃₆ ²⁰ = -108.59 [α] ₄₀₅ ²⁰ = -144.59
M_p :	211°C (Zersetzung)

6.3.1.6.7 Polymerisation des bisphosphanylierten Isocyanids 302

ExpNr.: MF-554



Die Verbindung wird gemäß AAV-6 aus dem Isocyanid **302** erhalten. Das Produkt wird zur Reinigung in Petrolether gefällt, über neutralem Aluminiumoxid gefrittet und aus 1,4-Dioxan lyophilisiert. Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute:

482 mg (64%)

^{31}P -NMR (121 MHz, CDCl_3 , 301.2 K):

$\delta = 43.5, 36.8$ ppm.

Annealing [d]/Lösungsmittel/T [°C]:

14/Chlorbenzol/100

Es konnte keine Ausbildung einer Vorzugskonformation beobachtet werden.

ORD ($c = 0.04$ mg·mL $^{-1}$, CHCl_3 , vor *Annealing*):

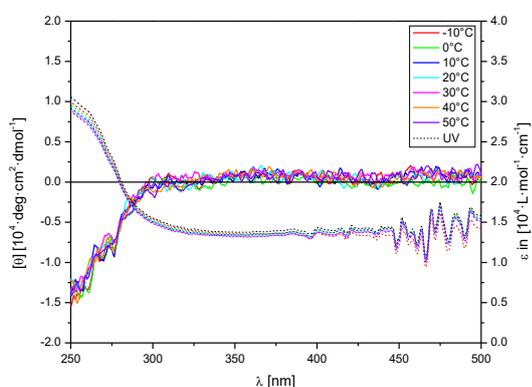
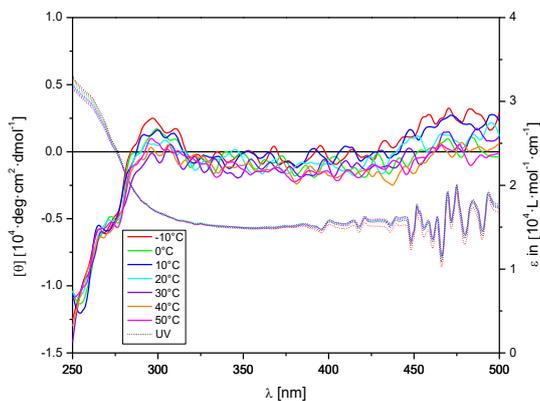
$[\alpha]_{579}^{20} = +349.9$

ORD ($c = 0.04$ mg·mL $^{-1}$, CHCl_3 , nach *Annealing*):

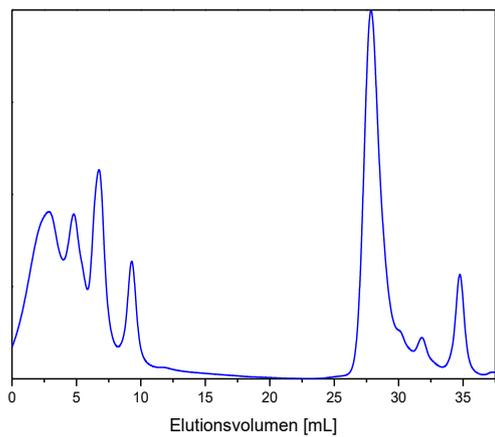
$[\alpha]_{579}^{20} = +591.2$

CD- und UV-Spektrum (vor *Annealing*) in CHCl_3

CD- und UV-Spektrum (nach *Annealing*) in CHCl_3



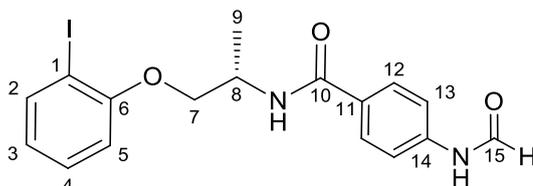
GPC-Chromatogramm in CHCl_3



6.3.1.7 Darstellung eines L-Alanin-basierten, phosphanylierten Poly(isocyanids)

6.3.1.7.1 Amidkupplung zum iodierten und formylierten Alaninolderivat 282

ExpNr.: MF-447 (Entschützung)
MF-450, 635 (Amidkupplung)



282

Entschützung:

Im ersten Schritt wird das Amin aus dem Boc-geschützten Alaninol **280** freigesetzt, indem 1.00 Äq. in 30 mL Trifluoressigsäure bei 0°C gelöst werden. Die milchige Lösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 2 N NaOH basisch gestellt. Das Rohprodukt wird mit DCM versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit DCM extrahiert und die organischen Phasen vereinigt. Folgend wird mit NaCl_{ges}-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das erhaltene gelbe Öl ohne weitere Aufreinigung in der Amidkupplung eingesetzt.

Amidkupplung:

Es werden 488 mg (2.96 mmol, 1.00 Äq.) Formamidobenzoesäure (**242**) und 439 mg (3.25 mmol, 1.10 Äq.) HOBt in 0.65 mL (5.92 mmol, 2.00 Äq.) *N*-Methylmorpholin und 50 mL DCM suspendiert. Anschließend werden 680 mg (3.55 mmol, 1.20 Äq.) EDC-HCl bei 0°C hinzugegeben und für 1 h gerührt. Folgend werden 820 mg (2.96 mmol, 1.00 Äq.) des freigesetzten Amins hinzugefügt und die Reaktionslösung über drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird zur Aufarbeitung mit H₂O versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird zur Reinigung säulenchromatographisch (EE:PE/2:1) aufgearbeitet. Es wird ein farbloser Schaum erhalten.

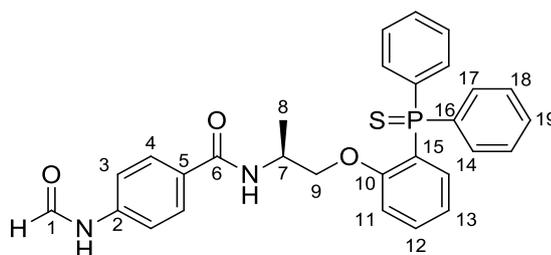
Ausbeute: 789 mg (64%)

R_f (EE:PE/1:1): 0.1

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , 300.0 K):	δ = 10.39 (s, 1-NH), 10.32 (d, 1-NH), 8.92 (d, 1-H ₁₅), 8.32 (d, 1-H ₁₅), 8.26 (d, 1-NH), 7.84 (d, 2-H ₁₂ , ³ J = 8.72 Hz), 7.76 (d, 1-H ₂ , ³ J = 7.79 Hz), 7.65 (d, 2-H ₁₃ , ³ J = 8.72 Hz), 7.35 (t, 1-H ₄), 7.06 (d, 1-H ₅), 6.75 (t, 1-H ₃), 4.37 („p“, 1-H ₈), 4.18-4.09 (m, 1-H ₇), 4.02-3.92 (m, 1-H ₇), 1.32 (d, 3-H ₉) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d ₆ , 300.0 K):	δ = 165.4 (10-C), 162.5 (15-C), 159.9 (15-C), 156.8 (6-C), 141.0 (14-C), 140.7 (14-C), 138.9 (2-C), 130.4 (11-C), 129.7 (11-C), 129.5(4-C), 128.8 (12-C), 128.3 (12-C), 122.7 (3-C), 118.3 (13-C), 116.3 (13-C), 112.7 (5-C), 86.7 (1-C), 71.0 (7-C), 44.4 (8-C), 17.3 (9-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₁₇ H ₁₇ IN ₂ O ₃):	424 (1, [M] ⁺), 260 (15, [M-C ₈ H ₈ N ₂ O ₂] ⁺), 205 (65, [M-C ₆ H ₆ IO] ⁺), 148 (100, [M-C ₉ H ₁₁ INO] ⁺)
EA (C ₁₇ H ₁₇ IN ₂ O ₃):	berechnet: C: 48.13 H: 4.04 N: 6.60 gefunden: C: 48.12 H: 4.28 N: 6.36
ORD (c = 10.2 mg·mL ⁻¹ , DMSO):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = +16.86 [α] ₅₇₉ ²⁰ = +16.47 [α] ₅₄₆ ²⁰ = +20.98 [α] ₄₃₆ ²⁰ = +45.39

6.3.1.7.2 Amidkupplung zum iodierten und formylierten L-Alaninolderivat 283

ExpNr.: MF-454, 456



283

Die Verbindung wird gemäß AAV-5 aus dem Iodaromaten **282** synthetisiert. Das Produkt wird zur Reinigung säulenchromatographisch (EE:PE/5:1) aufgearbeitet. Es wird ein farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute: 288 mg (56%)

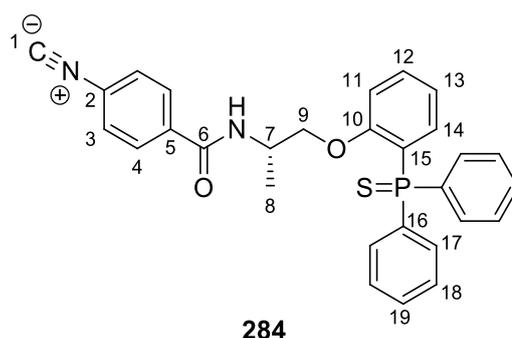
R_f (EE:PE/4:1): 0.3

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 301.2 K): δ = 10.41 (s, 1-NH), 10.34 (d, 1-NH), 8.91 (d, 1-H₁), 8.32 (d, 1-H₁), 7.87 (d, 1-NH), 7.81-7.56 (m, 9-H_{3,4,14,17}), 7.54-7.41 (m, 7-H_{11,18,19}), 7.22-7.13 (m, 1-H₁₂), 7.08 (t, 1-

	H_{13}), 4.03-3.86 (m, 2- H_7 , η), 3.74-3.62 (m, 1- H_9), 0.69 (d, 2- H_8) ppm.
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 301.2 K):	δ = 165.6 (6-C), 162.8 (1-C), 160.2 (1-C), 159.6 (10-C), 141.2 (2-C), 140.8 (2-C), 134.9(5-C), 134.3 (d, $^3J(^{13}C$ - $^{31}P)$ = 9.98 Hz, 11-C), 133.7 (d, $^1J(^{13}C$ - $^{31}P)$ = 88.2 Hz, 16-C), 132.8, 132.4, 131.9-131.5 (Σ 14-C, 19-C) 131.0 (d, $^2J(^{13}C$ - $^{31}P)$ = 11.1 Hz, 17-C), 129.1, 128.9-128.4 (Σ 4-C, 18-C), 120.9 (d, $^2J(^{13}C$ - $^{31}P)$ = 12.5 Hz, 13-C), 119.6(d, $^1J(^{13}C$ - $^{31}P)$ = 88.2 Hz, 15-C), 118.2 (3-C), 116.2 (3-C), 112.6 (d, $^4J(^{13}C$ - $^{31}P)$ = 5.7 Hz, 12-C), 71.0 (9-C), 44.3 (7-C), 16.9 (8-C) ppm.
^{31}P -NMR (121 MHz, DMSO- d_6 , 301.2 K):	δ = 40.0 ppm.
EI-MS (m/z (%), $C_{29}H_{27}N_2O_3PS$):	513 (100, $[M-H]^+$), 469 (35, $[M-CH_3NO]^+$), 437 (40, $[M-CH_3NO]^+$)
ESI-HRMS ($C_{29}H_{27}N_2O_3PS$):	gemessen: 515.1552 $[M+H]^+$ berechnet: 515.1552 $[M+H]^+$
ORD (c = 10.2 mg·mL $^{-1}$, DMSO):	$[\alpha]_{589}^{20} = +23.78$ $[\alpha]_{579}^{20} = +23.46$ $[\alpha]_{546}^{20} = +28.17$ $[\alpha]_{436}^{20} = +49.05$

6.3.1.7.3 Dehydratisierung des L-Alaninolderivat 283

ExpNr.: MF-463



Die Verbindung wird gemäß AAV-4 aus dem phosphanylierten Aromaten 283 synthetisiert. Das Produkt wird zur Reinigung säulenchromatographisch (EE:PE/1:1) aufgearbeitet. Es wird ein farbloser Schaum erhalten.

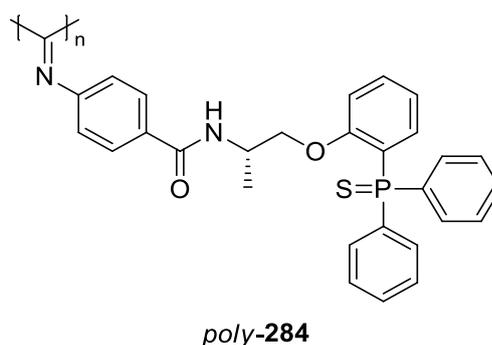
Ausbeute: 765 mg (83%)

R_f (EE:PE/1:1): 0.3

¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 8.01 (d, 2-H ₄), 7.89 (d, 1-NH), 7.81-7.69 (m, 4-H ₁₇), 7.55-7.40 (m-9-H _{3, 14, 18, 19}), 6.97-6.85 (m, 2-H _{12, 13}), 6.80-6.69 (m, 1-H ₁₁), 4.60-4.42 (m, 1-H ₇), 4.08-3.96 (m, 2-H ₉), 0.62 (d, 3-H ₈) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 165.7 (6-C), 160.1 (1-C), 135.4 (5-C), 134.2 (11-C), 133.6 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 8.5 Hz, 10-C), 132.5 (Σ d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 89 Hz, 16-C und d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 10.6 Hz, 14-C), 131.7-131.3 (Σ 17-C,19-C), 130.8, 129.3 (3-C), 128.7-128.4 (Σ 2-C, 18-C), 126.1 (4-C), 120.8 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 12.5 Hz, 12-C), 120.6 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 87.6 Hz, 15-C), 111.7 (d, ⁴ J(¹³ C- ³¹ P) = 6.10 Hz, 13-C), 71.3 (9-C), 44.7 (7-C), 16.6 (8-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 39.9 ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₂₉ H ₂₅ N ₂ O ₂ PS):	310 (100, [M-C ₁₁ H ₁₁ N ₂ O] ⁺), 278 (45, [M-C ₁₁ H ₁₁ N ₂ OS] ⁺)
ESI-HRMS (C ₂₉ H ₂₅ N ₂ O ₂ PS):	gemessen: 497.14471 [M+H] ⁺ berechnet: 497.14468 [M+H] ⁺
IR (Film):	ν̃ = 2122, 1658, 1528, 1437, 1244, 709 cm ⁻¹ .
ORD (c = 6.3 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = +15.00 [α] ₅₇₉ ²⁰ = +13.74 [α] ₅₄₆ ²⁰ = +15.25

6.3.1.7.4 Polymerisation des L-Alaninol-basierten Isocyanids (284)

ExpNr.: MF-464



Die Verbindung wird gemäß AAV-6 aus dem Isocyanid **284** erhalten. Das Produkt wird zur Reinigung in Petrolether gefällt, über neutralem Aluminiumoxid gefrittet und aus 1,4-Dioxan lyophilisiert. Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute:	530 mg (75%)
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 41.1 ppm.

Annealing [d]/Lösungsmittel/T [°C]:

13/Chlorbenzol/100

ORD ($c = 0.04 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, CHCl_3 , vor *Annealing*):

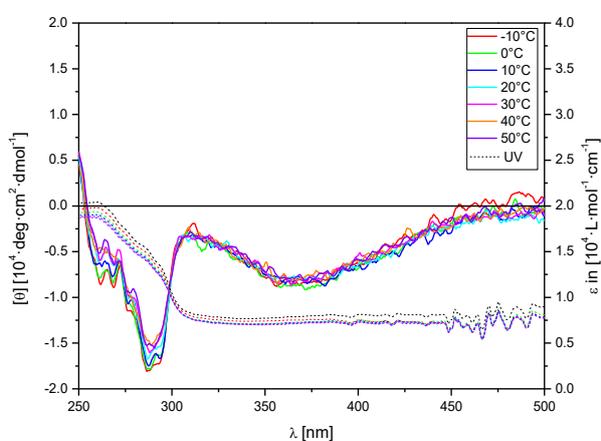
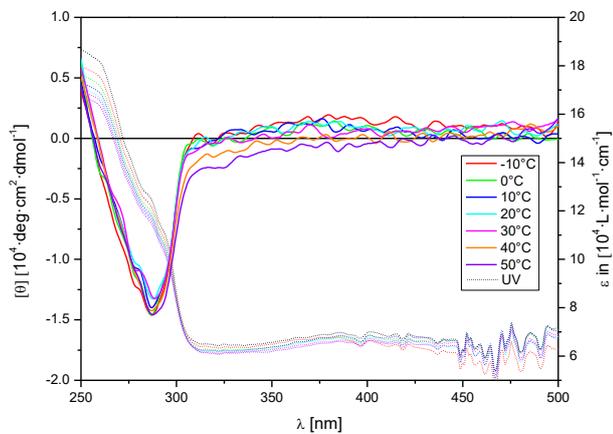
$[\alpha]_{589}^{20} = +93.1$

ORD ($c = 0.02 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, CHCl_3 , nach *Annealing*):

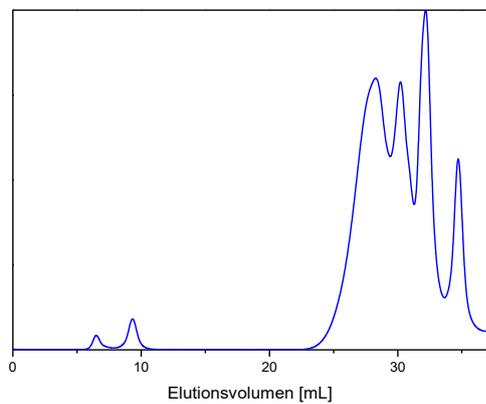
$[\alpha]_{589}^{20} = -172.4$

CD- und UV-Spektrum (vor *Annealing*) in CHCl_3

CD- und UV-Spektrum (nach *Annealing*) in CHCl_3



GPC-Chromatogramm in CHCl_3



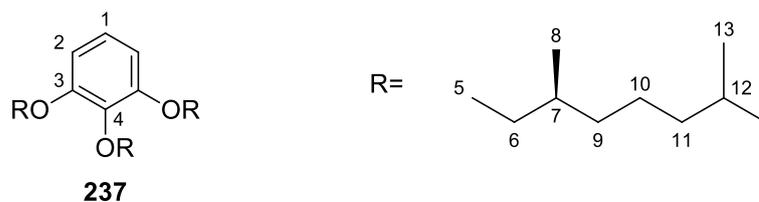
6.3.2 Darstellung von phosphanylierten Copolymeren

6.3.2.1 Synthese von Helix-Induktoren

6.3.2.1.1 Darstellung von Trialkoxyl-basierten Poly(isocyaniden)

6.3.2.1.1.1 Synthese von 1,2,3-Tris-((S)-3,7-dimethyloctyloxy)benzol

ExpNr.: MF-580



In Anlehnung an die Literatur^[249] werden 5.00 g (39.65 mmol, 1.00 Äq.) Pyrogallol in DMF_{abs} unter Ar-Atmosphäre vorgelegt. Anschließend werden 43.83 g (317.18 mmol, 8.00 Äq.) trockenes K₂CO₃ zugegeben und für 10 min gerührt. Folgend werden 27.18 g (122.91 mmol, 3.10 Äq.) (S)-3,7-Dimethyloctylbromid zugegeben und die rote Lösung für 24 h unter Schutzgas bei 60°C gerührt. Zur Isolierung des trialkylierten Pyrogallols **237** wird der Reaktionslösung H₂O und Essigester hinzugesetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit H₂O, 2N HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Das Rohprodukt wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in der folgenden Synthese eingesetzt. Es wird ein braunes Öl erhalten.

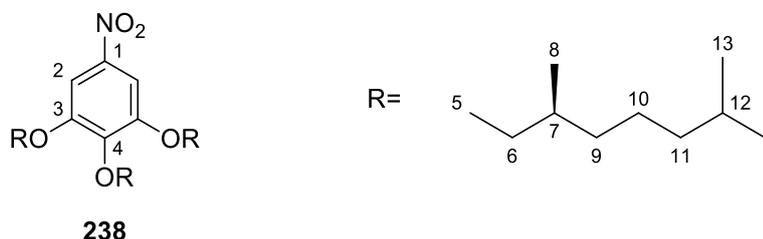
Ausbeute: 21.8 g (quant.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 301.2 K): δ = 6.91 (t, 1-H₁, ³J = 8.31 Hz) 6.56 (d, 2-H₂, ³J = 8.31 Hz), 4.07-3.92 (m, 6-H₅), 1.93-1.79 (m, 3-H₆), 1.78-1.66 (m, 3-H₇), 1.64-1.47 (m, 6-H_{6,9}), 1.40-1.11 (m, 18-H₉₋₁₂), 0.97-0.92 (m, 9-H₈), 0.90-0.86 (m, 18-H₁₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 301.2 K): δ = 153.4 (3-C), 138.5 (4-C), 123.1 (1-C), 106.7 (2-C), 71.5 (5-C), 67.3 (5-C), 36.5 (6-C), 29.8 (7-C), 27.9 (9-C), 22.6 (13-C), 22.5 (13-C), 19.6 (8-C), 39.4, 39.3, 37.5, 37.4, 24.7 (Σ 10-C, 11-C, 12-C) ppm.

6.3.2.1.1.2 Synthese von 3, 4, 5-Tris-((S)-3,7-dimethyloctyloxy)nitrobenzol

ExpNr.: MF-585

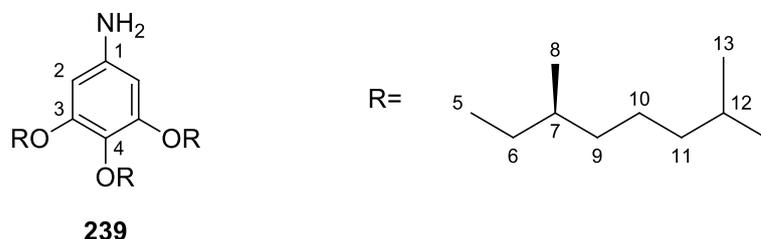


In Anlehnung an die Literatur^[249] werden 2.75 g SiO₂ (0.063-0.2 μm) in 65% HNO₃ suspendiert und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Folgend werden 10.00 g (18.29 mmol, 1.00 Äq.) verethertes Pyrogallol **237** zugegeben und für weitere 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Kieselgel wird abfiltriert und das Lösungsmittel abgetrennt. Anschließend wird der Rückstand in PE aufgenommen und in kaltem MeOH gefällt. Das Rohprodukt wird für 48 h im Eisfach aufbewahrt und das Lösungsmittel vom ausgeölten Produkt abdekantiert. Es wird ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute:	7 g (65%)
R_f (EE:PE/1:1):	0.9
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 300 K):	δ = 7.48 (s, 2-H ₂), 4.14-4.03 (m, 6-H ₅), 1.95-1.78 (m, 3-H ₆), 1.76-1.67 (3-H ₇), 1.62-1.46 (m, 6-H ₆ , 9), 1.39-1.11 (m, 18-H ₉ , 12), 0.97-0.91 (m, 9-H ₈), 0.89-0.85 (m, 18-H ₁₃) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 300 K):	δ = 152.7 (3-C), 143.9 (1-C), 143.1 (4-C), 102.2 (2-C), 72.1 (5-C), 67.8 (5-C), 36.1 (6-C), 29.8 (7-C), 29.6 (7-C), 27.9 (9-C), 22.7 (13-C), 22.6 (13-C), 19.5 (8-C), 39.4, 39.2, 37.4, 37.3, 24.7 (Σ 10-C, 11-C, 12-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₃₆ H ₆₅ NO ₅):	592 (25, [M] ⁺), 451 (45, [M-C ₁₀ H ₂₁] ⁺), 85 (75, [M-C ₃₀ H ₅₂ NO ₅] ⁺), 57 (100, [M-C ₃₃ H ₆₀ NO ₅] ⁺)
ESI-HRMS (C ₃₆ H ₆₅ NO ₅):	gemessen: 591.4845 [M] ⁺ berechnet: 591.4857 [M] ⁺
ORD (c = 10.3 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = -3.50 [α] ₅₇₉ ²⁰ = -3.35 [α] ₅₄₆ ²⁰ = -2.82

6.3.2.1.1.3 Synthese von 3, 4, 5-Tris-((S)-3,7-dimethyloctyloxy)aminobenzol

ExpNr.: MF-324, 586

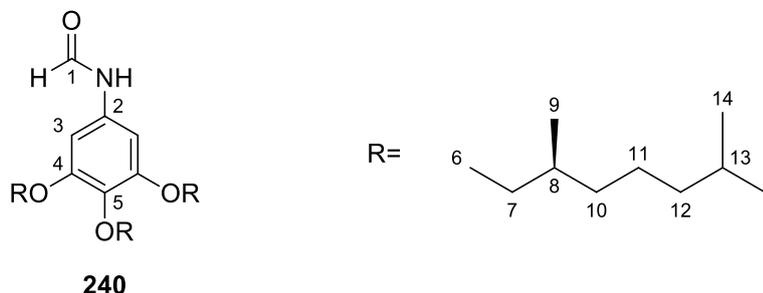


Es werden 5.00 g (8.45 mmol, 1.00 Äq.) des nitrierten Pyrogallols **238** in entgastem THF unter Ar-Atmosphäre vorgelegt. Folgend werden im Gegenstrom 539 mg (0.51 mmol, 0.06 Äq.) Pd/C (10%) zugegeben und auf die schwarze Suspension ein mit H₂ gefüllter Ballon aufgesetzt. Die Reaktionslösung wird für 4d bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Suspension über Celite® filtriert, der Rückstand mehrfach mit THF gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingengt. Es wird ein farbloses Öl erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wird.

Ausbeute:	4.81 g (quant.)
R_f (EE:PE/1:1)	0.9
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 303 K):	δ = 5.91 (s, 1-H ₂), 4.01-3.91 (m, 6-H ₅), 3.89-3.83 (m, 2-NH), 1.89-1.78 (m, 3-H ₆), 1.73-1.65 (m, 3-H ₇), 1.57-1.49 (m, 6-H ₆ , 9), 1.35-1.12 (m, 18-H ₉₋₁₂), 0.94-0.90 (m, 9-H ₈), 0.87 (d, 18-H ₁₃) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 303 K):	δ = 153.7 (3-C), 142.2 (1-C), 131.1 (4-C), 94.53 (2-C), 71.6 (5-C), 67.3 (5-C), 36.4 (6-C), 29.7 (7-C), 27.9 (9-C), 22.7 (13-C), 22.5 (13-C), 19.5 (8-C), 39.4, 39.3, 37.5, 37.4, 24.6 (Σ 10-C, 11-C, 12-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C₃₆H₆₈NO₃):	562 (40, [M] ⁺), 421 (25, [M-C ₁₀ H ₂₀] ⁺), 280 (20, [M-C ₃₀ H ₆₀] ⁺), 140 (100, [M-C ₂₆ H ₄₇ NO ₃] ⁺)
ESI-HRMS (C₃₆H₆₈NO₃):	gemessen: 562.5197 [M+H] ⁺ berechnet: 562.5194 [M+H] ⁺
EA (C₃₆H₆₈NO₃):	berechnet: C: 76.95 H: 12.02 N: 2.49 gefunden: C: 75.95 H: 11.94 N: 2.42

6.3.2.1.1.4 Synthese von 3,4,5-Tris-((*S*)-3,7-dimethyloctyloxy)formamidobenzol

ExpNr.: MF-326

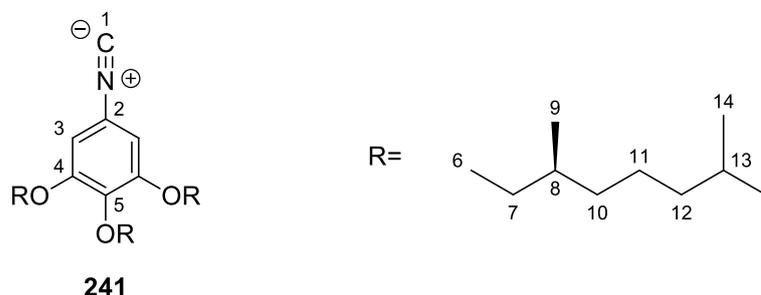


Die Formylierung erfolgt gemäß AAV-3. Es wird ein schwarzes Öl erhalten.

