

Synthese und Untersuchung helikal chiraler Homopoly- glutamate für die Organo- und Übergangsmetallkatalyse

Synthesis and investigation of helical chiral homopoly-glutamates for organo- and transition metal catalysis



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DARMSTADT

Vom Fachbereich Chemie
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des Grades

Doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

Dissertation
von Michael Gölz

Erstgutachterin: Prof. Dr. Christina M. Thiele

Zweitgutachter: Prof. Dr. Michael Reggelin

Darmstadt 2024

Michael, Gözl: Synthese und Untersuchung helikal chiraler Homopolyglutamate für
die Organo- und Übergangsmetallkatalyse

Darmstadt, Technische Universität Darmstadt,

Jahr der Veröffentlichung der Dissertation auf TUprints: 2024

URN: [urn:nbn:de:tuda-tuprints-278841](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:tuda-tuprints-278841)

Tag der mündlichen Prüfung: 01. Juli 2024

Veröffentlicht unter CC-BY-NC-ND

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

Erklärungen

§8 Abs. 1 lit. c der Promotionsordnung der TU Darmstadt

Ich versichere hiermit, dass die elektronische Version meiner Dissertation mit der schriftlichen Version übereinstimmt und für die Durchführung des Promotionsverfahrens vorliegt.

§8 Abs. 1 lit. d der Promotionsordnung der TU Darmstadt

Ich versichere hiermit, dass zu einem vorherrigen Zeitpunkt noch keine Promotion versucht wurde und zu keinem früheren Zeitpunkt an einer in- oder ausländischen Hochschule eingereicht wurde. In diesem Fall sind nähere Angaben über Zeitpunkt, Hochschule, Dissertationsthema und Ergebnis dieses Versuchs mitzuteilen.

§9 Abs. 1 der Promotionsordnung der TU Darmstadt

Ich versichere hiermit, dass die vorliegende Dissertation selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen verfasst wurde.

§9 Abs. 2 der Promotionsordnung der TU Darmstadt

Die Arbeit hat bisher noch nicht zu Prüfungszwecken gedient.

Darmstadt, den

(Name und Unterschrift)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich auf der langen und wundersamen Reise während meiner Promotion begleitet haben.

Allen voran möchte ich Frau Prof. Dr. CHRISTINA M. THIELE danken, die mir die Arbeit in Ihrer Arbeit ermöglicht hat. Darüber hinaus hat sie mir immer den nötigen Freiraum gelassen, damit ich meinem Synthesedrang freien Lauf lassen konnte.

Als Nächstes möchte ich Herrn Dr. VOLKER SCHMIDTS danken. Wann immer ich Probleme im Bereich NMR-Spektroskopie oder IT hatte, war er zur Stelle, um mir zu helfen. Manche Probleme schienen sich durch seine bloße Anwesenheit zu verflüchtigen. Neben seinen fachlichen Ratschlägen und Hilfestellungen konnte man mit ihm aufgrund seines exquisiten Musikgeschmacks auch wundervoll auf Konzerte gehen.

Selbstverständlich danke ich allen meinen Kollegen, die mich während meiner Promotion fachlich und moralisch unterstützt haben. Besonders hervorheben möchte ich dabei RIMJHIM HOSSAIN, die ihre Promotion zu einem ähnlichen Zeitpunkt gestartet hat und mich daher über meine gesamte Promotion hinweg begleitet hat. Sie war eine unersetzliche Gesprächspartnerin, um über die Höhen und Tiefen der organischen Synthese zu plaudern. Aber auch außerhalb des Fachlichen war sie mir immer eine große Hilfe und ein moralischer Kompass.

Auch Herrn JAN RETTIG möchte einen besonderen Dank aussprechen. Wann immer ich Fragen bezüglich der NMR-Spektroskopie hatte, war er sich nie zu schade, mir zu helfen und meine für einen NMR-Spektroskopiker trivialen Probleme zu lösen. Darüber hinaus ist er mir im Laufe meiner Promotion sehr ans Herz gewachsen und ein loyaler Freund geworden. Im selben Atemzug möchte ich Herrn LUKAS LAUX danken. Auch wenn ich ihn erst später in meiner Promotion kennengelernt haben, ist er mir ein guter Freund geworden, der mich vor allem moralisch sehr unterstützt hat und für unterhaltsame Pausen gesorgt hat.

Einen besonderen Platz unter meinen Kollegen hatte schon immer Herr Dr. JOHANN J. PRIMOZIC, da er nicht nur während meiner Promotion, sondern auch schon während meines Studiums an meiner Seite war und mir nicht nur fachlich weitergeholfen hat, sondern auch in der einen oder anderen Vorlesung zu meiner Unterhaltung beigetragen hat. Darüber hinaus war er immer für ein erholsames Freitagabendbier zur Stelle, um die Woche entspannt ausklingen zu lassen.

Neben meinen Doktoranden-Kollegen gilt auch unserem ehemaligen Techniker CHRISTOPHER ROß mein besonderer Dank. Nicht nur für das Messen der verschiedensten GPC-Proben, sondern vor allem auch für die toxische Unterhaltung nach der Arbeit, beim Versuch aus der Holzklasse League of Legends aufzusteigen.

Selbstverständlich möchte ich auch meiner Familie danken, die mich nicht nur während meiner Promotion, sondern auch mein gesamtes Studium über begleitet und unterstützt hat. Ohne Euren finanziellen sowie moralischen Beistand wäre es mir nicht möglich gewesen, bis zu diesem Punkt in meinem Leben zu kommen. Auch die eine oder andere Mahnung meiner Mutter ANITA GÖLZ war dabei mit Sicherheit hilfreich.

Natürlich danke ich auch allen Praktikanten, die mich während Ihres OCF-Praktikums oder während Ihrer Abschlussarbeit im Arbeitskreis von Frau Dr. CHRISTINA M. THIELE unterstützt haben. Besonders hervorheben möchte ich dabei die Bachelor-Arbeit von Frau JULIA ILIC.



„For the Horde“

Sylvanas Windrunner

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	9
2. Theoretische Grundlagen.....	11
2.1 Asymmetrische Synthese.....	11
2.1.1 Anwendungen des chiral pool.....	12
2.1.2 Chirale Auxiliare.....	17
2.1.3 Grundlagen der asymmetrischen Katalyse.....	21
2.1.4 Biokatalyse.....	23
2.1.5 Organokatalyse.....	27
2.1.6 Übergangsmetallkatalyse.....	33
2.1.7 Immobilisierung von chiralen Katalysatoren auf achiralen Trägern.....	39
2.2 Grundlagen der Kernresonanzspektroskopie in anisotropen Medien.....	49
2.2.1 Alignment-Medien.....	50
2.2.2 Anisotrope NMR-Parameter.....	58
3. Aufgabenstellung.....	62
4. Ergebnisse.....	65
4.1 Synthese der polymeren Katalysatoren.....	65
4.1.1 Synthese des Katalysators ohne Phosphorschutzgruppe.....	68
4.1.2 Synthese des Liganden über einen Boran-geschütztes Phosphin.....	84
4.1.3 Synthese des Katalysators über ein Phosphorsulfid.....	91
4.1.4 Anwendung des helikal chiralen Polymers in der Katalyse.....	105
4.1.5 Versuche zur Optimierung der Performance des polymeren Katalysators.....	114
4.2 Untersuchung der Homopolymere für die Anwendung im Bereich der Alignment-Medien.....	121
4.3 Synthese der Biphenylsubstituierten Polyglutamate.....	124
4.4 Untersuchungen der biphenylsubstituierten Polyglutamate für die Anwendung im Bereich der Alignment-Medien.....	129
5. Zusammenfassung und Ausblick.....	132
6. Experimentelle Details.....	136
6.1 Synthese des polymeren Katalysators.....	139



6.2 Alternative Syntheserouten.....	160
6.3 Synthese der Benzyl-Spacer-Polymere.....	172
6.4 Synthese der TPP Regioisomere.....	189
6.4 Asymmetrische Katalysen.....	200
7. Literaturverzeichnis.....	204
8. Abbildungs-, Schemata-, Tabellen- und Abkürzungs-verzeichnis.....	227
9. Anhang.....	237

1. Einleitung

Ein zentraler Aspekt der organischen Chemie war schon immer und ist auch heute noch die Entwicklung neuer Möglichkeiten zur Transformation von chemischen Verbindungen. Dies ermöglichte in den vergangenen Jahrzehnten den Zugang zu unzähligen neuen Strukturmotiven, sowie die Verkürzung von bereits bekannten Synthesepfaden.^{1,2} Die Erschließung dieser ermöglichte in vielen verschiedenen Bereichen wie der Pharmazie³⁻⁵ und Agrochemie,^{5,6} aber auch in Bezug auf viele alltägliche Dinge wie der Entwicklung neuer Farbstoffe⁷ oder Bildschirme⁸ unglaubliche Fortschritte.⁹ Eines der interessantesten und vielversprechendsten Gebiete ist dabei die Entwicklung neuartiger Katalysatoren. Schon vor Tausenden Jahren nutzten die Menschen, wenn auch ohne ein entsprechendes Verständnis für diese, katalytische Prozesse wie die alkoholische Vergärung. Anfang des 20. Jahrhunderts wurden dann Anwendungen wie das Haber-Bosch-Verfahren^{10,11} für die Ammoniak-Synthese und das Ostwald-Verfahren¹² für die Herstellung von Salpetersäure entwickelt. Diese nutzten Metalle als Katalysatoren und gehören bis heute zu den wichtigsten Prozessen für die Herstellung vieler Grundchemikalien.¹³ Mit den wachsenden Anforderungen an die verschiedensten Materialien und Medikamente spielte im Bereich der Katalyse schnell das Thema Chiralität eine große Rolle.¹⁴ Besonders nach dem Contergan-Skandal 1962 wurde die Relevanz von Stereochemie für die Wirkung von Pharmazeutika auch der Öffentlichkeit klar^{15,16}, vor allem in Bezug auf Enantiomere. Bei diesen Verbindungen ist die Konstitution identisch, sie sind jedoch weder mittels Translation noch Rotation ineinander überführbar und verhalten sich wie Bild und Spiegelbild.^{17,18} Dies kann bei pharmakologisch aktiven Substanzen eine außergewöhnlich große Rolle spielen, da die beiden Enantiomere eine gänzlich unterschiedliche Wirkung auf den menschlichen Körper haben können.^{19,20}

Die ersten enantioselektiv-katalysierten Reaktionen wurden bereits um 1900 herum durchgeführt.^{21,22} Dabei ging es in erster Linie darum, die in der Natur vorliegende Homochiralität zu erforschen und nachahmen zu können. Seitdem haben sich in den verschiedenen Bereichen Methoden zur Herstellung von enantiomerenreinen Verbindungen etabliert.²³⁻²⁶ Die grundlegende Herangehensweise ist dabei immer sehr ähnlich. Es wird versucht, eine enantiomerenreine Verbindung zu nutzen, um

bei einer Reaktion über sterische Einflüsse oder entsprechenden Wechselwirkungen die Anreicherung eines Enantiomers zu gewährleisten. Hierfür wird entweder auf die Homochiralität aus der Natur zurückgegriffen, dies wird im Allgemeinen als *chiral pool* bezeichnet²⁷ oder es werden racemische Gemische mittels verschiedener Trennverfahren in ihre enantiomerenreine Bestandteile zerlegt.²⁸ Diese homochiralen Komponenten können daraufhin unter anderem in der Organokatalyse²⁹ direkt eingesetzt oder in der Übergangsmetall-Katalyse als Liganden³⁰ verwendet. Die Biokatalyse²³ verwendet Enzyme aus der Natur, welche ohnehin nahezu enantiomerenrein vorliegen. Es wird also versucht, das eigentliche Problem, ein bestimmtes chirales Zentrum selektiv aufzubauen, auf ein leichter zugängliches System zurückzuführen. Besonders herausragende Eigenschaften als Katalysatoren besitzen die Übergangsmetall-Katalysatoren.³¹ Zwar werden hierfür oft seltene und teure Metalle benötigt, so sind jedoch auch nur extreme kleine Mengen notwendig, um bei einer Reaktion einen vollständigen Umsatz zu erhalten. Darüber hinaus ist die Substratkompatibilität oft sehr hoch, sodass sich diese Art von Katalyse besonders für die Anwendung im industriellen Maßstab eignet.³² Die Selektivität und Performance werden bei diesen Katalysatoren unter anderem durch die verwendeten Liganden bestimmt.^{33,34} In neueren Ansätzen werden statt niedermolekularer Liganden polymere oder immobilisierte Liganden verwendet.³⁵ Dies erleichtert die Rückgewinnung der Katalysatoren und kann sogar eine einfache Wiederverwendung ermöglichen.³⁶ Darüber hinaus verhindern diese Trägermaterialien, dass Reste der oft schädlichen Übergangsmetalle in dem Endprodukt verbleiben. Es bringt im optimalen Fall also eine einfachere und ressourcensparende Aufreinigung des Produktes mit sich. Aufgrund dieser Vorteile ist die Erforschung von Katalysatoren dieser Art besonders erstrebenswert. Die polymeren Katalysatoren können dabei noch einen weiteren Vorteil in Bezug auf die Induktion von enantioselektiven Reaktionen mit sich bringen. Werden polymere Strukturen eingesetzt, welche eine helikale Überstruktur bilden, so kann diese die Entstehung eines bestimmten Enantiomers in einer Reaktion bevorzugen.³⁷ Um auch weiterhin neue asymmetrische Transformationen zu ermöglichen, ist die Herstellung und Erforschung neuer enantioselektiver Katalysatoren unabdingbar. Daher liegt der Fokus der folgenden Arbeit auf der Synthese und Untersuchung solcher Katalysatoren.

2. Theoretische Grundlagen

2.1 Asymmetrische Synthese

Die Synthese enantiomerenangereicherter Verbindungen beinhaltet ein mannigfaltiges Repertoire an Herangehensweisen.³⁸⁻⁴⁰ Neben dem Synthetisieren racemischer Gemische und dem Auftrennen dieser mittels chromatographischer Verfahren^{28,41} oder dem Erzeugen von diastereomeren Analoga zur Auftrennung, ist die Anreicherung von einem Enantiomer bei der Reaktion oft die bevorzugte Methode.⁴² Um bei einer Reaktion das gewünschte Enantiomer anzureichern, gibt es drei grundlegende Ansätze: Der wohl älteste dieser ist die Verwendung des sogenannten *chiral pools*. Hier werden enantiomerenreine Verbindungen aus der Natur eingesetzt, um die gewünschten Chiralitätszentren zu erhalten. Dies scheint zunächst die einfachste Herangehensweise zu sein, doch aufgrund der eingeschränkten Zugänglichkeit von bestimmten Konfigurationen und Strukturmotiven kann die Umwandlung in das Zielmolekül komplexe Probleme und somit auch lange Synthesewege mit sich bringen. Bei der zweiten Variante werden sogenannte Auxiliare verwendet.⁴³⁻⁴⁵ Hierfür wird die Ausgangsverbindung zunächst mit einem enantiomerenreinen Auxiliar, welches oft aus dem *chiral pool* stammt, umgesetzt. Dieses induziert in der darauffolgenden Reaktion einen Enantiomerenüberschuss (engl. ee). In einem weiteren Schritt muss das Auxiliar daraufhin wieder abgetrennt werden. Weil viele Verbindungen nicht die nötigen funktionellen Gruppen für die Kupplung mit einem Auxiliar besitzen, ist das Anwendungsspektrum hierbei oft stark eingeschränkt. Die letzte Variante ist die asymmetrische Katalyse, welche üblicherweise in Übergangsmetall-, bio- und organokatalysierte Reaktionen unterteilt werden kann. Der Enantiomerenüberschuss für eine bestimmte Reaktion wird hier durch den Katalysator und/oder Additive erzeugt.³⁸⁻⁴⁰ Im Folgenden werden diese Methoden zur asymmetrischen Synthese mit ihren Vor- und Nachteilen genauer erläutert. Es wird mittels ausgewählter Beispiele aus der Literatur ein Überblick bezüglich der Möglichkeiten zur asymmetrischen Synthese gegeben.

2.1.1 Anwendungen des *chiral pool*

Da der *chiral pool* lange die einzige Möglichkeit war, an enantiomerenangereicherte Verbindungen zu gelangen, handelt es sich hierbei um die wohl älteste der heutigen Herangehensweisen zum Erhalt von enantiomerenangereicherten Verbindungen. Je nach Problemstellung kann hier auf die verschiedensten Stoffklassen wie Alkaloide, Aminosäuren, Kohlenhydrate oder Terpene zurückgegriffen werden.⁴⁰ Einige dieser Stoffklassen, beginnend mit den Aminosäuren, werden im Folgenden behandelt.

Aminosäuren aus dem *chiral pool*

Es gibt 20 proteinogene Aminosäuren, davon sind 19 chiral und kommen in der Natur in enantiomerenreiner Form vor. Da diese in der Natur häufig vorkommen, wurden Aminosäuren schon früh als Bausteine für die Herstellung enantiomerenreiner Substanzen in Betracht gezogen, sodass sie außergewöhnlich gut verfügbar sind.^{40,46,47} Die proteinogenen Aminosäuren können kommerziell in großen Mengen und mit den unterschiedlichsten Schutzgruppen erworben werden. Dies verkürzt und vereinfacht den Beginn vieler Synthesen mit Aminosäuren als Bausteine. In Bezug auf die Totalsynthese verschiedenster Substanzen bringen Aminosäuren einige besondere Eigenschaften mit sich: Aminosäuren sind außergewöhnlich vielfältig, sie besitzen mit ihrem Amin und der Carbonsäure grundsätzlich zwei funktionelle Gruppen, welche im Laufe einer Synthese gezielt modifiziert werden können. Da das Spektrum an unterschiedlichen funktionellen Gruppen in der Seitenkette der Aminosäuren besonders hoch ist, sind Aminosäuren mit zusätzlichen reaktiven Motiven besonders attraktiv. Dies ermöglicht die verschiedensten Herangehensweisen an eine synthetische Problemstellung, vor allem in Bezug auf das Einbringen von Heteroatomen. Eine weitere Besonderheit der Aminosäuren ist die direkte Verknüpfung zweier unterschiedlicher funktioneller Gruppen mit dem Chiralitätszentrum. Aufgrund dieser Eigenschaft sind Aminosäuren besonders gut geeignet, um Heterozyklen der verschiedensten Arten zu synthetisieren, welche aufgrund ihrer wichtigen Rollen im menschlichen Metabolismus von besonders hohem Interesse sind.⁴⁷ Dies bringt den Aminosäuren eine besondere Stellung im Bereich der *precursor* für die Synthese von Naturstoffen und pharmakologisch aktiven Verbindungen ein. Einige dieser sind in Abbildung 1 dargestellt.^{48–53}

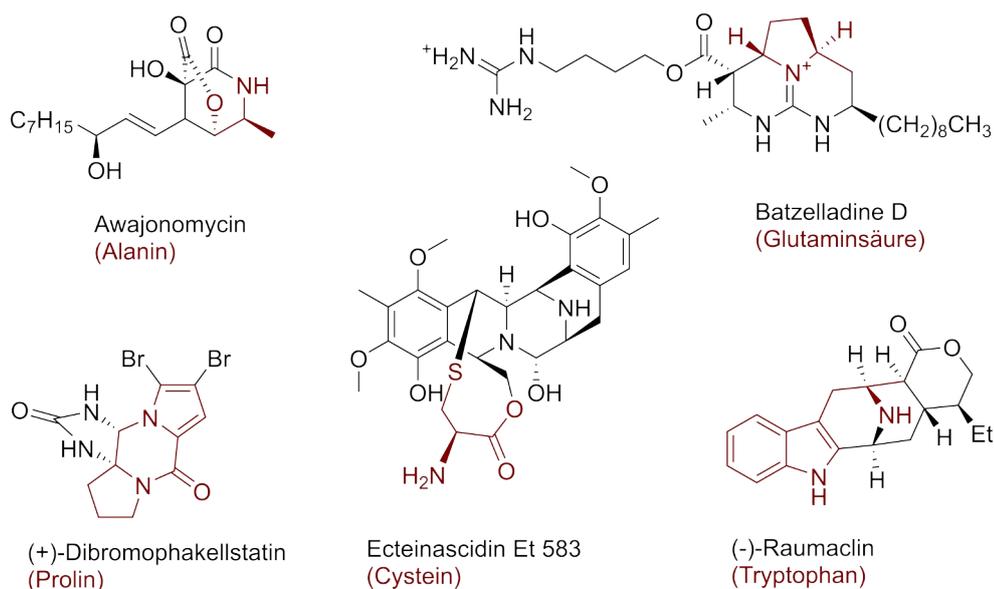


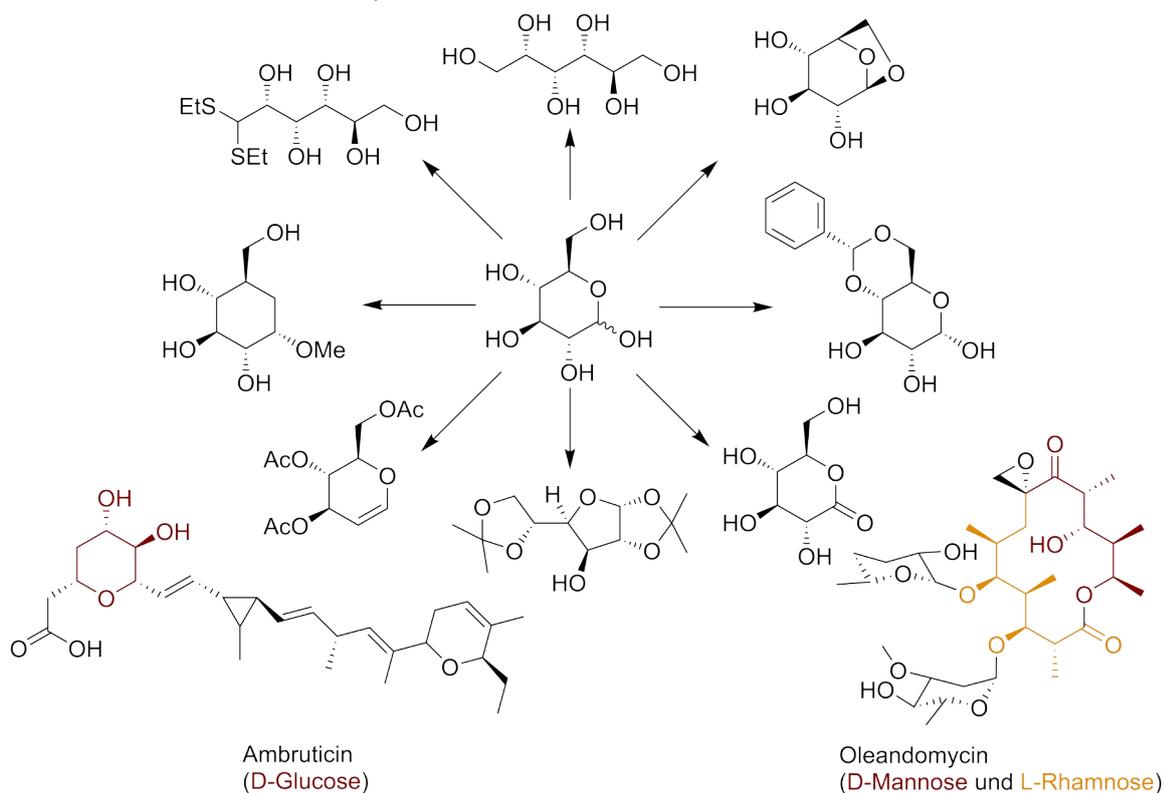
Abbildung 1: Naturstoffe aus den proteinogenen Aminosäuren mit ihren entsprechenden Aminosäurefragmenten in rot.^{40,48–53}

Ecteinasidin Et 583 ist ein Derivat von Ecteinasidin 743, welches als Zytostatikum zur Behandlung von Brust- und Lungenkrebsarten verwendet wird. Beide Verbindungen entstammen der in der Tiefsee lebenden Seescheide.⁵⁴ Ebenso wurde Dibromophakellstatin als potentielle Substanz für die Medikation gegen Krebs getestet.⁵⁵

Kohlenhydrate aus dem *chiral pool*

Kohlenhydrate sind extrem wichtige Bausteine für eine Vielzahl an Organismen und erfüllen die verschiedensten Funktionen. Sie sind oft günstig, in großen Mengen erhältlich und besitzen gleich mehrere definierte chirale Zentren. Somit eignen sie sich hervorragend als Ausgangsmaterialien für die Synthese enantiomerenreiner pharmakologischer oder agrochemischer Substanzen. Die Besonderheit der Kohlenhydrate ist, dass sie viele Hydroxyfunktionalitäten besitzen. Diese können im Verlauf der Synthese für die verschiedensten Transformationen genutzt werden, um das gewünschte Zielmolekül zu erreichen.^{40,56} Hydroxygruppen können nicht nur in viele verschiedene funktionelle Gruppen umgewandelt werden, sie besitzen zusätzlich viele Möglichkeiten zur Verwendung unterschiedlich selektiver Schutzgruppen. Dabei ist entscheidend, dass die verschiedenen Schutzgruppen nicht nur vor unterschiedlichen Reaktionsbedingungen schützen und somit sowohl

selektiv angebracht als auch entfernt werden können. Sondern auch, dass es eine Vielzahl an Schutzgruppen gibt, welche besonders selektiv in Bezug auf die stereochemischen Gegebenheiten sind. Solche Schutzgruppen werden als orthogonal bezeichnet. So können bei Kohlenhydraten unter anderem 1,2-, 1,3-, *syn*- und *anti*-Diole selektiv (über 75 %) geschützt werden.^{57,58} Die Schutzgruppen für Alkohole sind grundlegend in Silylether, Ether und Ester einzuteilen. Dabei hat jede dieser Methoden ihre eigenen Vor- und Nachteile in Bezug auf die Stabilität. Ein weiterer großer Vorteil bei der Verwendung von Kohlenhydraten zur Synthese einer enantiomerenangereicherten Verbindung ist das breite Spektrum an verfügbaren Verbindungen. So gibt es viele zyklische und offenkettige Derivate mit unterschiedlichen Kettenlängen. Die D-Glucose, der bekannteste Vertreter unter den Kohlenhydraten, kann über wenige Schritte in viele verschiedene Bausteine transformiert werden. Einige der Derivate, die aus der D-Glucose gewonnen werden können, sowie einige Beispiele für Naturstoffe, welche aus oder mit Kohlenhydraten synthetisiert werden können, sind in Schema 1 zu sehen.^{40,49,59}

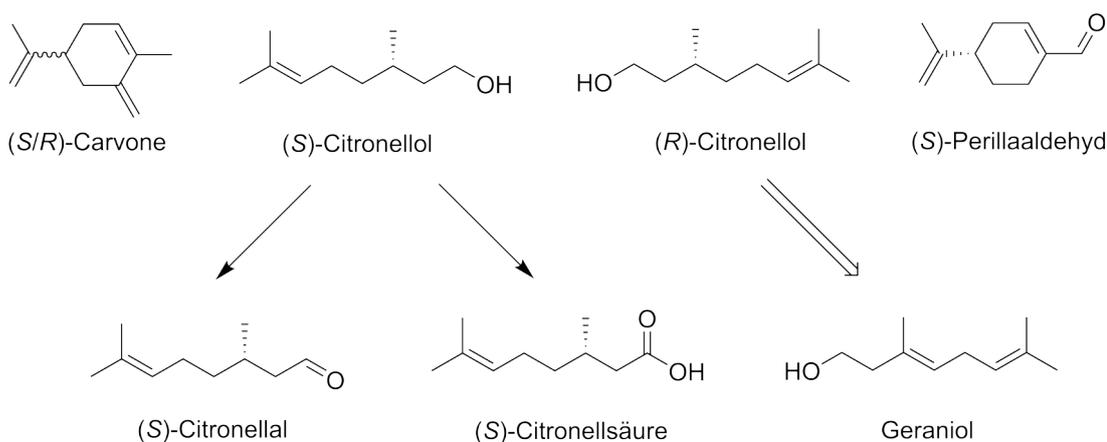


Schema 1: Verschiedene einfach zu erhaltene Derivate der D-Glucose und zwei Naturstoffe, welche aus Kohlenhydraten gewonnen werden können.^{40,49,60}

Das gezeigte Oleandomycin wurde als Antibiotikum unter dem Namen *Sigmamycine* eingesetzt und kann aus den beiden Kohlenhydraten D-Mannose und L-Rhamnose synthetisiert werden.⁵⁹ Entdeckt wurde es 1954 in dem Bakterium *Streptomyces antibioticus*.⁶⁰

Terpene aus dem *chiral pool*

Terpene sind ähnlich wie Aminosäuren aufgrund ihres natürlichen Vorkommens kostengünstig verfügbar. Sie treten mit verschiedensten Strukturmotiven auf und besitzen so unter anderem Anwendungen als Duftstoffe, Geschmacksstoffe und sowohl als Gifte, als auch als Medikamente. Auch wenn es bei Terpenen vorkommt, dass beide Enantiomere in der Natur zu finden sind, sind nicht immer beide Enantiomere gut kommerziell erhältlich. Dies stellt in den meisten Fällen jedoch keine große Herausforderung dar, da sich Terpene oft einfach ineinander überführen lassen.²⁷ (S)-Citronellol, ein klassischer offenkettiger Baustein aus dem *chiral pool* der Terpene, kann unter anderem oxidativ zu Citronellal und Citronellsäure umgesetzt werden.^{27,40,61} Das Enantiomer von (S)-Citronellol tritt zwar auch in der Natur auf, muss jedoch aus anderen Quellen gewonnen werden und ist aufgrund dessen schlechter verfügbar. Es ist allerdings problemlos über eine einfache enantioselektive Hydrierung von Geraniol zugänglich.^{40,62,63} Die entsprechenden Verbindungen und einige weitere klassische Bausteine der Terpene sind in Schema 2 gezeigt.^{27,40}



Schema 2: Bausteine aus der Gruppe der Terpene und die Derivatisierung einiger dieser.^{27,40}

Ein Nachteil der Terpene ist, dass sie häufig als Öle oder Flüssigkeiten vorliegen. Daher können Enantiomergemische nicht mittels Kristallisation in enantiomerenreine Verbindungen überführt werden.⁶⁴ Terpene sind in der Regel mit Enantiomerenüberschüssen von 85- 95 % erhältlich. Dass diese Verbindungen trotzdem eine wichtige Rolle spielen, zeigen die unzähligen Totalsynthesen, welche Terpene als Bausteine verwenden. Einige Beispiele sind in Abbildung 2 dargestellt.^{40,65-67}

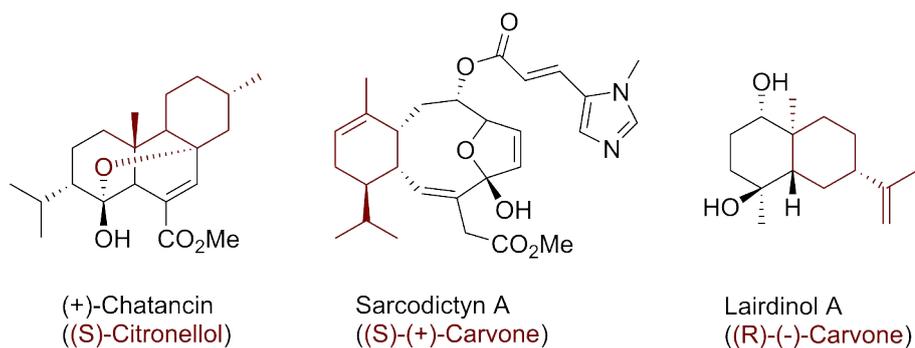


Abbildung 2: Naturstoffe, die mit Bausteinen der Gruppe der Terpene synthetisiert werden können.^{40,65-67}

Obwohl die Möglichkeiten, chirale Zentren aus dem *chiral pool* zu verwenden, endlos erscheinen, so ist dieser Ansatz in vielen Fällen nicht ausreichend, um eine Zielverbindung mit mehreren chiralen Zentren effizient zu erzeugen. Die aus dem *chiral pool* gewonnenen enantiomerenreinen Verbindungen dienen in den meisten Fällen als zusätzliches Werkzeug, um bei einer Synthese eine Verkürzung und/oder eine Vereinfachung der Syntheseroute zu ermöglichen. Zusätzlich wird das chirale Zentrum aus dem *chiral pool* häufig genutzt, um bei Folgereaktionen die Selektivität weiterer chiraler Zentren kontrollieren zu können. Oft wird die Verwendung eines Bausteins aus dem *chiral pool* kombiniert mit den übrigen Möglichkeiten zum Erhalten von enantiomerenreinen bzw. angereicherten Substanzen.

Darüber hinaus basieren einige Liganden in der asymmetrischen Katalyse auf Ausgangsmaterialien aus dem *chiral pool*, sowie die meisten der chiralen Auxiliare, welche im kommenden Kapitel 2.1.2 behandelt werden.