Ausbeute:	5.1 g (quant.)
R_f (EE:PE/1:1):	0.9
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 299.9 K):	δ = 9.21 (s, 1-NH), 8.56 (d, 1-NH, ³ J = 10.8 Hz), 8.32 (s, 1-NH), 8.25-7.32 (m, 1-H ₁), 7.18-6.11 (m, 3-H _{1,3}), 4.14-3.67 (m, 6-H ₆), 1.95-1.76 (m, 3-H ₇), 1.74-1.48 (m, 9-H _{7, 8, 10}), 1.38-1.08 (m, 18-H ₁₀₋₁₃), 0.98-0.90 (m, 9-H ₉), 0.89-0.83 (d, 18-H ₁₄) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 299.9 K):	δ = 162.2 (1-C), 153.5 (4-C), 152.5 (4-C), 134.3 (5-C), 103.7 (2-C), 102.7 (2-C), 99.1 (3-C), 98.9 (3-C), 71.8 (6-C), 67.6 (6-C), 36.4 (7-C), 29.8 (8-C), 27.9 (10-C), 22.7 (14-C), 22.6 (14-C), 19.6 (9-C), 39.2, 37.3, 24.6 (Σ 11-C, 12-C, 13-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C₃₇H₆₇NO₄):	589 (100, [M] ⁺), 449 (40, [M-C ₁₀ H ₂₀] ⁺), 169 (30, [M-C ₃₀ H ₆₀] ⁺)
EA (C₃₇H₆₇NO₄):	berechnet: C: 75.33 H: 11.45 N: 2.37 gefunden: C: 75.45 H: 11.29 N: 2.46

6.3.2.1.1.5 Synthese von 3, 4, 5-Tris-((S)-3,7-dimethyloctyloxy)isocyanobenzol

ExpNr.: MF-328, 392

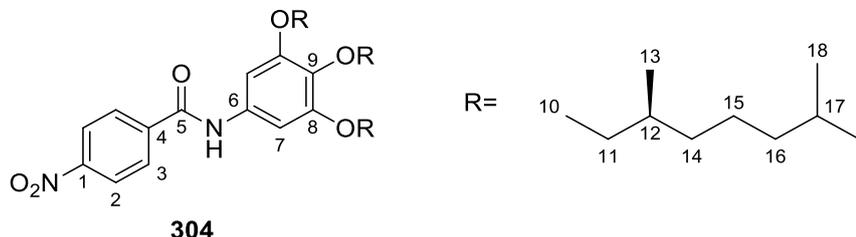


Die Verbindung wird gemäß AAV-4 aus dem formylierten Vorläufer **240** synthetisiert. Nach extractiver Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (EE:PE/1:10) aufgereinigt. Es wird ein braunes Öl erhalten.

Ausbeute:	1.94 g (quant.)
R_f (EE:PE/1:10):	0.8
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 301.2 K):	δ = 6.57 (s, 3-H ₂), 4.01-3.90 (m, 6-H ₆), 1.97-1.75 (m 3-H ₇), 1.72-1.48 (m, 9-H _{7, 8, 10}), 1.36-1.08 (m, 18-H ₁₀₋₁₃), 0.94 (d, 9-H ₉), 0.87 (d, 18-H ₁₄) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 301.2 K):	δ = 162.8 (1-C), 153.6 (4-C), 139.6 (5-C), 121.8 (2-C), 105.4 (3-C), 72.3 (6-C), 68.1 (6-C), 36.5 (7-C), 30.2 (8-C), 30.0 (8-C), 28.4 (10-C), 23.1 (14-C), 22.9 (14-C), 19.9 (9-C), 39.8, 39.6, 37.9, 37.7, 37.2, 25.1 (Σ 11-C, 12-C, 13-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C₃₇H₆₅NO₃):	571 (65, [M] ⁺), 431 (100, [M-C ₁₀ H ₂₀] ⁺), 291 (25, [M-C ₂₀ H ₄₀] ⁺), 151 (20, [M-C ₃₀ H ₆₀] ⁺)
EI-HRMS (C₃₇H₆₅NO₃):	gemessen: 571.4954 [M] ⁺ berechnet: 571.4959 [M] ⁺
IR (Film):	$\tilde{\nu}$ = 2120, 1590, 1465, 1115 cm ⁻¹ .
EA (C₃₇H₆₅NO₃):	berechnet: C: 77.70 H: 11.46 N: 2.45 gefunden: C: 73.42 H: 10.73 N: 2.60

6.3.2.1.1.6 Umsetzung von 3, 4, 5-Tris-((*S*)-3,7-dimethyloctyloxy)aminobenzol mit 4-Nitrobenzoylchlorid

ExpNr.: MF-589

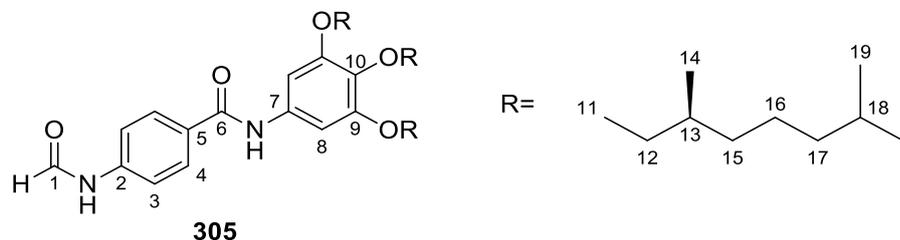


Die Synthese erfolgt gemäß AAV-1 mit 4-Nitrobenzoylchlorid (**257**) als Kupplungskomponente aus dem Aminopyrogallol **239**. Das Rohprodukt wird nach Extraktion und Entfernung des Lösungsmittels ohne weitere Reinigung weiterverwendet. Es wird ein gelblich-brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute:	4.24 g (98%)
R_f(EE:PE/1:1):	0.8
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 303 K):	δ = 8.21 (d, 2-H ₂ , ³ J = 8.85 Hz), 7.93 (d, 2-H ₃ , ³ J = 8.85 Hz), 7.87 (bs, 1-NH), 6.84 (s, 2-H ₇), 3.98-3.84 (m, 6-H ₁₀), 1.84-1.70 (m, 3-H ₁₁), 1.69-1.56 (m, 3-H ₁₂), 1.55-1.41 (m, 6-H _{11, 14}), 1.31-1.02 (m, 18-H ₁₄₋₁₇), 0.85 (d, 9-H ₁₃), 0.79 (d, 18-H ₁₈) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 303 K):	δ = 163.5 (5-C), 153.2 (8-C), 149.5 (1-C), 140.6 (9-C), 135.7 (4-C), 132.8 (6-C), 128.0 (3-C), 123.9 (2-C), 99.5 (7-C), 71.8 (10-C), 67.5 (10-C), 36.4 (11-C), 29.8 (12-C), 27.9 (14-C), 22.7 (18-C), 22.6 (18-C), 19.5 (13-C), 39.4, 39.2, 37.5, 37.3, 24.7 (Σ 15-C, 16-C, 17-C) ppm
EI-MS (m/z (%), C₄₃H₇₀N₂O₆):	711 (100, [M] ⁺), 570 (55, [M-C ₁₀ H ₂₁] ⁺), 290 (30, [M-C ₃₀ H ₆₀] ⁺)
ESI-HRMS (C₄₃H₇₀N₂O₆):	gemessen: 711.5310 [M+H] ⁺ berechnet: 711.5306 [M+H] ⁺
EA (C₄₃H₇₀N₂O₆):	berechnet: C: 72.64 H: 9.92 N: 3.94 gefunden: C: 71.94 H: 10.16 N: 3.75
ORD (c = 11 mg·mL⁻¹, CHCl₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = -1.07 [α] ₅₇₈ ²⁰ = -1.22

6.3.2.1.1.7 Reduktion und Formylierung des Aminopyrogallolderivats 304

ExpNr.: MF-590 (Aminierung)
MF-591 (Formylierung)



Aminierung:

Es werden 3.20 g (4.50 mmol, 1.00 Äq.) des veretherten Nitropyrogallols **304** gemäß **AAV-2** mit 2.80 g (13.50 mmol, 3.00 Äq.) $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ umgesetzt. Es wird nach extraktiver Aufarbeitung ein gelber Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung in der folgenden Formylierung eingesetzt wird.

Formylierung:

Es werden 2.85 g (4.19 mmol, 1.00 Äq.) des aminierten Pyrogallolderivats gemäß **AAV-3** in einem ausgeheizten SCHLENK-Kolben in 50 mL THF_{abs} vorgelegt. In einem zweiten Kolben werden 0.48 mL (5.02 mmol, 1.20 Äq.) Ac_2O und 0.80 mL (20.92 mmol, 5.00 Äq.) Ameisensäure vorgelegt und die Aminhaltige Lösung nach 2 h hinzugegeben. Nach extraktiver Aufarbeitung wird das formylierte Produkt als brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.70 g (87% über 2 Stufen)

R_f(EE/PE:1:3): 0.2

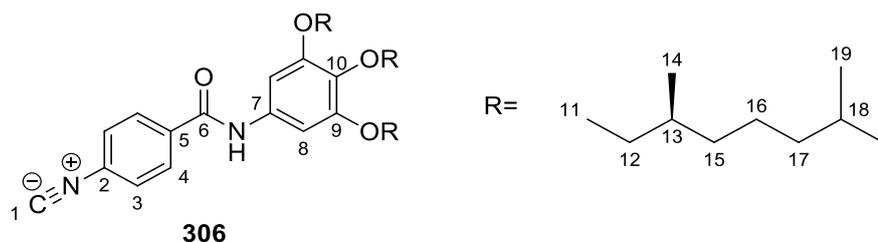
¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3 , 303 K): $\delta = 8.79$ (d, 1-NH), 8.35 (d, 1-H₁), 8.32-8.18 (m, 1-NH), 8.04-7.94 (m, 1-NH), 7.88-7.78 (m, 2-H₄), 7.65-7.57 (d, 2-H₃), 7.12 (d, 2-H₃), 6.96-6.92 (m, 2-H₈), 4.07-3.90 (m, 6-H₁₁), 1.90-1.78 (m, 3-H₁₂), 1.75-1.63 (m, 3-H₁₃), 1.61-1.46 (m, 6-H_{12,15}), 1.37-1.08 (m, 18-H₁₅₋₁₈), 0.92 (m, 9-H₁₄), 0.86 (m, 18-H₁₉) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3 , 303 K): $\delta = 165.1$ (6-C), 164.6 (6-C), 161.6 (1-C), 159.3 (1-C), 153.2 (9-C), 140.2 (10-C), 134.9 (2-C), 133.8 (7-C), 131.3, 130.8 (5-C), 128.8 (4-C), 128.1 (4-C), 119.6 (3-C), 117.7 (3-C), 99.5 (8-C), 71.8 (11-C), 67.4 (11-C), 36.4 (12-C), 29.8 (13-C),

	29.7 (13-C), 27.9 (15-C), 22.7 (19-C), 22.6 (19-C), 19.5 (14-C), 39.3, 39.2 37.5, 37.4 24.7 (Σ 16-C, 17-C, 18-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₄₄ H ₇₂ N ₂ O ₅):	709 (80, [M] ⁺), 568 (30, [M-C ₁₀ H ₂₁] ⁺), 148 (100, [M-C ₃₆ H ₆₆ NO ₃] ⁺)
ESI-HRMS (C ₄₄ H ₇₂ N ₂ O ₅):	gemessen: 709.5515 [M+H] ⁺ berechnet: 709.5514 [M+H] ⁺
EA (C ₄₄ H ₇₂ N ₂ O ₅):	berechnet: C: 74.53 H: 10.24 N: 3.95 gefunden: C: 74.29 H: 10.24 N: 3.93
ORD (c = 10.3 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = -3.09 [α] ₅₇₉ ²⁰ = -2.87 [α] ₅₄₆ ²⁰ = -2.82

6.3.2.1.1.8 Dehydratisierung des formylierten Pyrogallolderivats 305

ExpNr.: MF-592



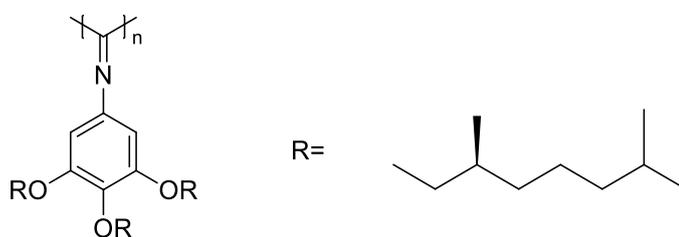
Die Verbindung wird gemäß AAV-4 aus dem Formamid **305** erhalten. Das Produkt wird zur Reinigung säulenchromatographisch (EE:PE/1:6) aufgearbeitet. Es wird ein braunes Öl erhalten.

Ausbeute:	1.26 g (81%)
R_f (EE:PE/1:3):	0.8
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 303 K):	δ = 7.89 (d, 2-H ₄ , ³ J = 9.06 Hz), 7.84 (bs, 1-NH), 7.46 (d, 2-H ₃ , ³ J = 9.06 Hz), 6.90 (s, 2-H ₈), 4.03-3.93 (m, 6-H ₁₁), 1.92-1.79 (m, 3-H ₁₂), 1.74-1.69 (m, 3-H ₁₃), 1.59-1.48 (m, 6-H _{12, 15}), 1.36-1.11 (m, 18-H ₁₅₋₁₈), 0.95-0.90 (m, 9-H ₁₄), 0.89-0.84 (m, 18-H ₁₉) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 303 K):	δ = 167.0 (6-C), 163.7 (1-C), 153.2 (9-C), 135.8 (5-C oder 10-C), 135.5 (5-C oder 10-C), 132.9 (7-C), 128.9 (2-C), 128.2 (4-C), 126.7 (3-C), 99.4 (8-C), 71.6 (11-C), 67.3 (11-C), 40.6 (12-C), 36.3 (12-C), 29.8 (13-C), 29.7 (13-C), 27.9 (15-C), 22.6 (19-C), 22.5 (19-C), 19.5 (14-C), 39.4, 39.2, 37.5, 37.3, 24.7 (Σ 16-C, 17-C, 18-C) ppm.

EI-MS (m/z (%), C ₄₄ H ₇₀ N ₂ O ₄):	691 (100, [M] ⁺), 550 (10, [M-C ₁₀ H ₂₀] ⁺), 270 (30, [M-C ₃₀ H ₆₀] ⁺), 130 (65, [M-C ₃₆ H ₆₃ NO ₃] ⁺)
APCI-HRMS (C ₄₄ H ₇₀ N ₂ O ₄):	gemessen: 691.5411 [M+H] ⁺ berechnet: 691.5408 [M+H] ⁺
IR (Film):	$\tilde{\nu}$ = 2119, 1650, 1603, 1503, 1424, 1111 cm ⁻¹ .
EA (C ₄₄ H ₇₀ N ₂ O ₄):	berechnet: C: 76.47 H: 10.21 N: 4.05 gefunden: C: 73.97 H: 10.41 N: 3.80
ORD (c = 10.2 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	$[\alpha]_{589}^{20} = -5.00$ $[\alpha]_{578}^{20} = -5.00$ $[\alpha]_{546}^{20} = -5.60$

6.3.2.1.1.9 Homopolymere der Citronellol-basierten Helix-induzierenden Comonomere

ExpNr.: MF-330



poly-241

Die Verbindung wird gemäß AAV-6 aus dem Isocyanid **241** erhalten. Das Produkt wird zur Reinigung in Methanol gefällt und aus Benzol lyophilisiert. Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute:

1.22 g (61%)

Annealing [d]/Lösungsmittel/T [°C]:

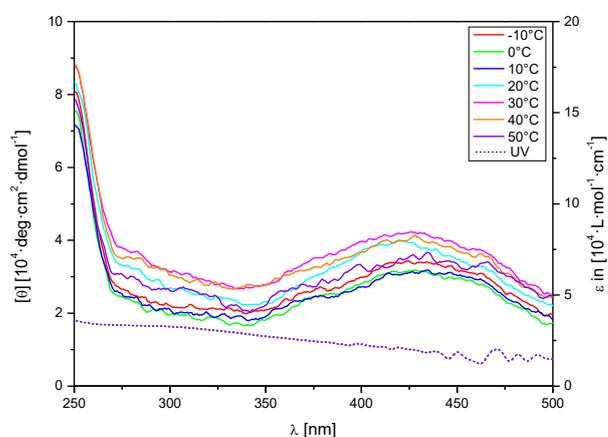
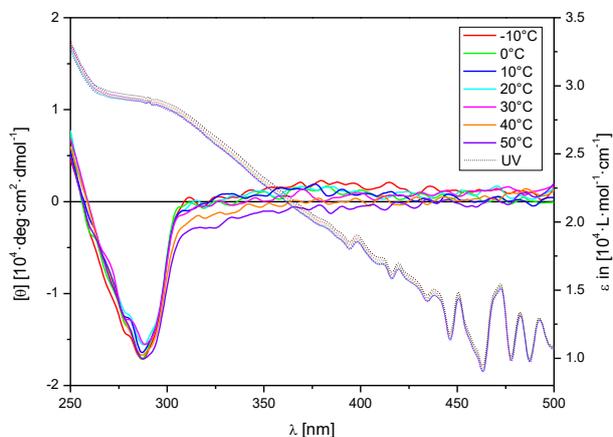
13/Chlorbenzol/100

ORD (c = 0.02 mg·mL⁻¹, CHCl₃, nach Annealing):

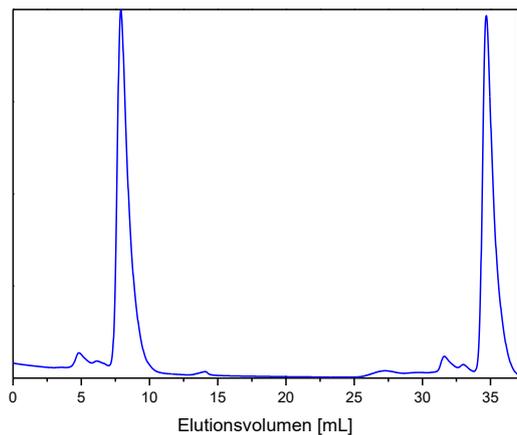
$[\alpha]_{589}^{20} = -1226.8$

CD- und UV-Spektrum (vor Annealing) in CHCl₃

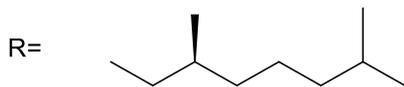
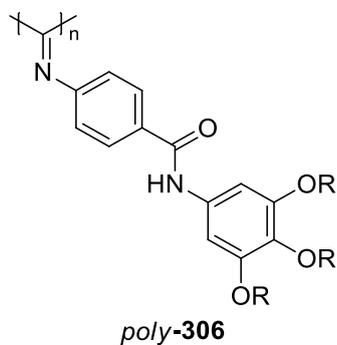
CD- und UV-Spektrum (nach Annealing) in CHCl₃



GPC-Chromatogramm in CHCl₃



ExpNr.: MF-595



Die Verbindung wird gemäß AAV-6 aus dem Isocyanid **306** erhalten. Das Produkt wird zur Reinigung in Methanol gefällt und aus 1,4-Dioxan lyophilisiert. Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute:

257 mg (64%)

Annealing [d]/Lösungsmittel/T [°C]:

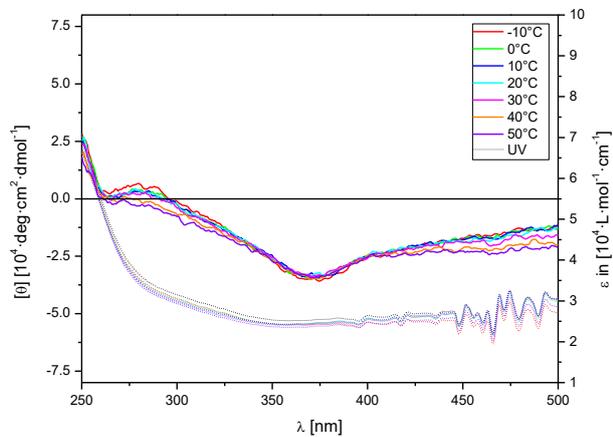
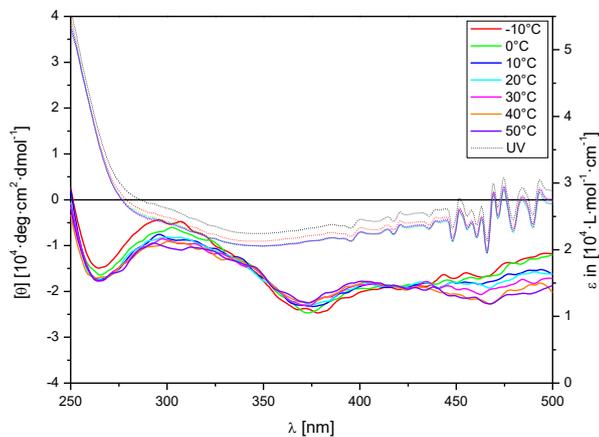
7/Chlorbenzol/100

ORD ($c = 0.01 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, CHCl₃, nach *Annealing*)

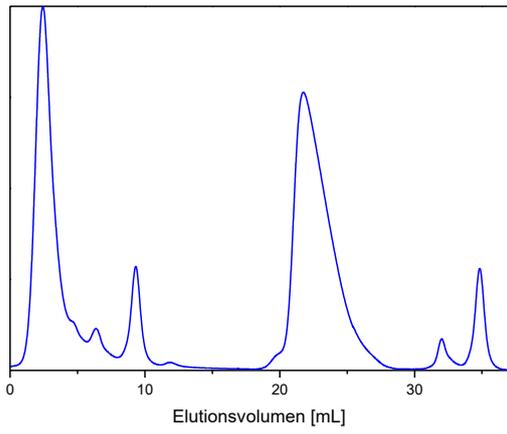
$[\alpha]_{589}^{20} = -354.59$

CD- und UV-Spektrum (vor *Annealing*) in CHCl₃

CD- und UV-Spektrum (nach *Annealing*) in CHCl₃



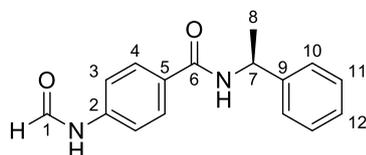
GPC-Chromatogramm in CHCl₃



6.3.2.1.2 Darstellung eines (*R*)-Phenylethylamin-basierten Poly(isocyanids)

6.3.2.1.2.1 Amidkupplung von 4-Formamidobenzoesäure und (*R*)-Phenylethylamin

ExpNr.: MF-396, 423



243

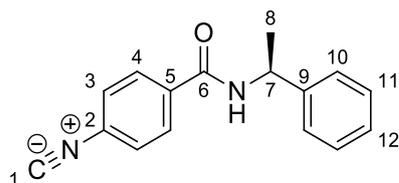
Es werden 2.72 g (16.50 mmol, 1.00 Äq.) Formamidobenzoesäure (**242**) und 2.45 g (18.15 mmol, 1.10 Äq.) HOBt in 3.62 mL (33.09 mmol, 2.00 Äq.) *N*-Methylmorpholin und 100 mL DCM suspendiert. Anschließend werden 3.79 g (19.81 mmol, 1.20 Äq.) EDC·HCl bei 0°C hinzugegeben und für 1 h gerührt. Folgend werden 2.00 g (16.50 mmol, 1.00 Äq.) (*R*)-Phenylethylamin (**272**) hinzugefügt und die Reaktionslösung über zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die farblose Suspension wird filtriert und der Rückstand mit H₂O und DCM gewaschen. Zuletzt wird der Feststoff im Vakuum getrocknet. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	4.23 g (96%)
R_f (EE:PE/1:1):	0.15
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 301.2 K):	δ = 10.40 (s, 1-NH), 10.33 (d, 1-NH), 8.92 (d, 1-H ₁), 8.71 (d, 1-NH), 8.32 (d, 1-H ₁), 7.88 (d, 2-H ₄ , ³ J = 8.67 Hz), 7.67 (d, 2-H ₃ , ³ J = 8.67 Hz), 7.42-7.35 (m, 2-H ₁₀), 7.35-7.28 (m, 2-H ₁₁), 7.24-7.18 (m, 1-H ₁₂), 5.17 (p, 1-H ₇), 1.47 (d, 3-H ₈) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 301.2 K):	δ = 165.1 (6-C), 162.7 (1-C), 160.0 (1-C), 145.0 (9-C), 141.1 (2-C), 140.7 (2-C), 129.5 (5-C), 128.9 (4-C), 128.4 (4-C), 128.3 (11-C), 126.6 (12-C), 126.1 (10-C), 118.5 (3-C), 116.5 (3-C), 48.5 (7-C), 22.3 (8-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C₁₆H₁₆N₂O₂):	268 (40, [M] ⁺), 148 (100, [M-C ₈ H ₁₀ N ₂] ⁺)
ESI-HRMS (C₁₆H₁₆N₂O₂):	gemessen: 269.1287 [M+H] ⁺ berechnet: 269.1285 [M+H] ⁺
EA (C₁₆H₁₆N₂O₂):	berechnet: C: 71.62 H: 6.01 N: 10.44 gefunden: C: 70.32 H: 5.94 N: 10.31
M_p:	216.0-217.5°C

ORD (c = 10.4 mg·mL ⁻¹ , DMSO):	$[\alpha]_{589}^{20} = -91.23$	$[\alpha]_{579}^{20} = -94.91$
	$[\alpha]_{546}^{20} = -110.35$	$[\alpha]_{436}^{20} = -233.87$
	$[\alpha]_{405}^{20} = -313.74$	

6.3.2.1.2.2 Dehydratisierung des N-arylierten (R)-Phenylethylamins (243)

ExpNr.: MF-400, 410



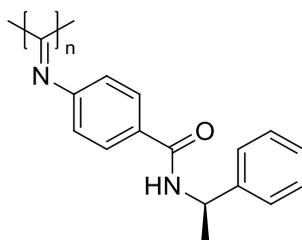
244

Die Verbindung wird gemäß AAV-4 aus dem Formamid **243** erhalten. Das Produkt wird zur Reinigung säulenchromatographisch (EE:PE/1:2) aufgearbeitet. Es wird ein farbloser, voluminöser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	950 mg (85%)
R_f (EE:PE/1:2):	0.3
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 7.79 (d, 2-H ₄), 7.40-7.26 (m, 7-H ₃ , 10-12), 6.80 (d, 1-NH), 5.28 (p, 1-H ₇), 1.58 (d, 3-H ₈) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 166.3 (6-C), 164.8 (1-C), 142.7 (9-C), 135.3 (5-C), 128.6 (4-C), 128.3 (11-C), 127.5 (12-C), 126.3 (3-C), 126.1 (10-C), 49.4 (7-C), 21.5 (8-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂):	250 (40, [M] ⁺), 130 (100, [M-C ₈ H ₁₁ N] ⁺), 102 (65, [M-C ₉ H ₁₀ NO] ⁺)
ESI-HRMS (C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂):	gemessen: 251.1180 [M+H] ⁺ berechnet: 251.1179 [M+H] ⁺
IR (Film):	ν̃ = 2126, 1634, 1536, 1492, 854, 697 cm ⁻¹ .
EA (C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂):	berechnet: C: 76.78 H: 5.64 N: 11.19 gefunden: C: 76.34 H: 5.73 N: 11.02
M_p :	166.0-169.0°C
ORD (c = 10.2 mg·mL ⁻¹ , CHCl ₃):	$[\alpha]_{589}^{20} = -16.98$ $[\alpha]_{579}^{20} = -17.57$ $[\alpha]_{546}^{20} = -20.08$

6.3.2.1.2.3 Homopolymer des (*R*)-Phenylethylamins-basierten Helix-Induktors

ExpNr.: MF-401



poly-244

Die Verbindung wird gemäß AAV-6 aus dem Isocyanid **244** erhalten. Das Produkt wird zur Reinigung in Methanol gefällt und aus 1,4-Dioxan lyophilisiert. Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute:

950 mg (quant.)