2.1.2 Chirale Auxiliare

Eine der bekanntesten Methoden zum Erhalt von enantiomeren angereicherten Verbindungen ist die Verwendung von chiralen Auxiliaren.^{38–40,44,45} Hierbei wird die Enantioselektivität bei der Reaktion erzeugt, indem ein chirales Auxiliar kovalent an das Substrat gebunden wird. Das chirale Auxiliar hat einen zusätzlichen stereochemischen Einfluss auf die folgenden Reaktionen, sodass in den einfachsten Fällen aus einem enantiomeren ein diastereomorpher Übergangszustand entsteht, wobei einer der Zustände bevorzugt wird. Bei der Reaktion wird daher ein Diastereomerenüberschuss erzeugt und kein Enantiomerenüberschuss.⁴⁵ Nach der Entfernung des Auxiliars wird dann das eigentliche Zielmolekül freigesetzt. Das entsprechende Auxiliar kann nach der Abspaltung in den meisten Fällen erneut verwendet werden. Sollte es bei einer komplexeren Problemstellung nicht möglich sein, eine Präferenz bezüglich der Konfiguration anhand theoretischer Modelle zu prognostizieren, so kann durch die Verwendung des enantiomeren Auxiliars das invers konfigurierte Stereoisomer gewonnen werden. Das Verwenden von Auxiliaren führt somit zu mindestens zwei zusätzlichen Schritten in der Synthese. Daher ist bei dem Design bzw. der Wahl eines Auxiliars darauf zu achten, dass dieses mit einer hohen Ausbeute und unter milden Reaktionsbedingungen an das Edukt geknüpft und wieder entfernt werden kann.⁴⁴ Das Auxiliar muss bei einer Reaktion äquimolar eingesetzt werden, sodass kostenintensive oder schwer zu erhaltene Auxiliare zurückgewonnen und wiederverwendet werden können. Hierfür werden unter anderem Methoden verfolgt, Auxiliare zur leichteren Rückgewinnung zu immobilisieren.^{68,69} Die Effizienz eines Auxiliars hängt dabei von vielen Faktoren ab, sodass ein *screening* von unterschiedlichen Auxiliaren nicht immer vermieden werden kann. Bei unzureichender Selektivität kann das erhaltene Gemisch zusätzlich chromatographisch aufgetrennt werden, da eine Auftrennung von Diastereomeren deutlich praktikabler ist als das Auftrennen von Enantiomeren. In Abbildung 3 sind einige der bekanntesten Vertreter von Auxiliaren dargestellt.^{70–75}

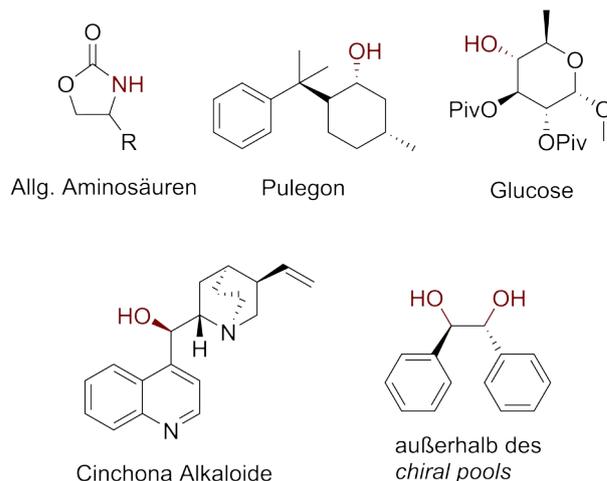
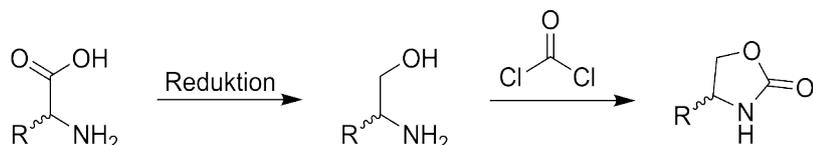


Abbildung 3: Bekannte Auxiliare aus den Stoffgruppen der Aminosäuren (o.l.), Terpenen (o.m.), Kohlenhydraten (o.r.), Alkaloiden (u.l.) und von außerhalb des *chiral pools* (u.r.). Rot markiert sind die dazugehörigen funktionellen Gruppen zur Verknüpfung des Auxiliars.⁷⁰⁻⁷⁵

EVANS' Auxiliare

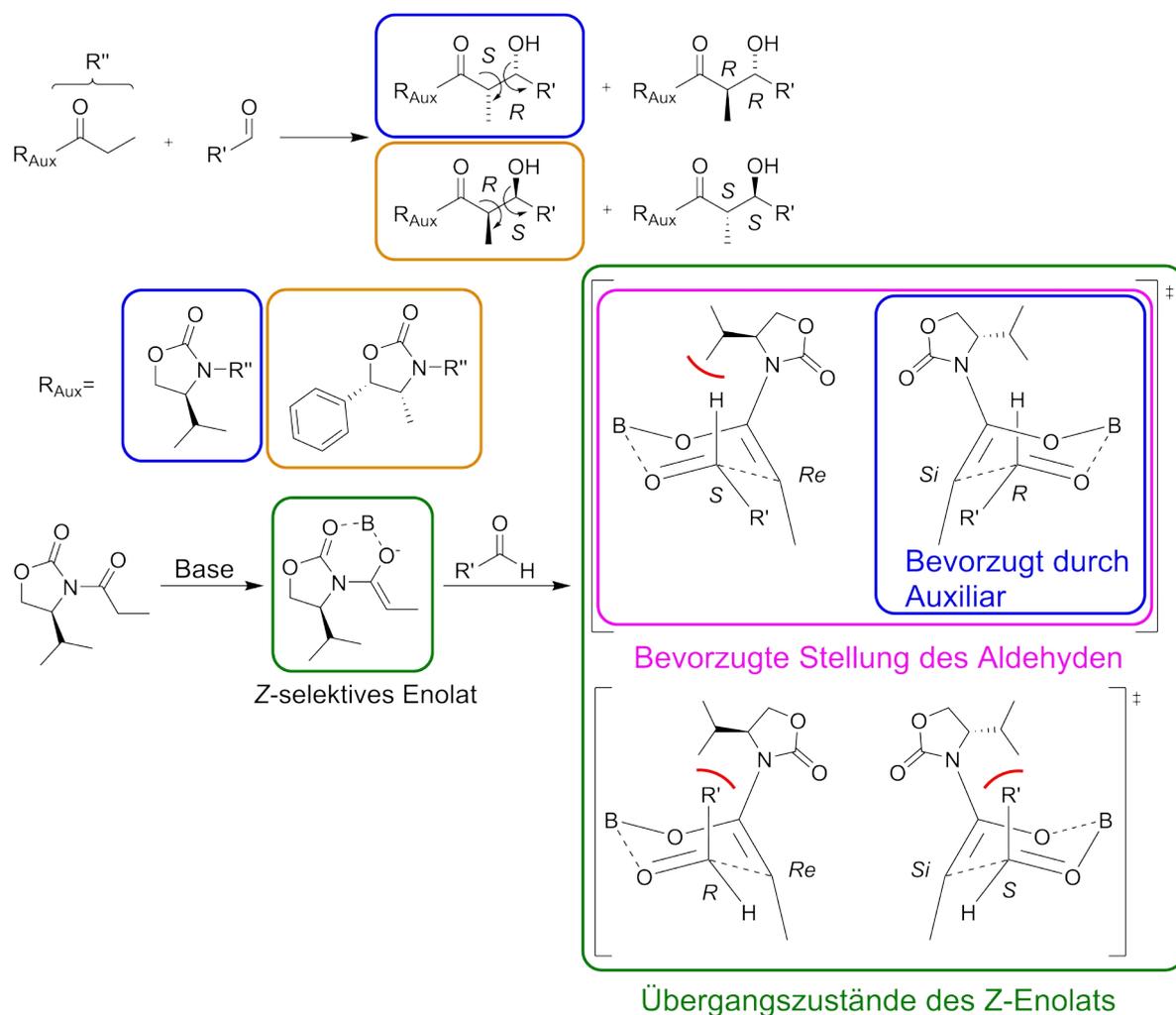
Die meisten der verwendeten Auxiliare sind Derivate, die dem *chiral pool* entspringen.^{40,44,45,76} Unter diesen sind die auf Aminosäuren basierenden vermutlich die bekanntesten.⁷⁷ Besonders hervorzuheben sind dabei die Struktur motive, welche als EVANS' Auxiliare bezeichnet werden.^{44,77-81} Hierbei handelt es sich um substituierte Oxazolidinone, welche in wenigen Schritten aus den meisten Aminosäuren gewonnen werden können. Hierzu wird die Aminosäure zunächst zum Aminoalkohol reduziert und daraufhin wird mittels Phosgen o.Ä. ein heterozyklischer Fünfring gebildet (zu sehen in Schema 3)^{40,82-84}



Schema 3: Übliche Syntheseroute zur Überführung von Aminosäuren in EVANS' Auxiliare.⁴⁰

Auxiliare dieser Art wurden schnell bekannt, da das vorhandene Motiv einfach zu variieren ist und zusätzlich außergewöhnliche Ergebnisse damit erzielt werden konnten.⁷⁸ Heutzutage gibt es unzählige Auxiliare, welche auf diesem Prinzip beruhen.⁸¹ Vor allem zur Induktion von Stereoselektivität bei Aldolreaktionen sind die EVANS' Auxiliare weit verbreitet.⁷⁹ Die Stereokontrolle solcher Reaktionen ist

besonders anspruchsvoll, da bei der Reaktion zwei stereogene Zentren aufgebaut werden und somit vier Isomere möglich sind. Um ein bestimmtes Isomer im Überschuss zu erhalten, kann dabei zunächst mit einer Lithium-Amin-Base wie Lithiumdiisopropylamid (LDA) Z-selektiv ein Enolat erzeugt werden (Schema 4 grün).⁸⁰ Dadurch wird die äquatoriale Stellung des Restes R' am Aldehyd im Übergangszustand des ZIMMERMAN-TRAXLER-Modells bevorzugt (Schema 4 pink).⁸⁵ Somit verbleiben zwei Enantiomere der vier Isomere als Hauptprodukt. Da sich die Carbonylgruppe des Auxiliars *anti* zu dem Alkoholat ausrichtet, kann durch die Wahl des stereogenen Zentrums am Auxiliar nun eines der beiden Enantiomere bevorzugt werden (Schema 4 blau).⁷⁸

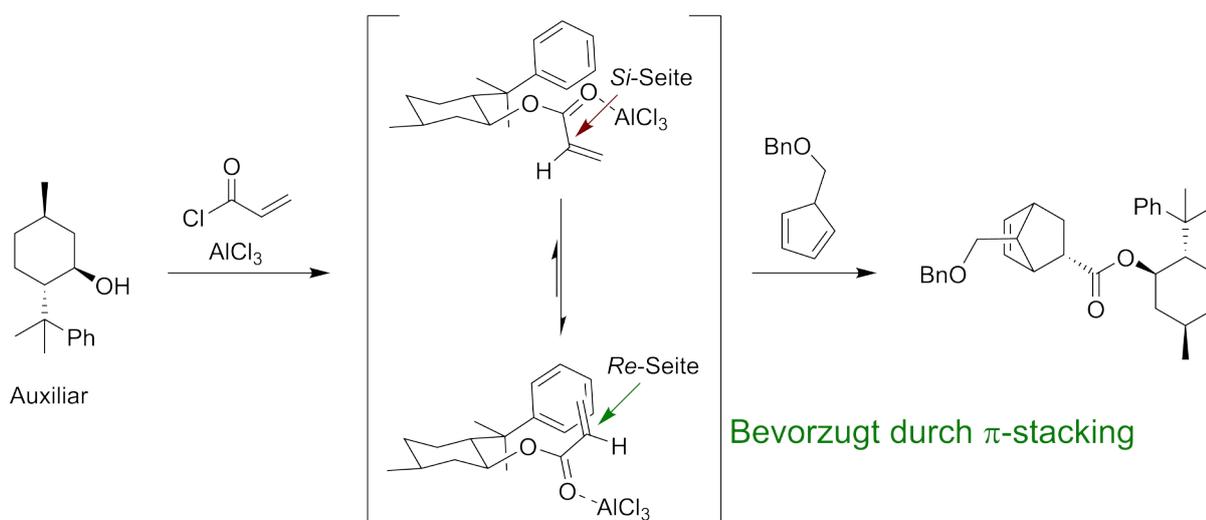


Schema 4: Die ersten Testsysteme der Evans Auxiliare bei Aldolreaktionen. Die Enolat bedingte Selektivität ist in grün dargestellt, während die bevorzugte Stellung des Aldehyden in pink zu sehen ist. Der durch das Auxiliar bevorzugte Übergangszustand ist in blau gezeigt. GAUCHE-Abstoßungen sind mit einer roten Linie markiert.^{78,80} Der Rest R' am Aldehyd erhält die niedrigste Priorität nach CIP.⁴¹¹

Diese Selektivität hängt dabei unter anderem von den 1,3-diaxialen Wechselwirkungen ab (Schema 4 rot) und ist anhand der ersten Testsysteme von D. A. EVANS, J. BARTROLI und T. L. SHIN aus dem Jahr 1981 in Schema 4 gezeigt.⁸⁰ Nach der oxidativen Abspaltung des Auxiliars mit Wasserstoffperoxid wird das blau markierte Isomer nahezu enantiomeren- und diastereomerenrein erhalten.^{78,80} Durch die Verwendung eines Auxiliars, welches einen inversen sterischen Anspruch im Übergangszustand erzeugt, kann das entsprechende Enantiomer erhalten werden (in Schema 4 orange gekennzeichnet).

Auxiliare von COREY

Die EVANS' Auxiliare sind nicht die einzigen, welche eine besondere Stellung im Bereich der Auxiliare haben. So ist das von E. J. COREY 1975 entwickelte Auxiliar (Abbildung 3 synthetisiert aus Pulegon) bis heute eines der vielseitigsten. Es wird unter anderem für die Racematspaltung und Stereokontrolle bei Cycloadditionen verwendet.^{44,73,86,87} Bei diesem Auxiliar basiert die dirigierende Wirkung auf dem darin vorhandenen aromatischen System. Dieses wechselwirkt über π -stacking mit den Edukten der Cycloaddition und erzeugt somit eine bevorzugte Ausrichtung im Übergangszustand. Dies führt zur Anreicherung eines bestimmten Stereoisomers.⁴⁴ Das Auxiliar wurde ursprünglich für eine Reaktion zur Totalsynthese von Prostaglandin entwickelt.⁸⁸ Die Synthese dieses Zwischenproduktes und die mit der Reaktion einhergehenden stereochemischen Details sind in Schema 5 zu sehen⁴⁴



Schema 5: Reaktion von COREYS Auxiliar mit dem Edukt für die Synthese von Prostaglandin und die selektive Umsetzung zu dem gewünschten Produkt.⁴⁴

Nach der oxidativen Abspaltung des Auxiliars, wird das *endo* Produkt mit einer Selektivität von über 95 % erhalten. Der Angriff erfolgt dabei auf die *Re*-Seite, da die *Si*-Seite bei dem durch π -stacking bevorzugten Übergangszustand durch den Phenylrest abgeschirmt ist.⁴⁴

Chirale Auxiliare besitzen ein breites Anwendungsspektrum und werden bis heute in vielen verschiedenen Bereichen eingesetzt.^{39,44,63} Die großen Nachteile bei der Verwendung dieser sind zum einen die zusätzlichen Reaktionen, die zum Anbringen und Entfernen des Auxiliars nötig sind. Dabei muss insbesondere darauf geachtet werden, dass die Reaktionsbedingungen zum Entfernen mit den übrigen funktionellen Gruppen im Molekül kompatibel sind. Zum Anderen muss das Auxiliar an einer geeigneten Stelle im Molekül angebracht werden können, sodass dieses einen Einfluss auf die Stereoselektivität während der Reaktion hat. Im kommenden Kapitel 2.1.3 werden ausgewählte Fälle zur asymmetrischen Katalyse behandelt. Dabei wird unter anderem auf die Biokatalyse, Organokatalyse und Übergangsmetallkatalyse (ÜM-Katalyse) eingegangen.

2.1.3 Grundlagen der asymmetrischen Katalyse

Die asymmetrische Katalyse stellt eine vielfältige und effiziente Methode zur Synthese von enantiomerenangereicherten Verbindungen dar. Es werden enantiomerenreine niedermolekulare Spezies, Enzyme oder Metallkomplexe in substöchiometrischen Mengen verwendet, um über sterische Wechselwirkungen einen Einfluss auf die Stereoselektivität zu nehmen. Um die Performance der Katalysatoren genauer zu spezifizieren, kann zum einen auf allgemeine Parameter wie die *turnover number*,⁸⁹ also die Anzahl an Umsetzungen pro Katalysator, und die *turnover frequency*,⁸⁹ welche die Anzahl der Umsetzung pro Zeiteinheit repräsentiert, eingegangen werden. Zum anderen können für asymmetrische Katalysatoren spezifische Selektivitäten wie der erzielte Enantiomerenüberschuss betrachtet werden. Die Reaktionen benötigen oft nur geringe Mengen an Katalysator (kleiner 1 mol %), sodass eine industrielle Produktion im großen Maßstab, trotz teurer Katalysatoren, profitabel ist.⁹⁰ Wie bei der Katalyse im Allgemeinen kann das Gebiet der asymmetrischen Katalyse in unterschiedliche Bereiche eingeteilt werden. Zunächst erfolgt die Unterscheidung zwischen homogener und heterogener

Katalyse: Sind Katalysator und Reaktanden in derselben Phase, spricht man von homogener Katalyse. Sind Katalysator und die entsprechenden Edukte in zwei unterschiedlichen Phasen, handelt es sich um heterogene Katalyse. Abgesehen von der grundsätzlichen Unterscheidung in Bezug auf die Beschaffenheit von Katalysator zu Edukten wird meistens zwischen unterschiedlichen Herangehensweisen in Bezug auf die Katalysatorsysteme unterschieden. Werden z.B. Proteine oder Enzyme als Katalysatoren verwendet, so ist die Reaktion in den Bereich der Biokatalyse einzuordnen. Bei kleinen organischen Molekülen, die oft mittels Säure-Base-Reaktionen katalysieren, werden die Systeme der sog. Organokatalyse zugeordnet. Der jüngste Bereich in der Katalyse bzw. asymmetrischen Katalyse ist die Übergangsmetallkatalyse. Es werden dabei Übergangsmetalle mit einer Vielzahl von Ligandensystemen verwendet. Hier läuft die Katalyse der Reaktion über einen Zyklus ab. In Abbildung 4 ist ein solcher Zyklus, wie er z.B. für eine Palladium-katalysierte allylische Alkylierung auftritt, veranschaulicht.

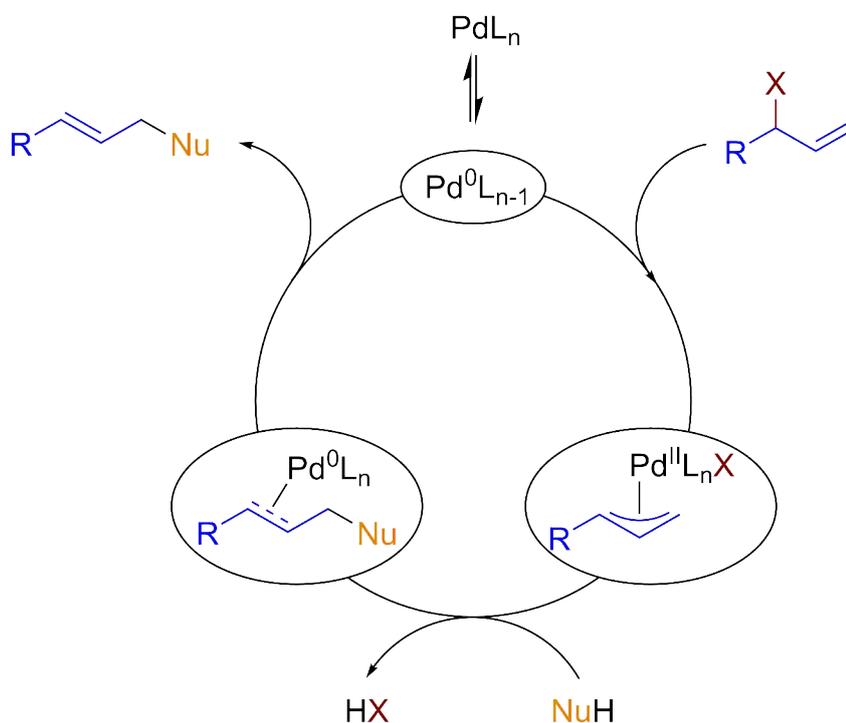


Abbildung 4: Die grundlegenden Schritte eines katalytischen Zyklus in der Übergangsmetallkatalyse. X und A dienen dabei als Abgangsgruppe, während M das Metallzentrum und L die Liganden repräsentiert.²⁰⁵

Oft liegt zunächst ein vorgelagertes Gleichgewicht zwischen dem aktiven Katalysator und dem Präkatalysator vor. Der aktive Katalysator reagiert daraufhin z.B. in einer oxidativen Addition, wobei sowohl das Allylfragment (Abbildung 4 in blau) als auch die Abgangsgruppe (Abbildung 4 in rot) an das Metall koordinieren. Als Nächstes greift das Nukleophil (Abbildung 4 orange) das Allylfragment an und die Abgangsgruppe wird abgespalten. Im letzten Schritt wird das Zielmolekül freigesetzt und der Zyklus kann von Neuem beginnen.

2.1.4 Biokatalyse

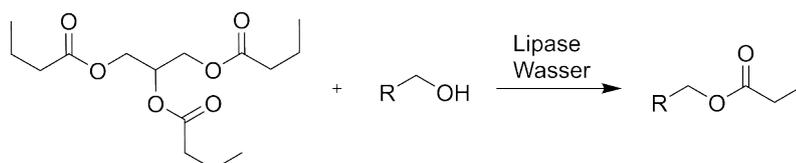
Das umfangreiche Gebiet der Biokatalyse beinhaltet die verschiedenen Methoden zur Nutzung von Enzymen, um chemische Transformationen vielseitiger Art durchführen zu können.^{23,91–94} Enzyme haben sich durch Evolution zu extrem selektiven Katalysatoren entwickelt, für die sehr spezifische chemische Umgebungen und Substrate benötigt werden. Sie eignen sich daher, sofern ein passendes System verwendet wird, außergewöhnlich gut, um enantiomerenangereicherte Substanzen herzustellen. Im Folgenden wird dabei hauptsächlich auf die Verwendung von isolierten Enzymen in der organischen Chemie eingegangen. Das Voranschreiten der Biokatalyse kann in drei grundlegende Stadien eingeteilt werden.⁹⁵ Zu Beginn wurden einfache Pflanzenextrakte o.Ä. verwendet, um entsprechende Reaktionen zu katalysieren. So gelang es z.B. 1908 L. ROSENTHALER, als einem der Ersten, mittels eines Hydroxynitril-Lyase-haltigen Extraktes eine asymmetrische Synthese von Benzaldehyd und Blausäure zu (*R*)-Mandelonitril durchzuführen (Schema 6).²²



Schema 6: Die von L. ROSENTHALER durchgeführte Biokatalyse von Benzaldehyd und Blausäure zu *R*-Mandelonitril.²²

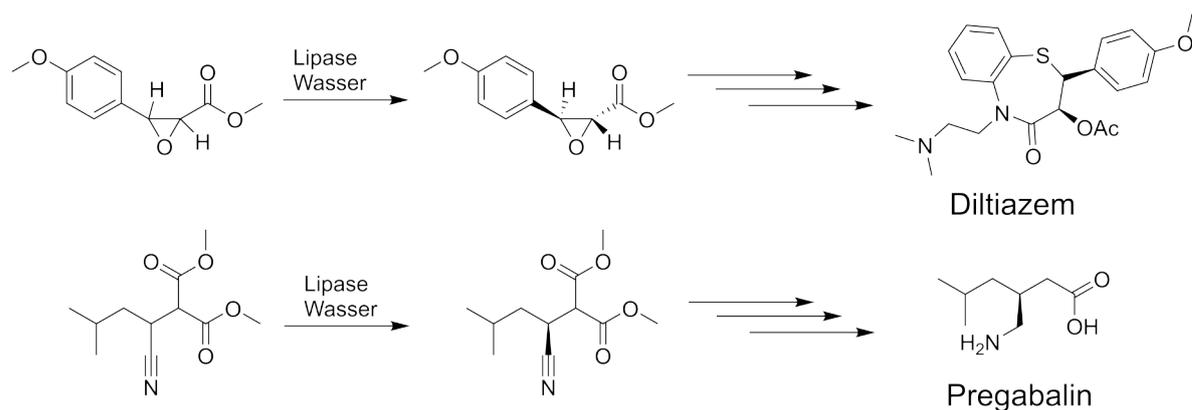
Mit dem Fortschritt im Bereich der DNA Technologie entwickelte sich die Biokatalyse hin zur Verwendung von isolierten Enzymen, welche mittels genetisch veränderter Mikroorganismen vervielfältigt werden können. Dies ermöglichte eine deutlich breitere Anwendung von Enzymen sowohl im akademischen Bereich, als auch in der

Industrie.^{96,97} Dennoch war der Einsatz von Biokatalysatoren lange begrenzt auf physiologische Bedingungen und somit auch an die Verwendung in Wasser als Lösungsmittel. Erst als 1984 A. ZAKS und A. M. KLIBANOV die ersten erfolgreichen Ergebnisse mit Enzymen in organischen Lösungsmitteln erzielten und sich herausstellte, dass einige dieser sich z.B. in Toluol sogar thermisch stabiler verhalten, kam es zu einer massiven Verbreiterung hinsichtlich des Anwendungsspektrums von Enzymen, sowohl in der Forschung als auch in der Industrie.⁹⁸ Gezeigt ist das entsprechende Modellsystem in Schema 7.



Schema 7: Modell-Reaktion von A. ZAKS und A. M. KLIBANOV zur Untersuchung der Stabilität von Enzymen in organischen Lösungsmitteln bei verschiedenen Temperaturen und Wasseranteilen.⁹⁸

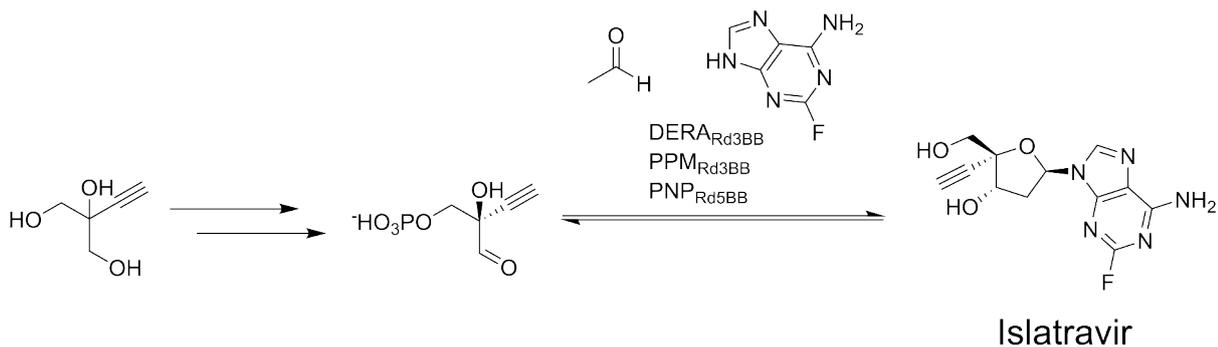
Bei dem Experiment wurde die Lipase aus dem Schweinepankreas, welche zum damaligen Zeitpunkt bereits ausführlich charakterisiert war,⁹⁹ auf ihre Stabilität in Bezug auf organische Lösungsmittel und Temperatur getestet. Dabei stellte sich heraus, dass das Enzym bei einer geringen Wasserkonzentration in Toluol selbst bei 100 °C noch aktiv ist. Im wässrigen Milieu hingegen verliert es seine Reaktivität beim Erhitzen sehr schnell (unter 1 min.).⁹⁸ Zusätzlich zu der Erschließung von Anwendungen in organischen Lösungsmitteln wurde der Gesellschaft zum damaligen Zeitpunkt die Relevanz stereoisomerenreiner Verbindungen, vor allem im Bereich pharmazeutisch aktiver Wirkstoffe, durch den Thalidomid-Vorfall bewusst.^{15,16} Diese Faktoren ermöglichten es der Biokatalyse, sich zu einer kosteneffizienten Methode entwickeln, um im industriellen Maßstab enantiomerenangereicherte Substanzen zu erzeugen. Zwei Beispiele sind die Herstellung von Diltiazem, welcher 1989 patentiert wurde,^{94,100} sowie die Synthese von Pregabalin, welches 2008 von Pfizer entwickelt wurde.¹⁰¹ In beiden Fällen wird eine Lipase des *thermomyces languinosus* Pilzes in einem entscheidenden Schritt zum Erhalt eines enantiomerenreinen Wirkstoffes verwendet. Es reagiert dabei nur eines der eingesetzten Diastereomeren des Gemisches. Dementsprechend handelt es sich dabei um eine Racematspaltung. Die beiden Reaktionen sind in Schema 8 zu sehen.



Schema 8: Der biokatalysierte Schritt des von DSM-Andeno patentierten Wirkstoffes Diltiazem (oben), und die Herstellung von Pregabalin mittels der gleichen Lipase (unten). Es handelt sich dabei um eine Racematspaltung.^{100,101}

Der Wirkstoff Diltiazem wird unter anderem für die Behandlung von koronaren Herzkrankheiten verwendet,^{102–104} während Pregabalin unter dem Namen Lyrica für die Medikation bei Epilepsie eingesetzt wird.^{105,106} In beiden Fällen wird die Zwischenstufe durch den Einsatz eines Enzyms mit einem Enantiomerenüberschuss über 98 % erhalten.^{100,101} Trotz des Fortschritts im Bereich der Biokatalyse bleibt ein signifikanter Nachteil bestehen: die Einschränkung auf die bis dahin verfügbaren Enzyme und die damit einhergehende starke Limitierung in Bezug auf Substrate.

Mit dem Voranschreiten der Technologien im Bereich der Chemie und Datenverarbeitung eröffnen sich für die Biokatalyse nie dagewesene Möglichkeiten.^{23,107–112} Viele medizinische Wirkstoffe sind vom Menschen designt, daher wird für natürlich vorkommende Enzyme oft nur eine niedrige Aktivität erwartet.^{95,113} Lösungen für dieses Problem werden unter anderem in der modernen Datenverarbeitung gesucht. Statt die Reaktionen für bestimmte Enzyme zu optimieren, werden mittels künstlicher Intelligenz und *machine learning* Enzyme angepasst, sodass sie für eine bestimmte Reaktion die gewünschten Ergebnisse erzielen.^{112,114–117} Der Vorgang beinhaltet dabei das computergestützte Design der Enzyme, das Synthetisieren und darauf die Klonierung des Enzyms.⁹⁴ Die neuesten Erfolge sind dabei synthetische Enzymkaskaden und die ersten Totalsynthesen mittels dieser entwickelten Enzyme.^{107,118,119} In Schema 9 ist die Synthese eines pharmazeutischen Wirkstoffes über eine Enzymkaskade gezeigt.



Schema 9: Enzymatische Kaskadenreaktion zur Synthese von Islatravir. Das Produkt wird dabei ausgehend von der Kaskadenreaktion mit einer Ausbeute von 76 % erhalten werden.¹²⁰

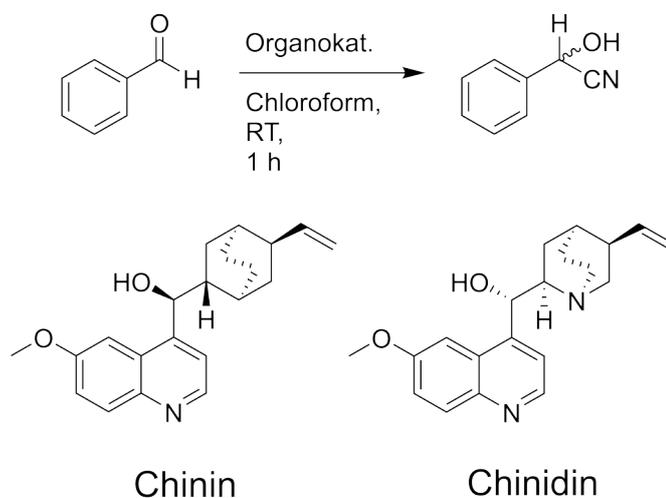
Die bei der Reaktion verwendeten Enzyme wurden zuvor mittels gerichteter Evolution für die einzelnen Reaktionsschritte optimiert. Darüber hinaus wurden die Reaktionsbedingungen in Bezug auf Temperatur, pH-Wert und die Konzentrationen der Edukte sowie aller Enzyme abgestimmt, sodass eine effiziente Umsetzung stattfindet. Zusätzlich muss dabei auf eine optimale Gleichgewichtslage geachtet werden.¹²⁰ Die Substanz Islatravir hat bei Tierversuchen positive Ergebnisse zur Behandlung von HIV gezeigt und wird diesbezüglich weiterhin für Anwendung am Menschen untersucht.^{121–123}

Das Themengebiet der Biokatalyse ist vielfältig: Verschiedene Enzyme wie Oxidoreduktasen, Transferasen, Hydrolasen, Isomerasen und Ligasen können für die unterschiedlichsten Reaktionstypen, darunter Redoxreaktionen, Substitutionen, Additionen, Eliminierungen und Umlagerungen, eingesetzt werden.⁹⁴ Die Verwendung von Enzymen bringt viele Vorteile, da unter anderem auf Übergangsmetalle verzichtet werden kann, welche nicht nur eine limitierende Ressource sind, sondern auch aufgrund ihrer Toxizität restlos aus dem Endprodukt entfernt werden müssen.^{94,124} Aufgrund der außergewöhnlich hohen Selektivität von optimierten Biokatalysatoren kann in den meisten Fällen sowohl auf eine Aktivierung der funktionellen Gruppen als auch auf eine aufwendige Schutzgruppen-Chemie verzichtet werden.^{91,92,94} Die Reaktionen können oft unter ressourcenschonenden Bedingungen durchgeführt werden, vor allem Enzymkaskaden sind diesbezüglich besonders effizient, da die entsprechenden Zwischenstufen nicht isoliert werden müssen.^{107,118–120} Wie bei vielen Methoden, die in der Industrie angewendet werden, werden auch hier verschiedene Immobilisierungen für Enzyme verwendet, um durch

Recyclingprozesse und die erleichterte Abtrennung die Effizienz der Katalysatoren zu steigern.^{124–127} Biokatalysatoren bieten somit oft kurze Syntheserouten mit hohen Selektivitäten, sodass hochreine Produkte erhalten werden können. Der größte bestehende Nachteil liegt im Vergleich mit z.B. klassischen Übergangsmetallkatalysatoren in dem geringen Substratspektrum.¹²⁸

2.1.5 Organokatalyse

Bei der Organokatalyse werden kleine organische Moleküle zur Aktivierung von funktionellen Gruppen verwendet.²⁹ Im folgenden Abschnitt wird nur auf die asymmetrische Organokatalyse eingegangen. Zu den ersten veröffentlichten Reaktionen dieser Art gehören die von G. BREDING und P. S. FISKE durchgeführten Reaktionen mit HCN und Benzaldehyd.²¹ Dabei konnten mit den basischen Alkaloiden Chinin und Chinidin je eines der beiden Enantiomere angereichert hergestellt werden. Die entsprechende Reaktion ist in Schema 10 zu sehen.

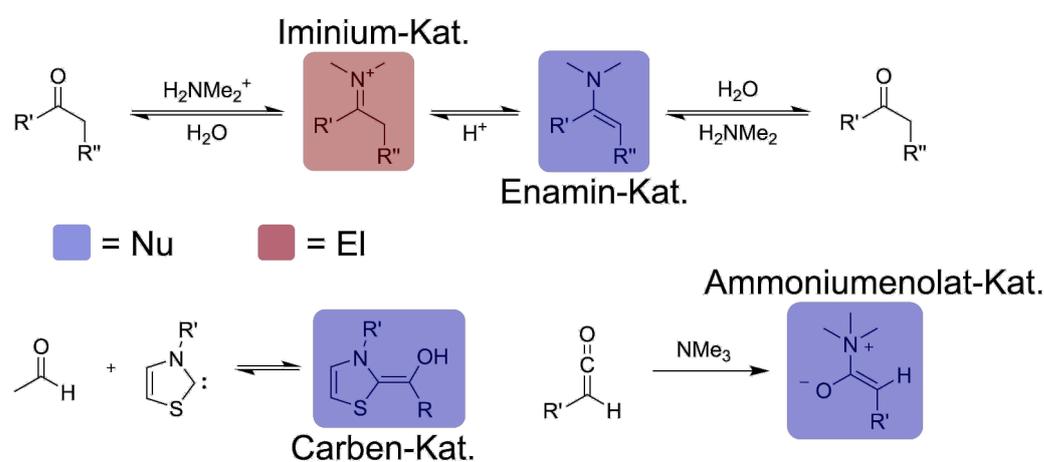


Schema 10: Die von BREDING und FISKE 1912 durchgeführten organokatalysierten Reaktionen mit Benzaldehyd und Blausäure.²¹

Dabei konnten mit Chinin das (*R*)-Mandelonitril und mit Chinidin das (*S*)-Mandelonitril in angereicherter Form erhalten werden. Die Arbeiten von G. BREDING und P. S. FISKE knüpfen dabei an die in Kapitel 2.1.4 erwähnte Arbeit von L. ROSENTHALER an.^{21,22} Das Ziel war, dessen Ergebnisse mit Katalysatoren bekannter Zusammensetzung reproduzieren zu können. Bei Organokatalysatoren

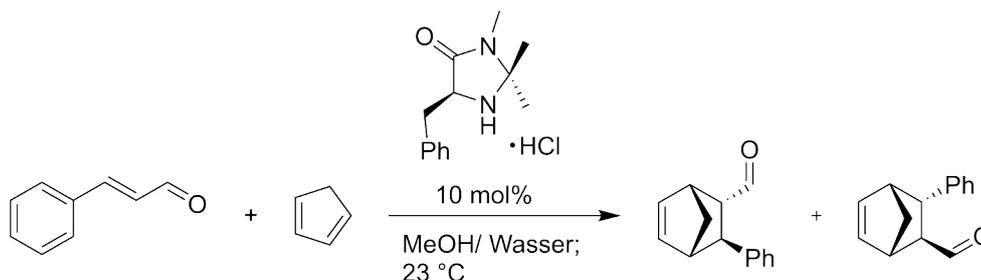
steht oft *green chemistry* im Vordergrund.¹²⁹ Es wird dabei unter anderem versucht immer mehr Übergangsmetalle in katalysierten Reaktionen durch umweltfreundlichere Organokatalysatoren zu ersetzen. Zusätzlich können die Katalysatoren selbst oft nachhaltig hergestellt werden und nach der Reaktion wiedergewonnen werden.^{129,130} Es werden meistens nur milde Reaktionsbedingungen und keine sauerstofffreie Atmosphäre benötigt, sodass die Reaktionsführung energie- und kosteneffizient ist. Aufgrund der hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen kann in vielen Fällen auch hier auf eine aufwendige Schutzgruppenchemie verzichtet werden.^{131,132} Darüber hinaus verdeutlicht die Verleihung des Nobelpreises für Chemie 2021 an B. LIST und D. W. C. MACMILLAN für ihre Arbeit im Bereich der Organokatalyse die aktuelle Relevanz dieser Forschung.¹³³ Die verschiedenen Arten von organokatalysierten Reaktionen lassen sich in den meisten Fällen in Lewis-Säure/Base bzw. Brønsted Säure/Base Reaktionen einteilen.¹³⁴

Der Katalysezyklus von Lewis-Basen wird oft durch einen nukleophilen Angriff des Katalysators auf eine funktionelle Gruppe des Substrates gestartet und wandelt dieses dabei in ein reaktives Nukleophil oder Elektrophil um. Der Katalysator ist dabei kovalent an das Substrat gebunden. Diese Arten von Katalysatoren können wiederum anhand der ausgebildeten Spezies unterteilt werden. Darunter sind die Iminium-, Enamin-, Carben- und Ammoniumenolat-Katalysatoren am bekanntesten.^{135–138} Die grundlegenden Reaktivitäten der reaktiven Spezies dieser sind anhand ihrer Umsetzung mit Carbonylverbindungen in Schema 11 zu sehen.¹³⁴



Schema 11: Reaktivitäten verschiedener Organokatalysatoren nach der Aktivierung von Carbonylverbindungen.¹³⁴

Auch Arbeiten im Bereich von Phosphor- und Formamiden sowie Phosphinen als Lewis-Basen sind in der Literatur hinsichtlich ihrer organokatalysierten Reaktionen beschrieben.^{139–143} Bei den Iminium-Katalysatoren sind die Ergebnisse von D. W. C. MACMILLAN im Bereich der DIELS-ALDER-Reaktionen besonders hervorzuheben.^{144,145} Die Modellreaktion, welche für seine Untersuchungen genutzt wurde, ist in Schema 12 dargestellt.



Schema 12: Modell-Reaktion für die Pionierarbeit von MACMILLAN im Bereich der DIELS-ALDER-Reaktionen mit Organokatalysatoren.¹⁴⁵

Bei diesen Katalysatoren wird sich die erhöhte Reaktivität von Iminen im Vergleich zu Carbonylen zunutze gemacht. Dieser Aktivierung liegt eine Erniedrigung des LUMOs zugrunde. Diese Herangehensweise ermöglichte es, sowohl das *exo*-, als auch das *endo*-Produkt mit Enantiomerenüberschüssen über 85 % zu isolieren.^{134,144,145} Darüber hinaus konnten auf Basis dieser Herangehensweise unter anderem in FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierungen und MUKAIYAMA-MICHAEL-Reaktionen Enantiomerenüberschüsse über 98 % erhalten werden.^{146–148}

Auf dem Gebiet der Lewis-Säuren gibt es zwei dominante Anwendungsbereiche. Zum einen Phasentransferkatalysatoren.¹³⁴ Die Edukte liegen dabei in mindestens zwei verschiedenen Phasen vor. Bei den Katalysatoren handelt sich dabei oft um Ammoniumsalze mit alkyliischen Resten, die ein polares Edukt dazu befähigen, in die organische Phase überzugehen, um dort mit einem weiteren Reaktanden umgesetzt zu werden. Das Produkt verbleibt in der organischen Phase, während die Abgangsgruppe mit dem Katalysator wieder in die wässrige Phase übergeht.¹⁴⁹ Dieser Vorgang ist in Abbildung 5 veranschaulicht.

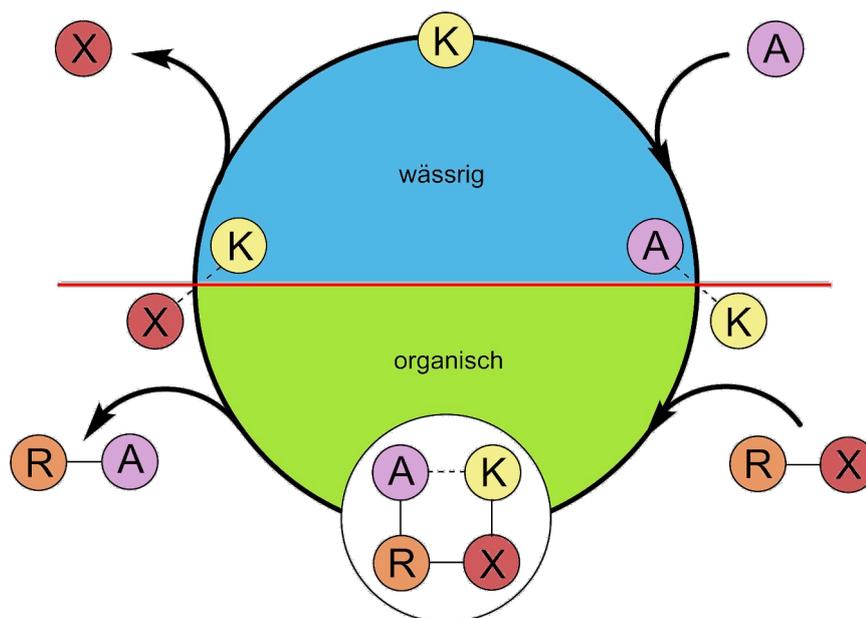


Abbildung 5: Veranschaulichung eines simplen Phasentransferkatalysezyklus. Mit K als Katalysator und A + R als Reaktanden. X dient dabei als Abgangsgruppe.⁴¹²

Einer der ersten effizienten chiralen Phasentransferkatalysatoren wurde 1983 von Merck entwickelt.¹⁵⁰ Einer ihrer Gruppen gelang die enantioselektive α -Methylierung von Indanon mit einem Enantiomerenüberschuss von über 90 % und Ausbeuten von 95 %. Asymmetrische Alkylierungen mit hohen Enantiomerenüberschüssen waren bis dahin nur über aufwendige Reaktionen mit Auxiliaren möglich.^{151,152} Vergleichbare Katalysatoren erreichten nur Enantiomerenüberschüsse von ca. 15 %.^{153,154} Mit den von K. MARUOKA weiterentwickelten Katalysatoren lassen sich mittlerweile neben α -Alkylierungen auch Aldol- und MICHAEL-Reaktionen mit hoher Selektivität durchführen.^{155–157}

Eine weitere wichtige Anwendung für Lewis-Säuren-basierte Organokatalysatoren ist die asymmetrische Epoxidierung von Olefinen.^{158,159} Hierfür können chirale Ketone verwendet werden, welche *in situ* mittels Ozon zu Dioxiranen umgesetzt werden. Die von Y. SHI entwickelten Ketone auf D-Fructose-Basis können unter anderem für ein breites Spektrum an Stilbenen, terminalen Olefinen und ungesättigten Estern verwendet werden. Dabei werden in den meisten Fällen Enantiomerenüberschüsse von über 90 % erzielt.^{160–162}

In der Organokatalyse von Brønsted-Basen sind die Addition von HCN an Aldehyde, wie es G. BREDING und P. S. FISKE bei einer der ersten asymmetrischen Organokatalysen durchführten, und die STRECKER-Synthese klassische Anwendungen.²¹ Im Vergleich zu den Ergebnissen, die von G. BREDING und P. S. FISKE erzielt wurden, ist es mit neueren Katalysatoren möglich, nahezu enantiomerenreine Nitrile zu erhalten. Ein Beispiel hierfür sind die Arbeiten von S. INOUE und seiner Gruppe.¹⁶³ Ihnen gelang es mit einem zyklischen Dipeptid ein breites Spektrum an Aldehyden selektiv umzusetzen. Die Induktion des Enantiomerenüberschusses findet dabei über eine Wasserstoffbrücken-Wechselwirkung des Substrates und der chiralen Base statt. Der postulierte Übergangszustand der Reaktion ist in Abbildung 6 dargestellt.

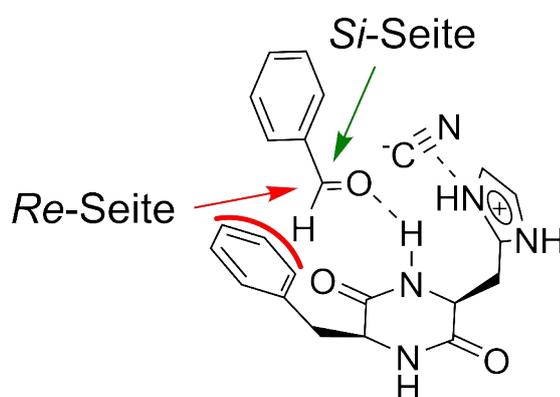
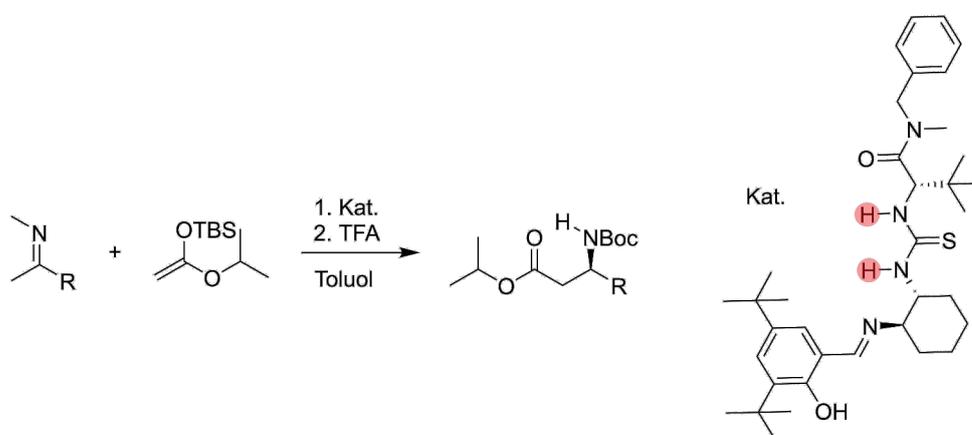


Abbildung 6: Wechselwirkungen bei der Addition von HCN an Benzaldehyd unter Verwendung einer chiralen Base. In Rot ist die Gauche-Abstoßung markiert.¹⁶³

Der Sauerstoff des Benzaldehyds bildet dabei eine Wasserstoffbrücke mit dem Proton des Histidyls aus. Aus sterischen Gründen kann sich der Aromat des Benzaldehyds dabei nicht in Richtung des Sechsrings des Katalysators drehen. Der Aromat des Phenylalanins schirmt somit die *Re*-Seite des Aldehyds sterisch ab und die *Si*-Seite wird bevorzugt angegriffen. Zusätzlich wechselwirkt das Cyanid mit dem positiv geladenen Fünfring des Histidyls, sodass ein Angriff von der *Si*-Seite begünstigt wird.¹⁶³

Da es sich bei Brønsted-Säuren um Protonendonatoren handelt, wurde lange angenommen, dass es nicht möglich sei, diese zu nutzen, um Einfluss auf die stereochemischen Eigenschaften einer Reaktion zuzunehmen.¹⁶⁴ Durch die

Wechselwirkungen von Wasserstoffbrücken mit einer chiralen Säure kann das Substrat jedoch durchaus bevorzugt aus einer dedizierten Richtung angegriffen werden bzw. angreifen. Die Selektivität wird dabei nicht direkt durch die Eigenschaften des Katalysators als Brønsted-Säuren erzeugt, sondern durch die zusätzlichen Wechselwirkungen des Katalysators, wie die Ausbildung von Wasserstoffbrücken.¹⁶⁵ Diverse Beispiele zu MANNICH-Reaktionen,¹⁶⁶ STRECKER-Synthesen^{167,168} und PICTET-SPENGLER-Reaktionen¹⁶⁹ wurden in der Gruppe von E. N. JACOBSEN entwickelt. Dabei werden verschiedene Thioharnstoffderivate als Katalysatoren verwendet. Eine dieser MANNICH-Reaktionen ist mit dem entsprechenden Katalysator in Schema 13 gezeigt.



Schema 13: Mittels eines Thioharnstoffderivates katalysierte MANNICH-Reaktion aus der Gruppe von E. N. JACOBSEN.¹⁶⁶ In rot markiert sind die Protonen zur Ausbildung einer Wasserstoffbrücke, durch welche Einfluss auf die Selektivität der Reaktion genommen wird.

Bei den von E. N. JACOBSEN und seiner Gruppe durchgeführten MANNICH-Reaktionen werden mitunter nahezu enantiomerenreine Produkte (über 99 % ee) mit Ausbeuten über 95 % erhalten. Die beiden rot (Abbildung 13) markierten Protonen des Thioharnstoffs bilden bei der Reaktion eine Wasserstoffbrücke zu dem Imin aus und sorgen somit sowohl für eine Brønsted-Säuren-artige Aktivierung des Imins, als auch für eine spezifische Ausrichtung, sodass ein Enantiomerenüberschuss induziert werden kann.¹⁷⁰ Neben den Harnstoffderivaten gibt es auch deutlich acidere Verbindungen, die in diesem Bereich als Katalysatoren eingesetzt werden. Unter anderem können chirale Phosphorsäure-Derivate für die Aktivierung von Iminen verwendet werden.^{164,171}

Die Organokatalyse hat sich vor allem in den letzten Jahren zu einer einzigartigen Methode im Bereich der asymmetrischen Katalyse entwickelt.^{172,173} Sie bietet die Möglichkeit unter einfachen Reaktionsbedingungen, an Luft oder ohne Ausschluss von Feuchtigkeit, nachhaltig nahezu enantiomerenreine Substanzen zu erzeugen.²⁹ Die Katalysatoren können nach der Reaktion oft zurückgewonnen und wieder eingesetzt werden, was sowohl in Bezug auf Kosten als auch auf Nachhaltigkeit effizient ist.^{129,130} Analog zu den meisten Katalysatorsystemen ist es auch bei Organokatalysatoren möglich diese für eine noch leichtere Wiederverwendung zu immobilisieren. Polystyrol ist bei der breiten Auswahl an Medien zum Immobilisieren am verbreitetsten.¹⁷⁴ Einer der größten Nachteile ist bei Organokatalysatoren die benötigte Menge des Katalysators. Während es in der Organokatalyse üblich ist 10 mol% einzusetzen, kommen klassische Übergangsmetallkatalysatoren meist schon mit unter 1 mol% aus. Darüber hinaus ist im Vergleich zur ÜM-Katalyse das Anwendungsspektrum gering.¹²⁸

2.1.6 Übergangsmetallkatalyse

In der Industrie wird die effiziente Nutzung von Ressourcen und Energie, vor allem in Bezug auf Prozesse zum Erzeugen enantiomerenangereicherter Verbindungen, immer bedeutsamer. Einen großen Beitrag zur Optimierung von Prozessen in diesem Bereich leistet die Übergangsmetall-Katalyse.^{32,33,175} Eine hohe Toleranz in Bezug auf funktionelle Gruppen, milde Reaktionsbedingungen und die geringen Mengen an Katalysatoren, die benötigt werden, sind im Bereich der asymmetrischen Katalyse nahezu ungeschlagen. Des Weiteren ist es mit den gleichen oder sehr ähnlichen Katalysator-Systemen oft möglich die verschiedensten Reaktionen zur C-C, C-N und C-O Knüpfung durchzuführen.^{31,176} Der Fortschritt im Bereich der Datenverarbeitung trägt auch hier zur Optimierung bei der Entwicklung neuartiger Katalysatoren bei. Durch das computergestützte Designen von Liganden kann immer häufiger ein aufwendiges und kostenintensives *trial-and-error* Verfahren umgangen werden.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹

Da die asymmetrische ÜM-Katalyse einen großen Bereich in der organischen Chemie einnimmt, wird hier nur auf die für diese Arbeit relevante allylische Substitution eingegangen. Genauer betrachtet werden dabei die allylischen Alkylierungen, sowie die allylischen oxidativen Substitutionen.

Allylische Alkylierung

Neben Faktoren wie der Temperatur, dem Lösungsmittel und den verwendeten Liganden hat bei einer Palladium-katalysierten allylischen Substitution das verwendete Substrat den größten Einfluss auf die Selektivität und Performance des Katalysators.¹⁷⁶ Fortschritte in Bezug auf die Substrat-Kompatibilität sind daher von besonderem Interesse, vor allem mit Blick auf die Synthese komplexerer Substanzen.^{180–182} Meistens werden für die Reaktionen aktivierte allylische Verbindungen mit OAc oder Carbonaten als Fluchtgruppen verwendet. Aber auch nicht aktivierte Substrate wie allylische Alkohole und Ether können eingesetzt werden. Hierbei ist jedoch oft die Zugabe von aktivierenden Additiven nötig.¹⁸³ Bei der asymmetrischen allylischen Alkylierung sind zwei verschiedene Herangehensweisen zur Erzeugung des chiralen Zentrums möglich. Zum einen kann das chirale Zentrum am angreifenden Kohlenstoff des Nucleophiles, zum anderen am allylischen elektrophilen Kohlenstoff generiert werden. Es kann zusätzlich zwischen unterschiedlichen Substrattypen unterschieden werden. Die beliebteste Klasse von Substraten zur Anwendung in einer Modell-Reaktion sind 1,3-symmetrisch substituierte allylische Verbindungen.¹⁸⁴ Um genauer auf die stereochemischen Vorgänge bei Reaktionen mit diesen Edukten eingehen zu können, sind in Abbildung 7 zunächst die dafür relevanten Allyl-Palladium-Zwischenstufen dargestellt.¹⁷⁶

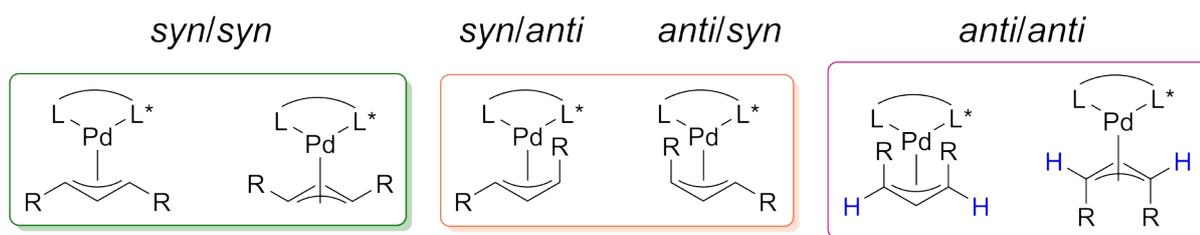
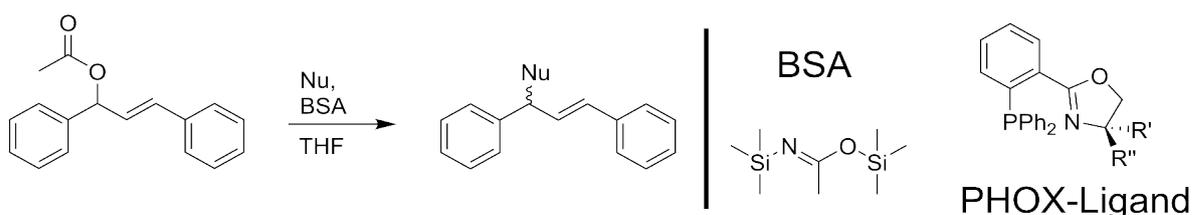


Abbildung 7: Mögliche Allyl-Palladium-Komplexe für 1,3-symmetrisch substituierte allylische Verbindungen.¹⁷⁶

Bei Substraten dieser Art ist es vergleichsweise einfach einen Enantiomerenüberschuss zu erzeugen. Zunächst wird aufgrund der symmetrischen Reste bei den Zwischenstufen keine Regioselektivität benötigt.^{185,186} Zusätzlich werden bei sterisch anspruchsvollen sowie aromatischen Resten ausschließlich die

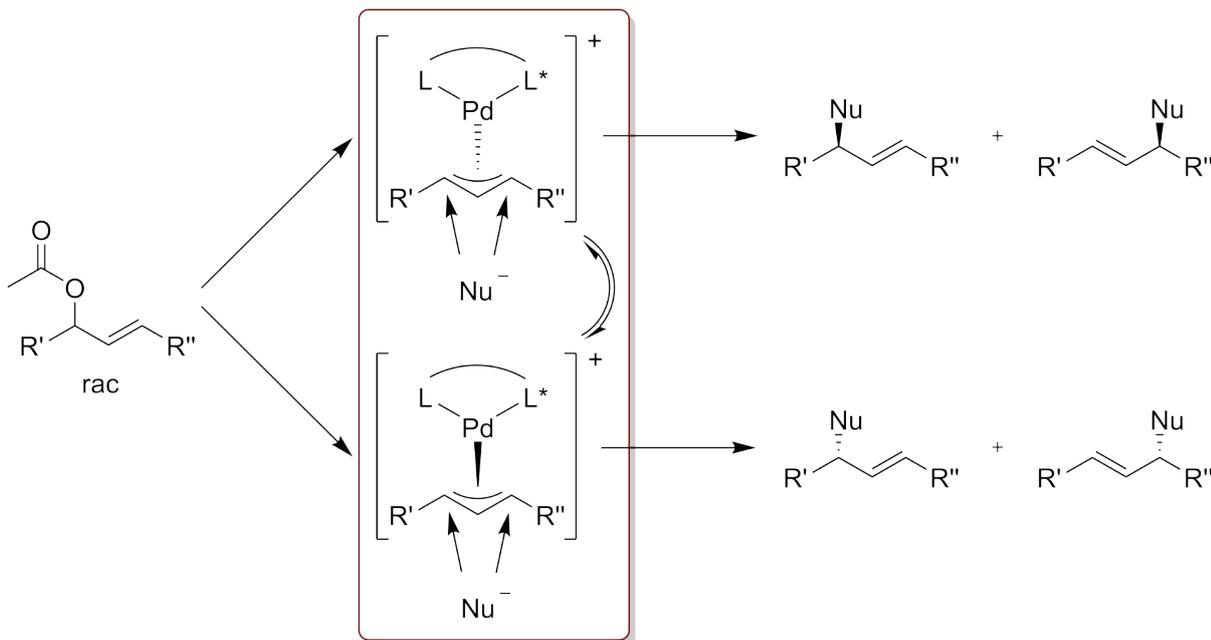
in Abbildung 7 grün markierten Ausrichtungen *syn/syn* bevorzugt.¹⁸⁷ Für Reaktionen dieses Typs eignet sich unter anderem die Verwendung von Phosphinooxazolin (PHOX) Liganden (Schema 14 r.) für die Katalyse.^{188–190} Eine bekannte Modellreaktion zur Untersuchung von Katalysatoren in der asymmetrischen allylischen Alkylierung (AAA) ist die von B. M. TROST 1985 eingeführte Reaktion mit 1,3-Diphenylallylacetat als Edukt.¹⁹¹ Diese ist zusammen mit der allgemeinen Struktur von PHOX-Liganden in Schema 14 zu sehen.



Schema 14: Die von B. M. TROST 1985 eingeführte Modellreaktion zur Untersuchung von Katalysatoren in der AAA.¹⁹¹ Rechts ist die allgemeine Struktur eines PHOX-Liganden gezeigt.

Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) dient in der Reaktion als Base und deprotoniert die von B. M. TROST verwendeten malonat-ähnlichen Nukleophile *in situ*. Wechselt man bei den Substraten zu sterisch weniger anspruchsvollen Resten, so werden neben den *syn/syn* Zuständen zusätzlich die *syn/anti* bzw. *anti/syn* Komplexe begünstigt (Abbildung 7 in orange).^{185–187} Diese erschweren aufgrund der zusätzlichen Möglichkeiten eines nukleophilen Angriffs das Erzeugen hoher Enantiomerenüberschüsse. Hierfür zeigen in der Literatur TROST-artige Liganden besonders hohe Selektivitäten.¹⁹² Die *anti/anti* Stellung wird in den meisten Fällen nur von zyklischen Substraten eingenommen (Abbildung 7 in rosa). Da terminal vorhandene Protonen (Abbildung 7 in blau), nur einen geringen sterischen Anspruch haben, ist es in diesen Fällen besonders herausfordernd, mit einem Katalysator-System Selektivitäten zu induzieren.¹⁷⁶

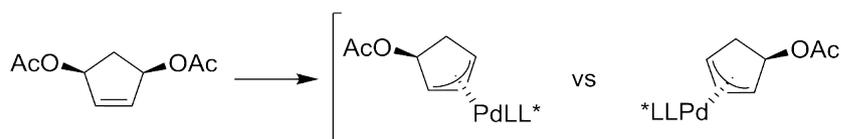
Bei der Verwendung von asymmetrischen 1,3-Allylen kommt es zusätzlich zu Regioselektivitätsproblemen. Abhängig von der Konfiguration des Eduktes kommt es zur Bildung von zwei unterschiedlichen Allyl-Palladium-Komplexen.^{176,186} Die Bildung der entsprechenden Komplexe, sowie der Umsetzung mit einem Nukleophil, sind in Schema 15 gezeigt.



Schema 15: Zusätzliche regiochemische Möglichkeiten bei der Verwendung von racemischen asymmetrischen 1,3-Allyl-Substraten. L repräsentiert dabei die Liganden und Nu das entsprechende Nukleophil. Die beiden Allyl-Palladium-Spezies (in rot) können in manchen Fällen mittels eines Palladium-Austausches ineinander überführt werden.¹⁷⁶

Die beiden in Rot markierten Allyl-Palladium-Spezies in Schema 15 können nur über einen Austausch des komplexierenden Palladiums ineinander überführt werden (engl. *palladium-displaces-palladium mechanism*). Hierbei greift Pd(0) statt eines Nukleophiles den bestehenden Komplex an. Vorgänge dieser Art können in vielen Fällen jedoch nicht beobachtet werden, sodass die Anreicherung eines bestimmten Isomers in der Reaktion deutlich komplexer wird.¹⁹³ Dennoch gibt es in der Literatur Beispiele zu schnellen Gleichgewichten zwischen den oben gezeigten Komplexen und somit der Möglichkeit zum Erhalt eines bestimmten Isomers.^{194–196}

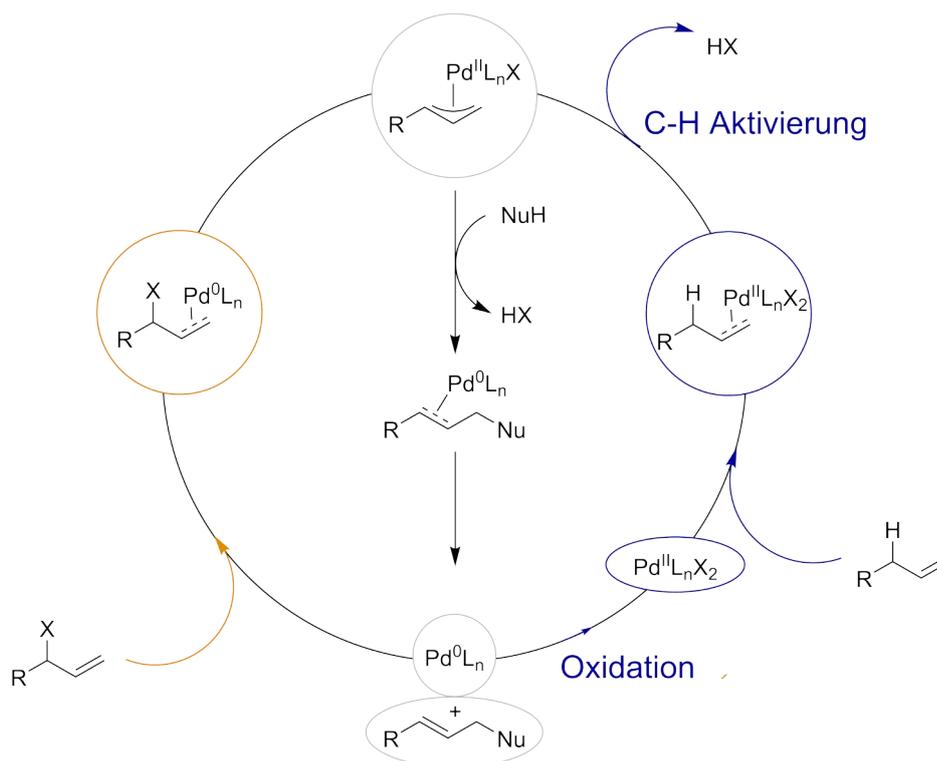
Eine weitere wichtige Gruppe von Substraten sind allylische *meso*-Verbindungen, da sie die Möglichkeit zur Synthese von chiralen Grundbausteinen für pharmakologisch aktive Substanzen bieten. Besonders im Fokus stehen dabei zyklische Verbindungen wie Cyclopent-4-en-1,3-diyldiacetat. Bei der Umsetzung kommt es meistens zu einer doppelten Inversion und somit zur Retention des chiralen Zentrums. Der Katalysator muss dementsprechend nur regioselektiv sein.^{176,184} Dies ist in Schema 16 gezeigt.