Annealing [d]/Lösungsmittel/T [°C]:

10/Chlorbenzol/100

ORD (c = 0.03 mg·mL⁻¹, CHCl₃, vor *Annealing*):

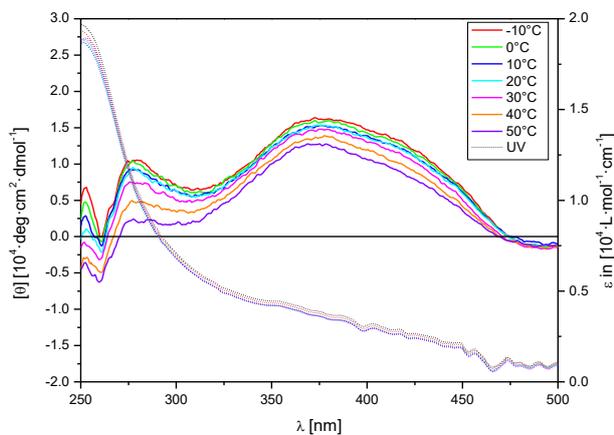
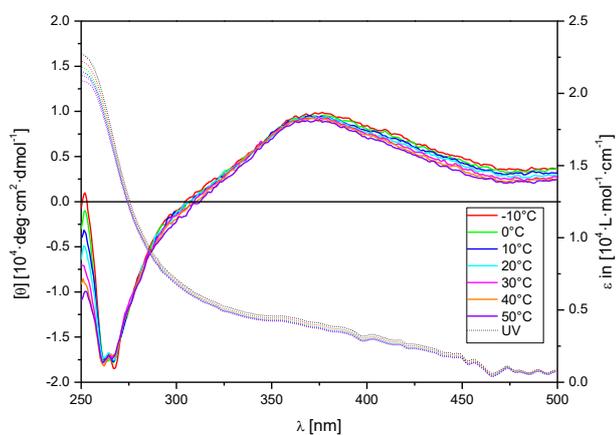
[α]₅₈₉²⁰ = +99.99

ORD (c = 0.03 mg·mL⁻¹, CHCl₃, nach *Annealing*):

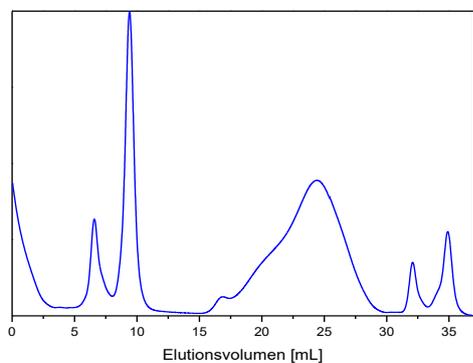
nicht messbar

CD- und UV-Spektrum (vor *Annealing*) in CHCl₃

CD- und UV-Spektrum (nach *Annealing*) in CHCl₃



GPC-Chromatogramm in CHCl₃

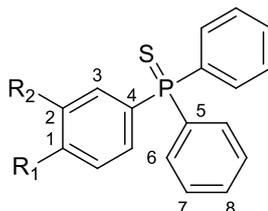


6.3.2.2 Phosphanylierte Comonomere

6.3.2.2.1 Darstellung von *para*- und *meta*-substituierten Triarylphosphanen

6.3.2.2.1.1 Synthese von formylierten Triarylphosphanen

ExpNr.: MF-290 [R₁ = -NHCHO, R₂ = -H]
MF-283 [R₁ = -H, R₂ = -NHCHO]



227 (R₁ = NHCHO, R₂ = H)
370 (R₁ = H, R₂ = NHCHO)

Die Verbindungen werden gemäß **AAV-5** aus dem *meta*- oder *para*-formylierten Iodaromaten dargestellt. Die Produkte werden zur Reinigung säulenchromatographisch (PE:EE/1:1) aufgearbeitet. Es werden farblose Schäume erhalten.

Ipsopara-Substitution:

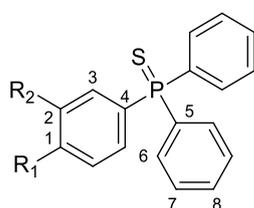
Ausbeute: 6.73 g (98%)
R_f (PE:EE/1:1): 0.4
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 301.2 K): δ = 8.37 (bs, 1-H_{R1}), 8.09 (bs, 1-NH), 7.73-7.68 (m, 5-H₃, 6), 7.67-7.58 (m, 3-H₂, 3), 7.54-7.48 (t, 2-H₈), 7.47-7.41 (m, 4-H₇), 7.13 (d, 1-NH) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 301.2 K): δ = 161.7 (R₁-C), 159.0 (R₁-C), 139.9 (2-C), 139.5 (2-C), 134.1 (d, ²J(¹³C-³¹P) = 11.7 Hz, 3-C), 133.2 (d, ²J(¹³C-³¹P) = 11.7 Hz, 3-C), 132.1 (d, ³J(¹³C-³¹P) = 10.7 Hz, 6-C), 131.8-131.5 (Σ 5-C, 8-C), 128.7-128.5 (Σ 4-C, 7-C), 119.4 (d, ³J(¹³C-³¹P) = 13.4 Hz, 2-C), 117.6 (d, ³J(¹³C-³¹P) = 13.4 Hz, 2-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 301 K): δ=42.6 ppm.
EI-MS (m/z (%), C₁₉H₁₆NOPS): 337 (100, [M]⁺), 305 [35, M-S]⁺, 183 (55, [M-C₇H₇NOS]⁺)
EI-HRMS (C₁₉H₁₆NOPS):
gemessen: 337.0679 [M]⁺
berechnet: 337.0685 [M]⁺
EA (C₁₉H₁₆NOPS):
berechnet: C: 67.64 H: 4.78 N: 4.15
gefunden: C: 65.75 H: 5.69 N: 3.90

Ipsa-meta-Substitution:

Ausbeute:	6.82 g (quant.)
R _f (PE:EE/1:1):	0.3
¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.1 K):	δ = 8.63 (d, 1-H _{R2}), 8.37 (d, 1-NH), 8.23 (s, 1-H _{R2}), 8.04 (d, 1-NH), 7.95 (m, 1-H ₃), 7.80 (m, 1-H ₁), 7.76-7.64 (m, 4-H ₆), 7.60-7.28 (m, 8-H _{meta-H, para-H, 7, 8}) ppm.
¹³ C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.1 K):	δ = 162.9 (R ₂ -C), 159.5 (R ₂ -C), 137.4 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 15.4 Hz, 2-C), 137.1 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 15.2 Hz, 2-C), 134.8 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 83.6 Hz, 4-C), 133.6 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 85 Hz, 5-C), 132.8 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 9.8 Hz, para-C), 132.1 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 10.7 Hz, 6-C) 131.8-131.5 (8-C), 129.7 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 13.6 Hz, meta-C), 129.3, 128.8-128.3 (7-C), 127.9 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 11.6 Hz, para-C), 123.4-123.1 (Σ 1-C, 3-C), 121.9 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 12 Hz, meta-C), 121.7 ppm.
³¹ P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 301.1 K):	δ = 43.1 ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₁₉ H ₁₆ NOPS):	337 (100, [M] ⁺), 305 (20, [M-S] ⁺), 228 (95, [M-C ₆ H ₅ S] ⁺), 183 (60, [M-C ₇ H ₇ NOS] ⁺)
EI-HRMS (C ₁₉ H ₁₆ NOPS):	gemessen: 337.0675 [M] ⁺ berechnet: 337.0685 [M] ⁺
EA (C ₁₉ H ₁₆ NOPS):	berechnet: C: 67.64 H: 4.78 N: 4.15 gefunden: C: 63.88 H: 4.53 N: 3.87

6.3.2.2.1.2 Synthese von (Diphenylphosphinothioyl)isocyanobenzolen

ExpNr.: MF-394	[R ₁ = -CN, R ₂ = -H]
MF-286, 291	[R ₁ = -H, R ₂ = -CN]



228 (R₁ = CN, R₂ = H)
245 (R₁ = H, R₂ = CN)

Die Verbindungen werden gemäß AAV-4 aus den Formamiden **227/370** erhalten. Die Rohprodukte werden zur Reinigung säulenchromatographisch (EE:PE/1:2 (**228**) | EE:PE/1:3 (**245**)) aufgearbeitet. Es werden gelbliche Öle erhalten.

Ipsopara-Substitution:

Ausbeute:	1.1 g (87%)
R_f (EE:PE/1:1):	0.7
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 7.81-7.65 (m, 6-H _{3, 6}), 7.55-7.50 (m, 2-H ₂), 7.49-7.40 (m, 6-H _{7, 8}) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 166.9 (R ₁ -CN), 135.2 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 83.8 Hz, 4-C), 133.4 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 11.5 Hz, 3-C), 132.2-131.8 (Σ d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 86.13 Hz, 5-C; d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 10.8 Hz, 6-C; d, ⁴ J(¹³ C- ³¹ P) = 3.1 Hz, 8-C), 128.7 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 13.1 Hz, 7-C), 126.3 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 13.5 Hz, 2-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 301 K):	δ = 42.6 ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₁₉ H ₁₅ NPS):	319 (100, [M] ⁺), 208 (40, [M-C ₆ H ₅] ⁺), 185 (65, [M-C ₇ H ₄ N] ⁺)
APCI-HRMS (C ₁₉ H ₁₅ NPS):	gemessen: 320.0659 [M+H] ⁺ berechnet: 320.0657 [M+H] ⁺
IR (Film):	ν̃ = 2121, 1733, 1435, 1240, 1097, 714 cm ⁻¹ .

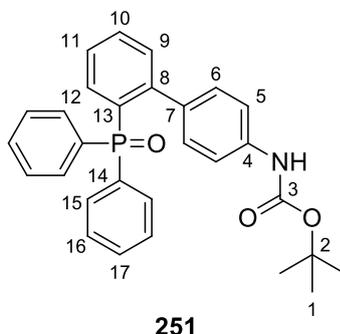
Ipsomet-Substitution:

Ausbeute:	697 mg (61%)
R_f (EE:PE/1:3):	0.5
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 7.81-7.66 (m, 6-H _{6, meta/para-H}), 7.61-7.55 (m, 2-H _{1, 3}), 7.53-7.44 (m, 6-H _{7, 8}) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 166.0 (R ₂ -C), 136.1 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 82.5 Hz, 4-C), 132.7 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 10.1 Hz, para-C), 132.2-131.8 (Σ 5-C, 6-C, 8-C), 129.9-129.7 (Σ 3-C, meta-C), 129.1 (d, ⁴ J(¹³ C- ³¹ P) = 2.7 Hz, 1-C), 128.7 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 12.6 Hz, 7-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 301 K):	δ = 42.6 ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₁₉ H ₁₅ NPS):	319 (100, [M] ⁺), 208 (40, [M-C ₆ H ₅] ⁺), 185 (65, [M-C ₇ H ₄ N] ⁺)
ESI-HRMS (C ₁₉ H ₁₅ NPS):	gemessen: 320.0658 [M+H] ⁺ berechnet: 320.0673 [M+H] ⁺
IR (Film):	ν̃ = 2123, 1733, 1435, 1240, 1098, 713 cm ⁻¹ .
EA (C ₁₉ H ₁₅ NPS):	berechnet: C: 71.23 H: 4.72 N: 4.37 gefunden: C: 71.09 H: 5.06 N: 4.35

6.3.2.2.2 Darstellung des phosphanylierten Biphenyls 255

6.3.2.2.2.1 Synthese von *tert*-Butyl (2'-(diphenylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamat

ExpNr.: MF-309, 318, 338



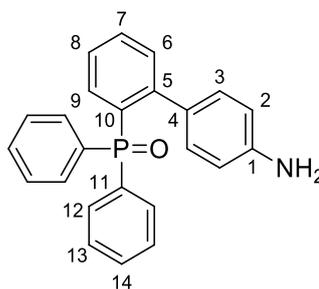
In Anlehnung an die Literatur^[289] werden 500 mg (1.40 mmol, 1.00 Äq.) (2-Bromophenyl)-diphenylphosphanoxid **250** und 513 mg (1.61 mmol, 1.00 Äq.) 4-(*N*-Boc-amino)phenylboronsäure **249** in trockenem und entgastem Dioxan unter Ar-Atmosphäre vorgelegt. Folgend werden 18.5 mg (0.07 mmol, 0.05 Äq.) PPh₃, 594 mg (2.80 mmol, 2.00 Äq.) K₃PO₄ und 8.72 mg (0.01 mmol, 0.01 Äq.) Pd₂(dba)₃·CHCl₃ zugegeben und die gelbe Suspension auf 90°C für 24 h erhitzt. Die graue Suspension wird mit H₂O und Essigester versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaCl_{ges}-Lösung gewaschen. Die Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bis auf wenige Milliliter entfernt. Zuletzt wird zur Isolierung des Produkts in Petrolether gefällt. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	370 mg (56%)
R_f (EE:PE/1:1):	0.0
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , 301.2 K):	δ = 9.21 (s, 1-NH), 7.75-6.99 (m, 18-H _{5,6,9-12,15-17}), 1.46 (s, 9-H ₁) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d ₆ , 301.2 K):	δ = 152.6 (3-C), 146.8 (Σ 4-C, 8-C), 138.6 (10-C), 134.0-133.8 (Σ 14-C, 17-C), 133.6-133.3 (7-C), 132.3-131.8 (Σ 11-C, 13-C), 131.3-130.9 (Σ 12 C, 15-C), 130.6, 130.1 (6-C), 128.2 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 11.8 Hz, 16-C), 126.7-126.4 (9-C), 116.5 (5-C), 78.9 (2-C), 28.1 (1-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, DMSO-d ₆ , 301.2 K):	δ = 26.3 ppm.
EI-MS (m/z (%), (C ₂₉ H ₂₈ NO ₃ P):	469 (5, [M] ⁺), 394 (45, [M-C ₈ H ₇ NO ₂] ⁺), 369 (75, [M-C ₅ H ₉ O ₂] ⁺), 318 (100, [M-C ₁₂ H ₁₀] ⁺), 292 (85, [M-

	$C_{12}H_{10}O]^+$)
APCI-HRMS ($C_{29}H_{28}NO_3P$):	gemessen: 470.1878 [M+H] ⁺ berechnet: 470.1880 [M+H] ⁺
EA ($C_{29}H_{28}NO_3P$):	berechnet: C: 74.19 H: 6.01 N: 2.98 gefunden: C: 65.61 H: 5.56 N: 2.99
Mp.:	233.0-234.5°C

6.3.2.2.2 Synthese von (4'-Amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)diphenylphosphansulfid

ExpNr.: MF-312, 332, 339



252

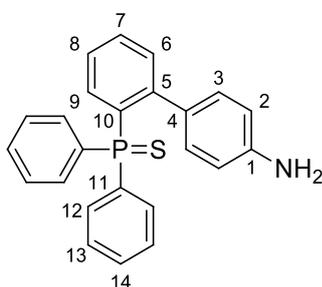
In Anlehnung an die Literatur^[289] werden 3.40 g (7.24 mmol, 1.00 Äq.) des Boc-geschützten Biphenyls **251** in 21 mL konz. HCl und 30 ml MeOH gelöst und für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Folgend wird mit Na_2CO_3 -Lösung die Reaktionsmischung basisch gestellt und DCM zugesetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die Wässrige noch dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel bis auf wenige Milliliter entfernt. Der Rückstand wird in einen Überschuss an PE gegeben. Es fällt ein brauner Feststoff aus. Dieser wird ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Ausbeute:	2.30 g (86%)
R_f (EE:PE/1:1):	0.0
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 301.2 K):	δ = 7.67-7.55 (m, 4-H ₁₂), 7.54-7.49 (d, 1-H ₆), 7.45-7.23 (m, 9-H _{7-9, 13-14}), 7.04 (d, 2-H ₃ , ³ J = 8.37 Hz), 6.36 (d, 2-H ₄ , ³ J = 8.37 Hz), 3.78-3.28 (bs, 2-NH) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 301.2 K):	δ = 147.9 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 8.9 Hz, 5-C), 145.5 (1-C), 134.2 (6-C), 134.0 (d, ⁴ J(¹³ C- ³¹ P) = 1.6 Hz, 4-C), 132.6, 132.2 (11-C), 131.9 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 9.9 Hz, 9-C), 131.6-131.4 (Σ 10-C, 12-C), 131.1 (3-C), 130.9 (d, ⁴ J(¹³ C- ³¹ P) = 2.5 Hz, 14-C), 130.7 (d, ⁴ J(¹³ C- ³¹ P) = 3.5 Hz, 7-C), 127.9 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 12.6 Hz,

	13-C), 125.6 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 12.6$ Hz, 8-C), 113.8 (2-C) ppm.
^{31}P -NMR (121 MHz, CDCl_3 , 301.2 K):	$\delta = 28.2$ ppm.
EI-MS (m/z (%), $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NOP}$):	369 (80, $[\text{M}]^+$), 292 (100, $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$)
EA ($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NOP}$):	berechnet: C: 78.03 H: 5.46 N: 3.79 gefunden: C: 77.48 H: 5.43 N: 4.09
M_p :	190.0-192.5°C

6.3.2.2.3 Synthese von (4'-Amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)diphenylphosphansulfid

ExpNr.: MF-315, 331, 342



253

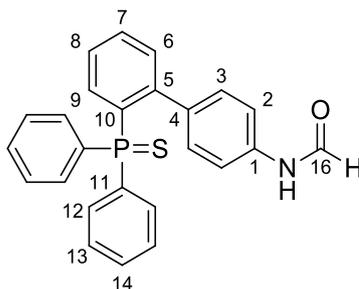
Es werden 1.50 g (4.06 mmol, 1.00 Äq.) des oxidierten Biphenyls **252** in 30 mL entgastem Toluol_{abs} und 26 mL (186.7 mmol, 46.0 Äq.) entgastem NEt_3 vorgelegt. Zu der Lösung werden vorsichtig 3.7 mL (36.55 mmol, 9.00 Äq.) Trichlorsilan zugegeben und auf 100°C für 48 h erhitzt. Anschließend werden 60 mL einer entgasteten 6N NaOH-Lösung im Eisbad so zugegeben, dass die Temperatur nur gelinde steigt (Reaktion äußerst exotherm). Danach wird entgasteter Et_2O zugegeben und die Phasen unter Schutzgas getrennt. Die organische Phase wird mittels Spritze in einen ausgeheizten SCHLENK-kolben überführt. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit entgastem Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 145 mg (0.57 mmol, 0.14 Äq.) S_8 versetzt. Nach 24 h wird die organische Phase mit H_2O versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit DE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaCl_{ges} -Lösung gewaschen. Es wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bis auf wenige Milliliter im Vakuum entfernt. Es wird nach Fällung in Petrolether ein farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute:	1.56 g (quant., enthält 36 w% des Oxids 252)
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , 301.2 K):	$\delta = 7.86$ -7.75 (m, 4- H_{12}), 7.40-7.36 (d, 1- H_6), 7.26-7.16 (m, 9- $\text{H}_{7-9, 13-14}$), 6.90 (d, 2- H_3 , $^3J = 8.40$ Hz), 6.19 (d, 2- H_2 , $^3J = 8.37$ Hz), 3.37-3.07 (bs, 2-NH) ppm.
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , 301.2 K):	$\delta = 146.9$ (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 8.6$ Hz, 5-C), 145.4 (1-C), 133.9 (6-

	C), 133.7 (4-C), 132.9-132.5 (Σ 11-C, 14-C), 132.1 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 10.3$ Hz, 12-C), 131.9 (10-C), 131.7-131.4 (9-C), 131.1-130.6 (Σ 3-C, 7-C), 127.9 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 12.2$ Hz, 13-C), 126.4 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 12.5$ Hz, 8-C), 113.7 (2-C) ppm.
^{31}P -NMR (121 MHz, CDCl_3 , 301.2 K):	$\delta = 42.5$ ppm.
EI-MS (m/z (%), $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NPS}$):	385 (100, $[\text{M}]^+$), 292 (55, $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{N}]^+$), 198 (95, $[\text{M}-\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{S}]^+$)
ESI-HRMS ($\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NPS}$):	gemessen: 386.1125 $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 386.1127 $[\text{M}+\text{H}]^+$
EA ($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NPS}$):	berechnet: C: 74.78 H: 5.23 N: 3.63 gefunden: C: 72.24 H: 4.91 N: 3.39
M_p :	79.5-82.5°C

6.3.2.2.4 Formylierung von (4'-Amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)diphenylphosphansulfid (253)

ExpNr.: MF-345



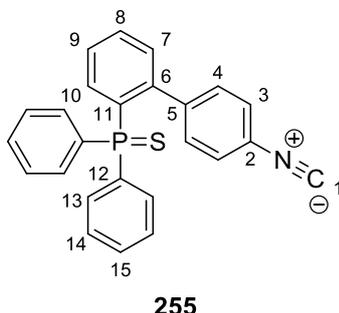
254

Die Formylierung erfolgt gemäß AAV-3. Es wird ein farbloser Schaum erhalten, der ohne weitere Reinigung in der folgenden Dehydratisierung eingesetzt wird.

Ausbeute:	1.61 g (quant., enthält 36w% des formylierten Oxids 252)
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , 295.7 K):	$\delta = 8.62$ -8.51 (m, 1-NH), 8.39-8.29 (m, 1-NH), 8.27-8.22 (m, 1- H_1), 8.17-8.07 (m, 1- H_1), 7.85-7.69 (m, 4- H_{12}), 7.62-7.22 (m, 10- H_2 , 3, 6-7, 13, 14), 7.21-7.16 (m, 2- H_2 , 3) 7.14-7.07 (m, 1- H_8), 6.75-6.68 (m 1- H_9) ppm.
^{31}P -NMR (121 MHz, CDCl_3 , 295.7 K):	$\delta = 42.4, 42.1$ ppm.
EI-MS (m/z (%), $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{NOPS}$)	413 (35, $[\text{M}]^+$), 320 (50, $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{O}]^+$), 226 (30, $[\text{M}-\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{S}]^+$), 91 (100, $[\text{M}-\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{OPS}]^+$)
EI-HRMS ($\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{NOPS}$):	gemessen: 412.0924 $[\text{M}-\text{H}]^+$ berechnet: 412.0919 $[\text{M}-\text{H}]^+$

6.3.2.2.5 Darstellung von (4'-Isocyano-[1,1'-biphenyl]-2-yl)diphenylphosphansulfid **255**

ExpNr.: MF-354



Die Verbindung wird gemäß **AAV-4** aus dem Formamid **254** erhalten. Das Produkt wird zur Reinigung säulenchromatographisch (EE:PE/1:3) aufgearbeitet. Es wird ein farbloser, voluminöser Feststoff erhalten.

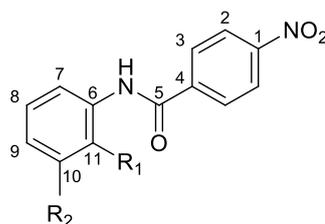
Ausbeute:	300 mg (60%)
R_f (EE:PE/1:3):	0.6
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 7.77-7.61 (m, 4-H ₁₂), 7.45 (m, 1-H ₇), 7.36-7.21 (m, 9-H ₈₋₁₀ , 13-14), 7.12 (d, 2-H ₄ , ³ J = 7.51 Hz), 6.91 (d, 2-H ₃ , ³ J = 7.51 Hz) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 163.8 (1-C), 144.7 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 8.7 Hz, 5-C), 141.4 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 4.1 Hz, 7-C), 133.6 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 11.6 Hz, 6-C) 133.4 (11-C), 132.9 (12-C), 132.4-132.1 (Σ 8-C, 10-C, 13-C, 15-C), 131.3 (4-C), 128.2 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 12.5 Hz, 14-C), 127.6 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 12.5 Hz, 9-C), 124.8 (3-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 41.6 ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₂₅ H ₁₈ NPS):	395 (90, [M] ⁺), 362 (45, [M-S] ⁺), 208 (100, [M-C ₁₂ H ₁₀] ⁺)
ESI-HRMS (C ₂₅ H ₁₈ NPS):	gemessen: 395.0876 [M] ⁺ berechnet: 395.0900 [M] ⁺
IR (Film):	ν̃ = 2121, 1465, 1436, 1097, 840, 747 cm ⁻¹ .
EA (C ₂₅ H ₁₈ NPS):	berechnet: C: 75.93 H: 4.59 N: 3.54 gefunden: C: 69.74 H: 4.23 N: 3.03
M_p :	111.0-118.0°C

6.3.2.2.3 Darstellung eines *ortho*-phosphanylierten Isocyanids

6.3.2.2.3.1 Synthese von 4-Nitrobenzamidinen (260/261)

ExpNr.: MF-307 [R₁ = -I, R₂ = -H]

MF-439 [R₁ = -H, R₂ = -I]



260 (R₁ = I, R₂ = H)

261 (R₁ = H, R₂ = I)

Die Verbindungen werden gemäß AAV-1 dargestellt. Es werden 2-Iodanilin (**258**) oder 3-Iodanilin (**259**) als Kupplungskomponente verwendet.

Ips-*ortho*-Substitution:

Nach extraktiver Aufarbeitung wird das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Es wird ein kristalliner, farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 7 g (83%)

R_f (EE:PE/1:1): 0.7

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 303 K): δ = 8.41 (d, 1-H₇, ³J = 8.80 Hz), 8.38 (d, 2-H₂, ³J = 9.1 Hz), 8.28 (bs, 1-NH), 8.13 (d, 2-H₃, ³J = 9.1 Hz), 7.85 (d, 1-H₁₀, ³J = 7.80 Hz), 7.43 (t, 1-H₈), 6.93 (t, 1-H₉) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 303 K): δ = 163.2 (5-C), 149.9 (1-C), 140.0 (6-C), 138.9 (10-C), 137.6 (4-C), 129.6 (8-C), 128.4 (3-C), 126.8 (9-C), 124.2 (2-C), 121.9 (7-C), 90.5 (11-C) ppm.