Schema 16: Allyl-Palladium-Spezies in Abhängigkeit von der Regioselektivität des Katalysators bei zyklischen *meso*-Substraten in der allylischen Alkylierung.¹⁷⁶

Allylische oxidative Substitution

Eine spezifischere Anwendung der allylischen Substitution ist die oxidative allylische Substitution. Diese findet meistens unter Retention¹⁹⁷ statt und bietet eine Vielzahl möglicher Transformationen an allylischen Verbindungen.^{198–203} Über eine C-H Aktivierung wird ein η^3 -Komplex gebildet, welcher daraufhin von einem Nukleophil angegriffen wird.²⁰⁴ Die grundlegenden Schritte der klassischen allylischen Alkylierung, sowie die der oxidativen Variante, sind in Schema 17 zu sehen.²⁰⁵

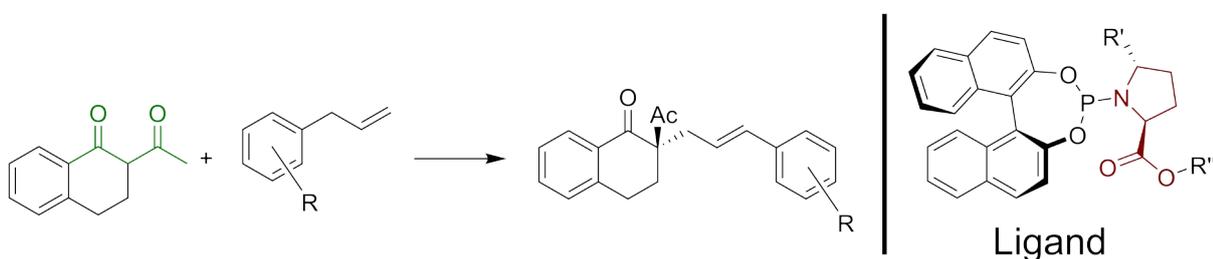


Schema 17: Katalysezyklus mit allen grundlegenden Schritten für eine allylische Alkylierung (orange) und eine oxidative allylische Alkylierung (blau). X dient dabei als Fluchtgruppe.²⁰⁵

Für die klassische allylische Alkylierung ist die Notwendigkeit einer Abgangsgruppe entscheidend, da ohne diese der Allyl-Palladium-Komplex nicht gebildet werden kann.²⁰⁵ Bei der oxidativen allylischen Alkylierung hingegen wird die Pd(0)-Spezies

zunächst oxidiert, sodass über eine Pd^{II}-Spezies die C-H Aktivierung stattfinden kann.²⁰⁵ Somit können nicht nur funktionelle Gruppen umgewandelt, sondern auch eingebracht werden.

Eines der ersten Beispiele für eine oxidative allylische Alkylierung mittels C-H Aktivierung basiert auf der Verwendung racemischer 1,3-Diketonen.^{176,205} Das chirale Zentrum wird an dem nukleophilen Kohlenstoff des Diketons gebildet. Als Liganden wurde eine Reihe modifizierter Pyroglutaminsäurederivate verwendet. Die durchgeführte Reaktion und der dabei verwendete Ligand sind in Schema 18 zu sehen.



Schema 18: Pionierarbeit im Bereich der asymmetrischen oxidativen allylischen Alkylierung mit einem Diketon-basierten Nukleophil (grün) und Pyroglutaminsäurederivaten als Liganden.²⁰⁵

Das Diketon wird mit Triethylamin deprotoniert und die Ladung wird über die π -Elektronen der Ketone stabilisiert. Dies führt zu einer schnellen Racemisierung des Nukleophiles, sodass die Konfiguration des eingesetzten Diketons keine Rolle spielt. Als Oxidationsmittel für das Palladium wird 2,6-Dimethylchinon verwendet. Es konnten dabei Substrate mit verschiedenen funktionellen Gruppen wie Ester, Carbonsäureamide und Aldehyde mit Enantiomerenüberschüssen bis zu 85 % umgesetzt werden.²⁰⁵ Im Jahr 2002 veröffentlichte die Gruppe von P. M. HENRY eine der ersten asymmetrischen oxidativen allylischen Acetoxylierungen.²⁰⁶ Als Substrate wurden einfache zyklische Olefine wie Cyclopenten und Cyclohexen verwendet. Als Oxidationsmittel konnte die Gruppe elementaren Sauerstoff verwenden, sodass kein zusätzliches Redoxsystem notwendig war. Dies begünstigt eine einfache und nachhaltige Isolierung der Produkte. Die zyklischen 1,3-Allylacetate konnten mit Enantiomerenüberschüssen bis zu 78 % und über 90 % Ausbeute isoliert werden.²⁰⁶

Einer der größten Vorteile der Übergangsmetallkatalyse sind die geringen Mengen an Katalysator, die eingesetzt werden können. Darüber hinaus besitzen die meisten Systeme ein breites Anwendungsspektrum in Bezug auf die einsetzbaren Substrate.^{31,176,184} Als größter Nachteil ist wohl die globale Limitierung der verwendeten Übergangsmetalle, sowie deren Toxizität.²⁰⁷ Es werden zwar nur geringe Mengen des entsprechenden Metalls benötigt, doch vor allem im Bereich der Pharmazeutika dürfen nicht einmal Spuren dieser in den Produkten zurückbleiben.^{29,208} Um dieses Problem nachhaltig lösen zu können, werden in den letzten Jahren immer häufiger immobilisierte Varianten von Übergangsmetallkatalysatoren getestet.^{209–211} Details zu Vor- und Nachteilen der Immobilisierung von Katalysator-Systemen werden im folgenden Kapitel behandelt.

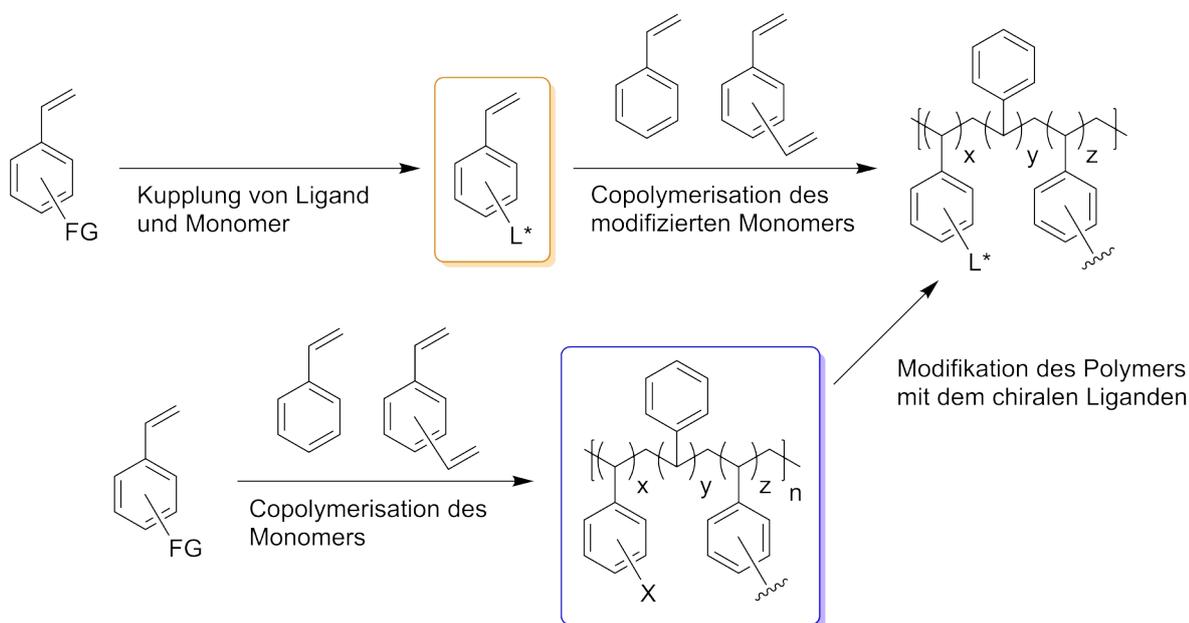
2.1.7 Immobilisierung von chiralen Katalysatoren auf achiralen Trägern

Immobilisierte Katalysatoren weisen im Vergleich zu freien Katalysatoren die verschiedensten Vorteile auf.^{35,37,209} Einer der wichtigsten Aspekte hierbei ist die einfache Abtrennung des Katalysator-Systems von dem Reaktionsgemisch. Darüber hinaus kann der isolierte Katalysator oft wiederholt verwendet werden.^{36,212–214} Zusätzlich ist eine Stabilisierung des Katalysators im Vergleich zur niedermolekularen Spezies möglich, da z.B. Aggregations-Effekte unterbunden werden können.²⁰⁹ Des Weiteren kann die durch das Polymer veränderte Umgebung nicht nur zu einer verbesserten Selektivität, sondern auch zu einer Beschleunigung der Reaktion führen.²⁰⁹ Durch die verschiedenen Variationen an Immobilisierungsmedien von linearen und quervernetzten Polymeren bis hin zu silica-basierten Trägern, kann sowohl die sterische Umgebung für die entsprechende Reaktion angepasst, als auch die Kompatibilität des Katalysators in Bezug auf unterschiedliche Lösungsmittel verändert werden.^{35,209,215} Bei der Immobilisierung von Katalysator-Systemen zur asymmetrischen Synthese kann grundsätzlich zwischen zwei Konzepten unterschieden werden: chiralen Katalysatoren, welche mit einer achiralen Überstruktur verknüpft werden und chiralen Überstrukturen, welche mit katalytisch aktiven achiralen Gruppen verknüpft werden.³⁷ Eine Veränderung der Selektivität durch das Immobilisieren von achiralen, katalytisch aktiven Gruppen mit nicht chiralen Überstrukturen kann ebenfalls auftreten, ist jedoch selten.²¹⁶ Dies

verdeutlicht jedoch zusätzlich den sterischen Einfluss, den das Trägermaterial auf eine Reaktion haben kann.

Immobilisierung von Katalysatoren

Für die Herstellung von immobilisierten chiralen Katalysatoren haben sich zwei verschiedene Herangehensweisen etabliert. Entweder wird ein kompatibler Träger mit dem entsprechenden chiralen Liganden funktionalisiert (blau in Schema 19) oder das Trägermaterial wird aus bereits funktionalisierten Bausteinen aufgebaut (orange in Schema 19). Bei polymeren Trägern ist eine Copolymerisation von nicht funktionalisierten bzw. funktionalisierbaren Monomeren, die auch zur Quervernetzung genutzt werden können, möglich. Oft werden polystyrolbasierte Polymere verwendet, die sich aufgrund ihrer inerten Eigenschaften etabliert haben.^{217–220} In Schema 19 sind diese Herangehensweisen anhand von Polystyrol exemplarisch dargestellt.²⁰⁹



Schema 19: Zwei verschiedene Herangehensweisen zur Herstellung von Polystyrolgeträgerten Liganden. Der Ligand L* kann dabei direkt oder über einen *linker* mit dem Polymer verknüpft sein.²⁰⁹

Polystyrole sind einfach in ihrer Herstellung und über ihre Analoga leicht zu funktionalisieren. Sie sind chemisch weitgehend inert und besitzen keine

funktionellen Gruppen, die bei der Katalyse reaktiv sein könnten.²²¹ Verschiedene Polymere mit geeigneten funktionellen Gruppen sind kommerziell verfügbar. Zwei bekannte Vertreter solcher Polymere, die ebenfalls in der Festphasenpeptidsynthese weit verbreitet sind, sind in Abbildung 8 zu sehen.^{222–225}

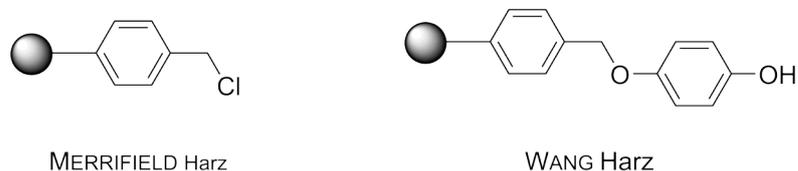


Abbildung 8: Struktur von kommerziell erhältlichen Polystyrolen zur Immobilisierung von Katalysatoren.

Je nach Art der Kupplung des Liganden mit dem Polymer bzw. Monomer ist die Verwendung einer Schutzgruppe für den Liganden notwendig. Kann diese im Anschluss nicht wieder quantitativ entfernt werden, so hat dies einen direkten Einfluss auf das Polymer-zu-Katalysator-Verhältnis und somit auch auf die Eigenschaften des Katalysators selbst.²⁰⁹ Darüber hinaus kann dies zu undefinierten katalytischen Zentren führen. Dies ist in den meisten Fällen unerwünscht, sodass für eine optimale Herstellung des immobilisierten Katalysator-Systems verschiedene Methoden in Betracht gezogen werden sollten.

An der Immobilisierung von Ruthenium-Katalysatoren für die asymmetrische Reduktion von Ketonen auf verschiedenen Trägermaterialien, wie Silica und Polyharnstoffen, können einige der Vorteile einer Immobilisierung demonstriert werden.²²⁶ Als Liganden werden hierfür sowohl 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), als auch ein 1,2-Diphenylethylenediamin (DPEN) Ligand verwendet. Die zusätzliche Komplexierung mit DPEN-Derivaten bringt eine deutliche Beschleunigung der Reaktion mit sich^{227–230} und bietet darüber hinaus, neben der Immobilisierung des Phosphins, eine zusätzliche Option zur Immobilisierung des Katalysators. Um bei der Immobilisierung des DPEN-Motives keine zusätzlichen chiralen Zentren zu erzeugen, wird dieses über das Amin mit dem Träger verknüpft. Obwohl die Verwendung von sekundären Aminen als Co-Liganden (rot in Abbildung 9) in dieser Reaktion oft ineffizient ist, konnten die Katalysatoren eine außergewöhnliche Performance in Bezug auf Umsatz und Selektivität erzielen.^{226,231} Einer der dabei eingesetzten Katalysatoren ist in Abbildung 9 gezeigt.²³¹

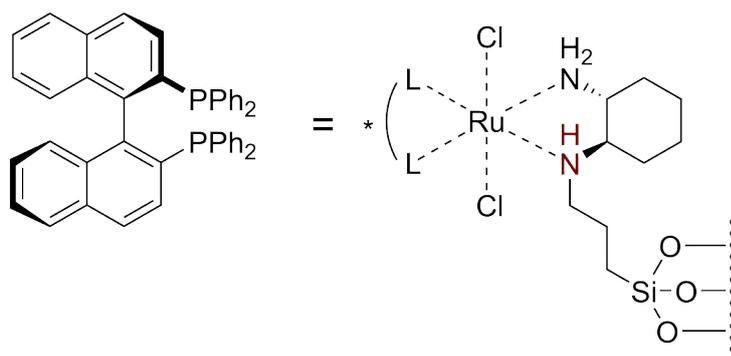


Abbildung 9: Auf Silica immobilisierter Ruthenium-Katalysator zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen. In rot ist das sekundäre Amin markiert.²³¹

Bei dem Einsatz in einer heterogen katalysierten Reduktion von Ketonen konnten dabei im Vergleich zu den homogenen Varianten für verschiedene Arylaldehyde verbesserte Enantiomerenüberschüsse von 84-86 % bei vollständigem Umsatz erhalten werden. Der größte Unterschied konnte bei 2-(Naphthalen-2-yl)propanal mit einer Zunahme des ee um +24 % im Vergleich zum homogenen Katalysator gezeigt werden.²³¹ Wird die Immobilisierung des BINAP Liganden auf mesoporösem Silica betrachtet, so konnten in heterogen katalysierten Reduktionen vollständige Umsätze, sowie Selektivitäten über 90 % für verschiedene β -Ketoester erhalten werden. Dies entspricht einer verbesserten Selektivität im Vergleich zu ähnlichen homogenen Katalysatoren.²³² Einer dieser Katalysatoren ist in Abbildung 10 dargestellt.²³²

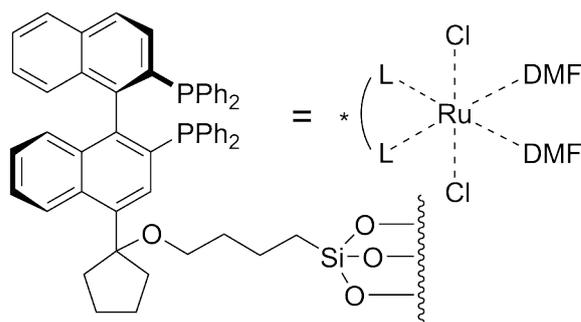


Abbildung 10: Mittels BINAP auf mesoporösen Silica immobilisierter Rutheniumkatalysator.²³² *N,N*-Dimethylformamid (DMF) dient dabei als Coligand.

Die auf Silica immobilisierten Katalysatoren sind sehr stabil und können nach der Rückgewinnung mehrfach wiederverwendet werden, ohne dass es zu einem signifikanten Verlust an Aktivität oder Selektivität kommt.^{231,232}

Ein Beispiel für die Anwendung eines polymeren Katalysators durch die Immobilisierung von BINAP kann anhand eines Polyharnstoff-BINAP Systems gezeigt werden. Der BINAP Ligand liegt hier im Rückgrat des Polymers alternierend mit einem Tolyharnstoffderivat vor. Das entsprechende Polymer ist in Abbildung 11 zu sehen.²³³

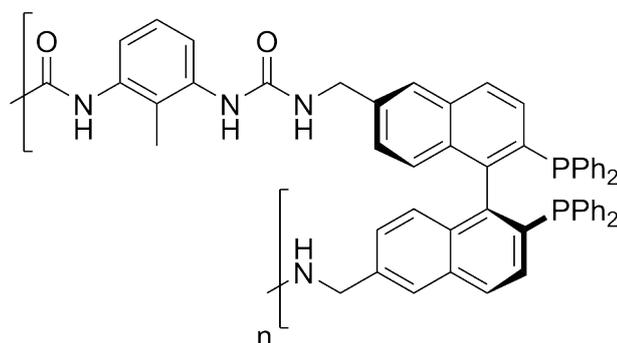


Abbildung 11: Immobilisiertes BINAP im Polymerrückgrat eines Polyharnstoffderivates.²³³

Das Polymer ist löslich in aprotischen Lösungsmitteln wie DMF und DMSO. In Lösungsmitteln wie Toluol und Methanol ist das Polymer unlöslich. Die betrachtete Reduktion von Methylacetoacetat wird in MeOH und somit heterogen durchgeführt. Das Polymer erreicht dabei nicht nur eine vergleichbare Aktivität und Selektivität wie das freie BINAP (quant. Umsatz, 99 % ee) in einer homogenen Katalyse, sondern zeigt selbst nach der mehrfachen Rückgewinnung keine Verminderung in Bezug auf die Performance (Zyklus 1-3: quant. Umsatz, 99 % ee).²³³

Katalysatoren mit chiralen Trägern

Bei enantiomerenreinen chiralen Überstrukturen, die mit achiralen katalytisch aktiven Zentren versehen werden, handelt es sich meistens um die Nachahmung oder Verwendung von natürlichen polymeren Strukturen. Bei der Herstellung von chiralen bzw. asymmetrischen enantiomerenreinen Polymeren als Überstruktur kann zwischen zwei Konzepten unterschieden werden: Bei der ersten Variante werden die

einzigartigen katalytischen Eigenschaften von Enzymen mittels polymerer oder oligomerer Strukturen imitiert. Die Strukturen sind oft weniger substratspezifisch und können unter anderem mittels *screening*-Verfahren an die verschiedensten Systeme angepasst werden.^{234–236} Bei der zweiten Variante stehen makromolekulare Strukturen im Vordergrund. Besonders verbreitet ist dabei das Motiv einer Helix, wie sie in Proteinen in Form der α -Helix oder in der DNA als Doppelhelix auftritt.^{37,209,237} In den Anfängen wurde dabei auf polymere Strukturen aus der Natur zurückgegriffen, welche für die entsprechende Anwendung funktionalisiert wurden.²³⁸ In moderneren Arbeiten steht meist das Generieren künstlicher helikaler Strukturen im Vordergrund.^{237,239,240}

Bei dem Versuch, mittels kurzer polymerer bzw. oligomerer Strukturen die außergewöhnlichen Selektivitäten von Enzymen zu reproduzieren, handelt es sich selten um polymere Strukturen. Deutlich verbreiteter sind Oligomere aus Aminosäuren, welche eine entsprechende Sekundärstruktur ausbilden können. Darüber hinaus setzen sich diese Peptide in der Regel aus verschiedenen Aminosäuren zusammen und besitzen keine Wiederholungseinheit. Angestrebt wird dabei meist ein System, welches ein breiteres Substratspektrum als Enzyme besitzt, dennoch eine vergleichbar hohe Selektivität aufweist und somit die Vorteile der Bio- und Übergangsmetallkatalyse miteinander kombiniert.^{234–236,241} Dabei werden in ein Oligopeptid modifizierte Aminosäuren eingebaut, welche im Nachhinein ein Übergangsmetall komplexieren können.^{242–244} Beispiele für diese modifizierten Aminosäuren sind in Abbildung 12 gezeigt.^{242–244}

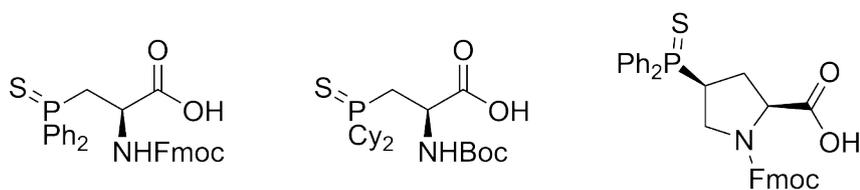
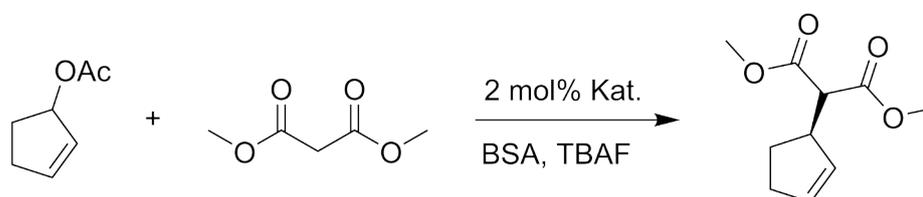


Abbildung 12: Mit Phosphorsulfid funktionalisierte Serin- und Prolin-Derivate.^{242–244}

Durch das Verwenden von natürlichen Aminosäuren als Basis für das Peptid können sich die unterschiedlichsten Sekundärstrukturen ausbilden. Diese dienen als asymmetrische Umgebung für die durchgeführten Reaktionen. Durch das Ersetzen von einzelnen Aminosäuren in der Struktur kann diese Umgebung für ein bestimmtes

System angepasst werden. Somit entstehen Datenbanken mit unzähligen Peptiden und deren Performance zu bestimmten Reaktionen.^{241,243,245-247} In Schema 20 ist die Optimierung einer asymmetrischen allylischen Alkylierung (AAA) über ein solches *screening*-Verfahren veranschaulicht.²⁴⁶



Aufbau des Oligomers: Ac- A - Xps - B - C - Pps - D -Linker

Versuch	A	B	C	D	ee/ %
1	D-PhG	L-Pro	D-Val	D-Leu	86
2	D-PhG	L-Oic	D-Ala	D-Leu	79
3	D-Ala	L-Pro	D-Ala	D-PhG	82
4	D-PhG	L-Pro	D-Ala	D-Ala	82
5	D-PhG	L-Pro	D-Ala	D-PhG	81
6	D-Ala	L-Pro	D-Ala	D-Ala	79
7	D-PhG	L-Pro	D-Tle	D-Leu	42
8	D-PhG	L-Pro	D-Ala	D-Leu	81

= Xps

= Pps

Schema 20: Optimierung des Katalysators bei einer AAA über das Variieren von Aminosäuren.²⁴⁶

Bei der sich hier ausbildenden Sekundärstruktur handelt es sich um eine β -Schleife. Die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse reichen von 42 % bis hin zu 86 %. Die unterschiedlichen Positionen innerhalb des Peptids haben einen verschieden großen Einfluss auf die Reaktion und beeinflussen sich zusätzlich untereinander. Dies erschwert das gezielte Optimieren einer bestimmten Reaktion. Erreicht wurden nach der Optimierung aller Parameter (inklusive der Reaktionsbedingungen) 95 % ee bei einer isolierten Ausbeute von 91 %. Die erhaltene Performance ist somit durchaus mit der von niedermolekularen Katalysatoren vergleichbar.²⁴⁶ Der Vorteil solcher Systeme besteht in der Anpassungsfähigkeit der Peptidstruktur durch das Variieren der Aminosäuren. Dementsprechend eignen sich dabei nur Systeme, welche einfach und schnell permutiert werden können.²⁴¹ Mittels aktueller *screening*-Verfahren und moderner Methoden zur Datenverarbeitung, wie dem Einsatz von künstlicher Intelligenz und *machine learning*, zur Anpassung der Systeme, ist es möglich diese

Art von Optimierung deutlich gezielter und schneller durchzuführen, so wie es bei aktuellen Methoden zur Entwicklung von künstlichen modifizierten Enzymen der Fall ist (siehe Kapitel 2.1.4).²⁴⁸

Im Folgenden werden polymere Systeme vorgestellt, welche mittels ihres Polymerrückgrats eine einheitliche helikale Struktur ausbilden. Diese wird durch chirale Komponenten in der Haupt-, Seitenkette oder durch chirale Katalysatoren bei der Polymerisation vorgegeben. Diese helikalen Strukturen induzieren aufgrund ihrer räumlichen Nähe zu den katalytisch aktiven Zentren des Polymers eine Stereoselektivität.³⁷ Dabei kann zwischen Polymeren mit katalytisch aktiven Zentren in den Seitenketten, im Rückgrat oder katalytisch aktiven Endgruppen unterschieden werden. Wobei die Dichte der aktiven Zentren bei den Endgruppen sehr gering ist, sodass von einer niedrigen Aktivität ausgegangen werden kann. Die angestrebten Eigenschaften für diese Katalysatoren gleichen dabei den chiralen enantiomerenreinen Katalysatoren auf achiralen Trägermaterialien: Einerseits sollen die polymeren Strukturen bei gleicher Performance leichter zu entfernen bzw. recyclebar sein und andererseits sollen dadurch neue katalytische Transformationen ermöglicht werden.^{212,237} Eines der ersten Polymere dieser Art ist Poly- γ -benzyl-L-glutamat (PBLG): Das freie Amin am Ende des Polymers, also die entsprechende Endgruppe, wurde dabei als chiraler Katalysator für eine Additionsreaktion verwendet.²⁴⁹ Es handelt sich dabei um eine Organokatalyse. Die durchgeführte Reaktion ist in Schema 21 gezeigt.



Schema 21: Addition eines Thiols an 3-Methylbut-3-en-2-on mit PBLG als Katalysator.²⁴⁹

Das erhaltene Produkt wies nach der Isolierung eine optische Aktivität auf. Der dafür bestimmte ee betrug bis zu 47 %. Die Reaktion verläuft auch nach mehreren Wochen lediglich mit einer Ausbeute von 50-70 %. Dennoch war dies einer der ersten synthetischen helikalen, chiralen polymeren Katalysatoren und lieferte im Vergleich zu den damaligen Katalysatoren dieser Art außergewöhnliche Ergebnisse.²⁴⁹

Bei einem der ersten enantiomerenreinen helikal chiralen Polymere zur Anwendung in der Übergangsmetallkatalyse handelt es sich um ein Diphenylpyridylmethan-substituiertes Polymethacrylat, welches von der Gruppe von M. REGGELIN für die Katalyse entwickelt wurde. Die Pyridyl-Einheit dient dabei als Donor zur Komplexierung eines Übergangsmetalls.^{237,240,250} Um ein Polymer mit einheitlicher Händigkeit zu erzeugen, wurde ein enantiomerenreiner chiraler Katalysator verwendet, welcher ein isotaktisches Polymer generieren sollte.²⁵¹ Bei den ersten Versuchen, Palladium zu komplexieren, wurde dabei Palladium-Schwarz als Niederschlag beobachtet. Um die Eigenschaften des Polymers zur Komplexierung zu verbessern, wurde daraufhin statt des Pyridins eine Bipyridin-Einheit als bidentater Ligand in der Seitenkette des Polymers verwendet. Mittels röntgenkristallographischer Analyse konnte gezeigt werden, dass der vorliegende Komplex des polymeren Liganden mit beiden Pyridyl-Einheiten komplexiert. Im Gegensatz zu dem vorangegangenen Polymer konnte jedoch nur eine geringe optische Aktivität gemessen werden. Dies ist ein Hinweis darauf, dass das Polymer keine einheitliche Händigkeit besitzt. Als Modellreaktion wurde die von B. M. TROST 1985 eingeführte asymmetrische allylische Alkylierung (AAA) durchgeführt (Kapitel 2.1.6).¹⁹¹ Im Vergleich zu dem vorangegangenen Polymer wies der Katalysator eine deutlich höhere Aktivität auf, sodass die Reaktion auch bei Raumtemperatur mit 5 mol% Palladium quantitativ verläuft. Wie anhand der geringen optischen Aktivität zu erwarten war, wurden dabei jedoch nur geringe Enantiomerenüberschüsse von 5-6 % erhalten. Um die Helix des Polymers zu stabilisieren, wurde ein Copolymer aus zwei verschiedenen Methacrylaten hergestellt. Eines der Monomere trägt dabei weiterhin die Phenylbipyridyl-Einheit, während das andere Monomer katalytisch inaktiv ist und lediglich eine Triphenylmethan-Einheit trägt. Das dabei erhaltene Polymer weist eine hohe optische Aktivität auf und erreicht nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen einen Enantiomerenüberschuss von 60 %.²³⁷ Die von der Gruppe M. REGGELIN hergestellten polymeren Katalysatoren sind in Abbildung 13 zu sehen.²³⁷

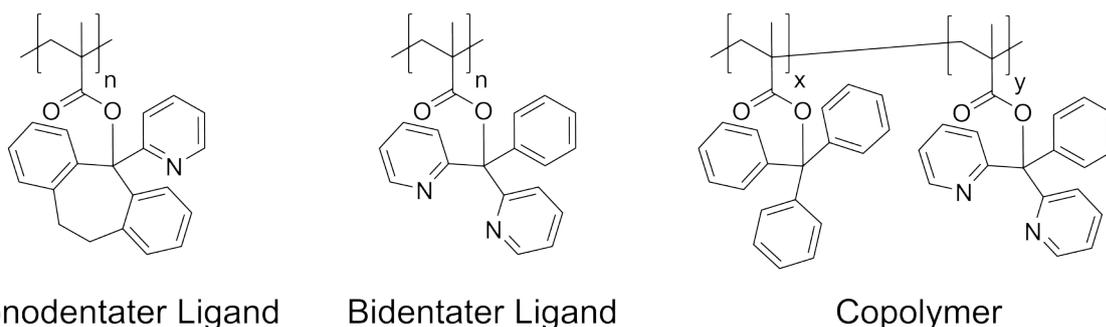


Abbildung 13: Der erste polymere Ligand aus der Gruppe M. REGGELIN (l.) und die darauf folgenden optimierten Liganden (m., r.).²³⁷

Einige modernere Arbeiten beschäftigen sich mit der Synthese von Polychinoxalinen.^{239,252–259} Die Helices dieser Verbindungen sind besonders stabil, sie zeigen selbst bei Temperaturen von 80 °C auch nach mehreren Tagen keine Degeneration.²⁶⁰ Darüber hinaus können sehr einheitliche Händigkeiten erhalten werden, welche je nach Konfiguration des Katalysators entweder links- oder rechtsgängig sind.²⁶¹ Ein Vertreter dieser Katalysatoren ist in seinen beiden Konfigurationen in Abbildung 14 dargestellt.²⁶¹

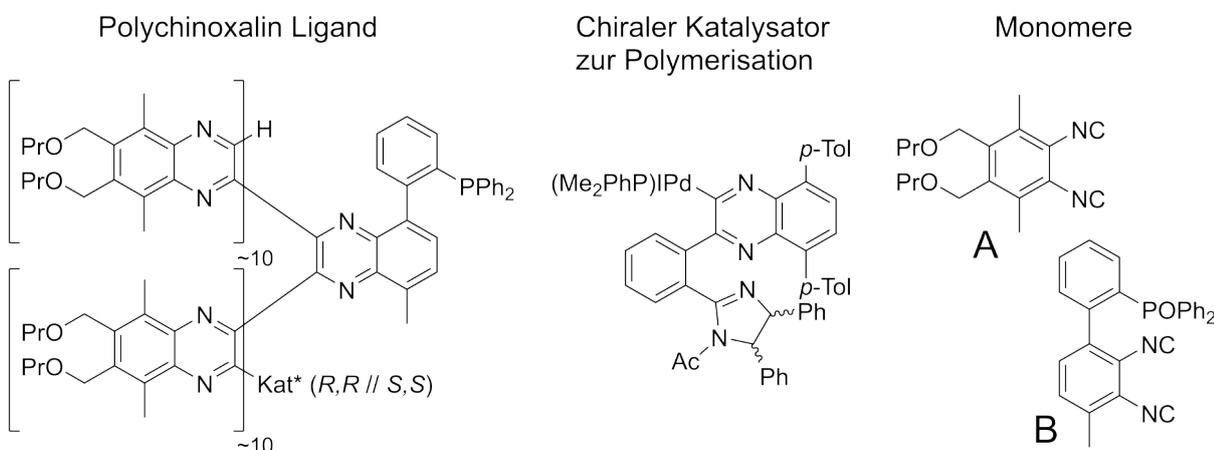


Abbildung 14: Helikaler chiraler Ligand auf Polychinoxalin-Basis (l.) mit den entsprechenden Monomeren (o.r., u.r.). Der zur Polymerisation verwendete Katalysator ist in der Mitte dargestellt.^{239,261}

Als Ligand zur Komplexierung eines Übergangsmetalls wird das mit Triphenylphosphin funktionalisierte Chinoxalin-Monomer B eingesetzt. Der makromolekulare Katalysator wird über eine lebende Polymerisation hergestellt, wobei zunächst 10 Äquivalente (Äq.) des Monomers A, darauf 1 Äq. des Monomers

B und wiederum 10 Äq. von Monomer A verwendet werden (A-B-A=10-1-10). Der Katalysator mit einer *R,R* Konfiguration erzeugt dabei eine linksgängige Helix, welche mittels CD-Spektroskopie nachgewiesen wurde. Für die Polymerisation wird das Triphenylphosphin als Oxid eingesetzt und im Nachhinein mit Trichlorsilan reduziert. Das mit Palladium komplexierte Polymer wird daraufhin für eine asymmetrische Hydrosilylierung von Styrolen genutzt. Bei isolierten Ausbeuten von 94 % bis 98 % werden dabei Enantiomerenüberschüsse von 74 % bis 86 % erhalten.²³⁹ Das Homopolymer aus Monomer A zeigt keine Reaktivität. Befindet sich das Monomer mit dem Triphenylphosphin am Ende der Polymerkette (A-B-A=10-1-0) und somit vermutlich außerhalb des helikalen Bereichs des Polymers sinkt der ee auf 5 %. Vergleicht man die links- und rechtsgängigen Polymere, so werden analoge Ergebnisse mit einem ee von jeweils 85 % erhalten. Die rechtsgängige Helix erzeugt dabei das *S* konfigurierte Produkt.²³⁹ Bei neueren Katalysatoren dieser Art, kann die Händigkeit und somit die induzierte Absolutkonfiguration durch die verschiedensten Einflüsse kontrolliert werden. So ist es möglich, mit dem gleichen Polymer über den Wechsel des Lösungsmittels oder die Verwendung von chiralen Additiven beide Enantiomere mit einem Enantiomerenüberschuss über 95 % zu erhalten.^{253,255,257}

Helikal chirale Polymere finden jedoch nicht nur in der Katalyse Anwendung, sondern werden auch häufig im Bereich der anisotropen Kernresonanzspektroskopie eingesetzt. Hier dienen diese Strukturen als Mesogene für die Erzeugung einer richtungsabhängigen Umgebung. Die Grundlagen diesbezüglich, sowie deren Anwendungen werden im kommenden Kapitel 2.2 genauer behandelt.

2.2 Grundlagen der Kernresonanzspektroskopie in anisotropen Medien

Die Kernresonanzspektroskopie (NMR-Spektroskopie) in isotroper Lösung beschäftigt sich oft mit klassischen Problemen wie der Aufklärung einer Konstitution über Routineexperimente²⁶² oder der Verifizierung von Reaktionsabläufen.²⁶² Mittels Kern-OVERHAUSER-Effekt^{263,264} (engl. *nuclear overhauser effect*, NOE) und über die KARPLUS-Beziehung^{265,266} können zusätzliche Informationen über die dreidimensionale Struktur in Bezug auf Abstände und Diederwinkel innerhalb des Moleküls erhalten werden. Sind diese nicht ausreichend, um die vorliegende

räumliche Struktur der Verbindung zufriedenstellend bestimmen zu können, kann auf anisotrope NMR-Parameter zurückgegriffen werden.^{267–270} Durch den Wechsel von einer isotropen zu einer anisotropen Umgebung werden weitere Parameter wie die dipolare und quadrupolare Kopplung messbar. Diese ermöglichen den Zugriff auf zusätzliche Informationen von Winkeln und Abständen. Um die benötigte anisotrope Umgebung zu erhalten, werden sogenannte *Alignment*-Medien verwendet.^{267–270}

2.2.1 *Alignment*-Medien

Um mittels NMR-Spektroskopie anisotrope Observablen messen zu können, muss der zu betrachtende Analyt zunächst in eine anisotrope Umgebung versetzt werden, sodass statistisch nicht mehr alle Orientierungen des Analyten relativ zum externen Magnetfeld gleich wahrscheinlich sind. Hierzu werden Orientierungs-Medien (engl. *Alignment*-Medien) verwendet. Es handelt sich dabei um makromolekulare oder supramolekulare Strukturen, welche in der Lage sind, die ursprünglich freie Rotation eines Analyten einzuschränken. Durch die eingeschränkte Rotation besitzt das Molekül eine Vorzugsorientierung.^{267,269,270} Oft wird eine schwache Orientierung des Analyten bevorzugt, da bei zu starker Orientierung die erzeugten Spektren sehr komplex werden.^{271,272} Sind die Medien chiral und enantiomerenrein, besitzen sie oft zusätzlich die Eigenschaft, enantiomere Analyten aufgrund der dann vorliegenden diastereomorphen Wechselwirkungen unterschiedlich zu orientieren und somit für die NMR-Spektroskopie unterscheidbar zu machen (Enantiodifferenzierung). Ähnlich wie auch andere NMR Observablen können die induzierten anisotropen Wechselwirkungen mathematisch durch einen Tensor zweiten Rangs beschrieben werden. Ist dieser Tensor bestimmt, erlaubt die Zerlegung des Tensors in dessen Eigenwerte und Eigenvektoren die getrennte Beschreibung der Orientierungsstärke und Anisotropie bzw. der Vorzugsorientierung des gelösten Analyten. Der allgemeine Winkel zwischen den Tensoren eines Analyten wird als β -Winkel bezeichnet und ist ein Maß für die Enantiodifferenzierung bei *Alignment*-Medien.^{273–275} Darüber hinaus ist es für ein gutes *Alignment*-Medium unabdingbar, dass es sowohl mit den gängigen organischen Lösungsmitteln als auch mit möglichst vielen verschiedenen funktionellen Gruppen und somit mit einer Vielzahl von Analyten, kompatibel ist.²⁷⁰ Die vermutlich bekanntesten Vertreter der Orientierungsmedien in der organischen

Strukturaufklärung sind anisotrop gequollene Gele (SAGs) und lyotrope flüssigkristalline Phasen (LLC-Phasen).^{267,276}

Anisotrop gequollene Gele in der anisotropen NMR-Spektroskopie

Bei den anisotrop gequollenen Gelen handelt es sich um quervernetzte, polymere Strukturen.²⁷⁷⁻²⁸¹ Dabei werden isotrope zylinderförmige Polymerstäbchen synthetisiert, welche im trockenen Zustand in ein NMR-Röhrchen passen. Diese Stäbchen werden daraufhin in dem NMR-Röhrchen mit einem geeigneten Quellmittel und dem Analyten versetzt. Das Gel fängt zunächst an isotrop zu quellen (Abbildung 15 l.). Erreicht das Gel die Begrenzungen des NMR-Röhrchens, kann es nur noch entlang einer Achse quellen und somit beginnt sich die Struktur des Gels zu verzerren (Abbildung 15 r.). Das Polymer-Netzwerk erhält somit eine Richtungsabhängigkeit, welche dazu in der Lage sein kann einen Analyten zu orientieren.²⁷⁸ Dies ist in Abbildung 15 dargestellt.

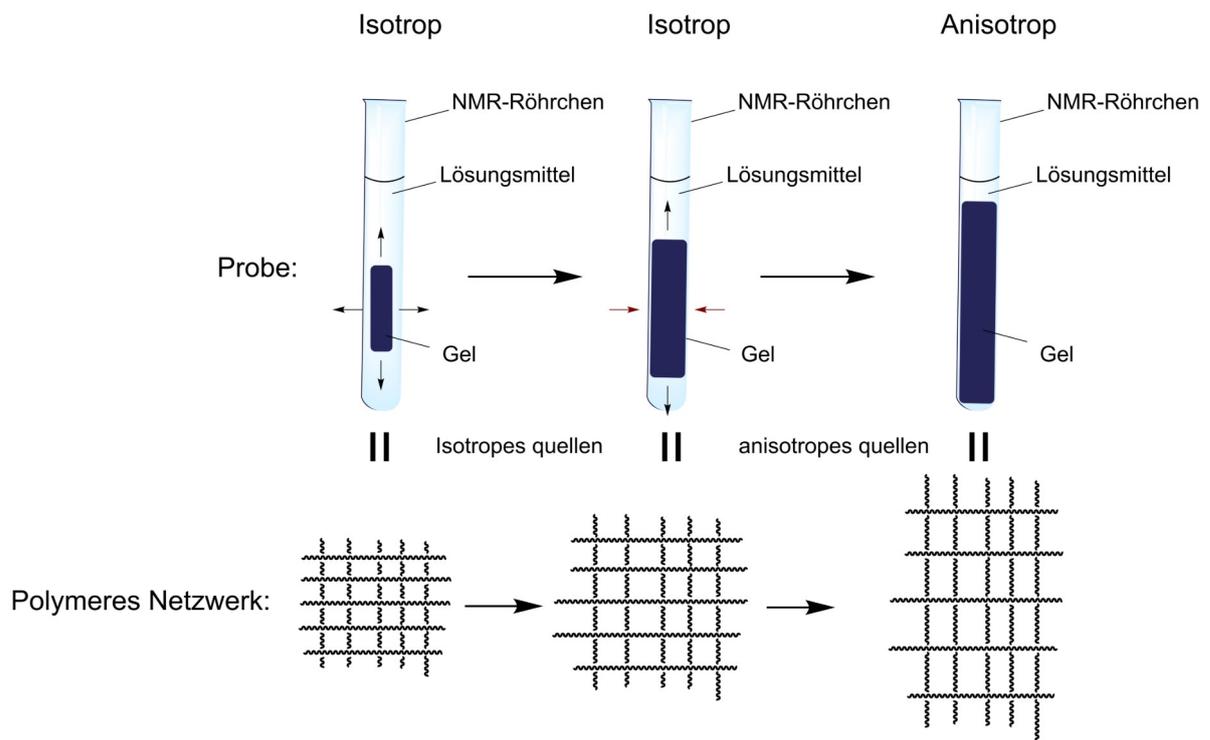


Abbildung 15: Quellvorgang eines anisotrop gequollenen Gels zur Nutzung als *Alignment-Medium*.

Die Eigenschaften des Gels und somit auch die Eigenschaften des *Alignment-Mediums* können sowohl über die Polymerisation mittels unterschiedlicher Kettenlängen und Vernetzungsgrade als auch über die Verwendung von Kompressions- und Streckapparaten beeinflusst werden.^{278,282,283} Diese können das Ausmaß der Anisotropie nach dem Quellvorgang zusätzlich beeinflussen. Es wird dementsprechend eine Kontrolle bezüglich der Anisotropie des Gels und somit auch der Orientierungsstärke ermöglicht.^{281,284–287} Eines der ersten SAGs mit einer Kompatibilität für unpolare Lösungsmittel wie Chloroform, Benzol und THF ist quervernetztes Polystyrol. Neben den Polystyrolen^{278,288} werden unter anderem Poly(vinylacetate)²⁸⁹, Poly(dimethylsiloxane)²⁷⁹, Polyacrylamide^{280,290} und quervernetztes Poly-(γ -benzyl-L-glutamat) (PBLG)²⁸¹ verwendet. Trotz der teilweise zeitintensiven Präparation der Proben, die mehrere Monate dauern kann, sind die SAGs aufgrund ihrer Lösungsmittelkompatibilität und skalierbarer Orientierungsstärke eine gängige Methode für die Anwendung als *Alignment-Medien* in der NMR-Spektroskopie.

Lyotrope Flüssigkristalle in der anisotropen NMR-Spektroskopie

Flüssigkristalle besitzen sowohl die Eigenschaften einer Flüssigkeit, wie z.B. die uneingeschränkte Translation der Moleküle, als auch die Eigenschaften von kristallinen Substanzen. In einer isotropen Flüssigkeit (Abbildung 16 I.) sind die Moleküle frei in ihrer Rotation und Translation, es liegt somit auch keine Anisotropie vor. Für Flüssigkristalle gibt es verschiedene Zustände mit unterschiedlichen Ordnungsgraden. Zur Veranschaulichung sind in Abbildung 16 zunächst einige flüssigkristalline Phasen sowie ein isotroper Zustand dargestellt.

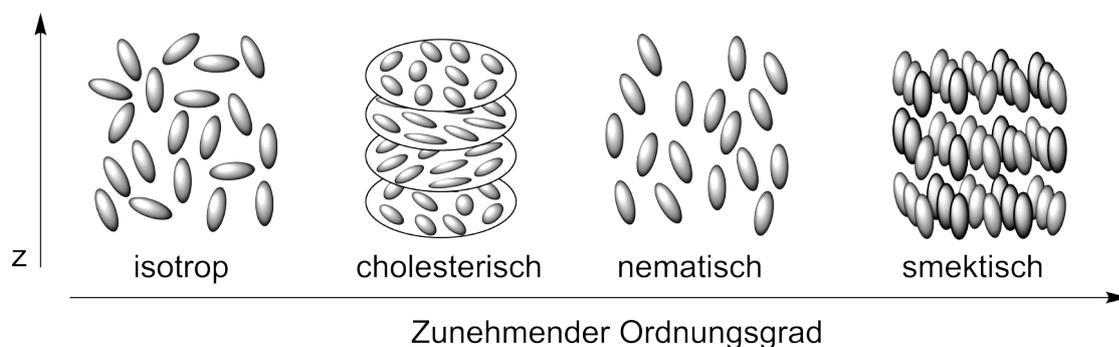
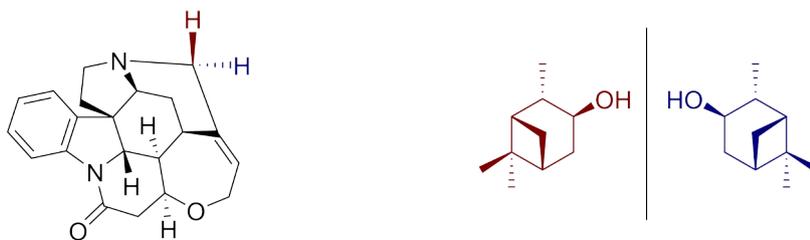


Abbildung 16: Darstellung des isotropen Zustandes (I.) sowie verschiedener flüssigkristalliner Zustände (m.l., m.r., r.).²⁹²

Die nematische Phase (Abbildung 16 m.r.) besitzt eine Orientierungsordnung, jedoch keine Positionsordnung. Die Rotation ist demnach eingeschränkt, die Translation jedoch nicht. Bei smektischen Phasen (Abbildung 16 r.) ist sowohl Translation als auch Rotation eingeschränkt. Dies äußert sich in der Anordnung der Strukturen in Schichten, wie es bei Kristallen der Fall ist.²⁹¹ Da für die Strukturaufklärung oft eine schwache Orientierung des Analyten Grundvoraussetzung für die Analyse der erhaltenen Daten ist, werden für LLC-Phasen in diesem Bereich meist Mesogene verwendet, die nematische Phasen bilden.²⁷¹ Verbindungen, die eine solche Einschränkung hervorrufen können und somit flüssigkristalline Phasen ausbilden können, werden als Mesogene bezeichnet.^{292,293} Diese bestehen im Bereich der *Alignment*-Medien oft aus Polymereinheiten oder Aggregaten.^{267,269,270,294,295} Die Mesogene orientieren sich entlang des externen Magnetfeldes und übertragen diese Orientierung auf einen Analyten. Dies wiederum ermöglicht die Messung von anisotropen NMR-Parametern. Es wird bei Flüssigkristallen zwischen thermotropen und lyotropen Flüssigkristallen unterschieden.²⁹³ Bei thermotropen Flüssigkristallen führt eine Veränderung der Temperatur zur Bildung der flüssigkristallinen Phase, wobei es sich dabei oft um eine Schmelze handelt, welche im Übergang von fest zu flüssig einen oder mehrere flüssigkristalline Zustände durchläuft.²⁹⁶ Lyotrope Flüssigkristalle hingegen bilden sich, wenn die Konzentration des Mesogenen einen bestimmten Wert überschreitet. Dieser Phasenübergang wird als kritische Konzentration bezeichnet.²⁹² Da thermotrope Flüssigkristalle meist zu stark orientieren^{297,298} wird in der NMR-Spektroskopie zur Messung von anisotropen NMR-Parametern in der Regel mit lyotropen Flüssigkristallen (LLCs) gearbeitet, welche im Folgenden näher behandelt werden.

LLC-Phasen basierend auf helikal chirale Polymere ,eigenen sich besonders gut für die Anwendung in der anisotropen NMR-Spektroskopie, da sie einfach und schnell einsetzbar sind, hohe Enantiodifferenzierungen erreichen können und oft eine niedrige kritische Konzentration besitzen.^{275,288,299,300} Bei den Mesogenen handelt es sich um einhändige helikale chirale Verbindungen. Die Orientierungsstärke dieser Art von Mesogenen kann durch die Veränderung der Temperatur und Konzentration beeinflusst werden. Bei höheren Temperaturen ist dabei grundsätzlich ein schwächeres *Alignment* zu erwarten.²⁶⁸ Eines der ersten und bekanntesten Beispiele

ist Poly- γ -benzyl-L-glutamat (PBLG).^{269,270} Neben der Anwendung als *Alignment*-Medium wird dieses Polymer auch zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen eingesetzt.^{301,302} Dies findet vor allem Anwendung für Verbindungen, die keine funktionellen Gruppen haben, um mit einem chiralen NMR-Shift-Reagenz (engl. *chiral shift reagent*) wechselwirken zu können, oder solche, die zu reaktiv und daher nicht kompatibel mit einem *shift*-Reagenz sind. So gelang es der Gruppe von P. LESOT im Jahr 2000 zum ersten Mal, die Enantiomere von chiralen Alkanen mittels NMR-Spektroskopie zu unterscheiden.³⁰³ Anwendungen anisotroper NMR-Parameter zur Bestimmung von relativ Konfigurationen chiraler Analyten wurden zunächst in wässrigen Medien gefunden, da für organische Lösungsmittel zunächst keine *Alignment*-Medien bekannt waren, die eine entsprechend schwache Orientierung auf den Analyten übertragen konnten.³⁰⁴ Es konnte mit PBLG in CDCl₃ als eines der ersten *Alignment*-Medien für organische Lösungsmittel eine schwache Orientierung von Analyten erreicht werden, die für den Erhalt von residualen dipolaren Kopplungen (RDCs) geeignet ist. Die Anwendung von PBLG in organischen Lösungsmitteln konnte daraufhin für verschiedene Systeme demonstriert werden.^{305–308} Es konnten dabei unter anderem diastereotop Protonen an Strychnin³⁰⁵ zugeordnet und zwischen den Enantiomeren von Isopinocampheol³⁰⁶ (IPC) unterschieden werden (siehe Abbildung 17 Strychnin I., IPC r.,).



Zuordnung diastereotoper Protonen

Unterscheidung von Enantiomeren

Abbildung 17: Problemstellungen, welche mit Hilfe von PBLG in CDCl₃ als *Alignment*-Medium gelöst werden konnten.^{305,306}

In modernen Arbeiten werden die verschiedensten helikal chiralen Polymere als *Alignment*-Medien verwendet. Die wichtigsten Vertreter dieser sind unter anderem Polypeptide wie PBLG,^{300,305} Polyguanidine,³⁰⁹ Polyisocyanate³¹⁰ und Polyacetylene^{275,311} dargestellt in Abbildung 18.

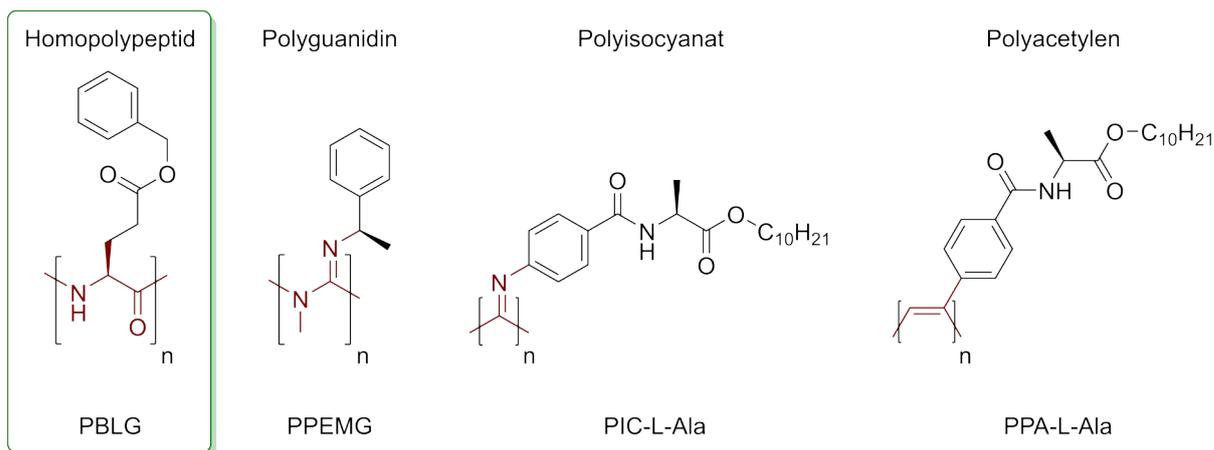


Abbildung 18: Beispiele für verschiedene Klassen von helikal chiralen Polymeren, die Anwendung als *Alignment*-Medien in der anisotropen NMR-Spektroskopie finden. Die Wiederholungseinheiten der Polymere sind in rot markiert.^{275,309-311}

Die polymerklassenspezifischen Wiederholungseinheiten sind rot in Abbildung 18 markiert, während die Reste in Schwarz Beispiele aus der Literatur repräsentieren. Viele Polymere dieser Art bilden stäbchenförmigen Mesogene aus, welche sich anhand des Magnetfeldes B_0 ausrichten.³¹²⁻³¹⁴ Der Vektor zur Darstellung der Ausrichtung der Mesogene wird als Direktor bezeichnet.²⁹² In den vielen Fällen bilden diese helikal-chiralen Mesogene cholesterische Phasen, welche sich im externen Magnetfeld zu nematischen Phasen umwandeln. Es liegt also eine Orientierungsordnung, jedoch keine Positionsordnung vor.²⁹¹

Da für diese Arbeit einige Vorarbeiten im Bereich der Homopolyglutamate besonders relevant sind, werden diese im Folgenden ausführlicher betrachtet: Die Mesogene der Homopolyglutamate basieren auf helikal chiralen Strukturen mit einer einheitlichen Händigkeit. Die Helix entsteht analog zur α -Helix in Proteinen durch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen den Peptidbindungen des Polymerrückgrats.^{315,316}

Vorarbeiten im Bereich der Homopolyglutamate

Bei moderneren Systemen zur Erzeugung von lyotropen flüssigkristallinen Phasen für anisotrope NMR-Spektroskopie ist die Induktion eines geeigneten *Alignments* für den Analyten nicht das einzige Kriterium. Eine große Rolle spielen zusätzlich die Analytcompatibilität, welche mit der Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen

einhergeht, die Enantiodifferenzierung, welche als Maß für Unterscheidbarkeit von Enantiomeren innerhalb eines *Alignment*-Mediums verwendet wird, und die Möglichkeit, mit verschiedenen Reizen wie Licht oder Temperatur die Orientierungseigenschaften des Mediums zu beeinflussen.³¹⁷⁻³²¹ Dies ermöglicht es, mit einer Probe unterschiedliche Orientierungen eines Analyten zu messen und zusätzliche Daten erheben zu können, ohne weitere Proben anzusetzen und somit weiteren Analyten zu verbrauchen.

Einer der interessantesten Vertreter der Homopolyglutamate ist Poly- γ -*p*-biphenylmethyl-L-glutamat (PBPMLG). Als Seitenkette wurde eine Biphenyleinheit gewählt. Biphenyl ist selbst ein Mesogen, es werden also zwei unterschiedliche Mesogene kombiniert, um das Verhalten der LLC-Phase zusätzlich zu beeinflussen. Biphenyle besitzen eine axiale Chiralität und bieten somit die Möglichkeit zusätzlicher Interaktionen mit dem Analyten.³¹⁷ Bei der Untersuchung des Polymers als *Alignment*-Medium wurde zunächst das Verhalten der Quadrupol Kopplung der verwendeten Lösungsmittel CDCl_3 und $\text{THF-}d_8$ in einer LLC-Phase betrachtet. Die Quadrupol-Kopplung kann innerhalb eines Polymer-Lösungsmittel-Systems als Maß für die Stärke der Orientierung verwendet werden, sofern die Probe vollständig anisotrop ist. Dies kann ebenfalls anhand des $^2\text{H-NMR}$ -Spektrums beurteilt werden. Für Chloroform-*d* spaltet das Signal dabei in zwei Äste auf (in rot), zu sehen in Abbildung 19.

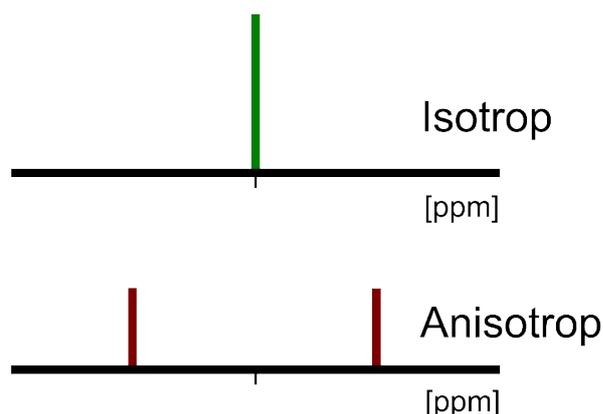


Abbildung 19: Das isotrope Signale (o.) in grün, spaltet sich in zwei Äste auf (u. in rot). Die Veränderung der chemischen Verschiebung durch *chemical shift anisotropy* wird hier vernachlässigt.

Wie zuvor bereits erwähnt sinkt in den meisten Fällen die Orientierungsstärke mit steigender Temperatur. Dies äußert sich für gewöhnlich in einer quasi-linearen Verkleinerung der Quadrupol Kopplung.³¹⁷ Bei dem beschriebenen Polymer jedoch kann sowohl in CDCl_3 als auch bei $\text{THF-}d_8$ eine sprunghafte Veränderung der Quadrupolaufspaltung beobachtet werden. In Chloroform-*d* findet dieser Übergang bei etwa 303 K statt, während er in $\text{THF-}d_8$ bei etwa 280 K auftritt. Durch das Erwärmen der Probe ist dabei eine sprunghafte Zunahme der Quadrupol-Kopplung zu beobachten.³¹⁷ Um dieses Verhalten genauer untersuchen zu können, wurden daraufhin deuterierte Analoga der Polymere synthetisiert.³²² Durch die Untersuchung dieser konnte festgestellt werden, dass es sich bei der starken Änderung der Quadrupol Kopplung bei etwa 303 K in Chloroform um eine 90° Verkippung des Polymers relativ zum angelegten Magnetfeld B_0 handelt. Dieses thermoresponsive Verhalten konnte ebenfalls in $\text{THF-}d_8$ nachgewiesen werden. Allerdings konnte in $\text{THF-}d_8$ ein weiterer Übergang festgestellt werden, welcher zwischen 270 K und 260 K stattfindet. Hierbei kommt es zu einer massiven Verbreiterung der Signale im ^2H -Spektrum des Lösungsmittels und im ^{13}C -Spektrum des Polymers. Die Literatur beschreibt dabei zusätzlich eine Vergelung der LLC-Phase unterhalb der entsprechenden Temperatur. Die beiden Effekte, welche in $\text{THF-}d_8$ auftreten, werden in überlappenden Temperaturbereichen beobachtet, sodass zwischen den beiden Übergängen nur schwer unterschieden werden kann.³²² Um die Vorgänge trotzdem untersuchen zu können, wurden daraufhin zwei Polymere mit einer modifizierten Seitenkette synthetisiert.³²³ Im Vergleich zu dem ursprünglichen Polymer Poly- γ -*p*-biphenylmethyl-glutamat wurden dabei zusätzliche Alkylketten zwischen das Polymerrückgrat und das mesogene Biphenyl eingebaut. Hierzu wurden eine Ethylenglykol- (PBPELG) und eine *n*-Hexandioleinheit (PBPHLG) verwendet. Während bei dem Polymer mit der Ethylenglykoleinheit die Übergänge immer noch zu Teilen überlappen, können bei dem Polymer mit der *n*-Hexandioleinheit beide Übergänge separat voneinander beobachtet werden. Die Verkippung um 90° findet zwischen 280-290 K statt und bei 258 K wurde die Vergelung beobachtet. Zusätzlich konnte über CD-Spektroskopie eine Entkopplung des Biphenyls bei der längeren Alkylkette festgestellt werden. Während bei dem ursprünglichen Polymer PBPMLG und PBPELG ein Signal für das Biphenyl im Bereich von 250-260 nm gemessen werden konnte, ist bei PBPHLG nur das Signal für die helikale Struktur zu

erkennen.³²³ Die verschiedenen biphenyl-modifizierten Polymere sind in Abbildung 20 gezeigt.

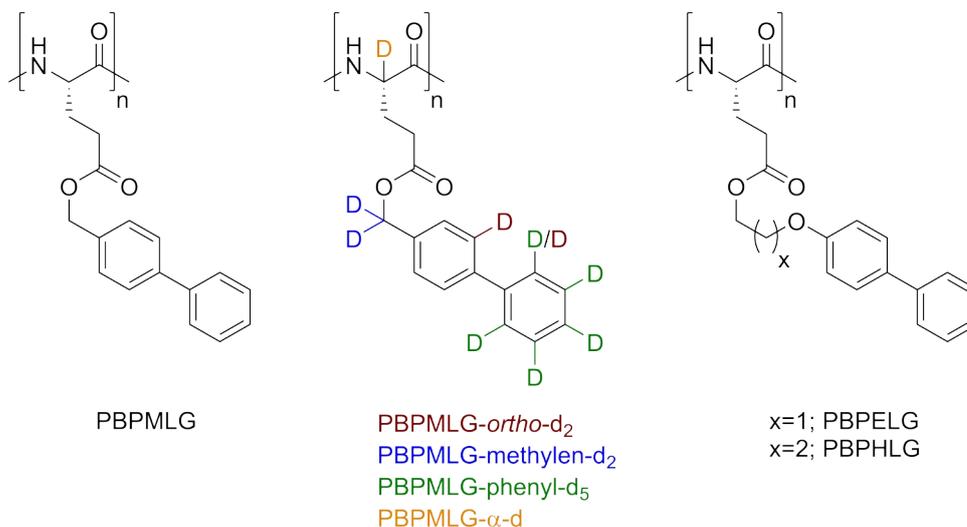


Abbildung 20: Unterschiedliche Polymere zur Untersuchung des thermoresponsiven Verhaltens des Ursprungspolymers (1.). Die unterschiedlichen Farben der Deuterone stehen dabei für jeweils ein Polymer.^{317,322,323}

Darüber hinaus wurden sowohl das ursprüngliche Polymer PBPMLG als auch die Polymere mit Alkylketten auf ihre Fähigkeit zur Unterscheidung von Enantiomeren untersucht. Je nach Temperatur erreichten PBPMLG sowie PBPHLG in THF-*d*₈ einen β -Winkel von $\sim 89^\circ$ bei den Enantiomeren von IPC. Dies ist eine außergewöhnlich große Enantiodifferenzierung und zeugt dementsprechend vom großen Potential des *Alignment*-Mediums zum Unterscheiden von Enantiomeren. Bei PBPELG konnten in THF-*d*₈ β -Winkel bis zu über 75° erreicht werden. Im Vergleich dazu zeigt PBLG in CDCl₃ nur einen β -Winkel von 8° .³¹⁷

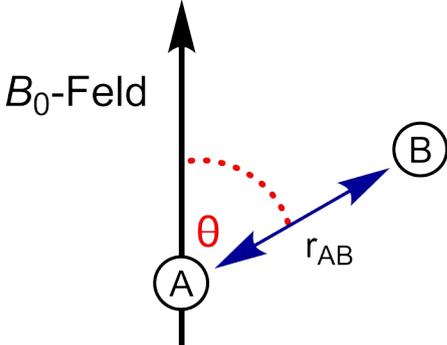
2.2.2 Anisotrope NMR-Parameter

Durch die uneingeschränkte Rotation der Moleküle können in der isotropen NMR-Spektroskopie keine richtungsabhängigen Observablen bestimmt werden. Durch das Einschränken der Rotation des Analytmoleküls mittels eines *Alignment*-Mediums können diese Parameter jedoch gemessen werden. In diesen folglich anisotropen Proben können dann unter anderem quadrupolare Kopplungen *Q* und dipolare Kopplungen *D* bestimmt werden.^{271,304} Da die dipolare Kopplung bei der

Strukturaufklärung in der anisotropen NMR-Spektroskopie eine wichtige Rolle spielt, wird sie im Folgenden genauer erläutert.

Dipolare Kopplungen

Betrachtet man einen Kern in der NMR-Spektroskopie, so ist dieser zunächst dem B_0 -Feld des Spektrometers ausgesetzt. Der Kern selbst induziert aufgrund seines Kernspins jedoch auch ein eigenes Magnetfeld, welches wieder die Kerne in entsprechender räumlicher Nähe beeinflusst. Der veränderte Einfluss des B_0 -Feldes durch das Magnetfeld eines Kerns in räumlicher Nähe wird als dipolare Kopplung bezeichnet. Es handelt sich dabei folglich um eine intra- oder intermolekulare Wechselwirkung über den Raum und benötigt, anders als zum Beispiel die skalare Kopplung J , keine kovalente Verknüpfung mit den beteiligten Kernen.³²⁴ Dieses grundlegende Prinzip ist in Abbildung 21 gezeigt.



$$D_{AB} = - \frac{\gamma_A \gamma_B \mu_0 \hbar}{16 \pi^2} \left\langle \frac{3 \cos^2(\theta - 1)}{r_{AB}^3} \right\rangle$$

μ_0 = Magnetische Feldkonstante γ = Gyromagnetische Verhältnis \hbar = Reduzierte Plank - Konstante

Abbildung 21: Dipolare Wechselwirkung zweier Kerne über den Raum sowie die dazugehörige Gleichung mit ihren Naturkonstanten.^{268,273}

Die dipolare Kopplung ist neben einigen Naturkonstanten abhängig von dem **Abstand** der betrachteten Kerne A und B sowie dem **Winkel** der Kernverbindungsachse zu dem angelegten B_0 -Feld.²⁷³ Da ein Ensemble von Molekülen betrachtet wird, ist in isotropen Medien jeder Rotationszustand der Moleküle gleich wahrscheinlich und die dipolare Kopplung D_{AB} mittelt sich zu null (Abbildung 21).²⁷³ Besitzen die Moleküle und somit auch ihre Kerne eine Vorzugsorientierung, so kann eine dipolare Kopplung gemessen werden. Hierdurch können dementsprechend Informationen über Winkel und Abstände innerhalb des Moleküls gewonnen werden. Es ist jedoch zu beachten dass es sich sowohl bei Winkeln als auch bei den Abständen, nur um gemittelte Werte eines Ensembles handelt. In Bezug auf mögliche Konformere ist auf die Mittlung der Abstände und Winkel in Abhängigkeit ihrer relativen Häufigkeit besonders zu achten.^{268,325,326} Je nach Stärke der Orientierung kann die dipolare Kopplung im Bereich von mehreren Kilohertz liegen (engl. *strong alignment*). Dies kann aufgrund der zusätzlich auftretenden Aufspaltungen zu extrem komplexen Spektren führen, aus welchen die gewünschten Informationen nicht mehr ohne Weiteres gewonnen werden können.^{297,298} Es wird daher ein sog. *weak alignment* angestrebt, in dem die dipolaren Kopplungen kleiner als die skalaren Kopplungen sind.^{267,271,324} Diese dipolaren Restkopplungen werden als *RDCs* (engl. *residual dipolar couplings*) bezeichnet und spielen eine zentrale Rolle in der Strukturaufklärung mittels anisotroper NMR-Parameter.^{267,268,273} Um *RDCs* ermitteln zu können, werden zunächst die skalaren *J*-Kopplungen in einem isotropen Medium gemessen. Daraufhin kann über geeignete Experimente die totale Kopplung *T*, welche die skalare Kopplung *J* sowie einen zusätzlichen Beitrag durch die dipolare Kopplung *D* beinhaltet, in einem anisotropen Medium gemessen werden. Für $^1J_{CH}$ -Kopplungen kann dies z.B. über ein sog. clean-in-phase-heteronuclear-single-quantum-coherence-Experiment (CLIP-HSQC) geschehen.^{270,327} Dies ist in Abbildung 22 dargestellt.