EI-MS (m/z (%), C₁₃H₉IN₂O₃): 368 (10, [M]⁺), 241 (100, [M-I]⁺), 150 (50, [M-C₆H₆IN]⁺)

EA (C₂₅H₁₈NPS):
berechnet: C: 42.41 H: 2.46 N: 7.61
gefunden: C: 42.17 H: 2.36 N: 7.49

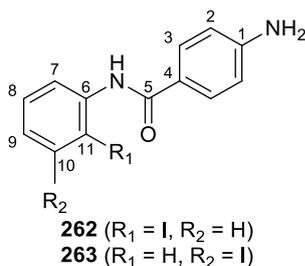
Ipso-meta-Substitution:

Während der Reaktion fällt ein gelber Feststoff aus, der nach 24 h abfiltriert wird und mit DCM und Wasser gewaschen wird. Nach Trocknung wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute:	1.3 g (30%)
R_f (EE:PE/1:1):	0.9
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , 300 K):	δ = 10.6 (s, 1-NH), 8.35 (d, 2-H ₂ , ³ J = 8.70 Hz), 8.21 (m, 1-H ₁₁), 8.14 (d, 2-H ₃ , ³ J = 8.40 Hz), 7.75 (d, 1-H ₇ , ³ J = 7.81 Hz), 7.49 (d, 1-H ₉ , ³ J = 8.18 Hz), 7.17 (t, 1-H ₈) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d ₆ , 300 K):	δ = 164.0 (5-C), 149.2 (1-C), 140.0 (Σ 4-C, 6-C), 132.7 (9-C), 130.7 (8-C), 129.2 (3-C), 128.6 (11-C), 123.6 (2-C), 119.6 (7-C), 94.3 (10-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₁₃ H ₉ IN ₂ O ₃):	368 (55, [M] ⁺), 150 (100, [M-C ₆ H ₆ IN] ⁺)
EA (C ₂₅ H ₁₈ NPS):	berechnet: C: 42.41 H: 2.46 N: 7.61 gefunden: C: 42.38 H: 2.45 N: 7.63
M_p. :	200.0-202.0°C

6.3.2.2.3.2 Synthese von 4-Aminobenzamiden (262/263)

ExpNr.: MF-311	[R ₁ = -I, R ₂ = -H]
MF-441	[R ₁ = -H, R ₂ = -I]



Die Verbindungen werden gemäß **AAV-2** dargestellt. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten. Die Feststoffe werden nach extraktiver Aufarbeitung ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Ipso-ortho-Substitution:

Ausbeute:	5.40 g (98%)
R_f (EE:PE/1:1):	0.5
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , 301.2 K):	δ = 9.38 (s, 1-NH), 7.90 (d, 1-H ₇ , ³ J = 7.80 Hz), 7.74 (d, 2-

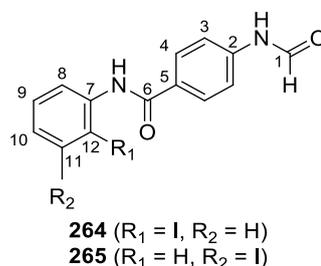
	H ₃ , ³ J = 8.47 Hz), 7.53 (d, 1-H ₁₀ , ³ J = 7.72 Hz), 7.40 (t, 1-H ₈), 7.00 (t, 1-H ₉), 6.62 (d, 2-H ₂ , ³ J = 8.47 Hz), 5.76 (s, 2-NH ₂) ppm.
¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO-d ₆ , 301.2 K):	δ = 165.1 (5-C), 152.2 (1-C), 140.2 (6-C), 138.7 (10-C), 129.3 (3-C), 128.7 (8-C), 127.7 (9-C), 127.5 (4-C), 120.6 (7-C), 112.8 (2-C), 97.9 (11-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₁₃ H ₁₁ IN ₂ O):	338 (15, [M] ⁺), 211 (25, [M-I] ⁺), 120 (100, [M-C ₆ H ₅ IN] ⁺)
EA (C ₁₃ H ₁₁ IN ₂ O):	berechnet: C: 46.18 H: 3.28 N: 8.28 gefunden: C: 46.01 H: 3.09 N: 8.16
M _p .:	144.0-146.0°C

Ipsomet-Substitution:

Ausbeute:	1.1 g (quant.)
R _f (EE:PE/1:1):	0.5
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , 303 K):	δ = 9.80 (s, 1-NH), 8.23 (t, 1-H ₁₁), 7.75 (d, 1-H ₇), 7.70 (d, 2-H ₃ , ³ J = 8.70 Hz), 7.38 (d, 1-H ₉), 7.10 (t, 1-H ₈), 6.60 (d, 2-H ₂ , ³ J = 8.70 Hz), 5.76 (s, 2-NH) ppm.
¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO-d ₆ , 303K):	δ = 165.4 (5-C), 152.3 (1-C), 141.3 (6-C), 131.2 (9-C), 130.4 (8-C), 129.3 (3-C), 127.9 (11-C), 120.5 (7-C), 119.0 (4-C), 112.5 (2-C), 94.1 (10-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₁₃ H ₁₁ IN ₂ O):	338 (35, [M] ⁺), 120 (100, [M-C ₆ H ₅ IN] ⁺)
M _p .:	147.5-149.0°C

6.3.2.2.3.3 Synthese von 4-Formamidobenzamiden (264/265)

ExpNr.:	MF-313	[R ₁ = -I, R ₂ = -H]
	MF-444	[R ₁ = -H, R ₂ = -I]



Die Verbindungen werden gemäß AAV-3 dargestellt.

***Ipso-ortho*-Substitution:**

Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	5.60 g (quant.)
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , 301.2 K):	δ = 10.5 (s, 1-NH), 10.40 (d, 1-NH, ³ J = 10.8 Hz), 9.91 (s, 1-NH), 8.97 (d, 1-H ₁ , ³ J = 10.8 Hz), 8.36 (d, 1-H ₁), 8.04-7.96 (m, 2-H ₄ , ³ J = 8.20 Hz), 7.93 (d, 1-H ₈ , ³ J = 7.60 Hz), 7.74 (d, 2-H ₃ , ³ J = 8.20 Hz), 7.53-7.39 (m, 2-H _{10,11}), 7.35 (d, 2-H ₃), 7.05 (t, 1-H ₉) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d ₆ , 301.2 K):	δ = 164.6 (6-C), 162.6 (1-C), 160.0 (1-C), 141.6 (2-C), 141.2 (2-C), 139.8 (7-C), 138.9 (11-C), 129.2 (5-C), 129.0 (5-C), 128.7 (Σ 4-C, 9-C), 128.4 (10-C), 128.2 (8-C), 118.6 (3-C), 116.5 (3-C), 98.4 (12-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₁₃ H ₁₁ IN ₂ O ₂):	366 (10, [M] ⁺), 239 (60, [M-I] ⁺), 148 (100, [M-C ₆ H ₅ IN] ⁺)
EI-HRMS (C ₁₃ H ₁₁ IN ₂ O ₂):	gemessen: 365.9841 [M] ⁺ berechnet: 365.9860 [M] ⁺
EA (C ₁₃ H ₁₁ IN ₂ O ₂):	berechnet: C: 45.92 H: 3.03 N: 7.65 gefunden: C: 46.85 H: 3.35 N: 7.42
M_p:	175.5-178.5°C

***Ipso-meta*-Substitution:**

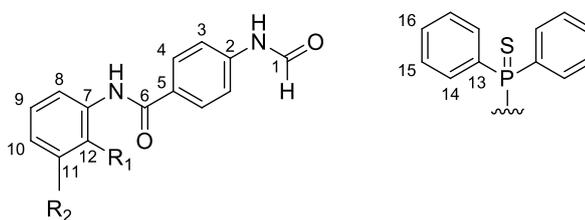
Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	1.24 g (89%)
R_f (EE:PE/1:1):	0.1
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , 303 K):	δ = 10.45 (s, 1-NH), 10.37 (d, 1-NH, ³ J = 10.87 Hz), 10.18 (s, 1-NH), 8.96 (d, 2-H ₁ , ³ J = 10.87 Hz), 8.35 (d, 1-H ₁), 8.25 (m, 1-H ₁₂), 7.95 (d, 2-H ₄ , ³ J = 8.79 Hz), 7.78 (d, 1-H ₈), 7.72 (d, 2-H ₃ , ³ J = 8.79 Hz), 7.44 (d, 1-H ₁₀), 7.34 (d, 2-H ₃), 7.14 (t, 1-H ₉) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d ₆ , 303 K):	δ = 164.9 (6-C), 162.6 (1-C), 159.9 (1-C), 141.6 (2-C), 141.2 (2-C), 140.6 (7-C), 131.9 (10-C), 130.6 (9-C), 129.2 (5-C), 128.8 (4-C), 128.4 (12-C), 119.4 (8-C), 118.5 (3-C), 116.4 (3-C), 94.3 (11-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₁₃ H ₁₁ IN ₂ O ₂):	366 (30, [M] ⁺), 148 (100, [M-C ₆ H ₅ IN] ⁺)

EI-HRMS (C ₁₃ H ₁₁ IN ₂ O ₂):	gemessen:	365.9841 [M] ⁺					
	berechnet:	365.9860 [M] ⁺					
EA (C ₁₃ H ₁₁ IN ₂ O ₂):	berechnet:	C:	45.92	H:	3.03	N:	7.65
	gefunden:	C:	46.36	H:	3.61	N:	7.19
M_p. :	190.0-193.3°C						

6.3.2.2.3.4 Synthese phosphanylierten-4-Formamidobenzamiden (266/267)

ExpNr.: MF-317	[R ₁ = -P(S)Ph ₂ , R ₂ = -H]
MF-448	[R ₁ = -H, R ₂ = -P(S)Ph ₂]



266 (R₁ = P(S)Ph₂, R₂ = H)
267 (R₁ = H, R₂ = P(S)Ph₂)

Die Verbindungen werden gemäß **AAV-5** aus den Iodaromaten **264/265** erhalten. Die Produkte werden zur Reinigung säulenchromatographisch (EE:PE/2:1) aufgearbeitet. Es werden farblose Feststoffe erhalten.

*lps*o-*ortho*-Substitution:

Ausbeute:	4.69 g (73%)
R_f (EE:PE/2:1):	0.3
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 10.59-10.45 (m, 1-H ₁), 8.79 (s, 1-NH), 8.59 (m, 1-NH), 8.30-8.21 (m, 1-H ₈ und 1-NH), 7.84-7.64 (m, 6-H _{4, 14}), 7.62-7.32 (m, 8-H _{3, 9, 15, 16}), 7.15-7.02 (m, 2-H _{3, 11}), 6.89-6.76 (m, 1-H ₁₀) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 164.7 (6-C), 164.3 (6-C), 162.0 (1-C), 159.3 (1-C), 141.2 (7-C), 140.5 (2-C), 140.1 (2-C), 132.8 (9-C), 132.4-132.0 (Σ 10-C, 14-C, 16-C), 130.8 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 86.7 Hz, 13-C), 129.8 (4-C), 129.2 (4-C), 129.1, 128.7 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 13.4 Hz, 15-C), 128.5 (5-C), 125.4 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 7.3 Hz, 8-C), 124.4-124.0 (11-C), 122.1 (d, ¹ J(¹³ C- ³¹ P) = 85.1 Hz, 12-C), 119.1 (3-C), 117.3 (3-C) ppm.

³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 301 K): δ = 40.1, 40.0 ppm.

EI-MS (m/z (%), C₂₆H₂₁N₂O₂PS): 456 (5, [M]⁺), 347 (100, [M-C₆H₅S]⁺), 277 (20, [M-C₈H₆NO₂S]⁺), 148 (20, [M-C₁₈H₁₅NPS]⁺)

ESI-HRMS (C₂₆H₂₁N₂O₂PS):
 gemessen: 457.1132 [M+H]⁺
 berechnet: 457.1134 [M+H]⁺

EA (C₂₆H₂₁N₂O₂PS):
 berechnet: C: 68.41 H: 4.64 N: 6.14
 gefunden: C: 68.41 H: 4.71 N: 5.84

M_p: 172.0-177.0°C

***Ipso-meta*-Substitution:**

Ausbeute: 600 mg (48%)

R_f (EE:PE/2:1): 0.3

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 303 K): δ = 10.44-10.37 (m, 2-NH), 8.97 (d, 1-H₁, ³J = 10.67 Hz), 8.34 (s, 1-H₁), 8.22 (d, 1-H₈, ³J = 14.7 Hz), 8.08 (d, 1-H₁₂), ³J = 8.02 Hz), 7.94 (d, 2-H₄), 7.78-7.64 (m, 14-H_{3, 10, 14-16}) 7.38-7.21 (m, 1-H₉ und 1-NH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 303 K): δ = 164.9 (6-C), 162.5 (1-C), 160.0 (1-C), 141.6 (2-C), 141.2 (2-C), 139.6 (d, 7-C, ³J(¹³C-³¹P) = 15.2 Hz), 133.5 (d, 11-C, ¹J(¹³C-³¹P) = 84.9 Hz), 132.9 (13-C), 131.9-131.5 (Σ 14-C, 16-C), 129.4-128.6 (Σ 4-C, 5-C, 10-C, 15-C), 126.5 (d, 9-C, ²J(¹³C-³¹P) = 10.1 Hz), 123.5-123.1 (Σ 8-C, 12-C), 118.4 (3-C), 116.3 (3-C) ppm.

³¹P-NMR (121 MHz, DMSO-d₆, 303 K): δ = 42.8 ppm.

EI-MS (m/z (%), C₂₆H₂₁N₂O₂PS): 456 (20, [M]⁺), 424 (55, [M-S]⁺), 277 (30, [M-C₈H₆NO₂S]⁺), 148 (80, [M-C₁₈H₁₅NPS]⁺), 120 (100, [M-C₁₉H₁₅NO₂PS]⁺)

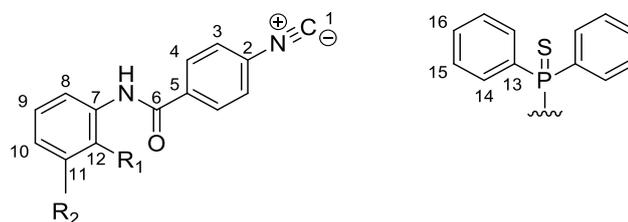
EI-HRMS (C₂₆H₂₁N₂O₂PS):
 gemessen: 456.1053 [M]⁺
 berechnet: 456.1056 [M]⁺

EA (C₂₆H₂₁N₂O₂PS):
 berechnet: C: 68.41 H: 4.64 N: 6.14
 gefunden: C: 68.15 H: 5.07 N: 6.15

M_p: 246.0-249.0°C

6.3.2.2.3.5 Synthese von phosphanylierten 4-Isocyanobenzamid (268/269)

ExpNr.: MF-393 [R₁ = -P(S)Ph₂, R₂ = -H]
 MF-628 [R₁ = -H, R₂ = -P(S)Ph₂]



268 (R₁ = P(S)Ph₂, R₂ = H)
269 (R₁ = H, R₂ = P(S)Ph₂)

Die Verbindungen werden gemäß **AAV-4** aus den Formamiden **266** oder **267** erhalten. Die Produkte werden zur Reinigung säulenchromatographisch (EE:PE/1:4) aufgearbeitet. Es wird ein gelblicher Feststoff bzw. ein gelbes Öl erhalten.

Ipsso-ortho-Substitution:

Ausbeute: 686 mg (89%)
R_f (EE:PE/1:1): 0.3
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 301.2 K): δ = 10.64 (s, 1-NH), 8.30-8.24 (m, 1-H₈), 7.84 (d, 2-H₄, ³J = 8.6 Hz), 7.76-7.66 (m, 4-H₁₄), 7.60 (t, 1-H₉), 7.54-7.41 (m, 6-H_{15, 16}), 7.38 (d, 2-H₃, ³J = 8.6 Hz), 7.11 (t, 1-H₁₀), 6.83 (m, 1-H₁₁) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 301.2 K): δ = 166.5 (6-C), 163.4 (1-C), 140.9 (d, ²J(¹³C-³¹P) = 4.4 Hz, 7-C), 134.5 (5-C), 133.1 (d, ⁴J(¹³C-³¹P) = 2.2 Hz, 16-C), 132.4-132.1 (Σ 9-C, 11-C, 14-C), 130.8 (d, ¹J(¹³C-³¹P) = 87.2 Hz, 13-C), 128.9-128.7 (Σ 4-C, 15-C), 126.4 (3-C), 125.4 (d, ²J(¹³C-³¹P) = 7.1 Hz, 8-C), 124.5 (d, ³J(¹³C-³¹P) = 12.3 Hz, 10-C), 123.2 (d, ¹J(¹³C-³¹P) = 85.6 Hz, 12-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 301 K): δ = 40.1 ppm.
EI-MS (m/z (%), C₂₆H₁₉N₂OPS): 438 (10, [M]⁺), 329 (100, [M-C₆H₆S]⁺), 183 (15, [M-C₁₉H₁₄N]⁺)
APCI-HRMS (C₂₆H₁₉N₂OPS): gemessen: 438.0952 [M]⁺
 berechnet: 438.0950 [M]⁺
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2122, 1686, 1435, 1294, 1100, 756 cm⁻¹.
EA (C₂₆H₁₉N₂OPS): berechnet: C: 71.22 H: 4.37 N: 6.39
 gefunden: C: 69.07 H: 4.63 N: 5.97

M_p. :	155.0-159.0°C
<i>Ipso-meta</i>-Substitution:	
Ausbeute:	253 mg (82%)
R_f (EE:PE/1:1):	0.3
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 303 K):	δ = 8.36 (s, 1-NH), 8.10 (d, 1-H ₁₂), 8.02 (d, 2-H ₄), 7.98-7.92 (m, 1-H ₈) 7.88 (d, 2-H ₄), 7.75-7.66 (m, 4-H ₁₄), 7.51-7.35 (m, 10-H _{3,9,10,15,16}) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 303 K):	δ = 166.9 (6-C), 164.1 (1-C), 138.2 (d, ³ J(¹³ C- ³¹ P) = 15.4 Hz, 7-C), 135.2 (5-C), 133.6 (Σ 11-C, 13-C), 132.4-131.4 (Σ 3-C, 14-C, 16-C), 129.2 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 13.1 Hz, 10-C), 128.8-127.8 (Σ 4-C, 15-C), 126.7 (9-C), 124.0 (d, ² J(¹³ C- ³¹ P) = 12.8 Hz, 12-C), 123.7 (8-C) ppm.
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 303 K):	δ = 43.1 ppm.
EI-MS (m/z (%), C₂₆H₁₉N₂OPS):	438 (60, [M] ⁺), 329 (100, [M-C ₆ H ₆ S] ⁺), 183 (60, [M-C ₁₉ H ₁₄ N] ⁺), 120 (100, [M-C ₁₉ H ₁₄ NPS] ⁺)
EI-HRMS (C₂₆H₁₉N₂OPS):	gemessen: 438.0952 [M] ⁺ berechnet: 438.0950 [M] ⁺
IR (Film):	ν̃ = 2121, 1654, 1479, 1099, 749, 713cm ⁻¹ .
EA (C₂₆H₁₉N₂OPS):	berechnet: C: 71.22 H: 4.37 N: 6.39 gefunden: C: 66.49 H: 4.37 N: 6.57

6.3.2.3 Polymerisation von Isocyanid-basierten Copolymeren

Für die Synthese phosphanylierter Copolymere werden die in Tabelle 6-3 aufgelisteten Äquivalente der jeweiligen Monomere abgemessen und in entgastem DCM_{abs} in einem ausgeheizten SCHLENK-rohr unter Ar-Atmosphäre vorgelegt. Anschließend wird 1.00 Äq. einer NiCl₂·6H₂O-Lösung in Ethanol_{abs} hinzugegeben. Die zunehmend gelb-werdende Lösung wird bis zum vollständigen Umsatz der beiden Monomere bei Raumtemperatur gerührt. Zur Isolierung des Polymers wird die Reaktionslösung in einem 10-fachen Überschuss an Methanol gefällt. Die Suspension wird zentrifugiert, der Niederschlag abdekantiert und der Rückstand in 1,4-Dioxan aufgenommen und gefrieretrocknet. Es werden gelbe Feststoffe erhalten.

Tabelle 6-3: Synthesebedingungen zur Darstellung helikal-chiraler, statistischer Polymere für die Übergangsmetallkatalyse.

ExpNr.	Polymer	Monomer I (Helix-induzierendes Monomer) [Äq.]	Monomer II (Donor-tragendes Monomer) [Äq.]	Reaktionszeit [d]	Ausbeute [%]
MF-412	<i>poly-244-co-228</i>	90	10	3	99
MF-422	<i>poly-244-co-245</i>	90	10	7	60
MF-432	<i>poly-244-co-268</i>	92	8	3	61
MF-HL-011	<i>poly-244-co-269</i>	90	10	2	59
MF-457	<i>poly-244-co-255</i>	90	10	2	58
MF-610	<i>poly-294-co-306</i>	70	30	1	87
MF-632	<i>poly-244-co-302</i>	90	10	1	69
MF-HL-006	<i>poly-244-b-234-b-244</i>	20	80	3	98

Analytikdaten zu poly-244-co-228:

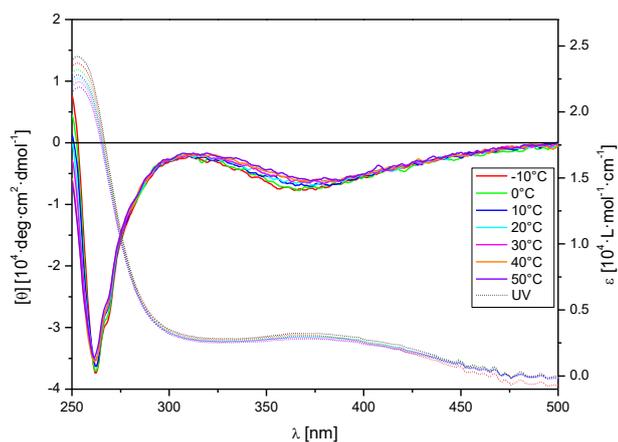
Annealing [d]/Lösungsmittel/T [°C]:

³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 301.2 K):

ORD (c = 0.04 mg·mL⁻¹, CHCl₃, vor *Annealing*):

ORD (c = 0.03 mg·mL⁻¹, CHCl₃, nach *Annealing*):

CD- und UV-Spektrum (vor *Annealing*) in CHCl₃



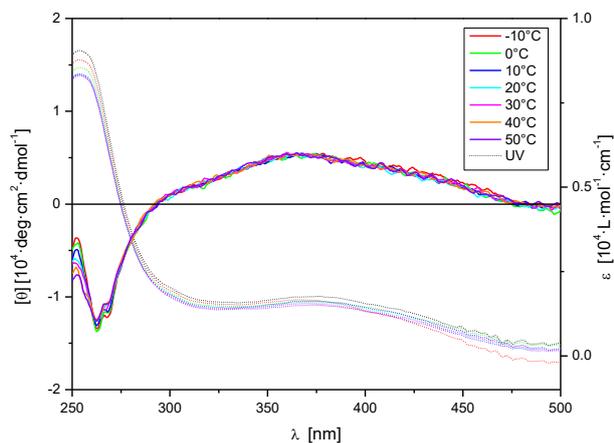
8/Chlorbenzol/100

δ = 42.1 ppm.

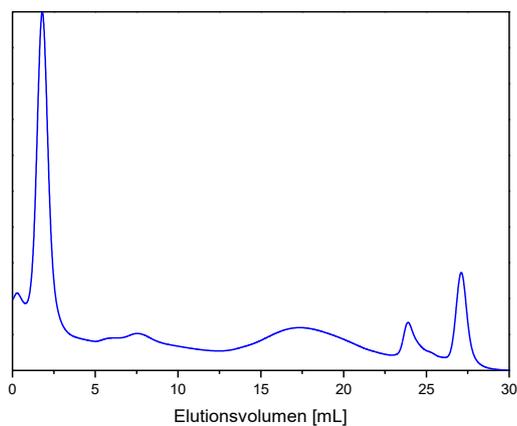
[α]₅₈₉²⁰ = -374.9

[α]₅₈₉²⁰ = +49.9

CD- und UV-Spektrum (nach *Annealing*) in CHCl₃



GPC-Chromatogramm in CHCl₃



Analytikdaten zu poly-244-co-245:

Annealing [d]/Lösungsmittel/T [°C]:

³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 301.2 K):

ORD (c = 0.04 mg·mL⁻¹, CHCl₃, vor *Annealing*):

ORD (c = 0.03 mg·mL⁻¹, CHCl₃, nach *Annealing*):

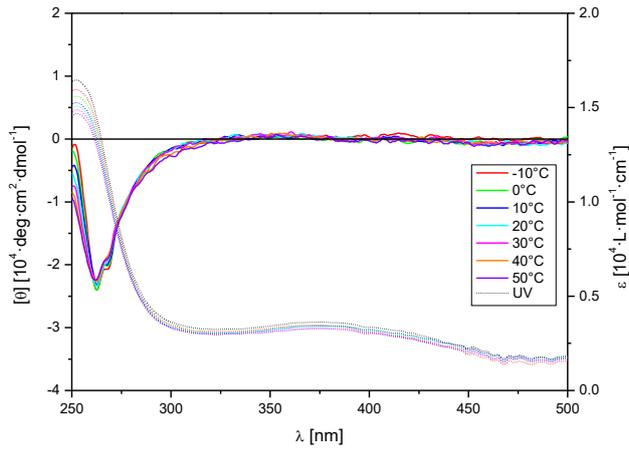
10/Chlorbenzol/100

δ = 42.5 ppm.

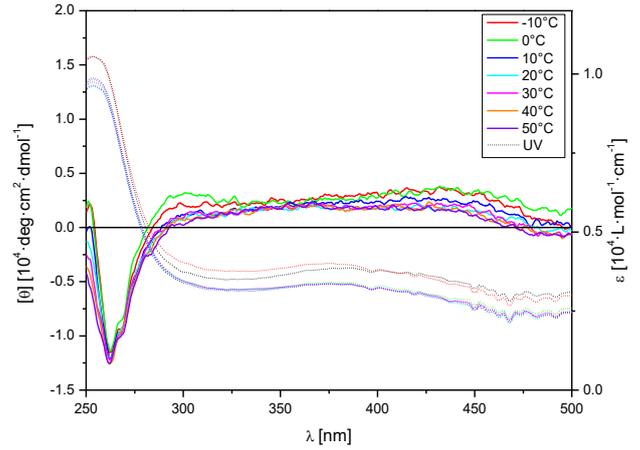
[α]₅₈₉²⁰ = -170.0

[α]₅₈₉²⁰ = +215.9

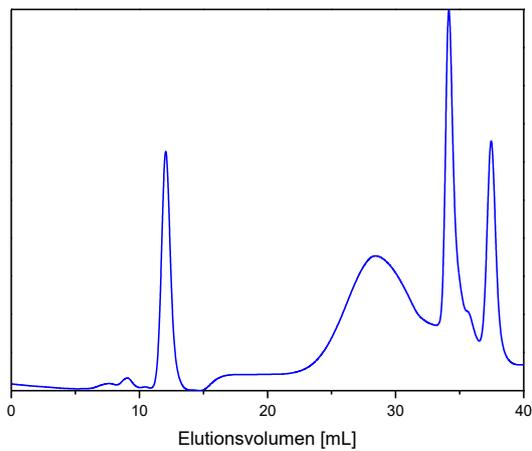
CD- und UV-Spektrum (vor *Annealing*) in CHCl₃



CD- und UV-Spektrum (nach *Annealing*) in CHCl₃



GPC-Chromatogramm in CHCl₃



Analytikdaten zu *poly-244-co-268*:

Annealing [d]/Lösungsmittel/T [°C]:

12/Chlorbenzol/100

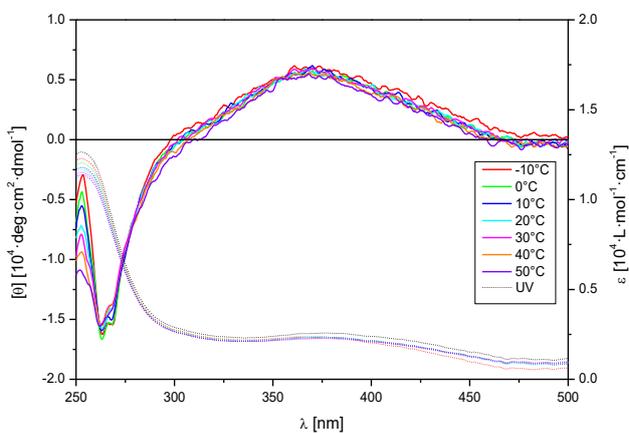
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 301.2 K):

δ = 40.2 ppm.