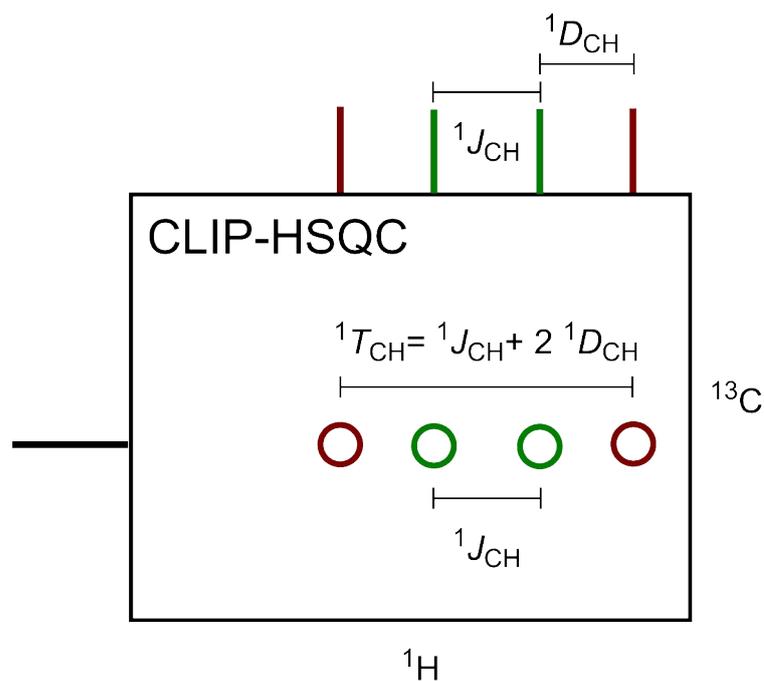


Abbildung 22: Zwei übereinander gelegte schematische CLIP-HSQC-Spektren. Einmal isotrop zur Bestimmung der skalaren Kopplung J (grün) und einmal anisotrop zur Bestimmung der totalen Kopplung T (rot). Die Veränderung der chemischen Verschiebung durch *chemical shift anisotropy* wird hier vernachlässigt.

Für eine schwache Orientierung setzt sich die totale Kopplung aus $T = 2D + J$ zusammen.^{267,324} T entspricht dabei der totalen Kopplung, D der dipolaren und J der skalaren Kopplung. Durch die Bestimmung der totalen und skalaren Kopplung kann die dipolare Kopplung folglich berechnet werden. Die hierbei erhaltenen *RDCs* können daraufhin mit theoretischen *RDC*-Datensätzen, welche anhand von Strukturmodellen erzeugt werden, verglichen werden. Dies kann die Validierung bzw. Falsifizierung verschiedener Strukturen ermöglichen.

3. Aufgabenstellung

Im Zentrum dieser Arbeit stehen die Entwicklung, Synthese und Optimierung eines helikal chiralen Polymers, welches in der enantioselektiven Katalyse eingesetzt werden soll. Dabei soll es sich um ein Polymer auf Polyglutamat-Basis handeln, welches in der Katalyse über ein helikal chirales Polymerrückgrat eine Stereoselektivität induziert. Es wird folglich kein chiraler Katalysator auf einem achiralen Träger immobilisiert, sondern ein katalytisch aktives Zentrum auf einer enantiomerenrein chiralen Überstruktur. Nach der Herstellung und Optimierung der Syntheseroute soll das Polymer auf seine Eigenschaften als Organokatalysator bzw. Ligand in der Übergangsmetallkatalyse getestet werden. Dies beinhaltet einerseits die Anwendung des Katalysators in verschiedenen Reaktionstypen zur Überprüfung der Reaktivität und Selektivität, als auch die Variation verschiedener Reaktionsparameter, wie der Temperatur, des Lösungsmittels, der Beladung und von Additiven, zur Untersuchung dieser Einflüsse auf die katalytische Performance. Darüber hinaus soll der polymere Katalysator selbst ebenfalls variiert und optimiert werden. Als erste Zielverbindung wurde das mit Triphenylphosphin modifizierte Polyglutamat gewählt, welches in Abbildung 23 dargestellt ist.

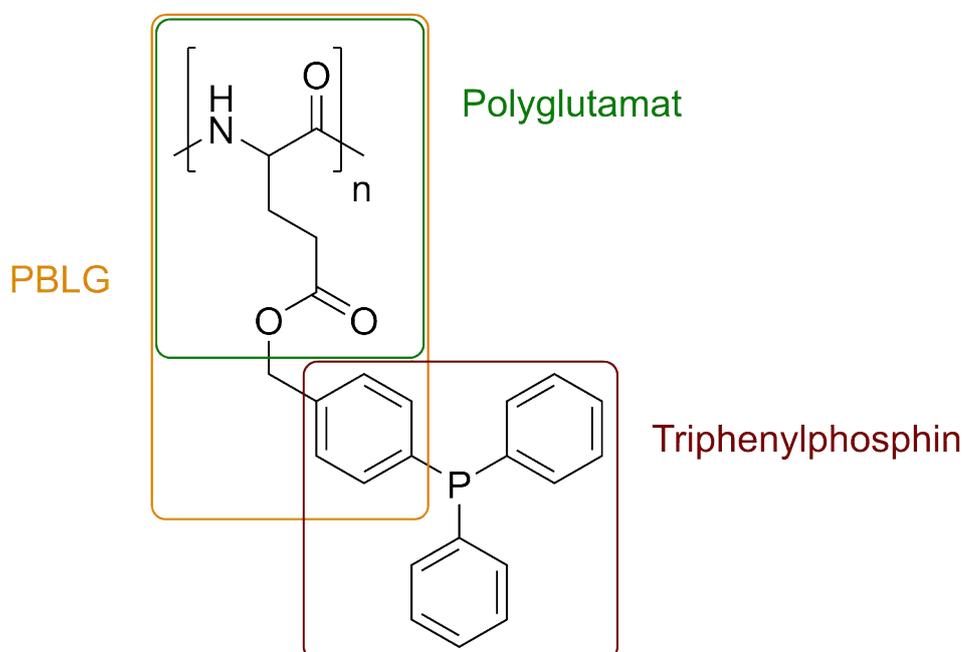


Abbildung 23: Polymerer Katalysator auf Polyglutamat-Basis mit Triphenylphosphin als komplexierendes bzw. reaktives Element.

Für die Katalyse werden möglichst einheitliche Händigkeiten sowie eine stabile helikale Struktur benötigt. Da für die meisten Vertreter der Polyglutamate eine stabile Helix bereits nachgewiesen ist, wurde dieses Motiv gewählt. Oft wird dabei auf das ausführlich untersuchte PBLG verwiesen, welches unter anderem in röntgenkristallographischen Untersuchungen helikale Strukturen zeigt.^{315,316} Das Design des Katalystors basiert auf eben diesem Grundgerüst, welches in Abbildung 23 in Orange markiert ist. Phosphine gehören zu den verbreitetsten Liganden in der ÜM-Katalyse,^{24,176,328,329} wobei Triphenylphosphin (in Abbildung 23 rot) zu den luftstabilsten und weniger reaktiven gehört. Nebenreaktionen bei der Synthese können somit zunächst vermieden werden. Je mehr Arylreste am Phosphor gegen alkylische Reste ausgetauscht werden, desto reaktiver verhält sich dieser. So ist zum Beispiel ein Diarylalkylphosphin bereits oxophil genug, um an der Luft auf der Zeitskala von Tagen vollständig zu oxidieren, während Triphenylphosphin problemlos jahrelang an Luft gelagert werden kann.^{330,331} Um zunächst zusätzliche Probleme bei der Synthese des Liganden zu vermeiden, habe ich mich für die weniger reaktive Spezies entschieden.

Da die Polymere auf PBLG beruhen, welches als Alignment-Medien gut etabliert ist, stellte sich die Frage, ob auch die im Rahmen dieses Projekts synthetisierten Polymere das Potential für den Einsatz als *Alignment*-Medien besitzen und sollen auf ihre Eignung als eben diese geprüft werden. Dies beinhaltet herauszufinden, ob das Polymer in der Lage ist, eine LLC-Phase auszubilden und falls ja, anhand von Modell-Analyten die Orientierungseigenschaften sowie die Analytkompatibilität zu testen. Des Weiteren wird über die quadrupolare Aufspaltung mittels ²H-Messungen die Responsivität bezüglich der Temperatur überprüft.

Als Nebenprojekt sollten die Arbeiten von S. JEZIOROWSKI³¹⁷ auf dem Gebiet der *Alignment*-Medien weitergeführt werden. Hier wurde Biphenyl als Seitenkette gewählt. Während die Verbindungen, welche von S. JEZIOROWSKI hergestellt wurden, benzylich mit der entsprechenden Glutaminsäure verknüpft sind, so sind die Polymere PBPE(L/D)G und PBPH(L/D)G, welche daraufhin von D. S. SCHIRRA³²³ hergestellt wurden, über eine Ethylenglykol bzw. 1,6-Hexandiol *spacer*-Einheit phenolisch mit der Glutaminsäure verknüpft. Die unterschiedlichen Verknüpfungen bei den Polymeren sind in Abbildung 24 veranschaulicht.

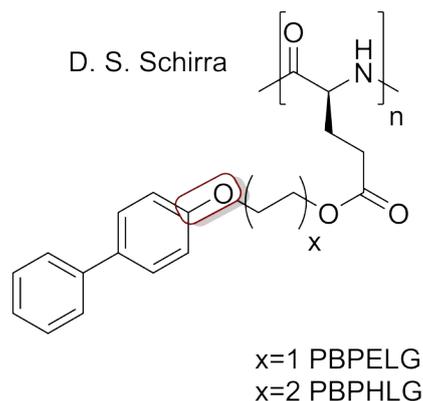
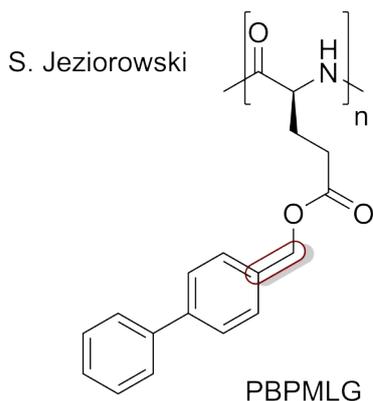


Abbildung 24: Das von S. Jeziorowski hergestellte Polymer zur Verwendung als *Alignment*-Medium (l.) und das von D. S. Schirra synthetisierte Polymer (r.). In Rot ist die Verknüpfung des Biphenyls markiert.^{317,323}

Um die beiden Arbeiten besser vergleichen und verbinden zu können, soll ein Polymer hergestellt werden, welches zum einen die *spacer*-Einheit des PBPELGs bzw. PBPHLGs trägt und zum anderen benzylich statt phenolisch mit der Glutaminsäure verknüpft ist. Die Polymere bilden somit eine Brücke zwischen diesen beiden Arbeiten und sollen dementsprechend auf ihre Eigenschaft als *Alignment*-Medien untersucht werden. Darüber hinaus sollen beide Enantiomere synthetisiert werden. Bei der Untersuchung der Eigenschaften als *Alignment*-Medium spielt die Thermoresponsivität, welche die beiden vorangegangenen Polymere aufweisen, so wie ein allgemeiner Vergleich mit PBPE(L/D)G und PBPH(L/D)G, eine zentrale Rolle. Die sich daraus ergebenden Zielverbindungen mit *Spacern* und einer benzylicher Verknüpfung sind in Abbildung 25 zu sehen.

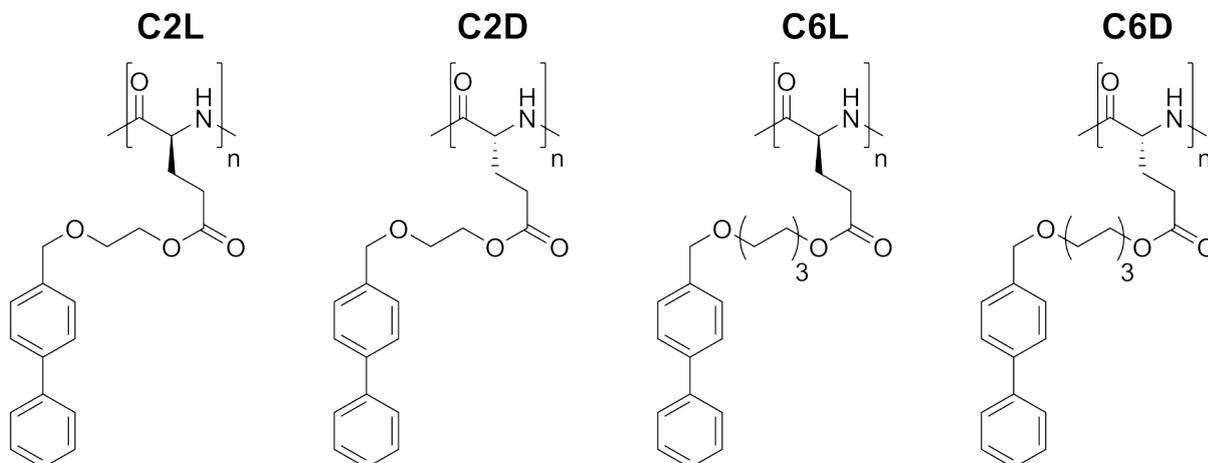


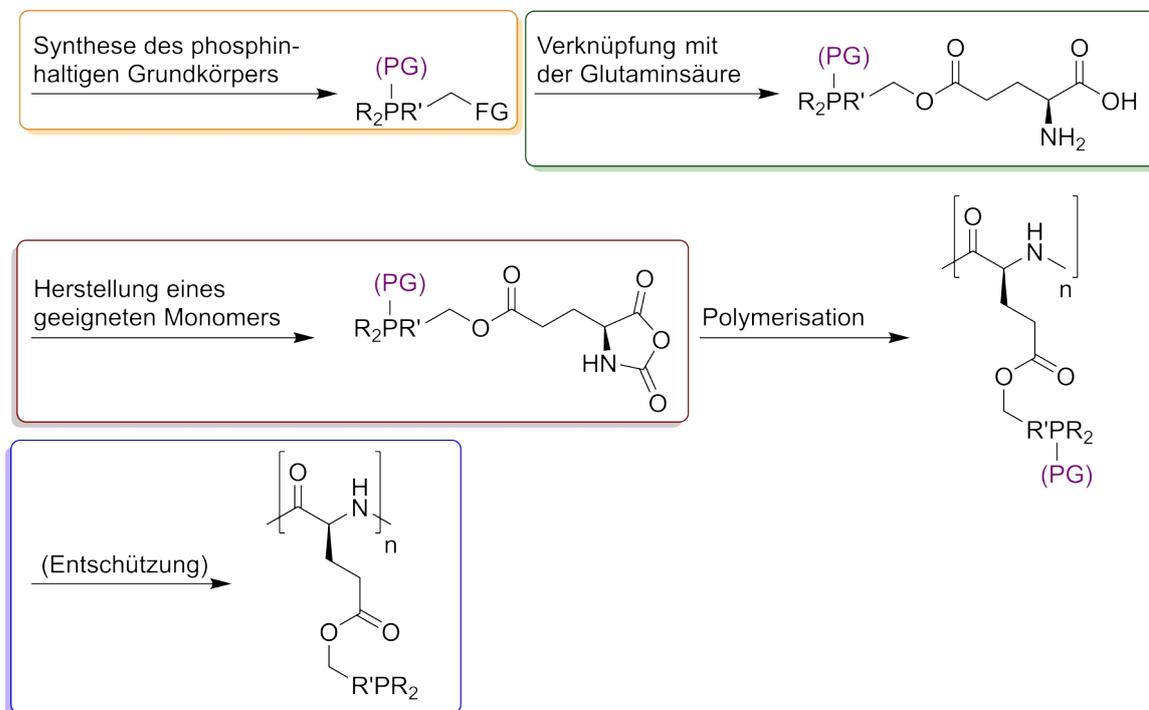
Abbildung 25: Zielmoleküle für die Fortsetzung der vorangegangenen Arbeit bezüglich biphenylsubstituierte Polyglutamate als *Alignment*-Medien.^{317,323}

4. Ergebnisse

Im Folgenden werden die beiden Projekte, zum einen die Synthese, Optimierung und Untersuchung der helikal chiralen Katalysatoren und zum anderen Untersuchungen verschiedener Polymere in Bezug auf deren Eignung als Alignment-Medien, behandelt. Zunächst werden die durchgeführten Synthesen für den helikal chiralen Katalysator behandelt (Eine Tabelle mit Reaktion die im Laufe der verschiedensten Optimierungen durchgeführt wurden, sind im Anhang zu finden). Darauf folgt die Untersuchung seiner katalytischen Eigenschaften sowie die Optimierung des Katalysator-Systems. Abschließend wird noch auf verschiedene Polymere, welche sich als *Alignment*-Medien in der anisotropen NMR-Spektroskopie eignen könnten, eingegangen.

4.1 Synthese der polymeren Katalysatoren

Bei der Synthese von phosphinhaltigen Katalysatoren können unterschiedliche Strategien verfolgt werden. Daher wird zunächst eine allgemeine Vorgehensweise für die Synthese der Zielverbindungen erstellt. Diese ist in Schema 65 veranschaulicht.



Schema 22: Allgemeine Synthesestrategie für die Herstellung des polymeren Katalysators. FG dient dabei als funktionelle Gruppe zur Verknüpfung mit der Glutaminsäure, während PG eine undefinierte Schutzgruppe darstellt.

Zunächst muss ein phosphinhaltiger Grundkörper synthetisiert werden (Schema 22 orange), welcher mittels einer funktionellen Gruppe (FG in Schema 22) mit der Glutaminsäure verknüpft werden kann. Für die darauffolgende selektive γ -Veresterung von Glutaminsäure gibt es in der Literatur^{332,333} bereits verschiedene Varianten, weshalb diese nicht im Detail betrachtet wird (Schema 22 grün). Daraufhin muss ein Monomer erzeugt werden, welches eine möglichst definierte Polymerisation gestattet. Dies ist in Schema 22 rot dargestellt. Hierzu werden in der Literatur³³⁴ meist *N*-Carboxanhydride (NCAs) verwendet. Diese werden über den Einsatz von Phosgen erzeugt. Dieses birgt das Potential, Nebenreaktionen mit dem phosphinhaltigen Grundkörper einzugehen. Daher könnte die Verwendung einer Schutzgruppe (Schema 22 lila) für diesen notwendig sein. Ist dies der Fall, muss am Ende eine polymeranalogue Entschützung durchgeführt werden (Schema 22 blau).

Dabei spielt es eine zentrale Rolle, ob eine Schutzgruppe für das Phosphin im Verlauf der Synthese notwendig ist oder nicht. Zunächst werden daher die relevanten Schutzgruppen für das freie Phosphin betrachtet. In Abbildung 26 sind diverse Vertreter sowie ein freies Triphenylphosphin-Derivat mit dem dazugehörigen ^{31}P -NMR-Spektrum gezeigt.^{335–337}

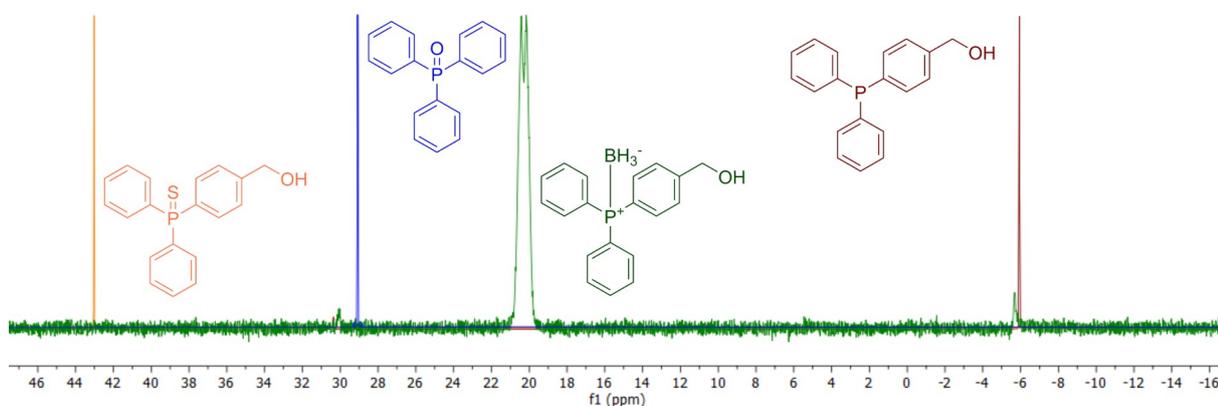


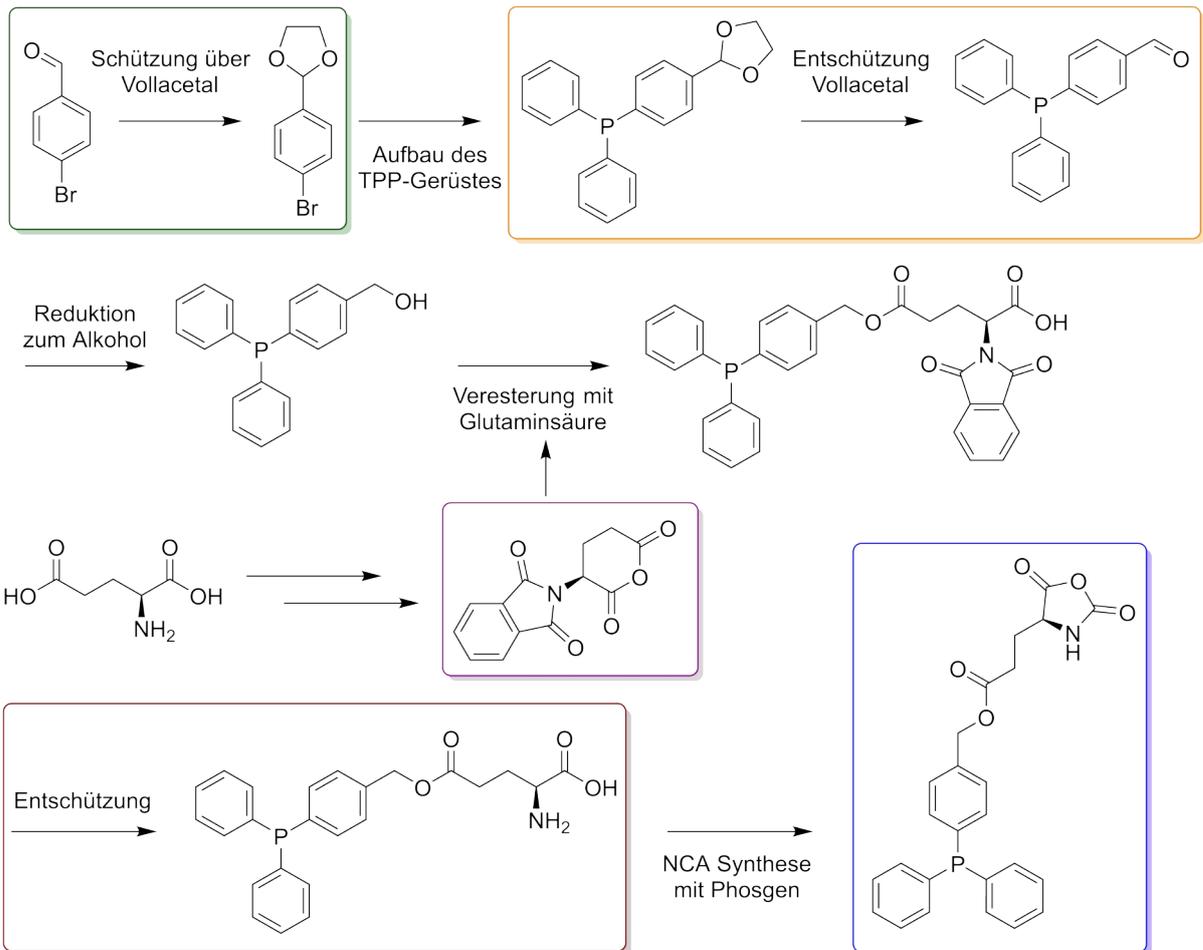
Abbildung 26: Triphenylphosphin-Derivate mit den relevanten Schutzgruppen für das freie Phosphin. Die Spektren sind in CDCl_3 bei 300 K und einer NMR ^{31}P Frequenz von 243 MHz bzw. 283 MHz aufgenommen.

Grundsätzlich erleichtert die Verwendung einer Schutzgruppe die synthetischen Schritte, da geschützte funktionelle Gruppen auf diese Art auch harschen Reaktionsbedingungen ausgesetzt werden können. In Bezug auf Phosphine beinhaltet dies den Einsatz von oxidativen sowie elektrophilen Reagenzien.

Insbesondere in Bezug auf die gegebene Problemstellung ist eine quantitative Entschützung des Phosphors am Ende der Synthese besonders wichtig. Noch geschützte Phosphine könnten das Verhalten des Katalysators beeinflussen und gegebenenfalls sogar als Katalysatorgift wirken. Um bei einer polymeranalogen Umsetzung einen quantitativen Umsatz zu erhalten, ist es unabdingbar, eine Schutzgruppe zu wählen, die einfach zu entfernen ist. Durch die Entschützung dürfen keine Nebenreaktionen am Polymer auftreten, die einen Einfluss auf die Beschaffenheit des Polymers in Bezug auf Polydispersität oder Kettenlänge haben. Die resistensteste Schutzgruppe aus Abbildung 26 ist Sauerstoff (rot). Aufgrund der hohen Oxophilie des Phosphors sind diese Derivate inert gegen nahezu jede Art von Reaktionsbedingungen. Dementsprechend sind stark reduzierende Bedingungen notwendig, um die Schutzgruppen wieder entfernen zu können.³³⁵ Diese sind nicht kompatibel mit den Peptidbindungen des Polyglutamats oder den Estern der Seitenkette, sodass auf die Verwendung von Sauerstoff als Schutzgruppe verzichtet wird. Der Einsatz von Schwefel (orange in Abbildung 26) ist eine abgeschwächte Variante der Schützung mit Sauerstoff. Aufgrund der hohen Nukleophilie von Schwefel ist es möglich, diesen nicht nur mit stark reduzierenden Reagenzien, sondern auch unter mildereren Reaktionsbedingungen zu entfernen. Die hierfür eingesetzten Reagenzien, wie Raney-Nickel³³⁸, Oxalychlorid³³⁹ etc.^{340,341} sind jedoch immer noch sehr reaktiv, sodass zuvor Versuche mit BH_3 als Schutzgruppe (Abbildung 26 in grün) durchgeführt wurden. Mit BH_3 geschützte Phosphine können sowohl mit Aminen³⁴² als auch mit MeOH ³⁴³ wieder entschützt werden. BH_3 gehört damit zu den labileren Schutzgruppen. Um eine aufwendige polymeranalogue Entschützung am Ende zu vermeiden, wurde ebenfalls ein schutzgruppenfreier Ansatz verfolgt. Die verschiedenen Synthesestrategien werden im Folgenden nacheinander behandelt, beginnend mit der schutzgruppenfreien Variante.

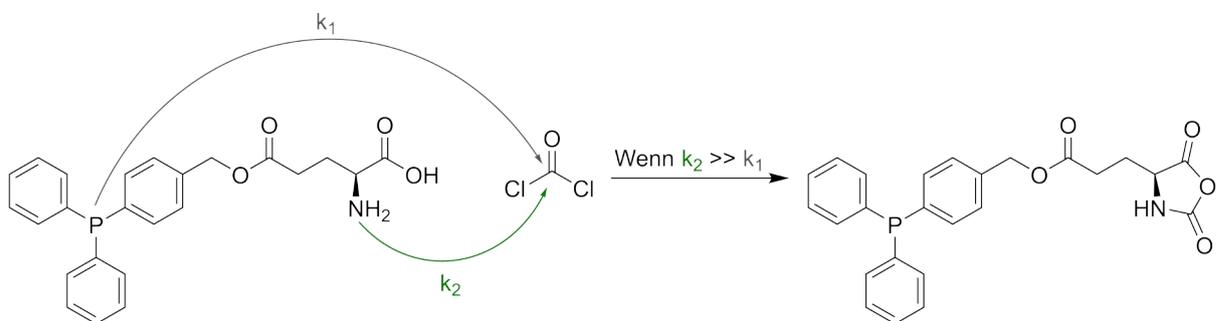
4.1.1 Synthese des Katalysators ohne Phosphorschutzgruppe

Zum Aufbau des Triphenylphosphin-Gerüsts (TPP-Gerüsts) wird ein Benzylhalogenid mit *n*-BuLi lithiiert und daraufhin mit Chlorodiphenylphosphin (CIDPP) umgesetzt (Schema 23 in orange). Um den später benötigten Alkohol dabei zu schützen, wird dieser gemäß der Literatur als ein über den Aldehyd hergestelltes Vollacetal eingesetzt (in Schema 23 grün).^{344–346} Welcher nach der Verknüpfung mit dem Phosphin reduziert werden muss. Daraufhin kann der Alkohol mit einem phthalylgeschützten Glutaminsäure-Anhydrid³³³ (Schema 23 in lila) umgesetzt werden, um den entsprechenden Ester zu erhalten. Die Verwendung eines phthalylgeschützten Glutaminsäure-Anhydrids³³³ ist ein in der Literatur übliches Verfahren zum Erhalt von γ -Glutaminsäureestern und wurde daher nicht weiter optimiert.^{317,333} Die Synthese dieses Bausteines wird im Folgenden nicht näher betrachtet. In der geplanten Synthese stellt die Entschützung der Glutaminsäure (Schema 23 in rot) einen entscheidenden Schritt dar. Die dabei erhaltenen Produkte besitzen oft schwer vorhersehbare Eigenschaften und benötigen somit teilweise komplexe Aufreinigungsschritte. Darüber hinaus wird diese Reaktion üblicherweise mit aggressiven Reagenzien wie Hydrazin³³³ durchgeführt, sodass eine Abspaltung des Esters möglich wäre. Der zweite kritische Schritt ist die Synthese des *N*-Carboxyanhydrides (NCAs; Schema 23 in blau), da die Nukleophilie des Phosphors in Konkurrenz mit der des Amins der Aminosäure steht. Die hierzu verfolgte Synthesestrategie ist in Schema 23 gezeigt.



Schema 23: Geplante Synthese zur Herstellung des NCAs für den Katalysator ohne die Verwendung einer Schutzgruppe für den Phosphor.

Die Reaktion kann dementsprechend nur erfolgreich verlaufen, wenn die Bildung des NCAs deutlich schneller abläuft als die Reaktion des Phosgens mit dem Phosphin.

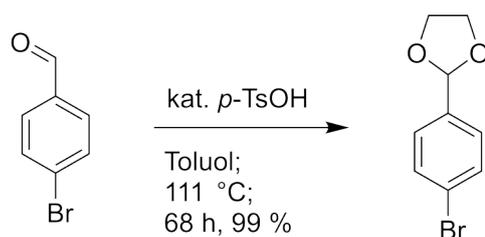


Schema 24: Nebenreaktion des Phosphins mit Phosgen vs. Reaktion des Amins mit Phosgen.

Darüber hinaus darf die Nukleophilie des Phosphors keine ringöffnende Polymerisation starten, um zu verhindern, dass entstehendes NCA direkt abreagiert. Im Folgenden werden die einzelnen Reaktionen ausführlich behandelt.

Synthese von 2-(4-Bromphenyl)-1,3-Dioxolan

Zu Beginn der Syntheseroute wird 4-Brombenzaldehyd mit Ethylenglykol zu einem Vollacetal umgesetzt. Die Reaktion ist in Schema 25 gezeigt.^{344–346}

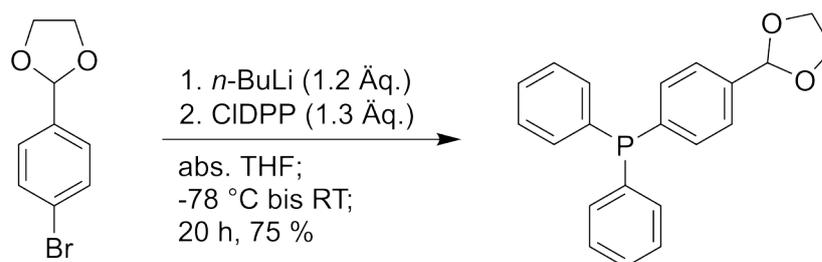


Schema 25: Schützung des Benzaldehyds mit Ethylenglykol.

Die Reaktion konnte problemlos bis 50 g des Benzaldehyds skaliert werden. Nach einer destillativen Aufreinigung sind im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produktes keine relevanten Verunreinigungen mehr zu erkennen. Der Anteil des Eduktes beträgt dabei üblicherweise etwa 1 %. Um die Zersetzung des Produktes beim Destillieren zu vermeiden, sollte die Sumpftemperatur 140 °C nicht überschreiten. Das Produkt wird nach der Destillation als unterkühlte Schmelze erhalten. Über mechanische Einwirkung kann ein exothermer Kristallisationsprozess hervorgerufen werden. Da das Produkt mit 99 % Ausbeute isoliert werden konnte, wurden keine Optimierungen vorgenommen.