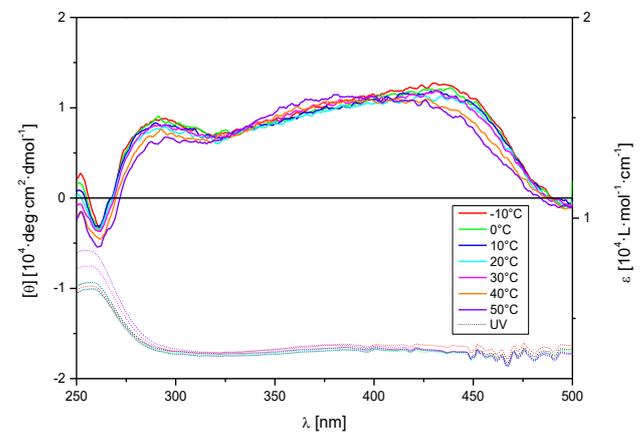
ORD (c = 0.04 mg·mL⁻¹, CHCl₃, nach *Annealing*):

[α]₅₈₉²⁰ = +1795.4

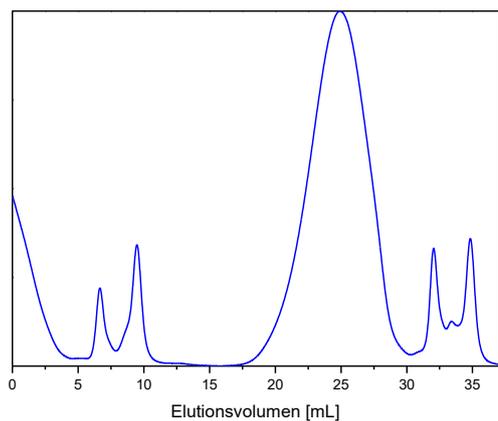
CD- und UV-Spektrum (vor *Annealing*) in CHCl₃



CD- und UV-Spektrum (nach *Annealing*) in CHCl₃



GPC-Chromatogramm in CHCl₃



Analytikdaten zu poly-244-co-269:

Annealing [d]/Lösungsmittel/T [°C]:

³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 301.2 K):

ORD (c = 0.01 mg·mL⁻¹, CHCl₃, vor Annealing):

ORD (c = 0.05 mg·mL⁻¹, CHCl₃, nach Annealing):

CD- und UV-Spektrum (vor Annealing) in CHCl₃

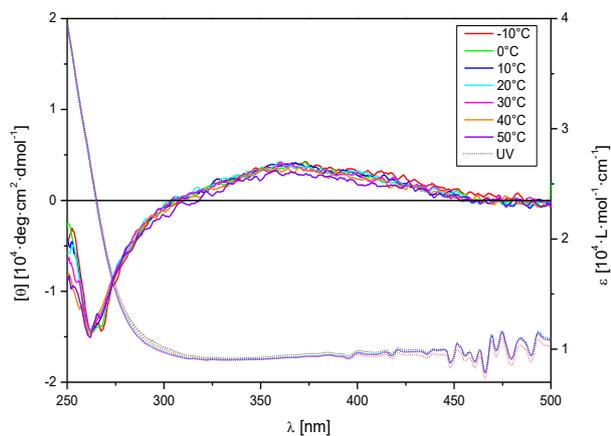
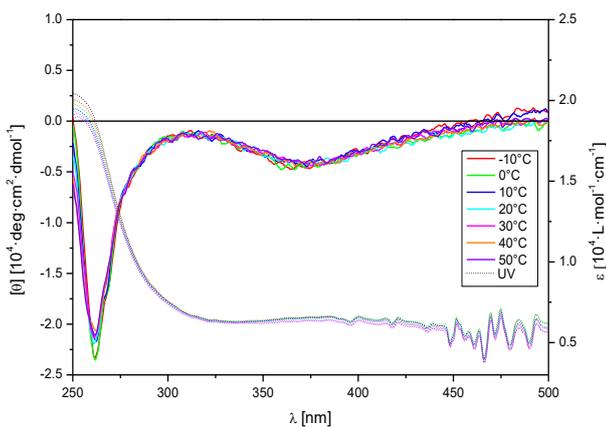
7/Chlorbenzol/100

δ = 43.5 ppm.

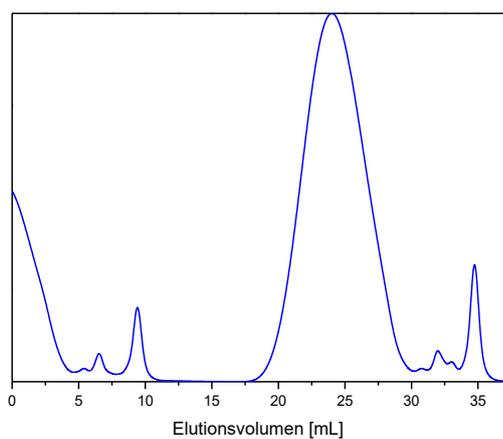
[α]₅₈₉²⁰ = +91.2

[α]₅₈₉²⁰ = +116.0

CD- und UV-Spektrum (nach Annealing) in CHCl₃



GPC-Chromatogramm in CHCl₃



Analytikdaten zu poly-244-co-255:

Annealing [d] / Lösungsmittel/ T [°C]:

13 / Chlorbenzol / 100

³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 301.2 K):

δ = 41.7 ppm.

ORD (c = 0.04 mg·mL⁻¹, CHCl₃, vor *Annealing*):

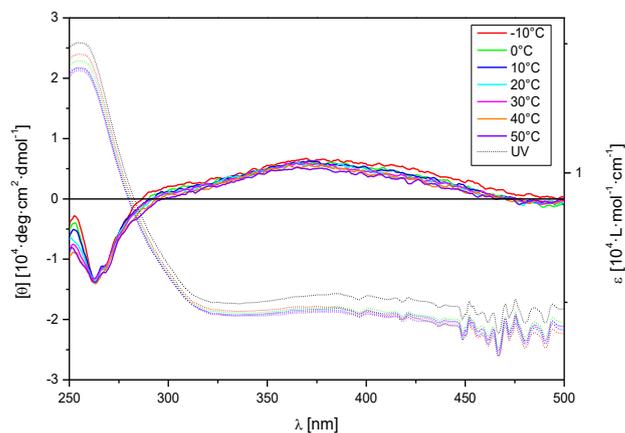
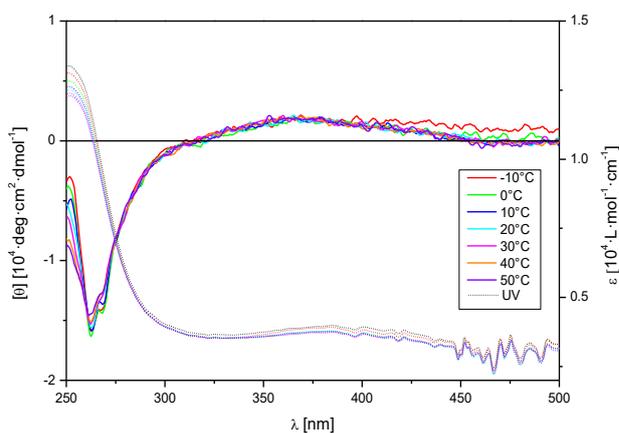
[α]₅₇₉²⁰ = +183.4

ORD (c = 0.03 mg·mL⁻¹, CHCl₃, nach *Annealing*):

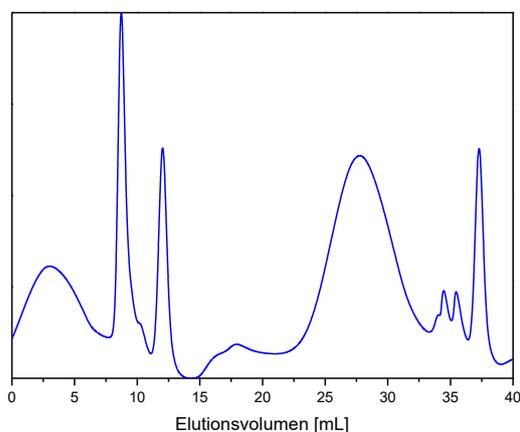
nicht messbar

CD- und UV-Spektrum (vor *Annealing*) in CHCl₃

CD- und UV-Spektrum (nach *Annealing*) in CHCl₃



GPC-Chromatogramm in CHCl₃



Analytikdaten zu poly-294-co-306:

Annealing [d]/Lösungsmittel/T[°C]:

9/Chlorbenzol/100

³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 301.2 K):

δ = 37.1 ppm.

ORD (c = 0.12 mg·mL⁻¹, CHCl₃, vor *Annealing*):

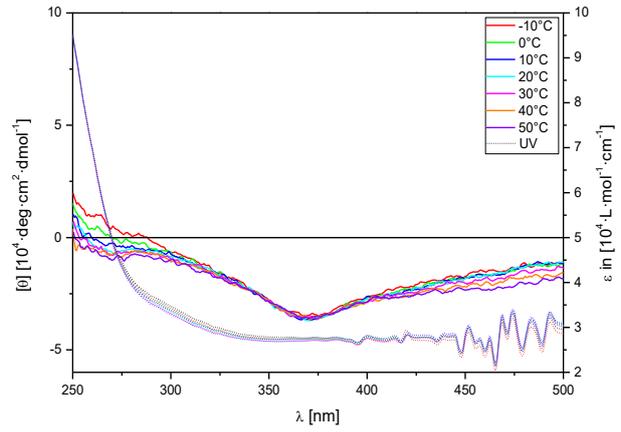
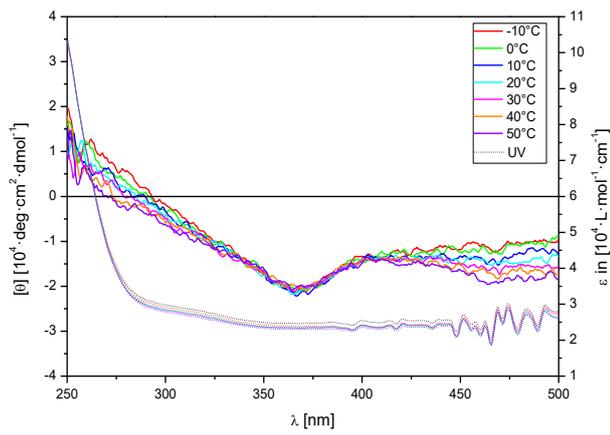
[α]₅₈₉²⁰ = -13.02

ORD (c = 0.12 mg·mL⁻¹, CHCl₃, nach *Annealing*):

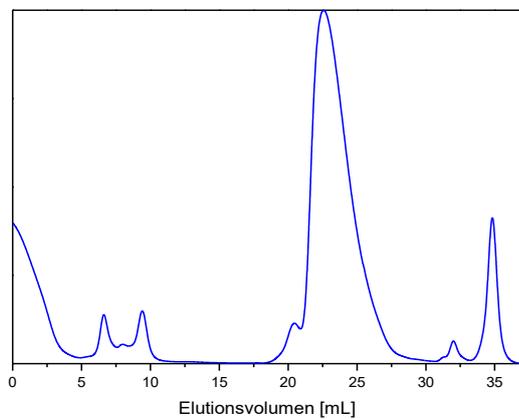
[α]₅₈₉²⁰ = -89.89

CD- und UV-Spektrum (vor *Annealing*) in CHCl₃

CD- und UV-Spektrum (nach *Annealing*) in CHCl₃



GPC-Chromatogramm in CHCl_3



Analytikdaten zu *poly-244-b-234-b-244*:

Annealing [d]/Lösungsmittel/T [°C]:

3/Chlorbenzol/100

^{31}P -NMR (121 MHz, CDCl_3 , 301.2 K):

$\delta = 43.5$ ppm.

ORD ($c = 0.035 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, CHCl_3 , vor *Annealing*):

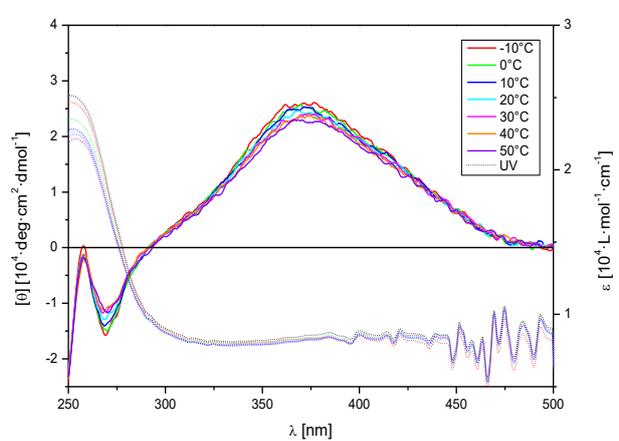
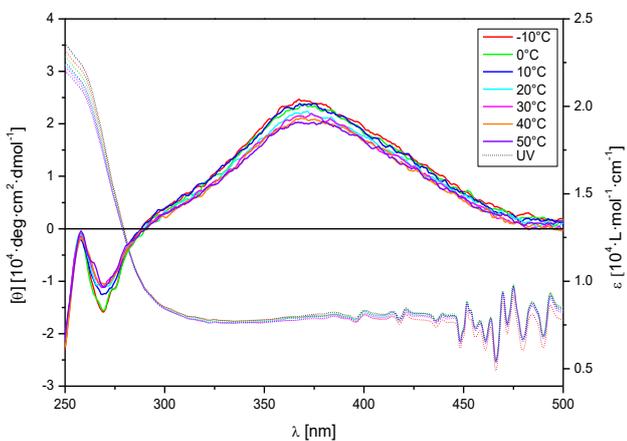
$[\alpha]_{589}^{20} = +411.7$

ORD ($c = 0.036 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, CHCl_3 , nach *Annealing*):

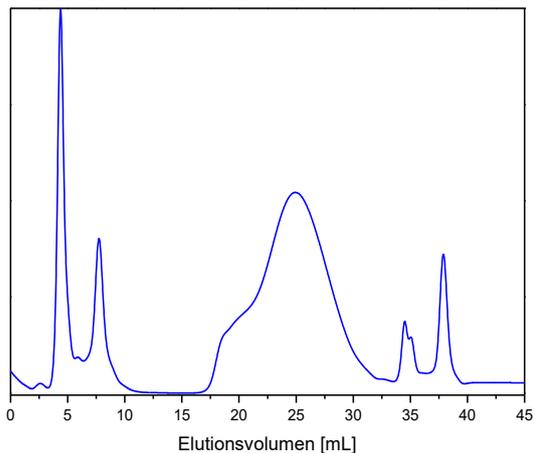
$[\alpha]_{589}^{20} = +638.9$

CD- und UV-Spektrum (vor *Annealing*) in CHCl_3

CD- und UV-Spektrum (nach *Annealing*) in CHCl_3



GPC-Chromatogramm in CHCl₃



Analytikdaten zu poly-244-co-302:

Annealing [d]/Lösungsmittel/T [°C]:

³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 303 K):

ORD (c = 0.01 mg·mL⁻¹, CHCl₃, vor Annealing):

ORD (c = 0.01 mg·mL⁻¹, CHCl₃, nach Annealing):

CD- und UV-Spektrum (vor Annealing) in CHCl₃

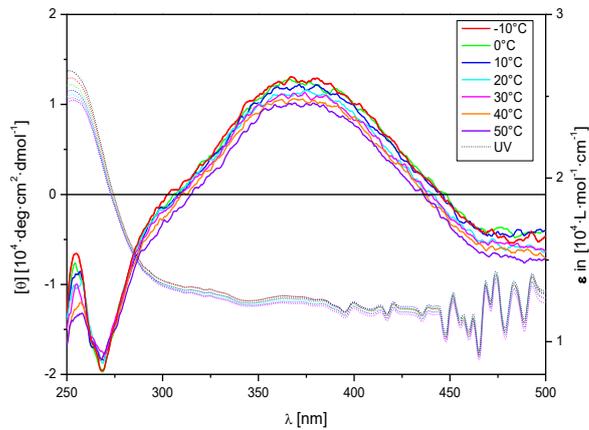
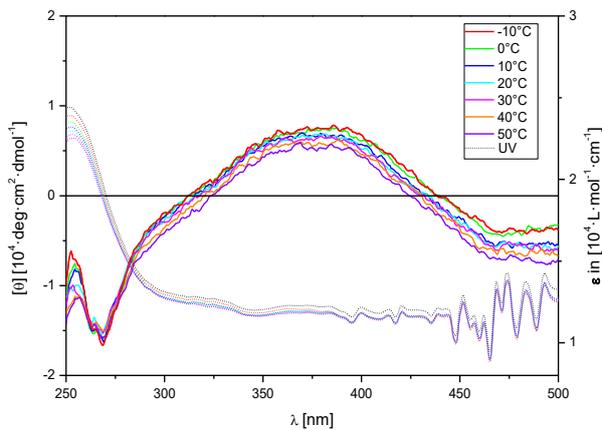
8/Chlorbenzol/100

δ = 44.5, 37.5 ppm.

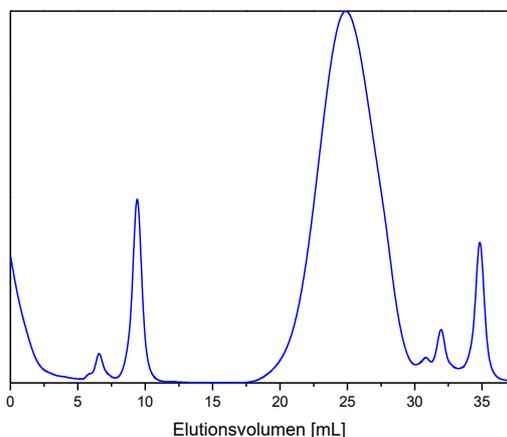
[α]₅₇₉²⁰ = +416.64

[α]₅₇₉²⁰ = +707.5

CD- und UV-Spektrum (nach Annealing) in CHCl₃

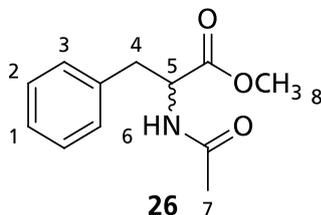


GPC-Chromatogramm in CHCl₃



6.3.3 Asymmetrische Synthesen

6.3.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur asymmetrischen Rh-katalysierten Hydrierung von (*Z*)-Methyl 2-acetylamino-3-phenylacrylat (**26**)



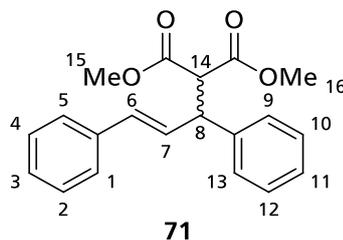
Es wird 1.00 Äq (*Z*)-Methyl 2-acetylamino-3-phenylacrylat, 0.04 Äq. des (Makro-)Liganden und 0.02 Äq. Rh(COD)₂BF₄ in 10 mL entgastem und absolutiertem CH₂Cl₂ vorgelegt. Anschließend wird ein mit H₂ gefüllter Ballon aufgesetzt und die gelbe Reaktionslösung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Folgend wird das Lösungsmittel aus der Reaktionslösung entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit EE:PE/3:1 als Laufmittel gereinigt. Es wird ein farbloser, wachsartiger Feststoff erhalten.

Ausbeute:	siehe Tabelle 6-4
R_f (EE:PE/3:1):	0.4
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 300 K):	δ = 7.36–7.21 (m, 3-H _{1,2}), 7.15–7.05 (m, 2-H ₃), 6.05–5.84 (m, 1-H ₆), 4.90 (q, 1-H ₅), 3.73 (s, 3-H ₈), 3.13 (t, 2-H ₄), 1.99 (s, 3-H ₇) ppm.

Tabelle 6-4: Zusammenfassung der Ergebnisse der asymmetrischen Rh-katalysierten Hydrierung unter Verwendung helikal-chiraler, phosphanylierter Poly(isocyanide).

ExpNr.	Polymer	Ausbeute [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
Homopolymere			
MF-607	<i>poly-235</i>	79	24
MF-601	<i>poly-276</i>	76	8
MF-593	<i>poly-296</i>	Kein Umsatz	-
MF-608	<i>poly-303</i>	69	60
MF-616	<i>poly-277</i>	Kein Umsatz	-
Copolymere			
MF-615	<i>poly-244-co-246</i>	76	8
MF-613	<i>poly-244-co-270</i>	99	4
MF-620	<i>poly-244-co-271</i>	99	4
MF-614	<i>poly-244-co-256</i>	99	8
MF-638	<i>poly-244-co-303</i>	Kein Umsatz	-
MF-HL-006	<i>poly-244-b-235-b-244</i>	98	19

6.3.3.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von (*E*)-Methyl 2-(1,3-diphenylallyl)malonat



In einem ausgeheizten SCHLENK-kolben werden 1.00 Äq. (*E*)-1,3-Diphenylallyl-acetat, 2.00 Äq. Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA), 1.00 Äq. Malonsäuredimethylester und 1.00 Äq. KOAc in 20 mL entgastem DCM_{abs} suspendiert. In einem zweiten Kolben werden 0.02 Äq. [PdCl(C₃H₅)]₂ sowie 0.04 Äq. des chiralen Liganden in 10 mL entgastem CH₂Cl₂ für 20 Minuten gerührt. Anschließend wird die Katalysatorlösung zur Suspension gegeben, wobei eine langsame Gelbfärbung einsetzt. Die Reaktionslösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Et₂O verdünnt. Die organische Phase wird dreimal mit jeweils 50 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Aus dem Filtrat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit EE:PE/1:3 als Laufmittel gereinigt. Es wird ein farbloses Öl erhalten, welches langsam auskristallisiert.

Ausbeute:	siehe Tabelle 6-5
R_f (EE:PE/1:3):	0.8
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K):	δ = 7.26–7.16 (m, 10-H _{1-5,9-13}), 6.48 (d, <i>J</i> =15.8 Hz, 1-H ₇), 6.33 (dd, <i>J</i> =15.8 Hz, 1-H ₆), 4.27 (t, 1-H ₈), 3.95 (d, 1-H ₁₄), 3.71 (s, 3-H), 3.52 (s, 3-H) ppm.

NMR-Shift-Experiment zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses:

Es werden 10 mg (30.82 μmol, 1.00 Äq.) (*E*)-Methyl 2-(1,3-diphenylallyl)malonat sowie 7.36 mg (66.17 μmol, 0.20 Äq.) Europium-tris [3-(heptafluoropropylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] (Eu(hfc)₃) in 0.5 mL CDCl₃ gelöst und ein ¹H-NMR-Spektrum bei 300 K aufgenommen.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgt mittels der Software MestReNova 9.1, wobei die Aufspaltung des Singulett bei 3.71 ppm zur Auswertung genutzt wird.

Tabelle 6-5: Zusammenfassung der Ergebnisse der asymmetrischen Pd-katalysierten Allylübertragung unter Verwendung helikal-chiraler, phosphanylierter Poly(isocyanide).

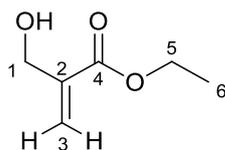
ExpNr.	Polymer	Ausbeute [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
Homopolymere			
MF-321	<i>poly-235</i>	72	2
MF-407	<i>poly-276</i>	Kein Umsatz	-
MF-383	<i>poly-296</i>	78	16
MF-568	<i>poly-303</i>	44	6
MF-496	<i>poly-277</i>	70	6
Copolymere			
MF-421	<i>poly-244-co-246</i>	Kein Umsatz	-
MF-453	<i>poly-244-co-247</i>	Kein Umsatz	-
MF-479	<i>poly-244-co-270</i>	Kein Umsatz	-
MF-627	<i>poly-244-co-271</i>	Kein Umsatz	-
MF-483	<i>poly-244-co-256</i>	Kein Umsatz	-
MF-630	<i>poly-296-co-306</i>	Kein Umsatz	-
MF-535	<i>poly-244-b-235-b-244</i>	60	6

6.4 Darstellung von *Spin-Labels* für die DNP-NMR-Spektroskopie

6.4.1 Synthese eines Acrylsäure-basierten *Spin-Labels*

6.4.1.1 Hydroxylierung von Ethylacrylat

ExpNr.: MF-499



310

In Anlehnung an die Literatur^[290] werden 12.11 g (403.4 mmol, 1.10 Äq.) Paraformaldehyd in 36 mL Wasser und 1.5 mL Phosphorsäure (1 N) suspendiert und auf 100°C erhitzt. Nach 24 h werden der klaren Lösung 40 mL (366.8 mmol, 1.00 Äq.) Ethylacrylat, 4.11 g (36.7 mmol, 0.10 Äq.) DABCO und 40 mL THF hinzugefügt. Die Lösung wird 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit Ether versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Ether ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen mit NaCl_{ges}-Lösung gewaschen. Die Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird zur Reinigung im Hochvakuum bei einer Kopftemperatur von 80°C destilliert. Es wird eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 12 g (25%)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 303 K): δ = 6.23 (q, 1-H₃), 5.80 (q, 1-H₃), 4.30 (bs, 2-H₁), 4.22 (q, 2-H₅), 2.55 (bs, 1-OH), 1.28 (t, 3-H₆) ppm.

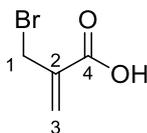
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 303 K): δ = 166.3 (4-C), 139.6 (2-C), 125.1 (3-C), 62.3 (1-C), 60.7 (5-C), 14.18 (6-C) ppm.

EI-MS (m/z (%), C₆H₁₀O): 129 (1, [M-H]⁺), 101 (40, [M-C₂H₅]⁺), 85 (75, [M-C₂H₅O]⁺), 29 (100, [M-C₄H₅O₃]⁺)

EA (C₆H₁₀O₃):
berechnet: C: 55.37 H: 7.74 N: 0.00
gefunden: C: 55.08 H: 7.59 N: 0.00

6.4.1.2 Synthese von Ethyl 2-(hydroxymethyl)acrylat (311)

ExpNr.: MF-501



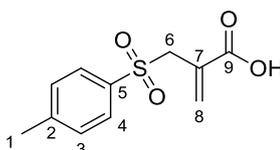
311

In Anlehnung an die Literatur^[253] werden 5.00 g (38.42 mmol, 1.00 Äq.) des hydroxylierten Acrylats **310** in 10.4 mL (48% HBr) vorgelegt und unter Argon für 45 Minuten auf 100°C erhitzt. Folgend wird der Reaktionsansatz auf -78°C abgekühlt. Die feste Reaktionslösung wird langsam auf Raumtemperatur gebracht, wobei ein farbloser Feststoff zurückbleibt, der abfiltriert wird. Anschließend wird der Feststoff in 50 mL DCM und 50 mL 2 N HCl gelöst. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch viermal mit DCM extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Es bleibt ein farbloser, kristalliner Feststoff zurück.