Synthese von (4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)diphenylphosphin

Im nächsten Schritt wird das erhaltene Vollacetal zunächst mit *n*-BuLi lithiiert und daraufhin mit Chlorodiphenylphosphin (CIDPP) umgesetzt. Die Reaktion ist in Schema 26 zu sehen.^{344–346}



Schema 26: Synthese des Triphenylphosphin-Gerüsts über die Kupplung von CIDPP mit dem Vollacetal aus der ersten Stufe.

Da die Reaktion extrem temperaturabhängig ist, sollte das Kältebad nicht über -8 °C steigen, da sonst massive Ausbeuteverluste eintreten können. Zur Aufreinigung wurden sowohl Säulenchromatographie als auch das Kristallisieren mit MeOH getestet. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung sind im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum noch eindeutig Verunreinigungen zu erkennen, vor allem im Bereich der benzylichen Protonen. Eine Kristallisation mittels MeOH liefert ein deutlich reineres Produkt. Die ^1H -Spektren der beiden Aufreinigungen sind in Abbildung 27 gezeigt.

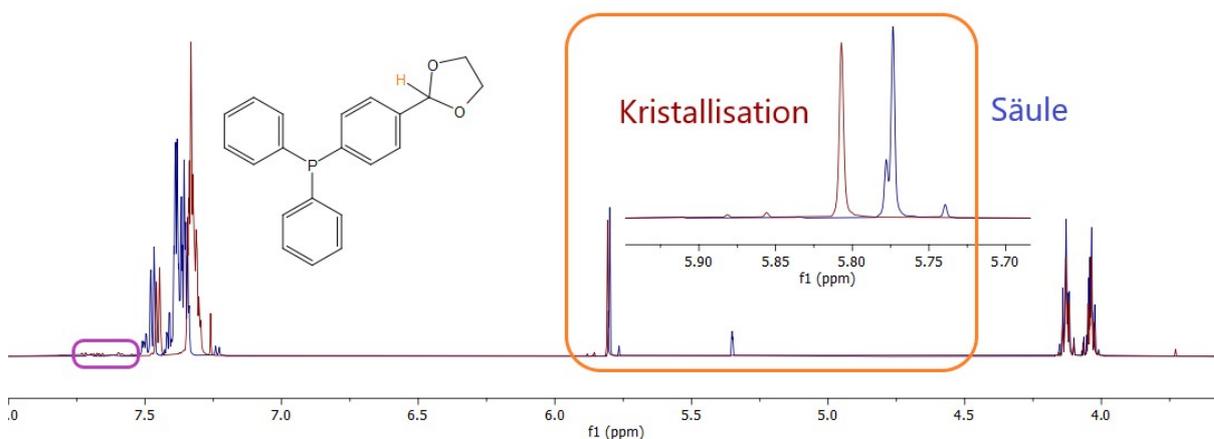


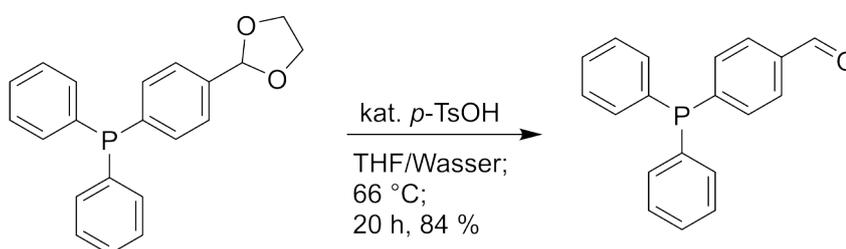
Abbildung 27: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der beiden aufgereinigten Produkte. In orange ist der Bereich der benzylichen Protonen vergrößert. In blau (gemessen in CD_2Cl_2) ist das Spektrum des Produktes der säulenchromatographischen Aufreinigung und in rot (gemessen in CDCl_3) das Spektrum des Produktes, welches mittels Kristallisation aufgereinigt wurde, dargestellt. In Lila sind Verunreinigungen durch Spezies mit oxidierten Phosphinen zu sehen.

Das verunreinigte Produkt aus der chromatographischen Aufreinigung lässt vermuten, dass es bei dem Kontakt mit Silica zu Nebenreaktionen kommt. Auch bei der Kristallisation in MeOH kommt es zu Nebenreaktionen, wie der Oxidation des Produktes. Der Kristallisationsvorgang kann einige Minuten in Anspruch nehmen, das Produkt sollte jedoch nicht über Nacht in MeOH gelagert werden ($\sim 15\text{ min.}$ bis sich

die ersten Kristalle bilden und 60 min. bis der Großteil des Produktes kristallisiert ist). Der in dem ^1H -NMR-Spektrum gezeigte Bereich in Lila, markiert die Signale der Phosphoroxid-Spezies (nachgewiesen mittels ^1H - ^{31}P -HMBC). Das *upscaling* dieser Reaktion ist problemlos bis 50 g möglich.

Synthese von 4-(Diphenylphosphinyl)benzaldehyd

Die Entschützung des Triphenylphosphin-Vollacetals wird mit *p*-TsOH als Katalysator durchgeführt und ist in Schema 27 zu sehen.^{345,346}

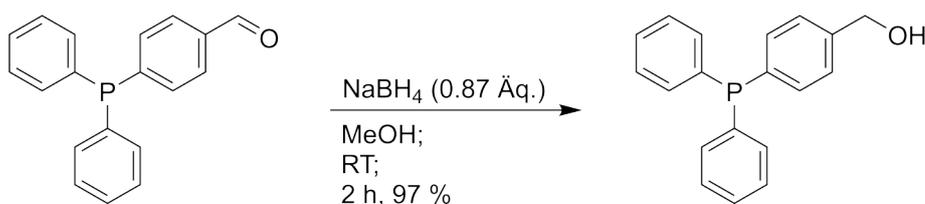


Schema 27: Entfernung der Schutzgruppe in einem THF/Wasser Gemisch.

Zur Aufreinigung des Reaktionsgemisches wurden eine Umkristallisation, das Filtrieren über eine Kieselgelschicht sowie das Kristallisieren in MeOH getestet. Die besten Ergebnisse konnten auch hier durch Kristallisation erzielt werden. Wie bereits in der vorangegangenen Stufe sind die Signale der Phosphoroxid-Spezies sowohl im ^1H -, als auch im ^{31}P -NMR-Spektrum zu erkennen.

Synthese von (4-(Diphenylphosphinyl)phenyl)methanol

Zur Reduktion des TPP-Benzaldehyds wird NaBH_4 in MeOH verwendet. Die Reaktion ist in Schema 28 dargestellt.³⁴⁷



Schema 28: Reduktion des TPP-Benzaldehyds zum Alkohol.

Aufgrund der starken Überlagerung der Signale im aromatischen Bereich des ^1H -NMR-Spektrums kann über dieses keine exakte Aussage bezüglich der Reinheit des Produkts getroffen werden. Mittels der ^{13}C - und ^{31}P -NMR-Spektren kann die Reinheit nur bedingt beurteilt werden, da im ^{31}P -NMR-Spektrum nur phosphorhaltige Verbindungen detektiert werden, während die ^{13}C -NMR-Spektroskopie nur eine geringe Sensitivität besitzt und somit nicht geeignet ist, um minimale Verunreinigung zu erkennen. Das Spektrum des extraktiv aufgereinigten Produkts ist in Abbildung 28 gezeigt.

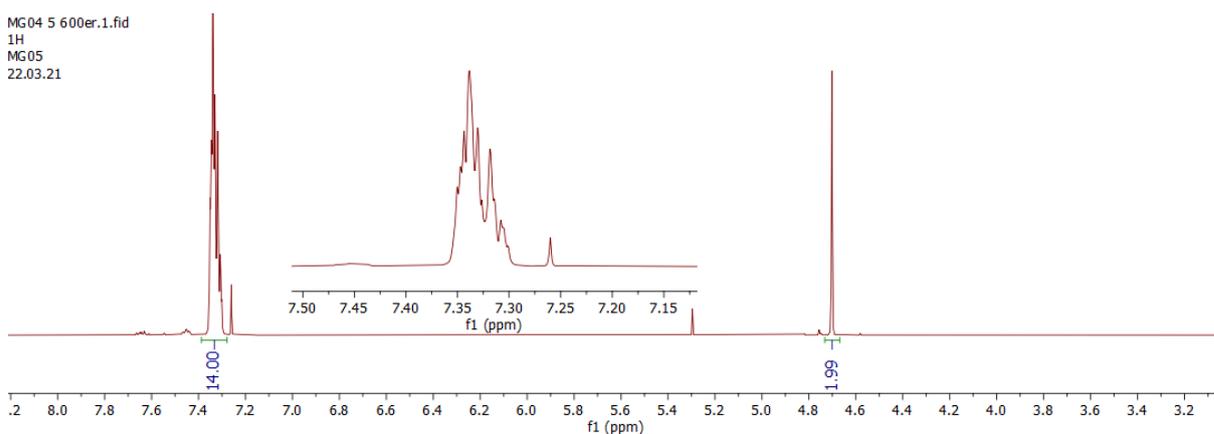
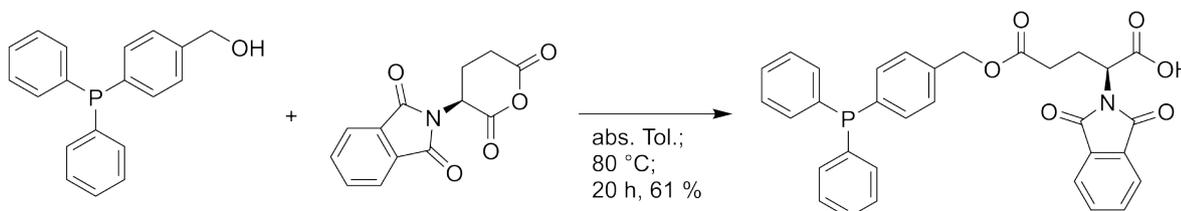


Abbildung 28: ^1H -NMR-Spektrum des TPP-Alkohols. Zur Verdeutlichung der geringen Signaldispersion ist der aromatische Bereich des Spektrums vergrößert dargestellt.

Die Löslichkeit des Edukts in MeOH beträgt nur etwa 2 g/100 ml. Bei Ansätzen über 20 g kann die Reaktion daher auch in Suspension durchgeführt werden. Sobald ein Teil des Eduktes abreagiert ist, geht der ungelöste Teil des Eduktes in Lösung, sodass für einen quantitativen Umsatz eine längere Reaktionszeit benötigt wird. Darüber hinaus kann es bei Ansätzen über 20 g zu einer signifikanten Erwärmung des Reaktionsgemisches bei der Zugabe des NaBH_4 s kommen. Um Nebenreaktionen zu vermeiden, sollte die Reaktion daher zu Beginn mit einem Eisbad gekühlt werden.

Synthese von (S)-2-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)-5-((4-(Diphenylphosphinyl)-benzyl)oxy)-5-oxopentansäure

Im nächsten Schritt der Syntheseroute wird der TPP-Alkohol mit einem *N*-geschützten Glutaminsäureanhydrid-Derivat umgesetzt. Dieser Schritt ist in Schema 29 zu sehen.³⁴⁸



Schema 29: Verknüpfung der TPP-Einheit mit einer geschützten Glutaminsäure.

Aus sterischen Gründen findet der Angriff des Alkohols selektiv in der γ -Position statt.³⁴⁸ Um eine erfolgreiche Kupplung nachweisen zu können, wird ein ^1H - ^{13}C -HMBC-Experiment durchgeführt. Die $^3J_{\text{CH}}$ -Korrelation zwischen den benzylichen Protonen des ehemaligen TPP-OH (blau) und dem γ -Carbonylkohlenstoff (grün) wird dabei zur Verifizierung verwendet. Dies ist in Abbildung 29 dargestellt.

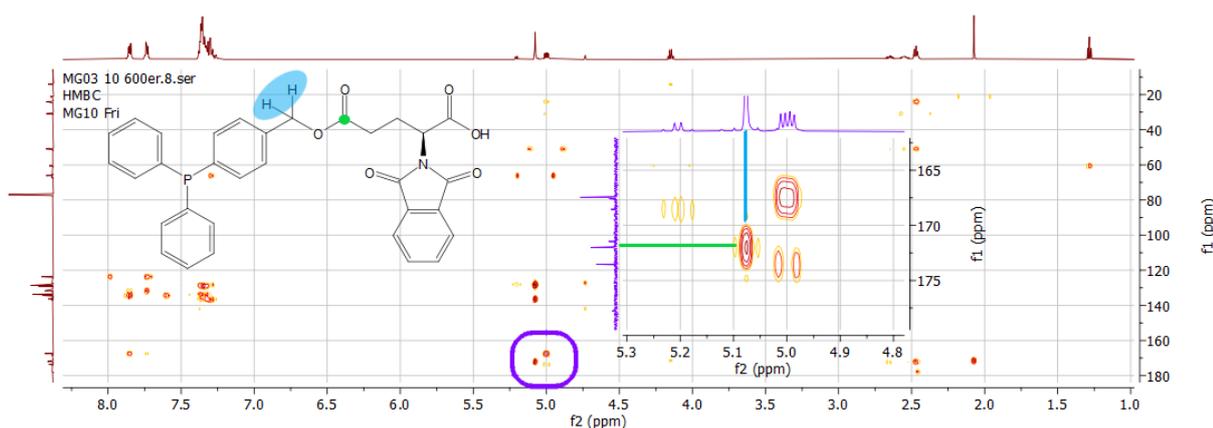
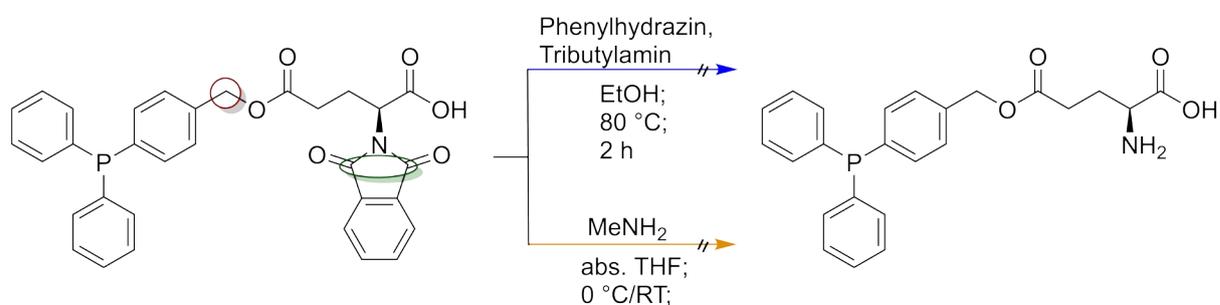


Abbildung 29: ^1H - ^{13}C -HMBC des phthalylgeschützten Glutaminsäurederivates. Die Spur für ^1H und ^{13}C sind aus den entsprechenden 1D-Experimenten entnommen (gemessen in CDCl_3).

Synthese von (S)-2-Amino-5-((4-(diphenylphosphinyl)benzyl)oxy)-5-oxopentansäure

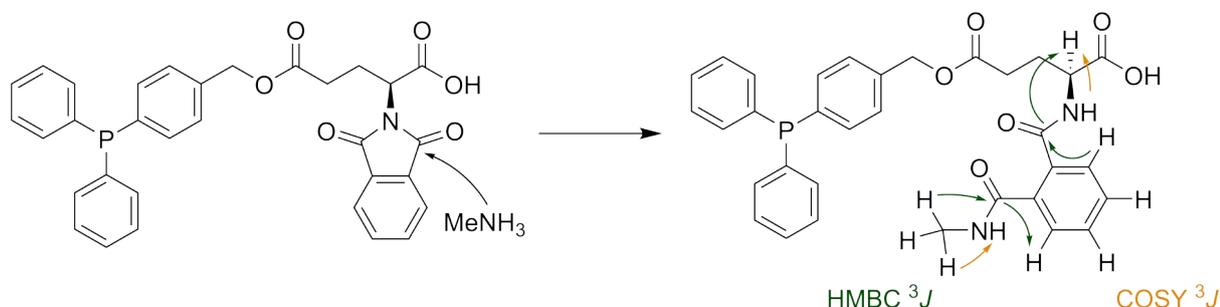
Für das Entfernen der Phthalylschutzgruppe wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet. Diese sind im Schema 30 zu sehen.³⁴⁸



Schema 30: Versuch zur Entfernung der Phthalylgruppe mit Phenylhydrazin. In rot ist der elektrophile Kohlenstoff des Eduktes markiert, während in grün die elektrophilen Kohlenstoffe der Schutzgruppe markiert sind.

Im ersten Versuch wurden Phenylhydrazin und Tributylamin eingesetzt (Schema 30 in blau). Um bei der Aufreinigung Probleme mit giftigen Hydrazinresten zu vermeiden, wird bei Reaktionen dieser Art meist Butanon zugegeben. Da Ketone jedoch nicht mit dem freien Triphenylphosphin kompatibel sind, muss darauf verzichtet werden. Die Entschützung läuft in zwei Schritten ab und es können die unterschiedlichsten Nucleophile verwendet werden. Dabei werden die Carbonylkohlenstoffe des Phthalimids (Schema 30 in grün) zweifach mit einem entsprechenden Nucleophil umgesetzt und das Amin wird freigesetzt. Als Konkurrenzreaktion kann hier auch die benzyliche Position des TPP-Esters angegriffen werden (Schema 30 rot). Die Glutaminsäure bietet hierfür eine gute Abgangsgruppe. In den erhaltenen Rohprodukten konnte die Zielverbindung nicht identifiziert werden. Um einen selektiven Angriff auf die Schutzgruppe zu ermöglichen, wurde statt Phenylhydrazin das weniger reaktive Reagenz Methylamin verwendet (Schema 30 in orange). Damit eine Hydrolyse aufgrund der basischen Eigenschaften des Nucleophiles vermieden werden kann, wurde zusätzlich unter Wasserausschluss gearbeitet. Um eine Abspaltung des TPPs zu vermeiden, wurde die Reaktion bei 0 °C gestartet und es wurden langsam 3 Äquivalente des Methylamin als 1 M-Lösung in abs. THF zugegeben. Ein Äquivalent wird dabei zum Deprotonieren der Carbonsäure benötigt sowie zwei weitere zum Entschützen. Nach

kurzer Zeit setzt dabei eine Trübung ein. Der dabei entstandene Niederschlag wurde aufgereinigt und mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Es konnte dabei die Spezies identifiziert werden, welche durch den Umsatz mit einem Äquivalent des Methylamins entsteht (zu sehen in Schema 31).



Schema 31: Mit Methylamin einfach umgesetzte Phthalylschutzgruppe.

Die Konnektivität des Zwischenproduktes konnte dabei mittels NMR-Spektroskopie eindeutig nachgewiesen werden (Auswertung im Anhang). Der erste Angriff des Nukleophiles auf die Schutzgruppe findet somit schnell statt. Die Reaktivität des Zwischenprodukts ist jedoch deutlich geringer, sodass auch mit mehr Methylamin kein weiterer Umsatz festgestellt werden konnte. Um die Reaktivität zu erhöhen, wurden sowohl Temperatur als auch Lösungsmittel angepasst. Bei einer Erhöhung der Temperatur wurde bis 22 °C kein Umsatz festgestellt, ab 40 °C wurden ausschließlich Zersetzungsprodukte identifiziert. Dies wurde anhand der fehlenden $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplung der benzylicchen Protonen des ehemaligen TPP-Alkohols zum γ -Carbonylkohlenstoff der Glutaminsäure festgestellt. Analog verhält es sich bei dem Wechsel von aprotischen zu protischen Lösungsmitteln. Es konnten keine Reaktionsbedingungen gefunden werden, welche den nukleophilen Angriff des Methylamins auf die Schutzgruppe bevorzugen. Da die Entschützung nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde das Strukturmotiv für die Syntheseroute angepasst. Hierzu wurde die in Abbildung 30 dargestellte Verbindung gewählt. Da die Phosphin-Einheit über eine Alkylkette verknüpft ist, kann davon ausgegangen werden, dass die Elektrophilie des entsprechenden Kohlenstoffs deutlich geringer ist.

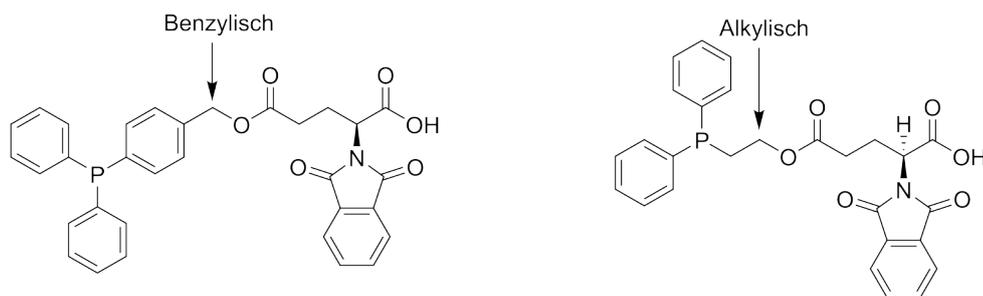
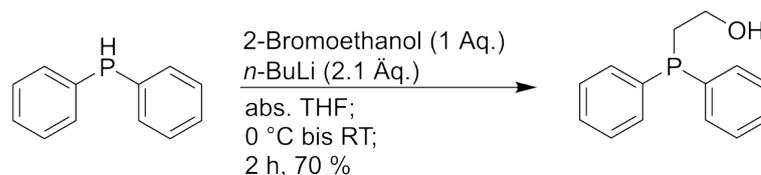


Abbildung 30: Das ursprüngliche Motiv (l.), welches über einen benzylichen Kohlenstoff mit der Glutaminsäure verknüpft ist und das angepasste Motiv (r.), welches über einen Alkyllinker verbunden ist.

Um die Distanz zwischen dem Phosphin, welches später das katalytisch aktive Zentrum bilden soll, und der Helix nicht zu vergrößern, wurde nicht auf ein phenethylisches Strukturmotiv, sondern auf eine alkylische Variante gewechselt. Der Nachteil der angepassten Struktur ist das deutlich reaktivere Phosphin, welches sowohl bei der Veresterung mit der Glutaminsäure als auch bei der NCA-Synthese Nebenreaktionen verursachen könnte. In beiden Fällen ist die Nukleophilie des Phosphors entscheidend. Im Folgenden wird die Synthese des angepassten Strukturmotivs behandelt.

Synthese von 2-(Diphenylphosphinyl)ethan-1-ol

In der ersten Reaktion wird Diphenylphosphin mit Bromethanol und *n*-BuLi umgesetzt. Dies ist in Schema 32 gezeigt.³⁴⁹



Schema 32: Verknüpfung des alkylischen Linkers mit dem Phosphin.

Durch die Zugabe von *n*-BuLi wird zunächst der Alkohol deprotoniert. Danach findet eine Lithiierung des Diphenylphosphins statt. Die lithiierte Spezies greift dann das Bromoethanol nukleophil an.³⁵⁰ In der Literatur³⁴⁹ wird das Rohprodukt extraktiv mittels Diethylether (DEE) aufgereinigt. Da dieses Verfahren keine ausreichende Reinheit lieferte, wurde auf eine säulenchromatographische Aufreinigung gewechselt. Um die Reinheit der Produkte zu beurteilen, wurden ³¹P-NMR-Spektren gemessen. Diese sind in Abbildung 31 zu sehen.

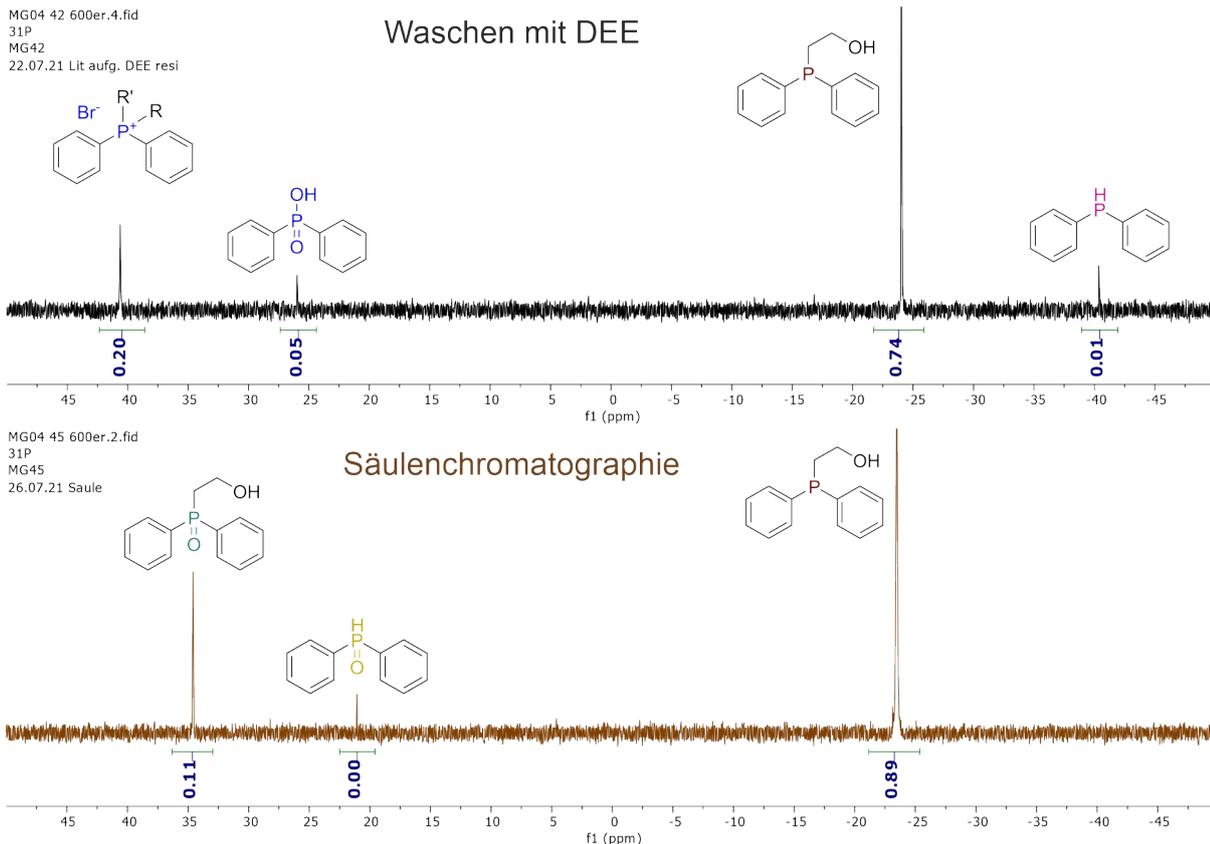


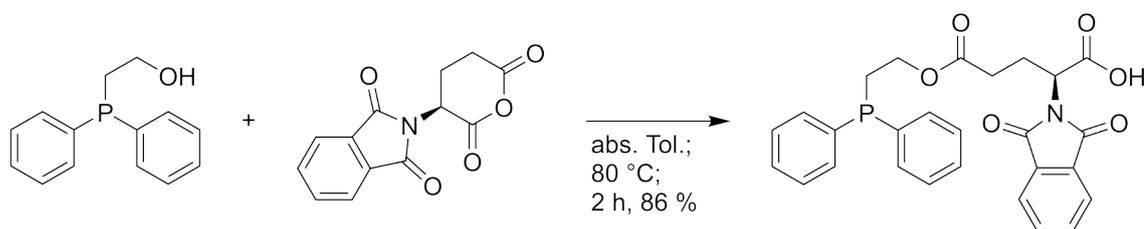
Abbildung 31: Die ^{31}P -NMR-Spektren des 2-(Diphenylphosphinyl)ethan-1-ols nach der extraktiven Aufreinigung mit DEE (o.) bzw. der säulenchromatographischen Aufreinigung (u.).⁴¹³

Die besonders polaren Komponenten (in blau) können auf der Säule einfach entfernt werden und Reste an Diphenylphosphin (in lila) reagieren auf der Säule entweder ab oder können abgetrennt werden. Da die Aufreinigung mittels Säulenchromatographie zeitaufwendiger ist, kommt es dabei vermutlich zu einer Oxidation der Zielverbindung (in türkis). Die Verunreinigung durch Diphenylphosphinoxid (in gelb) ist vernachlässigbar gering und vermutlich auf eine Zersetzung des Edukts während der säulenchromatographischen Aufreinigung zurückzuführen. Da Diphenylphosphin (R_f -Wert in DCM= 0.8) eine kürzere Elutionszeit als das Zielmolekül (R_f -Wert in DCM= 0.24) hat und Phosphoroxide sehr polar sind (R_f -Wert in DCM= 0), verteilt sich das Diphenylphosphinoxid durch die Zersetzung vermutlich auf der gesamten Säule und verunreinigt dabei alle Fraktionen, die polarer sind als das Diphenylphosphin in geringem Maße. Dennoch liefert diese Methode ein deutlich reineres Produkt als durch das Waschen mit DEE. Darüberhinaus können die entstehenden Phosphoroxide aufgrund ihrer Polarität auch in späteren Stufen noch einfach

abgetrennt werden. Um eine übermäßige Oxidbildung zu vermeiden, sollte das Produkt nicht zu lang auf der Säule verweilen, da es durch den Kontakt mit dem Kieselgel vermutlich reagiert. Zusätzlich sollte das Produkt inert gelagert werden.

Synthese von (S)-2-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)-5-(2-(diphenylphosphinyl)ethoxy)-5-oxopentansäure

In der darauffolgenden Stufe wird der alkyliche DPP-Alkohol mit dem geschützten Glutaminsäureanhydrid umgesetzt. Dies ist in Schema 33 dargestellt.³⁴⁸

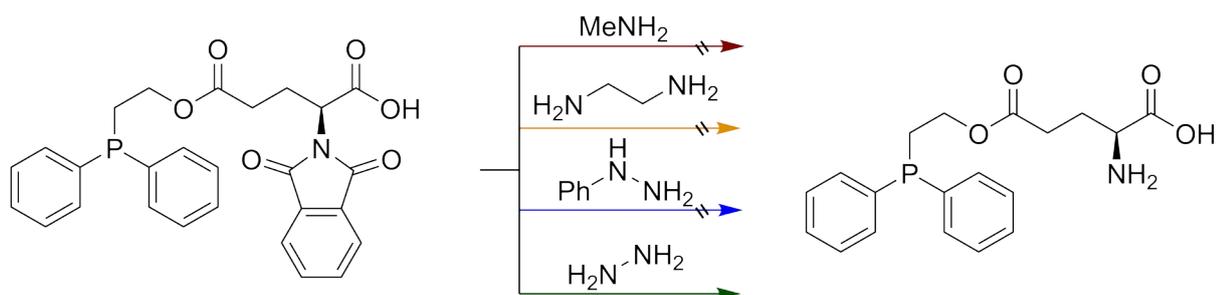


Schema 33: Verknüpfung des Diphenylbausteins mit einer phthalylgeschützten Glutaminsäure.

Damit eine übermäßige Zersetzung des Produkts und die Oxidation des Phosphins vermieden werden können, ist die Reaktionszeit ein essenzieller Faktor. Um je nach Ansatzgröße einen optimalen Zeitpunkt zum Abbruch der Reaktion wählen zu können, wird die Reaktion via ¹H-NMR verfolgt. Ein Angriff des Phosphins auf den elektrophilen Kohlenstoff des Glutaminsäureanhydrids konnte nicht festgestellt werden. Um den Verbleib von Resten des Anhydrids im Produkt zu vermeiden, kann ein kleiner Überschuss des Diphenylphosphins eingesetzt werden, da dieses mittels einer Kristallisation in *n*-Hexan entfernt werden kann. Trotz der erhöhten Nukleophile des Phosphins konnte die Reaktion erfolgreich durchgeführt werden.

Synthese von (S)-2-Amino-5-(2-(Diphenylphosphinyl)ethoxy)-5-Oxopentansäure

Analog zum Entschützungsversuch des TPP-Derivats wurden hier verschiedene Reagenzien und Reaktionsbedingungen getestet, welche in Abbildung 34 gezeigt werden.^{348,351,352}



Schema 34: Entschützung des Diphenylphosphoglutaminsäure-Derivats mit verschiedenen Reagenzien.