Ausbeute:	1.80 g (30%, enthält 466 mg des bromierten Ethylacrylats)
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 9.57 (bs, 1-COOH), 6.49 (s, 1-H ₃), 6.09 (s, 1-H ₃), 4.18 (s, 2-H ₁) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 170.0 (4-C) 136.8 (2-C), 131.6 (3-C), 28.4 (1-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₄ H ₅ BrO ₂):	164 (40, [M] ⁺), 85 (100, [M-Br] ⁺)
EI-HRMS (C ₄ H ₅ BrO ₂):	gemessen: 163.9456 [M] ⁺ berechnet: 163.9467 [M] ⁺
IR (Film):	ν̃ = 1699, 1627, 1444, 1309, 1184, 717 cm ⁻¹ .

6.4.1.3 Synthese von 2-(Tosylmethyl)acrylsäure (316)

ExpNr.: MF-512



316

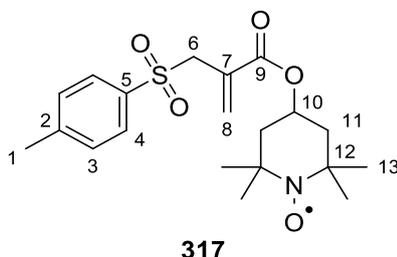
Es wird 1.00 g (6.06 mmol, 1.00 Äq.) der bromierten Acrylsäure **311** in Methanol gelöst und langsam 242 mg (6.06 mmol, 1.00 Äq.) festes NaOH bei 0°C zugegeben. Der Lösung werden folgend

1.08 g (6.06 mmol, 1.00 Äq.) Natrium-*p*-Toluolsulfonat hinzugefügt. Anschließend wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und das Methanol im Vakuum entfernt. Es werden 50 mL H₂O zugegeben und mit 1 N HCl die Lösung angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	1.09 g (75%)
R_f (PE:EE/1:1):	0.4
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 303.0 K):	δ = 7.74 (d, 2-H ₄ , ³ J = 8.17 Hz), 7.33 (d, 2-H ₃ , ³ J = 8.17 Hz), 6.61 (s, 1-H ₈), 6.00 (s, 1-H ₈), 4.88-4.50 (bs, 1-COOH), 4.11 (s, 2-H ₆), 2.43 (s, 3-H ₁) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 303.0 K):	δ = 168.8 (9-C), 145.1 (5-C), 135.4 (8-C), 133.1 (2-C), 129.7 (3-C), 128.6 (4-C), 128.1 (7-C), 57.6 (6-C), 21.6 (1-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₁₁ H ₁₂ O ₄ S):	223 (10, [M-OH] ⁺), 155 (100, [M-C ₄ H ₆ O ₂] ⁺), 91 (100, [M-C ₄ H ₆ O ₄ S] ⁺)
EI-HRMS (C ₁₁ H ₁₂ O ₄ S)	gemessen: 240.0446 [M] ⁺ berechnet: 240.0451 [M] ⁺

6.4.1.4 Veresterung von 2-(Tosylmethyl)acrylsäure **316** mit 4-Hydroxy-TEMPO **315**

ExpNr.: MF-518



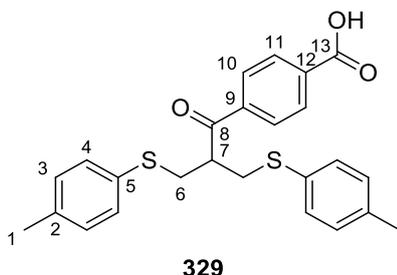
Es werden 654 mg (2.72 mmol, 1.00 Äq.) 2-(Tosylmethyl)acrylsäure (**316**) in Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 617 mg (2.99 mmol, 1.10 Äq.) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 33 mg (0.272 mmol, 0.10 Äq.) DMAP hinzugegeben. Die erhaltene Lösung wird für 45 Minuten bei 0°C gerührt und anschließend 617 mg (2.99 mmol, 1.10 Äq.) 4-Hydroxy-TEMPO **315** beigefügt. Die orangene Reaktionslösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und folgend mit H₂O versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EE:PE/1:2) gereinigt. Es wird ein orangener, amorpher Feststoff erhalten.

Ausbeute:	600 mg (56%)
R_f (EE:PE/1:2)	0.18
¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄ , 299 K): [unter Zusatz einer äquimolaren Menge Ascorbinsäure]	δ = 7.73 (d, 2-H ₄ , ³ J = 8.2 Hz), 7.45 (d, 2-H ₃ , ³ J = 8.2 Hz), 6.44 (s, 1-H ₈), 5.86 (s, 1-H ₈ '), 4.55 (s, 1-H ₁₀), 4.28 (s, 2-H ₆), 2.45 (s 3-H ₁), 1.90-1.81 (m, 2-H _{11, 11'}), 1.63-1.51 (m, 2-H _{11, 11'}), 1.24 (d, 12-H ₁₃) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, MeOH-d ₄ , 299 K) [unter Zusatz einer äquimolaren Menge Ascorbinsäure]	δ = 166.7 (9-C), 147.4 (2-C), 137.6 (5-C), 134.8 (8-C), 132.0 (7-C) 131.7 (3-C), 130.6 (4-C), 120.5, 90.0 (10-C), 77.8 (6-C), 58.9 (12-C), 45.1 (11-C), 32.7 (13-C), 21.9 (1-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₂₀ H ₂₈ NO ₅ S):	394 (15, [M] ⁺), 223 (35, [M-C ₉ H ₁₇ NO ₂] ⁺), 154 (35, [M-C ₁₁ H ₁₀ O ₄ S] ⁺), 124 (100, [M-C ₁₃ H ₂₁ NO ₅] ⁺)
ESI-HRMS (C ₂₀ H ₂₈ NO ₅ S):	gemessen: 394.1684 [M] ⁺ berechnet: 394.1683 [M] ⁺
IR (Film):	$\tilde{\nu}$ = 1708, 1365, 1312, 1140, 898, 776 cm ⁻¹ .
EA (C ₂₀ H ₂₈ NO ₅ S):	berechnet: C: 60.89 H: 7.15 N: 3.55 gefunden: C: 59.14 H: 7.06 N: 3.19

6.4.2 Synthese eines Bissulfon-basierten *Spin*-PHIP-Labels

6.4.2.1 Herstellung des Bismercaptans 329 aus 4-Acetylbenzoesäure

ExpNr.: MF-541

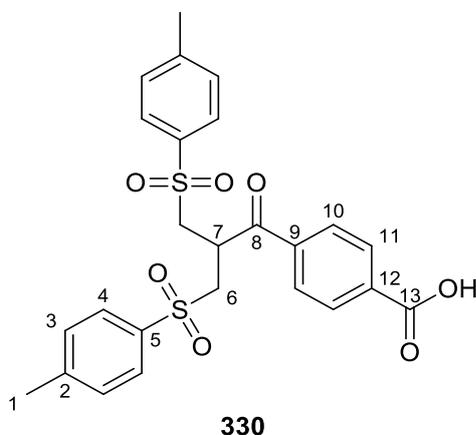


In Anlehnung an die Literatur^[255] werden 5.66 g (34.48 mmol, 1.00 Äq.) 4-Acetylbenzoesäure, 5.01 g (167.0 mmol, 4.84 Äq.) Paraformaldehyd und 13.62 g (167.0 mmol, 4.84 Äq.) Dimethylamino-hydrochlorid in Isopropanol vorgelegt. Die gelbe Lösung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt, abgekühlt auf Raumtemperatur und der ausgefallene Feststoff anschließend durch Zugabe von H₂O wieder in Lösung gebracht. Folgend werden 8.56 g (68.95 mmol, 2.00 Äq.) *p*-Thiocresol zugeben und die Reaktion unter Ar-Atmosphäre gesetzt. Die Reaktion wird für weitere 24 h gerührt und die erhaltene Suspension filtriert. Der Feststoff wird mit Wasser gewaschen und im Luftstrom getrocknet. Der Rückstand wird in Methanol umkristallisiert. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	9.47 g (63%)
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 11.11 (bs, 1-COOH), 8.06 (d, ³ J = 8.3 Hz, 2-H ₁₀), 7.63 (d, ³ J = 8.3 Hz, 2-H ₁₁), 7.15 (d, ³ J = 7.98 Hz, 4-H ₄), 7.06 (d, 7.98 Hz, 4-H ₃), 3.83 (p, 1-H ₇), 3.22 (m, 4-H ₆), 2.36 (s, 6-H ₁) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301.2 K):	δ = 200.0 (8-C), 170.9 (13-C), 140.5 (2-C), 137.2 (9-C), 132.8 (12-C), 131.5 (3-C), 131.0 (5-C), 130.2 (11-C), 129.8 (4-C), 128.3 (10-C), 45.9 (7-C), 36.3 (6-C), 21.1 (1-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₂₅ H ₂₄ O ₃ S ₂):	436 (35, [M] ⁺), 312 (55, [M-C ₇ H ₇ S] ⁺), 267 (50, [M-C ₈ H ₈ O ₃ S] ⁺), 149 (100, [M-C ₁₇ H ₁₉ S ₂] ⁺), 124 (95, [M-C ₁₈ H ₁₈ O ₃ S] ⁺), 91 (75, [M-C ₁₇ H ₁₉ O ₄ S ₂] ⁺)
EA (C ₂₅ H ₂₄ O ₃ S ₂)	berechnet: C: 68.78 H: 5.54 N: 0.00 gefunden: C: 68.95 H: 5.47 N: 0.00
M_p:	137.5-140.0°C

6.4.2.2 Oxidation des Bismercaptans (329)

ExpNr.: MF-543

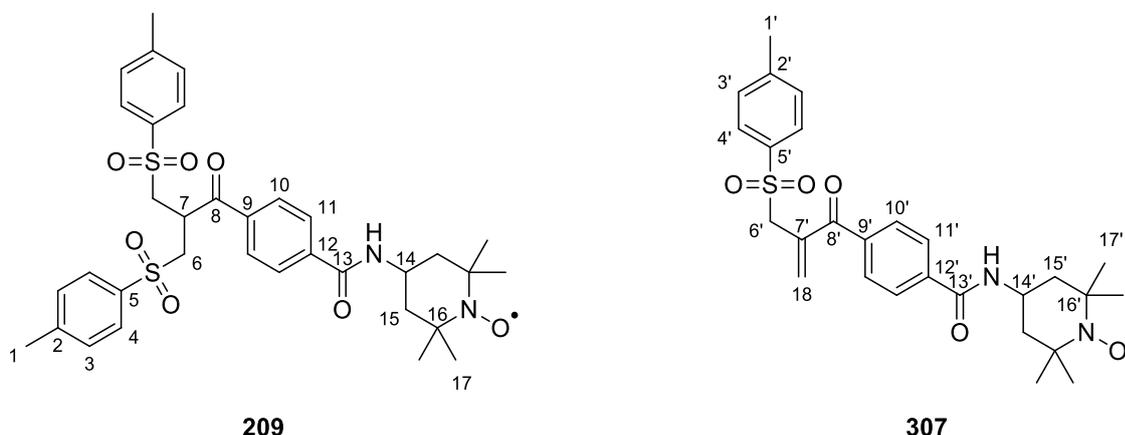


Es werden 3.00 g (6.87mmol, 1.00 Äq.) des Bismercaptans **329** in 100 mL Essigsäure gelöst und auf 30°C erhitzt. Folgend werden langsam 4.56 mL (44.67 mmol, 6.50 Äq.) H₂O₂ (30-35%) zugegeben und über Nacht gerührt. Zur Isolierung des Produkts wird H₂O und Ether hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen mit NaHSO₃-Lösung und NaCl_{ges}-Lösung gewaschen. Es wird über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird aus Wasser umkristallisiert. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	2.60 g (76%)
R_f (EE:PE/1:1):	0.3
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 303 K):	δ = 13.35 (bs, 1-COOH), 7.95 (d, 2-H ₁₀ , ³ J = 8.63 Hz), 7.60-7.50(m, 6-H _{4, 11}), 7.43(d, 2-H ₃ , ³ J = 8.39 Hz), 3.99 (p, 1-H ₇), 3.89-3.65 (m, 4-H ₆), 2.45 (s, 6-H ₁) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 303 K):	δ = 195.5 (8-C), 166.3 (13-C), 145.1 (2-C), 137.8 (9-C), 135.9 (5-C), 130.1 (3-C), 129.4 (10-C), 128.2 (11-C), 127.8 (4-C), 54.9 (6-C), 35.2 (7-C), 20.9 (1-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C₂₅H₂₄O₇S₂):	344 (5, [M-C ₇ H ₇ O ₂ S] ⁺), 149 (100, [M-C ₁₇ H ₁₉ O ₄ S ₂] ⁺), 91 (95, [M-C ₁₈ H ₁₇ O ₇ S ₂] ⁺)
ESI-HRMS (C₂₅H₂₄O₇S₂):	gemessen: 501.10 [M+H] ⁺ berechnet: 501.1036 [M+H] ⁺
EA (C₂₅H₂₄O₇S₂)	berechnet: C: 59.98 H: 4.83 N: 0.00 gefunden: C: 59.96 H: 4.89 N: 0.00
M_p:	169.0-172.5°C

6.4.2.3 Anbindung von DNP-/PHIP-relevanten Fragmenten an das Bissulfon 330

ExpNr.: MF-556, 564 (DNP-Label)
MF-581 (PHIP-Label)



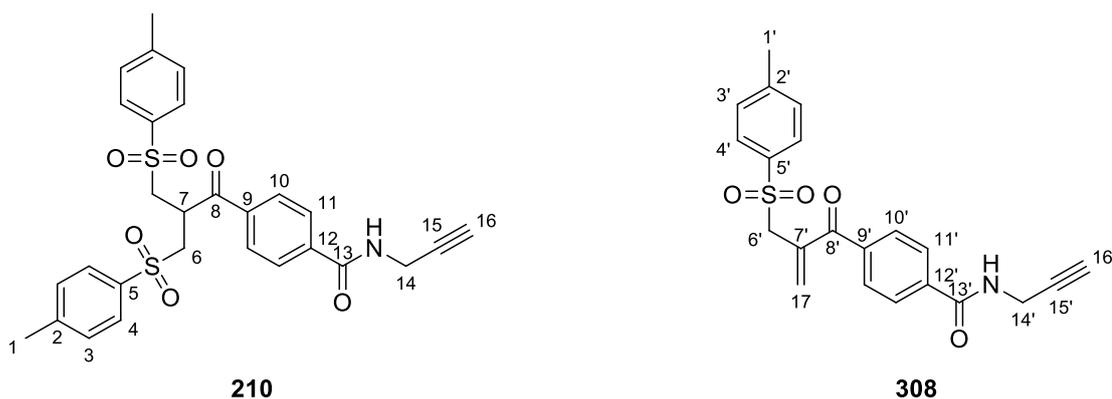
Kupplung des TEMPO-Derivats:

Es werden 500 mg (0.99 mmol, 1.00 Äq.) des Bissulfons **330** in 25 mL DCM_{abs} und 0.22 mL (1.99 mmol, 2.00 Äq.) *N*-Methylmorpholin vorgelegt. Die Reaktionslösung wird auf 0°C abgekühlt und 148.5 mg (1.099 mmol, 1.10 Äq.) HOBt sowie 229.8 mg (1.20 mmol, 1.20 Äq.) EDC·HCl hinzugefügt. Nach 1 h bei 0°C werden 171 mg (0.99 mmol, 1.00 Äq.) 4-Amino-TEMPO (**331**) zugegeben und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Als nächstes wird Wasser hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit DCM ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird Na₂SO₄ zugegeben, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (EE:PE/2:1) gereinigt. Es wird ein orangener Schaum erhalten. Die Substanz enthält neben dem Bissulfon **209** auch das allylierte Monosulfon **307**.

Ausbeute:	437 mg (67%)
R_f (EE:PE/2:1)	0.36 (Allylsulfon) 0.40 (Bissulfon)
¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄ , 303 K):	δ = 7.92 (d, 2-H _{10'} , ³ J = 8.43 Hz), 7.82 (d, 2-H ₁₀ , ³ J = 8.59 Hz), 7.75 (d, 2-H ₁₁ , ³ J = 8.43 Hz), 7.65 (d, 4-H ₄ , ³ J = 8.31 Hz), 7.59
[unter Zusatz einer äquimolaren Menge Ascorbinsäure]	(d, 2-H ₁₁ , ³ J = 8.59 Hz, 7.45 (d, 4-H ₃ , ³ J = 8.31 Hz), 6.19 (s, 1-H ₁₈), 5.99 (s, 1-H ₁₈), 4.50 (d, 1-NH), 4.48 (m [überlagert], 1-H ₁₄), 4.31-4.23 (m, 1-H ₇), 3.83-3.76 (m, 4-H ₆ , 6'), 3.69-3.63 (m,

	4-H _{6,6'}), 2.52 (s, 6-H _{1,1'}), 2.01-1.95 (m, 3-H _{15,15'}), 1.76-1.66 (m, 3-H _{15,15'}), 1.32 (d, 18-H _{17,17'}) ppm.
¹³ C-NMR (75 MHz, MeOH-d ₄ , 303 K):	δ = 196.7 (8-C), 173.5 (13-C), 147.1 (5-C), 146.5 (12-C), 138.2 (9-C), 136.4 (2-C), 130.1 (3-C), 128.7 (11-C), 128.1 (4-C), [unter Zusatz einer äquimolaren Menge Ascorbinsäure] 127.8 (10-C), 61.5 (16-C), 56.4 (6-C), 44.5 (15-C), 42.4 (14-C), 37.9 (7-C), 30.9 (17-C), 20.4 (1-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₃₄ H ₄₁ N ₂ O ₇ S ₂):	246 (70, [M-C ₂₄ H ₃₁ O ₄] ⁺), 172 (35, [M-C ₂₅ H ₂₄ O ₆ S ₂] ⁺), 123 (65, [M-C ₁₈ H ₁₇ O ₇ S ₂] ⁺), 91 (100, [M-C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₇ S ₂] ⁺)
ESI-HRMS (C ₃₄ H ₄₁ N ₂ O ₇ S ₂):	gemessen: 653.2357 [M+H] ⁺ (Bissulfon) berechnet: 653.2349 [M+H] ⁺ (Bissulfon) gemessen: 497.2111 [M+H] ⁺ (Allylsulfon) berechnet: 497.2105 [M+H] ⁺ (Allylsulfon)
IR (Film):	$\tilde{\nu}$ = 1654, 1534, 1317, 1142 569 cm ⁻¹ .

Kupplung von Propagylamin:



Es werden 500 mg (0.99 mmol, 1.00 Äq.) des Bissulfons **330** in 25 mL DCM_{abs} und 0.22 mL (1.99 mmol, 2.00 Äq.) *N*-Methylmorpholin vorgelegt. Die Reaktionslösung wird auf 0°C abgekühlt und 148.5 mg (1.099 mmol, 1.10 Äq.) HOBt sowie 229.8 mg (1.20 mmol, 1.20 Äq.) EDC·HCl hinzugefügt. Nach 1 h bei 0°C werden 55 mg (0.99 mmol, 1.00 Äq.) Propagylamin **332** zugegeben und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Als nächstes wird Wasser hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit DCM ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird Na₂SO₄ zugegeben, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (EE:PE/1:1) gereinigt. Es wird ein farbloser Schaum erhalten. Die Substanz enthält neben dem Bissulfon **210** auch das allylierte Monosulfon **308**.

Ausbeute:	230 mg (43%)
R_f (EE:PE/1:1)	0.2 (Allylsulfon) 0.3 (Bissulfon)
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 303 K):	δ = 7.84 (d, ³ J = 8.38 Hz, 1-H ₁₀), 7.78 (d, ³ J = 8.13 Hz, 1-H _{10'}), 7.77 (d, ³ J = 8.38 Hz, 1-H ₁₁), 7.72 (d, ³ J = 8.13 Hz, 1-H _{11'}), 7.69 (m, 6-H _{4, 4'}), 7.35 (d, 6-H _{3, 3'} , ³ J = 8.31 Hz), 6.51 (t, 1-NH), 6.47 (t, 1-NH), 6.26 (s, 1-H ₁₇), 5.97 (s, 1-H ₁₇), 4.34 (p, 1-H ₇), 4.33 (s, 2-H ₆), 4.28-4.24 (m, 4-H _{14, 14'}), 3.66-3.44 (m, 4-H ₆), 2.47 (s, 6-H ₁), 2.41 (s, 3-H ₁), 2.33-2.28 (m, 2-H _{16, 16'}) ppm.
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl ₃ , 298.2 K):	δ = 195.3 (8-C), 194.2 (8'-C), 166.2 (13-C), 165.5 (13'-C), 145.7 (5-C), 145.3 (5'-C), 139.2 (12-C), 137.3 (12'-C), 136.8 (7'-C), 136.0 (9'-C), 135.9 (9-C), 135.4 (Σ 2, 2'-C), 134.5 (17-C), 130.3 (3-C), 130.1 (3'-C), 129.9 (11'-C), 128.9 (11-C), 128.4 (Σ 4-C, 4'-C), 127.7 (10'-C), 127.1 (10-C), 79.2 (15-C), 79.1 (15'-C), 72.4 (16-C), 72.3 (16'-C), 57.8 (6'-C), 55.8 (6-C), 35.7 (7-C), 30.1 (Σ 14-C, 14'-C), 21.9 (1-C), 21.8 (1'-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₂₈ H ₂₇ NO ₆ S ₂):	537 (5, [M] ⁺), 381 (70, [M-C ₇ H ₇ O ₂ S] ⁺), 186 (100, [M-C ₁₇ H ₂₁ O ₄ S ₂] ⁺), 91 (95, [M-C ₂₁ H ₂₀ NO ₆ S ₂] ⁺)
EI-HRMS (C ₂₈ H ₂₇ NO ₆ S ₂):	gemessen: 537.1273 [M] ⁺ (Bissulfon) berechnet: 537.1274 [M] ⁺ (Bissulfon)
IR (Film):	$\tilde{\nu}$ = 1651, 1529, 1288, 1084 cm ⁻¹ .

6.4.3 Umsetzung von *Labeln* mit Peptiden und Ermittlung der PHIP-Verstärkungsfaktoren

Labeling von Peptiden:

2.00 Äq. der synthetisierten *Label* werden jeweils zur Umsetzung mit 1.00 Äq. Eptifibatid (**334**) gebracht. Dies hat sich als optimales Verhältnis für derartige Reaktionen herausgestellt.

Exemplarische Vorschrift für das *Spin-Label* 209:

In Anlehnung an die Literatur^[214] werden zunächst 4.71 mg (7 μmol, 1.00 Äq.) des Labels **209** in 1.3 mL Acetonitril und 2 mL Phosphatpuffer (pH = 7.8, 50mM) gelöst und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 3.00 mg (4 μmol, 1.00 Äq.) Eptifibatid gelöst in 0.6 mL Acetonitril und 0.9 mL Phosphatpuffer hinzugegeben und für weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird folgend im Vakuum entfernt und der Rückstand via HPLC gereinigt.

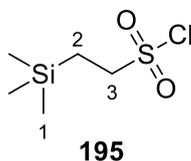
Hydrierreaktion des acetylen-haltigen, gelabelten Peptids 336 mit *para*-H₂:

Es werden 0.4 mg (0.378 μmol, 1.00 Äq.) des gereinigten *Labels* 336 mit 4 mg (5.5 μmol, 15.0 Äq.) [Rh(dppb)(COD)]BF₄ in einem 5 mm NMR-Rohr mit Septum vorgelegt. Folgend werden 0.6 mL MeOH-d₄ zugegeben. Anschließend wird bei einem Arbeitsdruck von 3bar, 10 s lang *para*-H₂ durch das Septum in das Rohr geleitet und die Probe kurz geschüttelt. Danach wird die Probe in das Spektrometer bei 298 K eingeführt und ein ¹H-NMR-Spektrum (1 Scan) gemessen. Zur Unterbrechung der Reaktion wird 20 s Helium durch das Röhrchen geleitet.

6.5 Darstellung von SESI-geschützten Aminosäuren

6.5.1 Synthese von 2-(Trimethylsilyl)ethansulfonylchlorid (SES-Cl, 195)

ExpNr.: MF-509, 579



Es werden in Anlehnung an die Literatur^[232] zunächst 15 g (73.42 mmol, 1.00 Äq.) SES-ONa (**332**) in Toluol suspendiert und über Nacht am Wasserabscheider zum Reflux erhitzt. Nach vollständiger Abscheidung des Kristallwassers wird das Toluol abdestilliert und der Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Folgend wird der Kolben unter Ar-Atmosphäre gesetzt und auf 0°C gekühlt. Es werden 39.9 mL (550.6 mmol, 7.50 Äq.) Thionylchlorid und danach 0.38 mL (5.14 mmol, 0.07 Äq.) DMF_{abs} langsam hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das überschüssige Thionylchlorid bei 70 mbar (mit vorgeschalteter Kühlfalle) abdestilliert. Der farblose Rückstand wird mit *n*-Hexan versetzt und über einer Kombifritte aus grobem Kieselgel und Celite® filtriert. Der Rückstand wird noch zweimal mit *n*-Hexan gewaschen und das erhaltene Filtrat bei 200 mbar eingengt. Es wird eine gelbliche, stechend-riechende Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 11.5 g (78%)

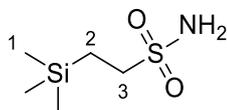
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 301.2 K): δ = 3.66-3.55 (m, 2-H₃), 1.36-1.28 (m, 2-H₂), 0.11 (s, 9-H₁) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 301.2 K): δ = 63.4 (3-C), 11.9 (2-C), -1.9 (1-C) ppm.

EI-MS (m/z (%), C₅H₁₃ClO₂SSi): 157 (5, [M-C₃H₆]⁺), 93 (65, [M-C₃H₉ClSi]⁺), 73 (100, [M-C₂H₅ClO₂S]⁺)

6.5.2 Synthese von 2-(Trimethylsilyl)ethanesulfonamid (SES-NH₂, 347)

ExpNr.: MF-582



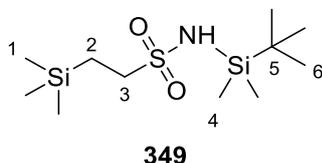
347

In Anlehnung an die Literatur^[291] werden 2.00 g (9.96 mmol, 1.00 Äq.) SES-Cl (195) zu 5.7 mL (43.83 mmol, 4.40 Äq.) NH₄OH (30%) gelöst in 20 mL Acetonitril bei 0°C gegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und folgend im Vakuum eingengt (Entfernung des Acetonitrils). Danach wird die wässrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es bleibt ein farbloser, kristalliner Feststoff zurück.

Ausbeute:	1.1 g (61%)
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 300 K):	δ = 4.90 (bs, 2-NH), 3.06-3.00 (2-H ₃), 1.09-1.04 (m, 2-H ₂), 0.05 (s, 9-H ₁) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 300 K):	δ = 51.4 (3-C), 10.8 (2-C), -2.1 (1-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₅ H ₁₅ NO ₂ SSi):	166 (2, [M] ⁺), 137 (25, [M-C ₃ H ₇] ⁺), 73 (100, [M-C ₂ H ₇ NO ₂ S] ⁺)
IR (Film):	$\tilde{\nu}$ = 1419, 1327, 1245, 859, 540 cm ⁻¹ .
EA (C ₅ H ₁₅ NO ₂ SSi)	berechnet: C: 33.12 H: 8.34 N: 7.72 gefunden: C: 33.68 H: 8.42 N: 7.71
M_p:	87.5-89.0°C

6.5.3 Synthese von TBS-geschütztem SES-NH₂ (SES-TBS, 349)

ExpNr.: MF-605

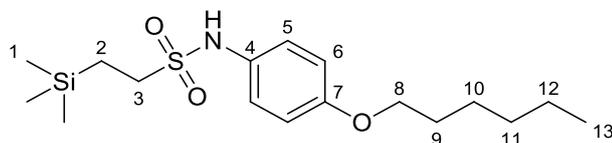


Es werden 2.00 g (11.03 mmol, 1.00 Äq.) SES-NH₂ (**347**) in 60 mL THF_{abs} unter Ar-Atmosphäre gelöst und 3.4 mL (24.27 mmol, 2.20 Äq.) Et₃N_{abs} hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird auf 0°C abgekühlt und langsam 2.66 g (17.65 mmol, 1.60 Äq.) *tert*-Butyl-dimethylsilylchlorid gelöst in 20 mL THF_{abs} hinzugegeben. Anschließend wird für 2 d bei 60°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird dem Reaktionsansatz Wasser und Essigester hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und NaCl_{ges}-Lösung gewaschen. Es wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (EE:PE/1:10) aufgereinigt. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:	2.6 g (80%)
R_f (EE:PE/1:10):	0.2
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 301 K):	δ = 4.05 (bs, 1-NH), 2.97-2.89 (m, 2-H ₃), 1.08-1.00 (m, 2-H ₂), 0.95 (9-H ₆), 0.27 (s, 6-H ₄), 0.05 (s, 9-H ₁) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , 301 K):	δ = 52.3 (3-C), 25.8 (6-C), 17.2 (5-C), 11.2 (2-C), -2.1 (1-C), -4.4 (4-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₁₁ H ₂₉ NO ₂ SSi ₂):	280 (5, [M-CH ₃] ⁺), 210 (60, [M-C ₆ H ₁₅] ⁺), 147 (80, [M-C ₉ H ₂₄ O] ⁺), 73 (60, [M-C ₈ H ₂₁ NO ₂ SSi] ⁺)
IR (Film):	$\tilde{\nu}$ = 1346, 1251, 895, 827, 747 cm ⁻¹ .
EA (C ₁₁ H ₂₉ NO ₂ SSi ₂)	berechnet: C: 44.70 H: 9.89 N: 4.74 gefunden: C: 44.59 H: 10.02 N: 4.78
M_p :	65.0-66.0°C

6.5.4 Amidkupplung von 4-Hexyloxyanilin mit SES-Cl (195)

ExpNr.: MF-559, 562, 611, 634



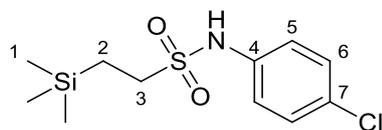
358

Es werden 450 mg (2.33 mmol, 1.00 Äq.) 4-Hexyloxyanilin in 100 mL DCM_{abs} und 0.71 mL (5.12 mmol, 2.20 Äq.) Et₃N_{abs} unter Ar-Atmosphäre gelöst. Folgend wird auf 0°C abgekühlt und langsam 560 mg (2.79 mmol, 1.20 Äq.) SES-Cl (195) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Wasserzusatz abgebrochen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit DCM ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Es wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (EE:PE/1:12) gereinigt. Es wird ein braunes Öl erhalten, welches langsam zu einem beigen Feststoff auskristallisiert.

Ausbeute:	350 mg (42%)
R_f (EE:PE/1:12):	0.15
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K):	δ = 7.16 (d, 2-H ₅ , ³ J = 9.02 Hz) 6.86 (d, 2-H ₆ , ³ J = 9.02 Hz), 6.39 (bs, 1-NH), 3.93 (t, 2-H ₈), 2.96-2.91 (m, 2-H ₃), 1.77 (m, 2-H ₉), 1.50-1.41 (m, 2-H ₁₀), 1.37-1.31 (m, 4-H _{12, 13}), 1.06-1.01 (m, 2-H ₂), 0.91 (t, 3-H ₁₃), 0.00 (s, 9-H ₁) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 300 K):	δ = 157.4 (7-C), 128.9 (4-C), 124.5 (5-C), 115.3 (6-C), 68.4 (8-C), 47.1 (3-C), 31.5 (9-C), 29.2 (10-C), 25.7 (11-C), 22.5 (12-C), 13.9 (13-C), 10.6 (2-C), -2.1 (1-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C₁₇H₃₁NO₃SSi):	357 (35, [M] ⁺), 293 (30, [M-C ₅ H ₅] ⁺), 73 (100, [M-C ₁₄ H ₂₃ NO ₃ S] ⁺)
EI-HRMS (C₁₇H₃₁NO₃SSi):	gemessen: 357.1782 [M] ⁺ berechnet: 357.1788 [M] ⁺
EA (C₁₇H₃₁NO₃SSi):	berechnet: C: 57.10 H: 8.74 N: 3.92 gefunden: C: 56.90 H: 8.79 N: 3.77

6.5.5 Amidkupplung von 4-Chloranilin mit SES-Cl (195)

ExpNr.: MF-644



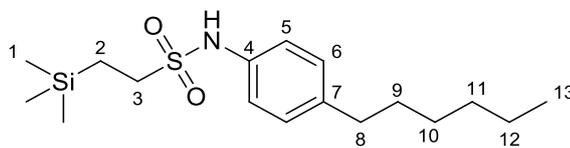
360

Es werden 2.00 g (15.68 mmol, 1.00 Äq.) 4-Chloranilin in 100 mL DCM_{abs} und 5.22 mL (37.63 mmol, 2.40 Äq.) Et₃N_{abs} unter Ar-Atmosphäre gelöst. Folgend wird auf 0°C abgekühlt und langsam 2.00 g (17.25 mmol, 1.10 Äq.) SES-Cl **195** hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Wasserzusatz abgebrochen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit DCM ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Es wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeignet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (EE:PE/1:9→EE pur) gereinigt. Es wird ein gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute:	1.67 g (37%)
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 303 K):	δ = 7.31 (d, 2-H ₆ , ³ J = 8.97 Hz), 7.17 (d, 2-H ₅ , ³ J = 8.97 Hz), 6.89 (bs, 1-NH), 3.06-2.96 (m, 2-H ₃), 1.05-0.96 (m, 2-H ₂), -0.01 (s, 9-H ₁) ppm.
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl ₃ , 298 K):	δ = 135.7 (4-C), 130.6 (7-C), 129.8 (6-C), 121.8 (5-C), 48.0 (3-C), 10.6 (2-C), -2.0 (1-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₁₁ H ₁₈ ClNO ₂ SSi):	291 (15, [M] ⁺), 184 (25, [M-C ₆ H ₅ Cl] ⁺), 73 (100, [M-C ₈ H ₁₀ ClNO ₂ S] ⁺)
IR (Film):	$\tilde{\nu}$ = 1489, 1249, 1133, 823, 739 cm ⁻¹ .
EA (C ₁₁ H ₁₈ ClNO ₂ SSi):	berechnet: C: 45.27 H: 6.22 N: 4.80 gefunden: C: 45.99 H: 6.17 N: 4.98
M_p :	110-113°C

6.5.6 Amidkupplung von 4-Hexylanilin mit SES-Cl (195)

ExpNr.: MF-647



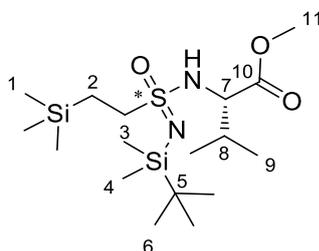
359

Es werden 1.50 g (8.46 mmol, 1.00 Äq.) 4-Hexylanilin in 100 mL DCM_{abs} und 2.81 mL (20.31 mmol, 2.40 Äq.) Et₃N_{abs} unter Ar-Atmosphäre gelöst. Folgend wird auf 0°C abgekühlt und langsam 2.03 g (10.15 mmol, 1.20 Äq.) SES-Cl **195** hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Wasserzusatz abgebrochen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit DCM ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Es wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (EE:PE/1:8) gereinigt. Es wird ein gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute:	1.2 g (42%)
R_f (EE:PE/1:8):	0.3
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 296 K):	δ = 7.13 (m, 4-H _{5,6}), 6.72 (bs, 1-NH), 3.06-2.96 (m, 2-H ₃), 2.57 (t, 2-H ₈), 1.57 (p, 2-H ₉), 1.36-1.26 (m, 6-H _{10,11,12}), 1.05-0.99 (m, 2-H ₂), 0.90-0.85 (m, 3-H ₁₃), -0.03 (s, 9-H ₁) ppm.
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl ₃ , 298 K):	δ = 140.3 (7-C), 134.5 (4-C), 129.6 (6-C), 121.4 (5-C), 47.5 (3-C), 35.4 (8-C), 31.8 (11-C), 31.5 (9-C), 22.7 (12-C), 14.2 (13-C), 10.7 (2-C), -2.0 (1-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₁₇ H ₃₁ NO ₂ SSi):	341 (25, [M] ⁺), 178 (60, [M-C ₁₂ H ₁₇] ⁺), 73 (100, [M-C ₁₄ H ₂₃ NO ₂ S] ⁺)
EI-HRMS (C ₁₇ H ₃₁ NO ₂ SSi):	gemessen: 341.1831 [M] ⁺ berechnet: 341.1839 [M] ⁺
IR (Film):	$\tilde{\nu}$ = 1510, 1459, 1329, 1145, 830 cm ⁻¹ .
EA (C ₁₇ H ₃₁ NO ₂ SSi):	berechnet: C: 59.78 H: 9.15 N: 4.10 gefunden: C: 60.01 H: 9.28 N: 4.19

6.5.7 Darstellung des TBS-geschützten Sulfonimidamids 352

ExpNr.: MF-623



352

Die Synthese des Sulfonimidamides erfolgt gemäß AAV-8. Es wird nach Entfernung des Lösungsmittels die Zielverbindung säulenchromatographisch (EE:PE/1:15) gereinigt. Es wird ein Diastereomeren-gemisch erhalten, welches nicht weiter aufgetrennt werden konnte. Es wird ein farbloses Öl erhalten, welches langsam auskristallisiert.

Ausbeute:	240 mg (53%)
R_f (EE:PE/1:15):	0.2
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 303 K):	δ = 4.47 (d, 1-NH), 3.91-3.81 (m, 1-H ₇), 3.73 (s, 3-H ₁₁), 2.79-2.64 (m, 2-H ₃), 2.05 (m, 1-H ₈), 1.01-0.96 (m, 5-H ₂ , 9), 0.89-0.85 (m, 12-H ₆ , 9), 0.09-0.07 (m, 6-H ₄), 0.00 (s, 9-H ₁) ppm.
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl ₃ , 303 K):	δ = 173.5 (10-C), 61.7 (7-C), 61.4 (7-C), 53.9 (3-C), 52.8 (3-C), 52.5 (11-C), 31.8 (8-C), 25.9 (6-C), 19.2 (9-C), 19.1 (9-C), 17.9 (5-C), 17.5 (5-C), 11.3 (2-C), 11.1 (2-C), -2.0 (1-C), -2.4 (4-C), -2.5 (4-C) ppm.
EI-MS (m/z (%), C ₁₇ H ₄₀ N ₂ O ₃ SSi ₂):	393 (2, [M-CH ₃] ⁺), 351 (25, [M-C ₄ H ₉] ⁺), 73 (100, [M-C ₁₄ H ₃₂ N ₂ O ₃ SSi] ⁺)
ESI-HRMS (C ₁₇ H ₄₀ N ₂ O ₃ SSi ₂):	gemessen: 409.2374 [M+H] ⁺ berechnet: 409.2371 [M+H] ⁺
IR (Film):	$\tilde{\nu}$ = 1743, 1312, 1249, 1138, 824 cm ⁻¹ .

- [1] W. A. Bonner, *Origins of Life and Evolution of the Biosphere* **1995**, *25*, 175-190.
- [2] M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *Chem. Commun.* **2000**, 887-892.
- [3] C. Viedma, *Phys. Rev. Lett.* **2005**, *94*, 065504.
- [4] W. A. Bonner, *Origins of life and evolution of the biosphere* **1991**, *21*, 407-420.
- [5] J. R. Cronin, S. Pizzarello, *Science* **1997**, *275*, 951.
- [6] M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, L. D. Barron, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2391-2404.
- [7] K. Michaelian, *Life* **2018**, *8*, 21.
- [8] W. A. Bonner, P. R. Kavasmaneck, F. S. Martin, J. J. Flores, *Origins of life* **1975**, *6*, 367-376.
- [9] E. Rubenstein, W. A. Bonner, H. P. Noyes, G. S. Brown, *Nature* **1983**, *306*, 118-118.
- [10] K. Soai, T. Kawasaki, A. Matsumoto, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3643-3654.
- [11] F. C. Frank, *Biochim. Biophys. Acta* **1953**, *11*, 459-463.
- [12] D. G. Blackmond, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* **2010**, *2*, a002147.
- [13] K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **1995**, *378*, 767-768.
- [14] G. Ercolani, L. Schiaffino, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2619-2626.
- [15] D. G. Blackmond, C. R. McMillan, S. Ramdeehul, A. Schorm, J. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10103-10104.
- [16] US Food and Drug Administration, *Chirality* **1992**, *4*, 338-340.
- [17] E. Tokunaga, T. Yamamoto, E. Ito, N. Shibata, *Scientific Reports* **2018**, *8*, 17131.
- [18] C.-M. Dolores, P. Bruce, C. Erika, K.-H. Barbara, *Curr. Anal. Chem.* **2016**, *12*, 303-314.
- [19] B. Kasprzyk-Hordern, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4466-4503.
- [20] N. Chhabra, M. Aseri, D. Padmanabhan, *Int. J. App. Basic. Med. Res.* **2013**, *3*, 16-18.
- [21] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.
- [22] A. Calcaterra, I. D'Acquarica, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, *147*, 323-340.
- [23] I. Agranat, S. R. Wainshtein, E. Z. Zusman, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2012**, *11*, 972-973.
- [24] H. Caner, E. Groner, L. Levy, I. Agranat, *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 105-110.
- [25] E. Sanganyado, Z. Lu, Q. Fu, D. Schlenk, J. Gan, *Water Res.* **2017**, *124*, 527-542.
- [26] G. Beck, *Synlett* **2002**, *2002*, 0837-0850.
- [27] Y. Izumi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 871-881.
- [28] H. B. Kagan, in *Chemical Synthesis: Gnosis to Prognosis* (Eds.: C. Chatgililoglu, V. Snieckus), Springer Netherlands, Dordrecht, **1996**, pp. 1-23.
- [29] Y. Gnass, F. Glorius, *Synthesis* **2006**, *2006*, 1899-1930.
- [30] M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788-824.
- [31] I. Atodiresei, C. Vila, M. Rueping, *ACS Catalysis* **2015**, *5*, 1972-1985.

- [32] J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177-2250.
- [33] A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660.
- [34] H.-U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 3-16.
- [35] J. A. Gladysz, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3215-3216.
- [36] D. Astruc, F. Lu, J. R. Aranzaes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7852-7872.
- [37] J. D. Hayler, D. K. Leahy, E. M. Simmons, *Organometallics* **2019**, *38*, 36-46.
- [38] S. Hübner, J. G. de Vries, V. Farina, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1-1.
- [39] K. Ding, Y. Uozumi, *Handbook of asymmetric heterogeneous catalysis*, John Wiley & Sons, **2008**.
- [40] M. Yoon, R. Srirambalaji, K. Kim, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1196-1231.
- [41] L.-X. Dai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5726-5729.
- [42] A. B. Dongil, B. Bachiller-Baeza, A. Guerrero-Ruiz, I. Rodríguez-Ramos, *Catal. Commun.* **2012**, *26*, 149-154.
- [43] Q.-H. Fan, R. Wang, A. S. C. Chan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1867-1871.
- [44] Q.-H. Fan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385-3466.
- [45] A. M. P. Salvo, F. Giacalone, M. Gruttadauria, *Molecules* **2016**, *21*, 1288.
- [46] S. Akabori, S. Sakurai, Y. Izumi, Y. Fujii, *Nature* **1956**, *178*, 323-324.
- [47] S. Itsuno, in *An Overview of Polymer - Immobilized Chiral Catalysts and Synthetic Chiral Polymer*, **2011**, pp. 1-15.
- [48] C. Bolm, C. L. Dinter, A. Seger, H. Höcker, J. Brozio, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5730-5731.
- [49] C. Bolm, C. Tanyeli, A. Grenz, C. L. Dinter, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 649-656.
- [50] L. Pu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1457-1477.
- [51] M. Reggelin, *Nachrichten aus Chemie, Technik und Laboratorium* **1997**, *45*, 1196-1201.
- [52] G. Roelfes, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3230-3232.
- [53] N. K. Tanner, *FEMS Microbiol. Rev.* **1999**, *23*, 257-275.
- [54] J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 737-738.
- [55] N. Duchemin, I. Heath-Apostolopoulos, M. Smietana, S. Arseniyadis, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7072-7087.
- [56] A. J. Boersma, D. Coquière, D. Geerdink, F. Rosati, B. L. Feringa, G. Roelfes, *Nature Chemistry* **2010**, *2*, 991-995.
- [57] J. Oelerich, G. Roelfes, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2013-2017.
- [58] N. S. Oltra, G. Roelfes, *Chem. Commun.* **2008**, 6039-6041.
- [59] S. Park, H. Sugiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3870-3878.
- [60] S. Park, K. Ikehata, H. Sugiyama, *Biomaterials Science* **2013**, *1*, 1034-1036.
- [61] S. R. Gilbertson, G. Chen, M. McLoughlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4481-4482.
- [62] S. R. Gilbertson, R. V. Pawlick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 902-904.
- [63] A. Agarkov, S. Greenfield, D. Xie, R. Pawlick, G. Starkey, S. R. Gilbertson, *Peptide Science* **2006**, *84*, 48-73.

- [64] T. Nakano, Y. Okamoto, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4013-4038.
- [65] H. Yuki, Y. Okamoto, I. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6356-6358.
- [66] A. J. Boersma, R. P. Megens, B. L. Feringa, G. Roelfes, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2083-2092.
- [67] K. Maeda, H. Mochizuki, K. Osato, E. Yashima, *Macromolecules* **2011**, *44*, 3217-3226.
- [68] G. Natta, P. Pino, P. Corradini, F. Danusso, E. Mantica, G. Mazzanti, G. Moraglio, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1708-1710.
- [69] P. Pino, G. P. Lorenzi, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4745-4747.
- [70] Y. Okamoto, K. Suzuki, K. Ohta, K. Hatada, H. Yuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4763-4765.
- [71] T. Kawauchi, A. Kitaura, J. Kumaki, H. Kusanagi, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11889-11891.
- [72] F. Chen, G. Lepore, M. Goodman, *Macromolecules* **1974**, *7*, 779-783.
- [73] M. M. Green, J.-W. Park, T. Sato, A. Teramoto, S. Lifson, R. L. B. Selinger, J. V. Selinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3138-3154.
- [74] F. Ciardelli, S. Lanzillo, O. Pieroni, *Macromolecules* **1974**, *7*, 174-179.
- [75] E. Yashima, K. Maeda, H. Iida, Y. Furusho, K. Nagai, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6102-6211.
- [76] T. Masuda, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2007**, *45*, 165-180.
- [77] R. J. M. Nolte, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 11-19.
- [78] J. J. L. M. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, N. A. J. M. Sommerdijk, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4039-4070.
- [79] K. Maeda, E. Yashima, *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375*, 72.
- [80] M. M. Green, M. P. Reidy, R. D. Johnson, G. Darling, D. J. O'Leary, G. Willson, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6452-6454.
- [81] M. M. Green, B. A. Garetz, B. Munoz, H. Chang, S. Hoke, R. G. Cooks, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4181-4182.
- [82] F. Takei, K. Onitsuka, S. Takahashi, *Polym. J.* **2000**, *32*, 524-526.
- [83] F. Takei, K. Onitsuka, S. Takahashi, *Polym. J.* **1999**, *31*, 1029-1032.
- [84] W. Lieke, *Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *112*, 316-321.
- [85] A. Gautier, *Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *142*, 289-294.
- [86] A. W. Hofmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114-120.
- [87] H. Lindemann, L. Wiegrebbe, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1930**, *63*, 1650-1657.
- [88] M. Kessler, H. Ring, R. Trambarulo, W. Gordy, *Phys. Rev.* **1950**, *79*, 54-56.
- [89] I. Ugi, *Isonitrile Chemistry*, Elsevier Science, **2012**.
- [90] M. L. Bode, D. Gravestock, A. L. Rousseau, *Org. Prep. Proced. Int.* **2016**, *48*, 89-221.
- [91] A. V. Lygin, A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9094-9124.
- [92] H. Mitome, N. Shirato, H. Miyaoka, Y. Yamada, R. W. M. van Soest, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 833-837.
- [93] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.
- [94] M. S. Passerini, L., *Gazz. Chim. Ital* **1921**, 126-129.

-
- [95] I. Ugi, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 373-388.
- [96] J. G. Rudick, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2013**, *51*, 3985-3991.
- [97] R. C. Cioc, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958-2975.
- [98] C. Hulme, V. Gore, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51-80.
- [99] V. P. Boyarskiy, N. A. Bokach, K. V. Luzyanin, V. Y. Kukushkin, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2698-2779.
- [100] F. Millich, *J. Polymer. Sci. Macromol. Rev.* **1980**, *15*, 207-253.
- [101] I. Okada, Y. Kitano, *Synthesis* **2011**, *2011*, 3997-4002.
- [102] F. Millich, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 101-113.
- [103] R. J. M. Nolte, J. W. Zwikker, J. Reedijk, W. Drenth, *J. Mol. Catal.* **1978**, *4*, 423-426.
- [104] E. Schwartz, M. Koepf, H. J. Kitto, R. J. M. Nolte, A. E. Rowan, *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 33-47.
- [105] M. Clericuzio, G. Alagona, C. Ghio, P. Salvadori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1059-1071.
- [106] C. Kollmar, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8230-8238.
- [107] Y. Yamada, T. Kawai, J. Abe, T. Iyoda, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2002**, *40*, 399-408.
- [108] W. Drenth, R. J. M. Nolte, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 30-35.
- [109] P. C. J. Kamer, R. J. M. Nolte, W. Drenth, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6818-6825.
- [110] P. C. J. Kamer, R. J. M. Nolte, W. Drenth, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1789-1791.
- [111] T. J. Deming, B. M. Novak, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9101-9111.
- [112] T. J. Deming, B. M. Novak, *Macromolecules* **1991**, *24*, 326-328.
- [113] M. Yamamoto, K. Onitsuka, S. Takahashi, *Organometallics* **2000**, *19*, 4669-4671.
- [114] J. J. L. M. Cornelissen, W. S. Graswinckel, P. J. H. M. Adams, G. H. Nachttegaal, A. P. M. Kentgens, N. A. J. M. Sommerdijk, R. J. M. Nolte, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2001**, *39*, 4255-4264.
- [115] F. Takei, K. Onitsuka, S. Takahashi, *Macromolecules* **2005**, *38*, 1513-1516.
- [116] M. M. Green, R. A. Gross, F. C. Schilling, K. Zero, C. Crosby, *Macromolecules* **1988**, *21*, 1839-1846.
- [117] T. Kajitani, K. Okoshi, E. Yashima, *Macromolecules* **2008**, *41*, 1601-1611.
- [118] D. B. Amabilino, J.-L. Serrano, T. Sierra, J. Veciana, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 3161-3174.
- [119] M. Dama, S. Berger, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 241-243.
- [120] M. Reller, S. Wesp, M. R. M. Koos, M. Reggelin, B. Luy, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13351-13359.
- [121] T. Miyabe, H. Iida, A. Ohnishi, E. Yashima, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 863-867.
- [122] Y.-G. He, S.-Y. Shi, N. Liu, Y.-S. Ding, J. Yin, Z.-Q. Wu, *Macromolecules* **2016**, *49*, 48-58.
- [123] R. P. Megens, G. Roelfes, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8514-8523.
- [124] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175.
- [125] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

- [126] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- [127] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497.
- [128] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- [129] D. Yang, Y.-C. Yip, M.-W. Tang, M.-K. Wong, J.-H. Zheng, K.-K. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 491-492.
- [130] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.
- [131] O. Sereda, S. Tabassum, R. Wilhelm, in *Asymmetric Organocatalysis* (Ed.: B. List), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2009**, pp. 86-117.
- [132] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.
- [133] S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189.
- [134] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748.
- [135] J. Alemán, S. Cabrera, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774-793.
- [136] S. Juliá, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata, H. Molinari, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 1317-1324.
- [137] S. Juliá, J. Masana, J. C. Vega, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 929-931.
- [138] S. Banfi, S. Colonna, H. Molinari, S. Julia, J. Guixer, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5207-5211.
- [139] S. Itsuno, M. Sakakura, K. Ito, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6047-6049.
- [140] E. Huerta, B. van Genabeek, P. J. M. Stals, E. W. Meijer, A. R. A. Palmans, *Macromol. Rapid Commun.* **2014**, *35*, 1320-1325.
- [141] Z. Tang, H. Iida, H.-Y. Hu, E. Yashima, *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 261-265.
- [142] T. Yamamoto, R. Murakami, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2557-2560.
- [143] H. Zhang, J. Deng, *Macromol. Chem. Phys.* **2016**, *217*, 880-888.
- [144] L. M. S. Takata, H. Iida, K. Shimomura, K. Hayashi, A. A. dos Santos, E. Yashima, *Macromol. Rapid Commun.* **2015**, *36*, 2047-2054.
- [145] M. Ishikawa, K. Maeda, Y. Mitsutsuji, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 732-733.
- [146] T. Miyabe, Y. Hase, H. Iida, K. Maeda, E. Yashima, *Chirality* **2009**, *21*, 44-50.
- [147] M. P. Carroll, P. J. Guiry, J. M. Brown, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4591-4601.
- [148] L. Zhou, L. Shen, J. Huang, N. Liu, Y.-Y. Zhu, Z.-Q. Wu, *Chin. J. Polym. Sci.* **2018**, *36*, 163-170.
- [149] M. Reggelin, S. Dörr, M. Klusmann, M. Schultz, M. Holbach, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5461-5466.
- [150] G. C. Lloyd-Jones, N. P. Taylor, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5423-5428.
- [151] J. Omelanczuk, W. Perlikowska, M. Mikołajczyk, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 24-25.
- [152] K. M. Pietrusiewicz, M. Zabłocka, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1991-1992.
- [153] M. Yoshifuji, K. Shibayama, K. Toyota, N. Inamoto, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4227-4228.
- [154] T. Imamoto, T. Oshiki, T. Onozawa, T. Kusumoto, K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5244-5252.
- [155] Y. Li, X. Caumes, M. Raynal, L. Bouteiller, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2162-2165.
- [156] S. Cantekin, T. F. A. de Greef, A. R. A. Palmans, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6125-6137.

- [157] J. M. Zimbron, X. Caumes, Y. Li, C. M. Thomas, M. Raynal, L. Bouteiller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14016-14019.
- [158] M. Raynal, F. Portier, P. W. N. M. van Leeuwen, L. Bouteiller, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17687-17690.
- [159] A. Desmarchelier, X. Caumes, M. Raynal, A. Vidal-Ferran, P. W. N. M. van Leeuwen, L. Bouteiller, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4908-4916.
- [160] S. Adler, TU Darmstadt (Darmstadt), **2018**.
- [161] F. Sanda, H. Araki, T. Masuda, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1642-1643.
- [162] L. Liu, Q. Long, T. Aoki, G. Zhang, T. Kaneko, M. Teraguchi, C. Zhang, Y. Wang, *Chirality* **2015**, *27*, 454-458.
- [163] Y. Misumi, T. Masuda, *Macromolecules* **1998**, *31*, 7572-7573.
- [164] M. Reggelin, M. Schultz, M. Holbach, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1684-1687.
- [165] D. Gust, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1535-1547.
- [166] T. Yamamoto, T. Yamada, Y. Nagata, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7899-7901.
- [167] M. Ōki, in *Top. Stereochem.*, **1983**, pp. 1-81.
- [168] G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384-5427.
- [169] M. T. Reetz, T. Neugebauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 179-181.
- [170] M. Hamburger, TU Darmstadt (Darmstadt), **2009**.
- [171] J. Scholz, TU Darmstadt (Darmstadt), **2012**.
- [172] Y. Akai, L. Konnert, T. Yamamoto, M. Suginome, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7211-7214.
- [173] T. Yamamoto, R. Murakami, S. Komatsu, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3867-3870.
- [174] Y. Yoshinaga, T. Yamamoto, M. Suginome, *ACS Macro Lett.* **2017**, *6*, 705-710.
- [175] Y. Nagata, R. Takeda, M. Suginome, *ACS Cent. Sci.* **2019**, *5*, 1235-1240.
- [176] A. J. Naaktgeboren, R. J. M. Nolte, W. Drenth, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1978**, *97*, 112-115.
- [177] A. J. Naaktgeboren, R. J. M. Nolte, W. Drenth, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3350-3354.
- [178] P. J. Hajduk, R. P. Meadows, S. W. Fesik, *Q. Rev. Biophys.* **1999**, *32*, 211-240.
- [179] G. Sauer, D. Nasu, D. Tietze, T. Gutmann, S. Englert, O. Avrutina, H. Kolmar, G. Buntkowsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12941-12945.
- [180] G. L. Olsen, O. Szekely, B. Mateos, P. Kadeřávek, F. Ferrage, R. Konrat, R. Pierattelli, I. C. Felli, G. Bodenhausen, D. Kurzbach, L. Frydman, *J. Biomol. NMR* **2020**, *74*, 161-171.
- [181] R. W. Adams, J. A. Aguilar, K. D. Atkinson, M. J. Cowley, P. I. P. Elliott, S. B. Duckett, G. G. R. Green, I. G. Khazal, J. López-Serrano, D. C. Williamson, *Science* **2009**, *323*, 1708-1711.
- [182] M. M. Spence, S. M. Rubin, I. E. Dimitrov, E. J. Ruiz, D. E. Wemmer, A. Pines, S. Q. Yao, F. Tian, P. G. Schultz, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2001**, *98*, 10654-10657.
- [183] Q. Z. Ni, E. Daviso, T. V. Can, E. Markhasin, S. K. Jawla, T. M. Swager, R. J. Temkin, J. Herzfeld, R. G. Griffin, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1933-1941.

- [184] T. Trantzschel, J. Bernarding, M. Plaumann, D. Lego, T. Gutmann, T. Ratajczyk, S. Dillenberger, G. Buntkowsky, J. Bargon, U. Bommerich, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 5601-5604.
- [185] T. G. Walker, W. Happer, *Rev. Mod. Phys.* **1997**, *69*, 629-642.
- [186] C. Witte, L. Schröder, *NMR BIOMED* **2013**, *26*, 788-802.
- [187] R. E. Mewis, *Magn. Reson. Chem.* **2015**, *53*, 789-800.
- [188] T. Ratajczyk, T. Gutmann, P. Bernatowicz, G. Buntkowsky, J. Frydel, B. Fedorczyk, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12616-12619.
- [189] S. Glöggler, R. Müller, J. Colell, M. Emondts, M. Dabrowski, B. Blümich, S. Appelt, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 13759-13764.
- [190] J. B. Hövener, A. N. Pravdivtsev, B. Kidd, C. R. Bowers, S. Glöggler, K. V. Kovtunov, M. Plaumann, R. Katz - Brull, K. Buckenmaier, A. Jerschow, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11140-11162.
- [191] D. A. Barskiy, A. M. Coffey, P. Nikolaou, D. M. Mikhaylov, B. M. Goodson, R. T. Branca, G. J. Lu, M. G. Shapiro, V.-V. Telkki, V. V. Zhivonitko, I. V. Koptug, O. G. Salnikov, K. V. Kovtunov, V. I. Bukhtiyarov, M. S. Rosen, M. J. Barlow, S. Safavi, I. P. Hall, L. Schröder, E. Y. Chekmenev, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 725-751.
- [192] I. V. Koptug, K. V. Kovtunov, S. R. Burt, M. S. Anwar, C. Hilty, S.-I. Han, A. Pines, R. Z. Sagdeev, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5580-5586.
- [193] Y. Zhang, X. Duan, P. C. Soon, V. Sychrovský, J. W. Canary, A. Jerschow, *ChemPhysChem* **2016**, *17*, 2967-2971.
- [194] Y. Zhang, K. Basu, J. W. Canary, A. Jerschow, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 24370-24375.
- [195] C. Altenbach, S. L. Flitsch, H. G. Khorana, W. L. Hubbell, *Biochemistry* **1989**, *28*, 7806-7812.
- [196] C. Altenbach, T. Marti, H. Khorana, W. Hubbell, *Science* **1990**, *248*, 1088-1092.
- [197] A. I. Smirnov, in *Electron Paramagnetic Resonance: Volume 18, Vol. 18* (Eds.: B. C. Gilbert, M. J. Davies, D. M. Murphy), The Royal Society of Chemistry, **2002**, pp. 109-136.
- [198] W. L. Hubbell, D. S. Cafiso, C. Altenbach, *Nat. Struct. Biol.* **2000**, *7*, 735-739.
- [199] O. H. Griffith, H. M. McConnell, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1966**, *55*, 8-11.
- [200] A. I. Smirnov, A. Ruuge, V. A. Reznikov, M. A. Voinov, I. A. Grigor'ev, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8872-8873.
- [201] T. Kálai, W. L. Hubbell, K. Hideg, *Synthesis* **2009**, *2009*, 1336-1340.
- [202] M. R. Fleissner, M. D. Bridges, E. K. Brooks, D. Cascio, T. Kálai, K. Hideg, W. L. Hubbell, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 16241-16246.
- [203] A. Spaltenstein, B. H. Robinson, P. B. Hopkins, *Biochemistry* **1989**, *28*, 9484-9495.
- [204] D. Lee, S. Hediger, G. De Paëpe, *Solid State Nucl. Magn. Reson.* **2015**, *66-67*, 6-20.
- [205] M. Ha, V. K. Michaelis, in *Modern Magnetic Resonance* (Ed.: G. A. Webb), Springer International Publishing, Cham, **2017**, pp. 1-24.
- [206] V. Atsarkin, in *J. Phys. Conf. Ser.*, Vol. 324, IOP Publishing, **2011**, p. 012003.
- [207] D. J. Kubicki, G. Casano, M. Schwarzwälder, S. Abel, C. Sauvée, K. Ganesan, M. Yulikov, A. J. Rossini, G. Jeschke, C. Copéret, A. Lesage, P. Tordo, O. Ouari, L. Emsley, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 550-558.

- [208] R. Rogawski, A. E. McDermott, *Arch. Biochem. Biophys.* **2017**, *628*, 102-113.
- [209] M. Brodrecht, K. Herr, S. Bothe, M. De oliveira Junior, T. Gutmann, G. Buntkowsky, *ChemPhysChem* **2019**, *20*, 1475-1487.
- [210] E. A. W. van der Crujisen, E. J. Koers, C. Sauvée, R. E. Hulse, M. Weingarth, O. Ouari, E. Perozo, P. Tordo, M. Baldus, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12971-12977.
- [211] T. Wang, A. Riegger, M. Lamla, S. Wiese, P. Oeckl, M. Otto, Y. Wu, S. Fischer, H. Barth, S. L. Kuan, T. Weil, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3234-3239.
- [212] S. Brocchini, S. Balan, A. Godwin, J.-W. Choi, M. Zloh, S. Shaunak, *Nat. Protoc.* **2006**, *1*, 2241-2252.
- [213] S. Balan, J.-W. Choi, A. Godwin, I. Teo, C. M. Laborde, S. Heidelberger, M. Zloh, S. Shaunak, S. Brocchini, *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 61-76.
- [214] T. Wang, Y. Wu, S. L. Kuan, O. Dumele, M. Lamla, D. Y. W. Ng, M. Arzt, J. Thomas, J. O. Mueller, C. Barner-Kowollik, T. Weil, *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 228-238.
- [215] I. E. S. E. S. Levchenko, A. V. Kirsanov, *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, *30*, 1940.
- [216] E. U. Jonsson, C. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5308-5309.
- [217] C. R. Johnson, E. U. Jonsson, A. Wambsgans, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2061-2065.
- [218] M. R. Jones, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2183-2190.
- [219] G. C. Nandi, P. I. Arvidsson, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2976-3001.
- [220] P. K. Chinthakindi, T. Naicker, N. Thota, T. Govender, H. G. Kruger, P. I. Arvidsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4100-4109.
- [221] J. V. Alegre-Requena, S. Grijalvo, D. Sampedro, J. Mayr, C. Saldías, J. J. Marrero-Tellado, R. Eritja, R. P. Herrera, D. D. Díaz, *RSC Adv* **2020**, *10*, 11481-11492.
- [222] F. Sehgelmeble, J. Janson, C. Ray, S. Rosqvist, S. Gustavsson, L. I. Nilsson, A. Minidis, J. Holenz, D. Rotticci, J. Lundkvist, P. I. Arvidsson, *ChemMedChem* **2012**, *7*, 396-399.
- [223] F. W. Patureau, C. Worch, M. A. Siegler, A. L. Spek, C. Bolm, J. N. H. Reek, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 59-64.
- [224] M. Steurer, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3301-3310.
- [225] E. L. Briggs, A. Tota, M. Colella, L. Degennaro, R. Luisi, J. A. Bull, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14303-14310.
- [226] A. D. Steinkamp, L. Schmitt, X. Chen, K. Fietkau, R. Heise, J. M. Baron, C. Bolm, *Skin. Pharmacol. Phys.* **2016**, *29*, 281-290.
- [227] T. Biftu, T. A. Khan, Google Patents, **2015**.
- [228] B. Gao, S. Li, P. Wu, J. E. Moses, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1939-1943.
- [229] T. Q. Davies, A. Hall, M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14937-14941.
- [230] J. Wen, H. Cheng, S. Dong, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5547-5550.
- [231] H. Yu, Z. Li, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15602-15605.
- [232] S. M. Weinreb, D. M. Demko, T. A. Lessen, J. P. Demers, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2099-2102.
- [233] P. Ribière, V. Declerck, J. Martinez, F. Lamaty, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2249-2269.
- [234] J. K. Pak, M. Hesse, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8200-8204.

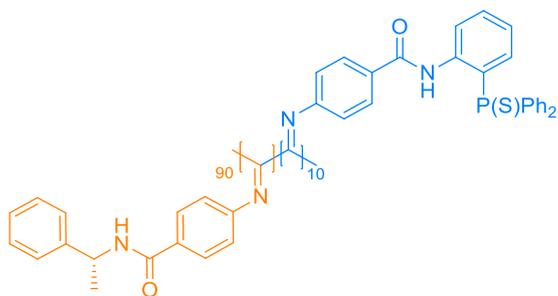
- [235] Y. E. Jad, G. A. Acosta, S. N. Khattab, B. G. de la Torre, T. Govender, H. G. Kruger, A. El-Faham, F. Albericio, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2393-2398.
- [236] K. G. Varnava, V. Sarojini, *Chem. Asian J.* **2019**, *14*, 1088-1097.
- [237] S. Knauer, N. Koch, C. Uth, R. Meusinger, O. Avrutina, H. Kolmar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12984-12990.
- [238] J. D. Wade, M. N. Mathieu, M. Macris, G. W. Tregear, *Lett. Pept. Sci.* **2000**, *7*, 107-112.
- [239] Y. Yang, *Side Reactions in Peptide Synthesis*, Elsevier Science, **2015**.
- [240] P. G. Wuts, T. W. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis*, John Wiley & Sons, **2006**.
- [241] M. Fleckenstein, Technische Universität Darmstadt (Darmstadt), **2016**.
- [242] D. R. Phillips, R. M. Scarborough, *Am. J. Cardiol.* **1997**, *80*, 11B-20B.
- [243] D. J. Brauer, M. Hingst, K. W. Kottsieper, C. Liek, T. Nickel, M. Tepper, O. Stelzer, W. S. Sheldrick, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *645*, 14-26.
- [244] D. A. Claremon, B. T. Phillips, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2155-2158.
- [245] H.-B. Kraatz, A. Pletsch, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1617-1621.
- [246] A. Kumar, B. Hertel, K. Müllen, *Macromol. Chem. Phys.* **2018**, *219*, 1800101.
- [247] J. Schilling, Technische Universität Darmstadt (Darmstadt), **2016**.
- [248] V. Y. Mishina, I. V. Abrashina, A. T. Teleshev, L. K. Vasyanina, E. E. Nifant'ev, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2002**, *177*, 2425-2434.
- [249] M. Peterca, M. R. Imam, C.-H. Ahn, V. S. K. Balagurusamy, D. A. Wilson, B. M. Rosen, V. Percec, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2311-2328.
- [250] J.-D. Huang, X.-P. Hu, Z.-C. Duan, Q.-H. Zeng, S.-B. Yu, J. Deng, D.-Y. Wang, Z. Zheng, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4367-4370.
- [251] J. Halpern, *Science* **1982**, *217*, 401-407.
- [252] I. Ojima, T. Kogure, N. Yoda, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4728-4739.
- [253] S. B. Höfling, C. Hultsch, H.-J. Wester, M. R. Heinrich, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11846-11851.
- [254] J. A. H. Schwöbel, D. Wondrousch, Y. K. Koleva, J. C. Madden, M. T. D. Cronin, G. Schüürmann, *Chem. Res. Toxicol.* **2010**, *23*, 1576-1585.
- [255] L. McDowall, M. H. Stenzel, *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 1772-1781.
- [256] Y. Chen, J. Gibson, *RSC Adv* **2015**, *5*, 4171-4174.
- [257] S. M. Weinreb, C. E. Chase, P. Wipf, S. Venkatraman, *Org. Synth.* **2003**, *75*, 161-161.
- [258] J. Huang, T. S. Widlanski, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2657-2660.
- [259] P. K. Chinthakindi, A. Benediktsdottir, A. Ibrahim, A. Wared, C.-J. Aurell, A. Pettersen, E. Zamaratski, P. I. Arvidsson, Y. Chen, A. Sandström, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 1045-1057.
- [260] 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.
- [261] T. Gutmann, M. Sellin, H. Breitzke, A. Stark, G. Buntkowsky, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 9170-9175.
- [262] G. Snatzke, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 15-26.

- [263] L. D. Chen, Michael Patrick; Feng, Lichun; Hawley, Ronald Charles; Yang, Minmin, in *U.S. Pat. Appl. Publ.* 49 pp., Roche Palo Alto LLC, USA **2012**.
- [264] H. Gulyás, J. Benet-Buchholz, E. C. Escudero-Adan, Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3424-3430.
- [265] N. T. Coles, M. F. Mahon, R. L. Webster, *Organometallics* **2017**, *36*, 2262-2268.
- [266] D. J. Frank, A. Franzke, A. Pfaltz, *Chemistry – A European Journal* **2013**, *19*, 2405-2415.
- [267] A. Speicher, T. Backes, K. Hesidens, J. Kolz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 71.
- [268] G. Albano, M. Lissia, G. Pescitelli, L. A. Aronica, L. Di Bari, *Materials Chemistry Frontiers* **2017**, *1*, 2047-2056.
- [269] J. R. Tagat, R. W. Steensma, S. W. McCombie, D. V. Nazareno, S.-I. Lin, B. R. Neustadt, K. Cox, S. Xu, L. Wojcik, M. G. Murray, N. Vantuno, B. M. Baroudy, J. M. Strizki, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3343-3346.
- [270] P. Kumar, O. Zainul, S. T. Laughlin, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 652-656.
- [271] M. Günther, J. Lategahn, M. Juchum, E. Döring, M. Keul, J. Engel, H. L. Tumbrink, D. Rauh, S. Laufer, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 5613-5637.
- [272] H. L. Chen, Bo; Cao, Wenjie; Zhang, Guiping; Zhao, Zhongqiang; Jiang, Zhaojian; Zuo, Gaolei; Xu, Wanmei; Gong, Hongju; Zhang, Peng; Wang, Jianghuai; Li, Qingsong; Gao, Chunhua in *Patent*, 07.12.2018 ed., Jiangsu Simcere Pharmaceutical Co., Ltd, Rep. China, **2014**.
- [273] P. Corona, F. Gibellini, A. Cavalli, P. Saxena, A. Carta, M. Loriga, R. Luciani, G. Paglietti, D. Guerrieri, E. Nerini, S. Gupta, V. Hannaert, P. A. M. Michels, S. Ferrari, P. M. Costi, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8318-8329.
- [274] S. Alapour, D. Ramjugernath, N. A. Koorbanally, *RSC Adv* **2015**, *5*, 83576-83580.
- [275] F. Mo, Y. Jiang, D. Qiu, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1846-1849.
- [276] L. Noël-Duchesneau, N. Lugan, G. Lavigne, A. Labande, V. César, *Organometallics* **2014**, *33*, 5085-5088.
- [277] J.-L. Zeng, H. Chachignon, J.-A. Ma, D. Cahard, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1974-1977.
- [278] A. Vermote, G. Brackman, M. D. P. Risseeuw, T. Coenye, S. Van Calenbergh, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *127*, 757-770.
- [279] K. Zhang, B. B. Noble, A. C. Mater, M. J. Monteiro, M. L. Coote, Z. Jia, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 2606-2614.
- [280] C. N. Carrigan, R. D. Bartlett, C. S. Esslinger, K. A. Cybulski, P. Tongcharoensirikul, R. J. Bridges, C. M. Thompson, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2260-2276.
- [281] L. Yuan, J. Shen, R. Ye, F. Chen, H. Zeng, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 4797-4800.
- [282] G. Brahmachari, S. Laskar, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2319-2322.
- [283] S. Otto, TU Darmstadt (Darmstadt), **2018**.
- [284] P. K. Suryadevara, S. Olepu, J. W. Lockman, J. Ohkanda, M. Karimi, C. L. M. J. Verlinde, J. M. Kraus, J. Schoepe, W. C. Van Voorhis, A. D. Hamilton, F. S. Buckner, M. H. Gelb, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3703-3715.
- [285] K. Škoch, I. Císařová, P. Štěpnička, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 13788-13791.
- [286] S. Pican, A.-C. Gaumont, *Chem. Commun.* **2005**, 2393-2395.
- [287] J. S. A. Ishibashi, J. L. Marshall, A. Mazière, G. J. Lovinger, B. Li, L. N. Zakharov, A. Dargelos, A. Graciaa, A. Chrostowska, S.-Y. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15414-15421.

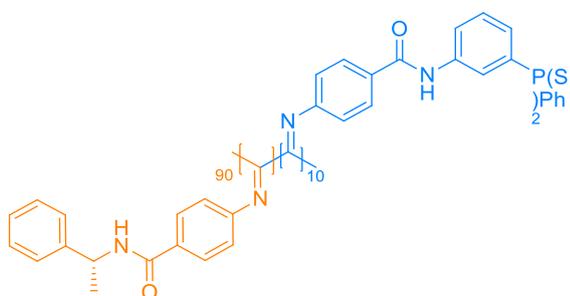
-
- [288] K. P. Rogers, Holger (Ed.: P. I. Appl.), USA, **2009**, p. 429pp.
- [289] G. Szalontai, P. Szabó, G. Besenyi, *Polyhedron* **2015**, *92*, 156-165.
- [290] H. Huang, X. Liu, J. Deng, M. Qiu, Z. Zheng, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3359-3362.
- [291] M. Benohoud, L. Leman, S. H. Cardoso, P. Retailleau, P. Dauban, J. Thierry, R. H. Dodd, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5331-5336.

Übersicht über alle hergestellten Polymere

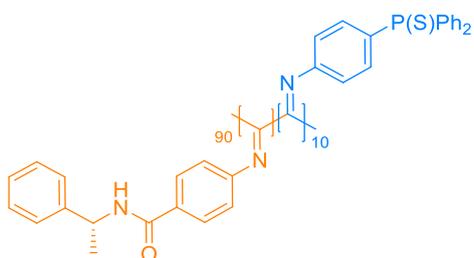
Copolymere:



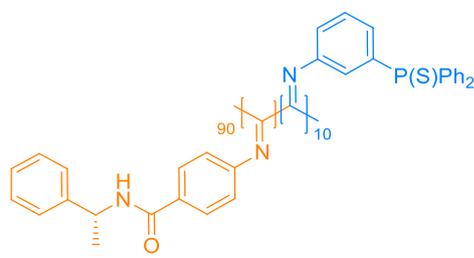
poly-244-co-268



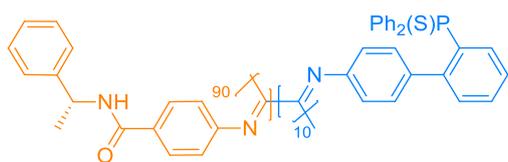
poly-244-co-269



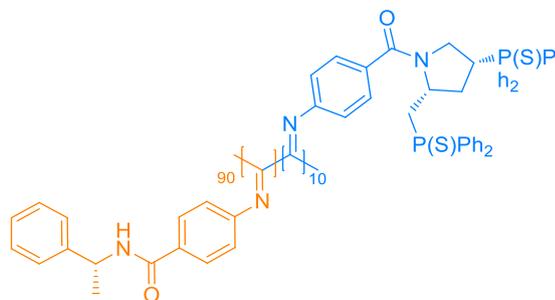
poly-244-co-228



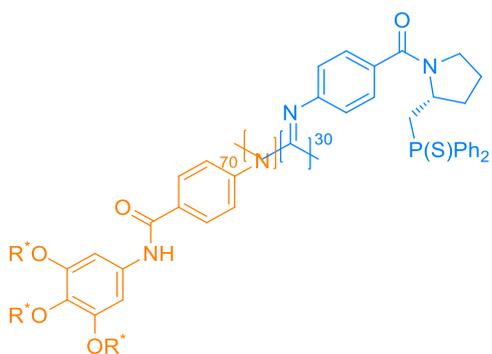
poly-244-co-245



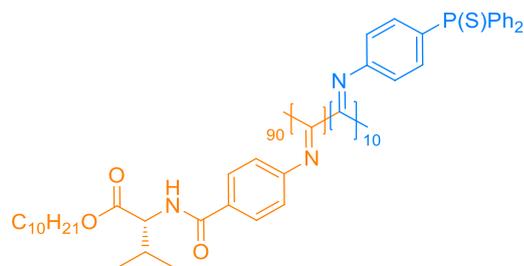
poly-244-co-255



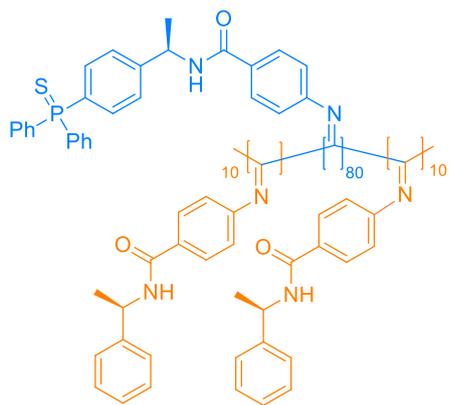
poly-244-co-302



poly-294-co-306

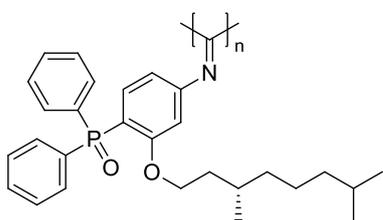


poly-228-co-229

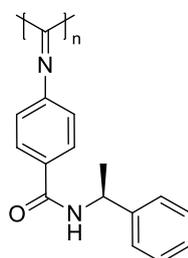


poly-244-b-234-b-244

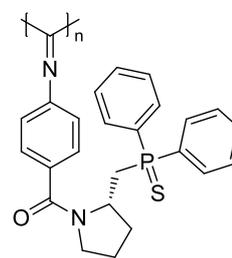
Homopolymere



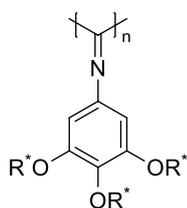
poly-216



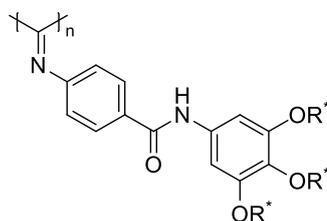
poly-244



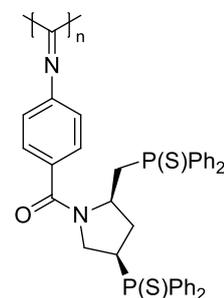
poly-294



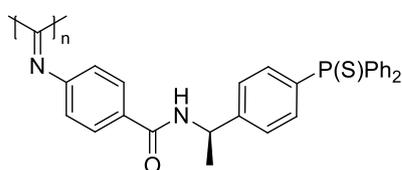
poly-241



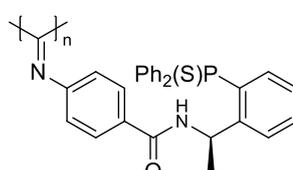
poly-306



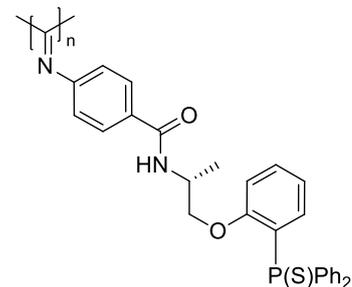
poly-302



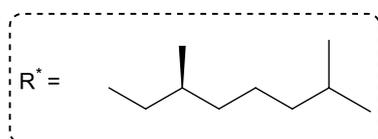
poly-234



poly-275



poly-284



Erklärungen

Erklärung gemäß §8(1) Promotionsordnung

Ich erkläre hiermit, dass ich meine Dissertation selbstständig und nur mit den zulässigen Hilfsmitteln angefertigt habe. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder einer ähnlichen Fassung zu keinem früheren Zeitpunkt an einer in- oder ausländischen Hochschule eingereicht. Die schriftliche Version stimmt zudem mit der elektronischen Version überein. Die identische elektronische Version für die Durchführung des Promotionsverfahrens liegt vor. Außerdem erkläre ich, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

Darmstadt, _____

Unterschrift: _____

(Max Fleckenstein)

Erklärung gemäß §9 Promotionsordnung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig angefertigt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Alle wörtlichen und paraphrasierten Zitate wurden angemessen kenntlich gemacht. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder einer ähnlichen Fassung zu keinem früheren Zeitpunkt an einer in- oder ausländischen Hochschule eingereicht.

Darmstadt, _____

Unterschrift: _____

(Max Fleckenstein)