Mit Methylamin als Nukleophil (in rot) werden die gleichen Ergebnisse wie zuvor bei dem TPP-Derivat erhalten. Die Schutzgruppe kann einfach umgesetzt werden und daraufhin reagiert das Methylamin selektiv mit der Esterbindung und zersetzt somit das Edukt. Um eine zweifache Umsetzung zu begünstigen, wurde daraufhin Ethylendiamin als Reagenz eingesetzt (in orange). Durch die Verknüpfung der Amine sollte nach der ersten Umsetzung des Edukts der zweite Angriff an der Schutzgruppe durch die räumliche Nähe stark bevorzugt werden. Dennoch konnte bei der Verfolgung des Reaktionsfortschritts mittels $^1\text{H-NMR}$ zu keinem Zeitpunkt eine Anreicherung des gewünschten Produkts beobachtet werden. Dementsprechend wurde daraufhin reaktiveres Hydrazin eingesetzt. Hierbei wurde zunächst Phenylhydrazin (in blau) verwendet. Um Nebenreaktionen zu vermeiden, wurde die Reaktion bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis $22\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt. Dabei konnte jedoch kein Umsatz des Edukts zu der Zielverbindung festgestellt werden. Die Reaktionstemperatur wurde daher schrittweise erhöht. Dies ermöglichte es zumindest, Spuren des gewünschten Produkts in den NMR-Spektren zu identifizieren. Ab $70\text{ }^\circ\text{C}$ kommt es jedoch zu sehr vielen Nebenreaktionen des Phosphins. Um dies zu vermeiden wurde zu dem noch reaktiveren Hydrazin als Reagenz gewechselt (in grün). In Chloroform als Lösungsmittel konnte dabei über die Anteile der α -Protonen der Glutaminsäure-Derivate eine Anreicherung des Produkts in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren beobachtet werden. Die Reaktion sollte dabei bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zunächst mit 1 Äq. versetzt werden, um zu gewährleisten, dass das Hydrazin zunächst einfach mit der Schutzgruppe umgesetzt wird. Daraufhin wird die Reaktion auf $22\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie verfolgt. Bei Bedarf kann Hydrazin nachgegeben werden. Die Reaktionsführung ist dabei stark von der Konzentration und der Ansatzgröße

abhängig. Der Fortschritt sollte daher stets via NMR-Spektroskopie geprüft werden. Bei der Aufreinigung des Rohprodukts ist stets auf die Eigenschaften des Produktes in Bezug auf dessen Löslichkeit zu achten. In Löslichkeitstests erwies sich dieses in Lösungsmitteln wie Wasser, EE, DEE, Aceton etc. unlöslich, jedoch in den meisten Gemischen wie Wasser+EE, Wasser+Aceton löslich. Damit beim Waschen des Rohproduktes die Entstehung eines solchen Gemisches verhindert werden kann, muss immer darauf geachtet werden, dass die Substanz zuvor getrocknet wurde. Dabei konnte das Produkt erfolgreich mit einer Ausbeute von bis zu 25 % erhalten werden. Verglichen mit anderen Entschützungen dieser Art ist die Ausbeute gering, was vermutlich auf die komplexe Reaktionsführung sowie die noch nicht vollständig optimierte Aufreinigung zurückzuführen ist. Eine weitere Besonderheit ist hier bei der Analytik des Produkts anzumerken. Aufgrund der geringen Löslichkeit und zum Unterbinden von Aggregation werden Glutaminsäureester dieser Art für gewöhnlich in DMSO- d_6 +DCI Gemischen vermessen. Das ungeschützte Phosphin reagiert dabei mit dem durch DCI aktivierten DMSO- d_6 und setzt somit Dimethylsulfid sowie das entsprechende Phosphinoxid frei, welches daraufhin detektiert wird. Um zu überprüfen, ob das Phosphin in dem gewünschten Oxidationszustand vorliegt, kann zusätzlich ein ^{31}P -NMR in CDCl_3 aufgenommen werden. Aufgrund der hier vorhandenen Aggregation können in diesem Lösungsmittel jedoch nur sehr breite ^1H -NMR-Signale gemessen werden. Es konnten in den ^1H -NMR-Spektren keine relevanten Verunreinigungen identifiziert werden und im ^{31}P -NMR-Spektrum konnte das Phosphorsignal der Zielverbindung detektiert werden. Die erwähnten Spektren sind in Abbildung 32 zu sehen.

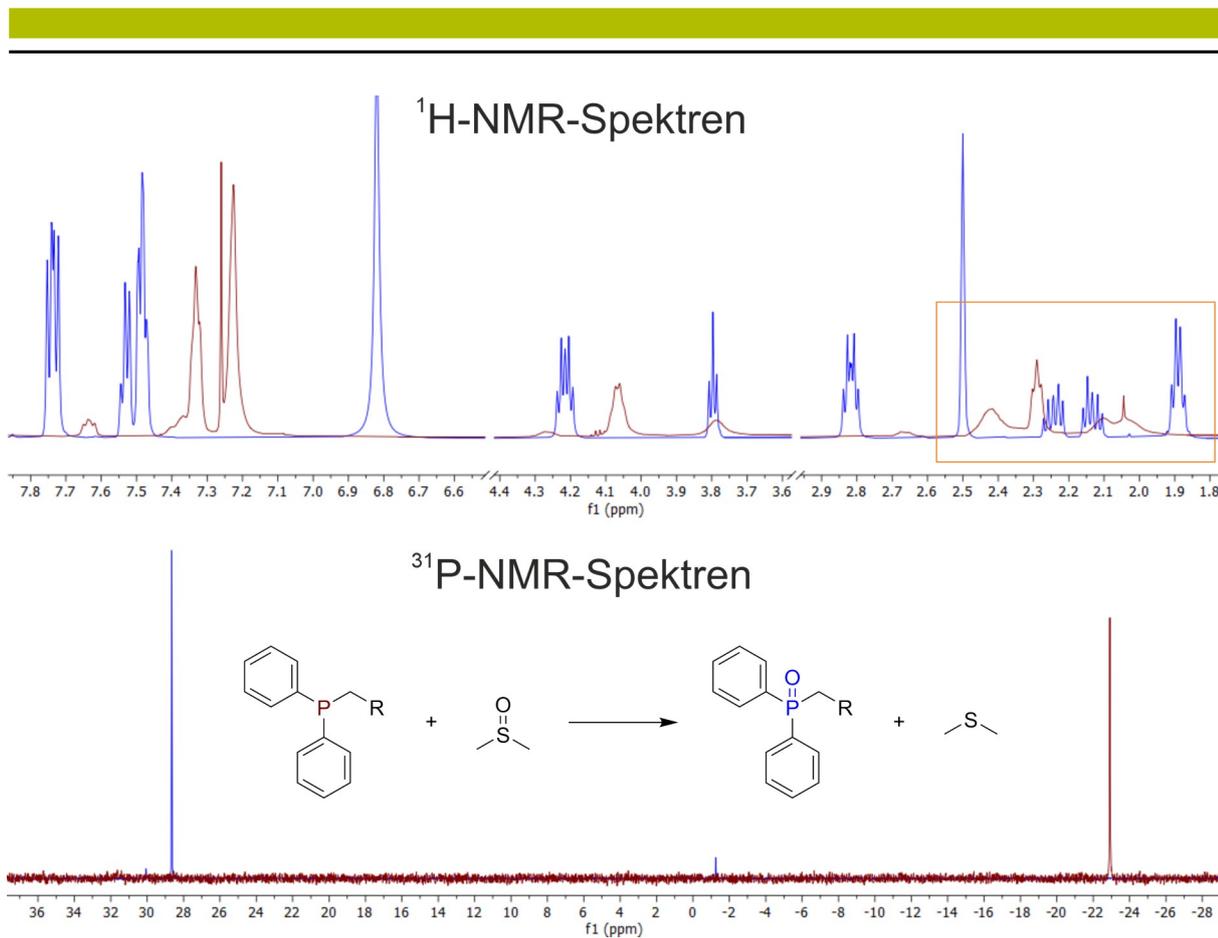
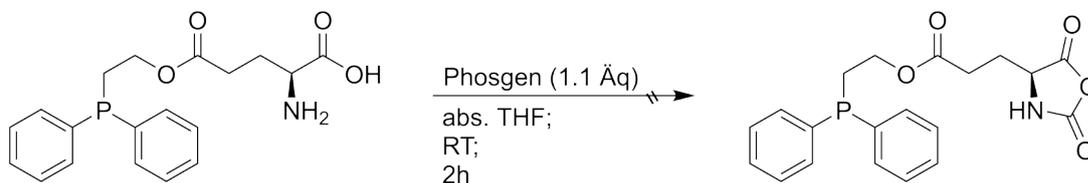


Abbildung 32: ^1H -NMR-Spektren (o.) und ^{31}P -NMR-Spektren (u.) des erhaltenen Glutaminsäureesters in $\text{DMSO-}d_6 + \text{DCl}$ (blau) und CDCl_3 (rot).

Synthese von 2-(Diphenylphosphinyl)ethyl-(S)-3-(2,5-Dioxoxazolidin-4-yl)propanoat

Als Nächstes wird aus dem Glutaminsäureester ein geeignetes Monomer für die Polymerisation erzeugt. Hierzu wird dieser mit Phosgen zu einem NCA umgewandelt. Die Reaktion ist in Schema 35 dargestellt.³⁵³



Schema 35: Reaktion des Glutaminsäurederivats mit Phosgen.

Als Indikator für den Erfolg der Reaktion kann der zusätzliche Kohlenstoff, welcher durch das Phosgen eingebracht wird, betrachtet werden. Damit dieser inklusive

seiner Konnektivitäten detektiert werden kann, werden ^1H - ^{13}C -HMBC Experimente verwendet. Dies dient der Verfolgung des Reaktionsfortschritts sowie der Verifizierung des Produktes (Auswertung der Spektren im Anhang). Das dazugehörige Spektrum ist in Abbildung 33 gezeigt.

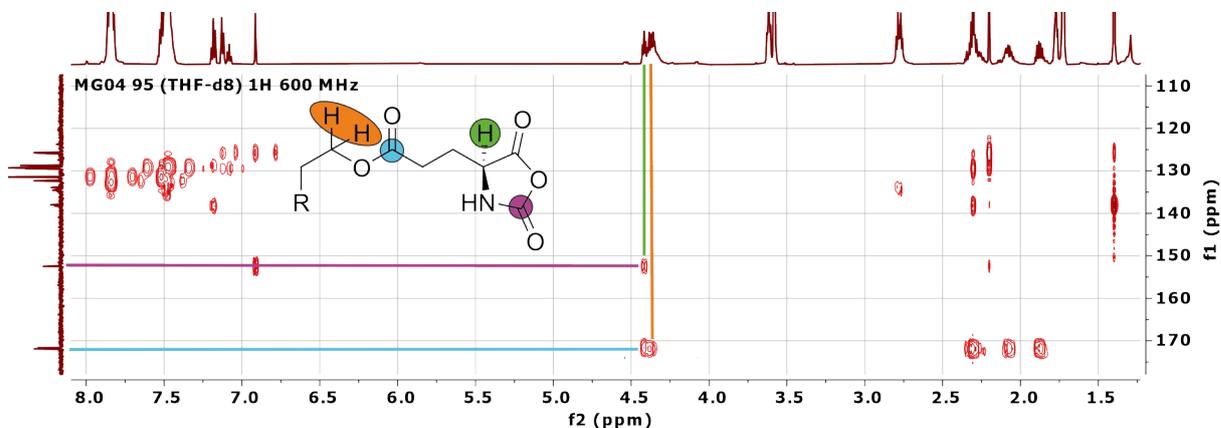


Abbildung 33: ^1H - ^{13}C -HMBC des Rohprodukts aus der Reaktion des Glutaminsäurederivats mit Phosgen. Die Spuren des 2D-Experiments sind aus den entsprechenden 1D-Experimenten entnommen.

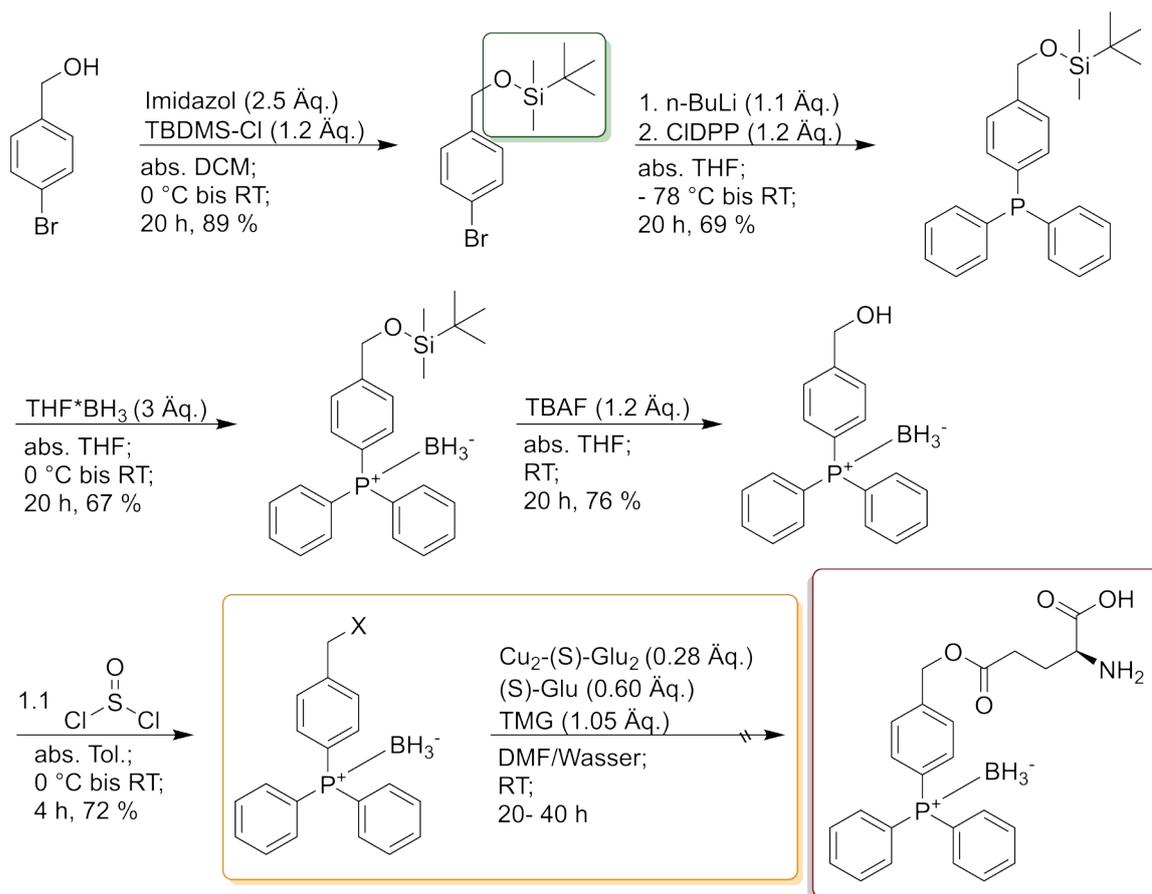
Über die Konnektivität des Carbonylkohlenstoffs (lila) zu dem α -Proton der Glutaminsäure (grün) kann bestätigt werden, dass ein NCA entstanden ist. Darüber hinaus koppeln die benzylic Protonen des ehemaligen DPP-Derivates (blau) noch immer mit dem γ -Carbonylkohlenstoff (orange) der Glutaminsäure, sodass eine Zersetzung ausgeschlossen werden kann. Zuletzt muss geprüft werden, ob das eingesetzte Phosphin unter den Reaktionsbedingungen stabil ist. Hierzu wurde ein ^{31}P -NMR-Spektrum aufgenommen. In diesem können ausschließlich oxidierte Phosphorspezies identifiziert werden, sodass davon ausgegangen werden kann, dass bei der Reaktion nicht das gewünschte Produkt entstanden ist. Um die Selektivität bei der Reaktion zu erhöhen, wurde die Temperatur bei der Zugabe des Phosgens von Raumtemperatur auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gesenkt. Doch auch hierbei konnten ausschließlich oxidierte Phosphinspezies identifiziert werden. Es konnten keine Reaktionsbedingungen gefunden werden, welche die Bildung des NCAs gestatten, ohne die Phosphinspezies vollständig zu oxidieren.

Da die Synthese der Zielverbindung über eine ungeschützte Phosphin-Spezies nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, werden nun die phosphin-geschützten Syntheserouten vorgestellt. Im Folgenden wird dabei zunächst auf die labilere BH_3 Schutzgruppe eingegangen und danach auf die Phosphorsulfide.

4.1.2 Synthese des Liganden über einen Boran-geschütztes Phosphin

Um die Zahl der benötigten Stufen zur Synthese des Katalysators möglichst gering zu halten, wurde hier zusätzlich eine alternative Schutzgruppe für den Alkohol getestet. Ausgehend von Benzylalkohol wird dieser mit einem *tert*-Butyldimethylsilylether (TBDMS, Schema 36 grün) geschützt. Dieser ist unter vielen Reaktionsbedingungen stabil und kann unter milden Bedingungen mit einer Fluoridquelle entschützt werden.⁵⁸ Da das Phosphin geschützt ist, kann hier statt der Veresterung eines Alkohols mit dem zuvor verwendeten Glutaminsäureanhydrid ein Benzylhalogenid hergestellt, welches mit einem Glutaminsäure-Kupfer(II)-Komplex (Cu_2Glu_2) γ -selektiv verestert (Schema 36 orange).³³² Diese Variante enthält zum einen in Bezug auf die Veresterung eine Stufe weniger und zum anderen wird keine Reduktion des Aldehyds benötigt, um den gewünschten Alkohol zu erhalten. Ungeschützte Phosphine reagieren aufgrund ihrer Nukleophilie mit Benzylhalogeniden. Dies führt hier zu einer intermolekularen Reaktivität des Produkts, weshalb diese Variante der Veresterung bei der Syntheseroute des ungeschützten Phosphins nicht in Betracht gezogen wurde. Die Synthese des Kupferglutaminsäure-Komplexes ist in der Literatur bekannt und wird nicht genauer behandelt.³³²

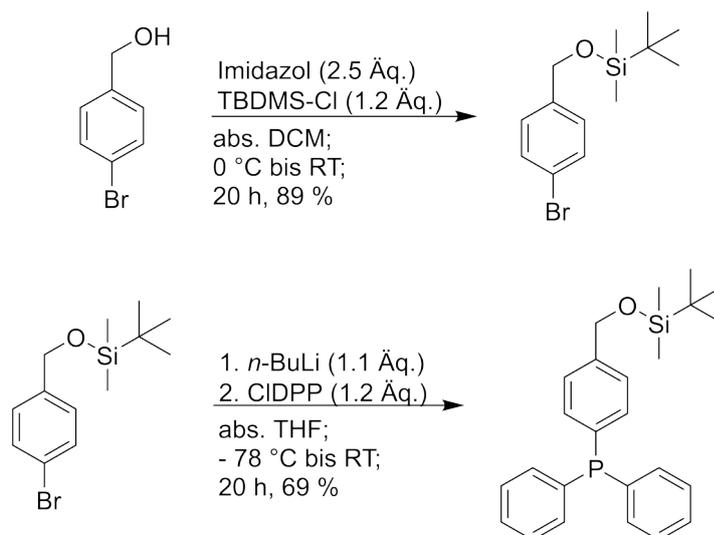
Einer der kritischen Schritte ist die Kupplung des TPP-Bausteins mit der Glutaminsäure (Schema 36 in rot), da Phosphorborane labil gegenüber Aminen sind. So ist es denkbar, dass das Amin der Glutaminsäure, das DMF/ Wasser Lösungsmittel-Gemisch oder das TMG, welches für diese Reaktion verwendet wird, die Schutzgruppe entfernt. Die realisierte Syntheseroute ist im Schema 36 zu sehen.



Schema 36: Überblick zur Syntheseroute des mit BH_3 geschützten Phosphins.

Synthese von ((4-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)diphenylphosphin

Zunächst wird der TBDMS-Ether als Schutzgruppe für den Benzylalkohol eingeführt und die Kupplung des Arylhalogenids mit Chlorodiphenylphosphin analog zu der vorangegangenen Route durchgeführt. Die durchgeführten Reaktionen sind im Schema 37 zu sehen.^{345,346,354–356}

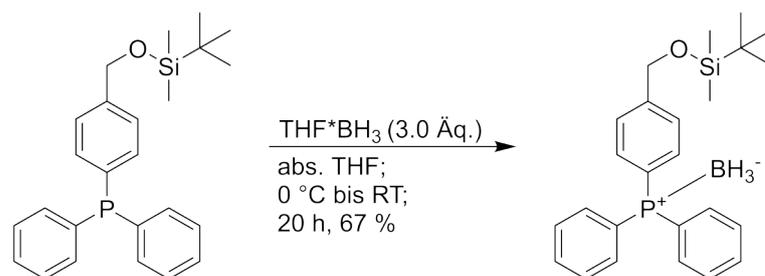


Schema 37: Sch\u00fctzung des Benzylalkohols mit einem *tert*-Butyldimethylsilylether (o.) und Synthese des TPP-Ger\u00fcstes mit *n*-BuLi und CIDPP (u.).

Da im Rohprodukt der Sch\u00fctzung Verunreinigungen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu erkennen waren, wird es mit einem DCM:Hex 1:1 Gemisch \u00fcber eine Kieselgelschicht filtriert. Daraufhin sind im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum keine relevanten Verunreinigungen mehr zu erkennen. Da sich das erhaltene Phosphin auf Silica zersetzt, wurde keine s\u00e4ulenchromatographische Aufreinigung durchgef\u00fchrt. Alternativ wird das Rohprodukt nach einer extraktiven Aufreinigung \u00fcber eine d\u00fcnnere Kieselgelschicht filtriert, um sehr polare Verunreinigungen zu entfernen. Dabei konnten $\sim 70\%$ des gew\u00fcnschten Produktes erhalten werden. Dabei entspricht die Ausbeute der Silylierung der Literatur.³⁵⁶ F\u00fcr die Verkn\u00fcpfung mit dem CIDPP wurde in der Literatur keine Ausbeute bestimmt.³⁵⁶

Synthese von ((4-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)diphenylphosphin)*BH₃

Im n\u00e4chsten Schritt wird die Sch\u00fctzung des Phosphins mit BH₃ vorgenommen. Die dabei durchgef\u00fchrte Reaktion ist in Schema 38 dargestellt.^{356–358}



Schema 38: Einführung der BH_3 -Schutzgruppe für das freie Phosphin.

Um Nebenreaktionen mit dem freien Phosphin bei der Entschützung der TBDMS-Gruppe zu vermeiden, wird dieses zuvor mit BH_3 maskiert. Besonders auffällig bei dieser Stufe ist die Veränderung des Signals im ^{31}P -NMR-Spektrum. Der freie Phosphor erzeugt ein scharfes Singulett bei etwa -6 ppm. Durch die Kopplung des ^{31}P Kerns mit dem benachbarten Quadrupolkern ^{11}B und dessen Relaxation ist nach der Reaktion ein breites Dublett bei etwa 20 ppm zu erkennen. Die entsprechenden Spektren sind in Abbildung 34 zu sehen.

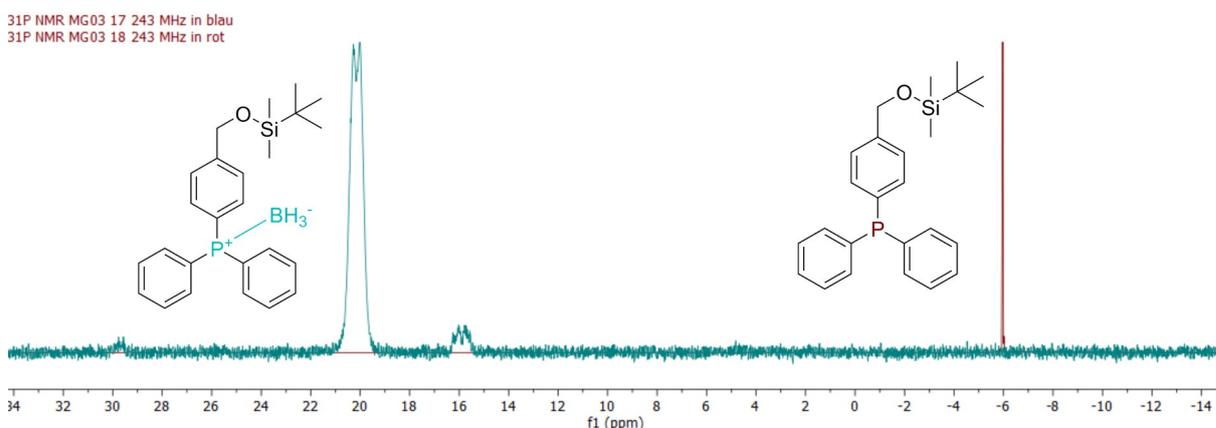


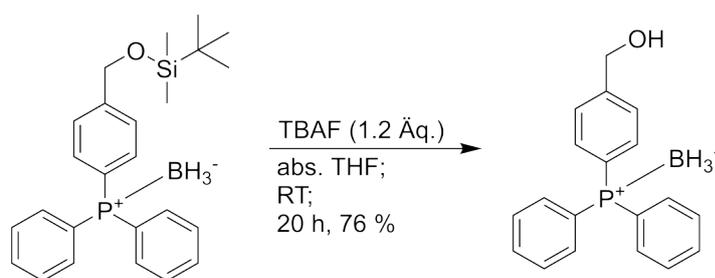
Abbildung 34: Vergleich der ^{31}P -NMR-Spektren mit und ohne die BH_3 -Schutzgruppe.

Neben der starken Veränderung des ^{31}P Signals des Produkts ist die Verunreinigung durch die oxidierte Spezies bei etwa 30 ppm zu sehen. Trotz der hohen Reaktivität von BH_3 mit Wasser kommt es bei der extraktiven Aufreinigung mit ges. aq. NaCl Lösung nur in geringen Maßen zu Nebenreaktionen. Trotz der polaren P-BH_3 Bindung konnte kein Produkt in der wässrigen Phasen identifiziert werden. Beide Beobachtungen sind vermutlich auf die starken hydrophoben Eigenschaften des TPPs zurückzuführen. Das Produkt wurde dabei mit einer Ausbeute von 67 %

erhalten. Da in der Literatur die Verknüpfung mit CIDPP und die Schützung mit BH_3 in einer *one-pot*-Reaktion durchgeführt werden, wird zum Vergleich die Ausbeute über beide Stufen betrachtet. Diese beträgt etwa 47 % und ist damit gering als in der Literatur³⁵⁶ (73 %). Dies ist eventuell auf die zusätzliche Aufreinigung sowie auf die Isolation der Zwischenstufe zurückzuführen.

Synthese von ((4-(Diphenylphosphino)phenyl)methanol)* BH_3

Um in der darauffolgenden Stufe ein Bezyhalogenid herstellen zu können, wird zunächst die TBDMS-Schutzgruppe entfernt. Dies geschieht wie bereits beschrieben über eine Fluoridquelle. Die entsprechende Reaktion ist in Schema 39 gezeigt.^{356,359,360}



Schema 39: Entfernen der TBDMS-Schutzgruppe mit TBAF als Fluoridquelle.

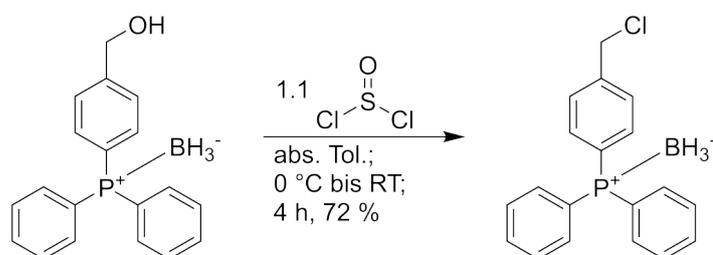
Das erhaltene Rohprodukt wird analog zu den vorherigen Stufen zunächst extraktiv und daraufhin mittels Filtration über einer Kieselgelschicht aufgereinigt. Die entstehenden Fluoro-TBDMS-Verbindungen können im Hochvakuum entfernt werden.

Die TBDMS-Schutzgruppe besitzt die benötigten Eigenschaften für die hier durchgeführten Reaktionen und verringert die Anzahl der benötigten Stufen. Da durch die Verwendung dieser Schutzgruppe jedoch die Aufreinigungen deutlich zeit- und ressourcenintensiver werden, ist kein tatsächlicher Gewinn bezüglich des Aufwandes der Synthese vorhanden. Darüber hinaus sind die silylhaltigen Verbindungen bei der Lagerung nur begrenzt stabil. Aufgrund der hohen Geruchsbelästigung ist das Arbeiten mit den Substanzen, vor allem bei den Schritten

der Schützung und Entschützung, außerhalb des Abzugs, wie z.B. an einem Rotationsverdampfer, nicht möglich. Dies führt zu einem zusätzlichen Arbeitsaufwand. Aus den oben genannten Gründen habe ich mich für die weiteren Synthesen daher gegen die Verwendung der Silyl-Schutzgruppe und für die Verwendung des Vollacetals entschieden.

Synthese von (4-(Chloromethyl)phenyl)diphenylphosphin* BH_3

Das zuvor erhaltene Produkt wird im Folgenden mit Thionylchlorid umgesetzt, sodass das gewünschte Halogenid entsteht. Die durchgeführte Reaktion ist in Schema 40 gezeigt.^{356,361}



Schema 40: Synthese des TPP-Halogenids mittels Thionylchlorid.

Entsprechend der verwendeten Literatur wird die Reaktion zunächst unter Reflux in Toluol durchgeführt. Die dabei erhaltene Ausbeute beträgt nur etwa 20 % und im ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohprodukts sind verschiedene Phosphin-Spezies zu erkennen. Das dazugehörige Spektrum ist in Abbildung 35 zu sehen.

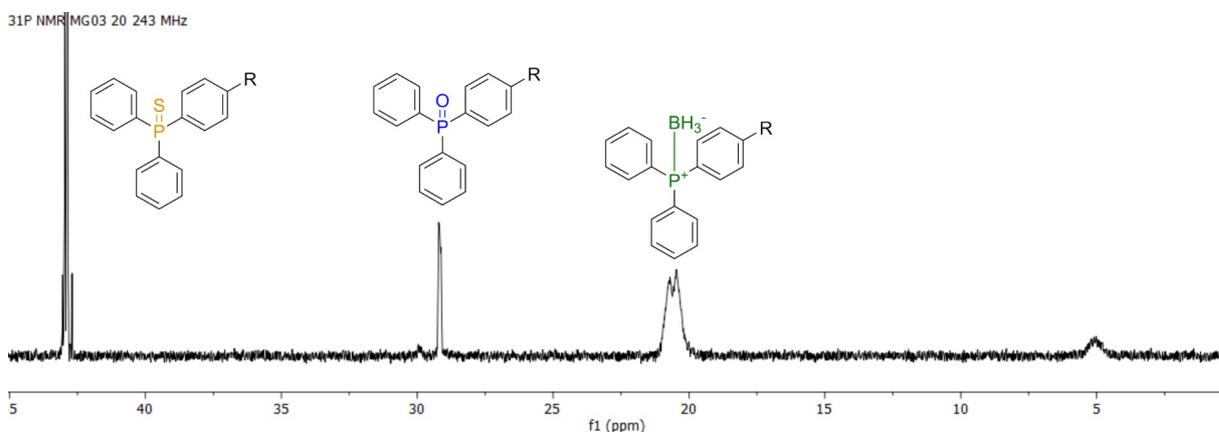
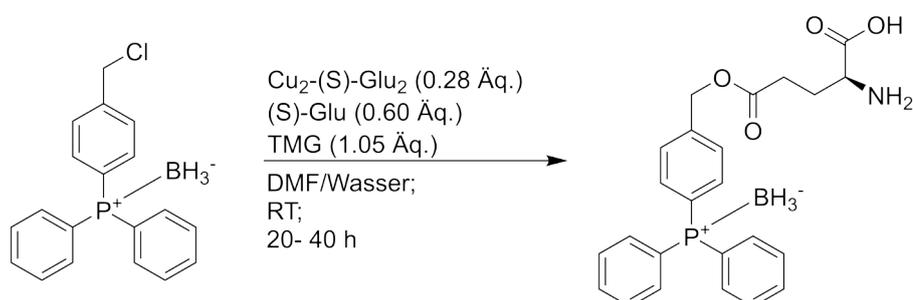


Abbildung 35: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohprodukts von MG03 20 gemessen in CDCl_3 . Die verschiedenen Phosphorspezies sind exemplarisch anhand von TPP-Derivaten gezeigt.

Die verschiedenen Spezies können säulenchromatographisch getrennt werden. Dabei handelt es sich im Bereich von 42 ppm um Triphenylphosphinsulfidbenzylalkohol (TPPS-OH; in orange), der Schwefel kommt dabei vermutlich aus dem eingesetzten SOCl_2 . Darauf folgt bei etwa 28 ppm das entsprechende Oxid-Analogon (in blau). Bei 22 ppm ist die gewünschte P-BH_3 -Verbindung zu sehen (in grün). Um die eintretenden Nebenreaktionen zu verringern, wird die Reaktion zu Beginn bei 0°C und daraufhin bei RT durchgeführt. Die dabei erhaltene Ausbeute entspricht 72 % d. Th. In beiden Fällen wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt. In den dabei erhaltenen Produkten sind keine Verunreinigung zu erkennen.

Synthese von (S)-2-Amino-5-((4-(Diphenylphosphino)benzyl)oxy)-5-oxopentansäure* BH_3

Die Reaktion zur Veresterung des TPP-Halogenids mit dem Glutaminsäure-Kupfer(II)-Komplex ist in Schema 41 gezeigt.^{332,362}



Schema 41: Kupplung des BH_3 geschützten TPP-Halogenids mit einem Kupfer-Glutaminsäure-Komplex.

Unter den durchgeführten Reaktionsbedingungen ist die BH_3 Schutzgruppe nicht stabil, sodass es während der Reaktion zu einer Zersetzung kommt. Dies ist vermutlich auf das Amin der Glutaminsäure oder die DMF/ Wasser/TMG-Mischung zurückzuführen. Dies ist schon optisch durch den Vergleich mit der Reaktion des Phosphorsulfid-Analogons zu erkennen. In Abbildung 36 sind die Rohprodukte der durchgeführten Reaktion gezeigt.

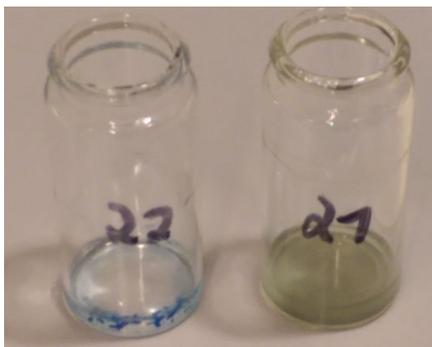


Abbildung 36: Rohprodukte der Veresterung des TPP-Bausteins mit der Glutaminsäure. Die hier durchgeführte Reaktion (r.) sowie eine Reaktion mit dem TPPS Edukt (l.).

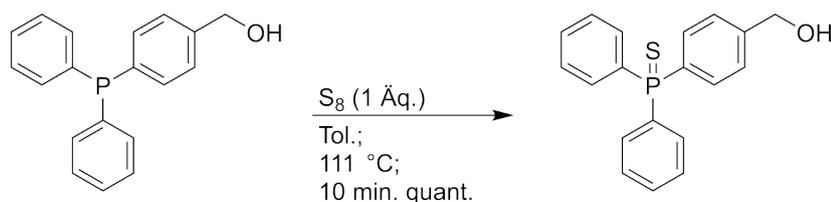
Die typische Blaufärbung des Rohprodukts ist bei der Reaktion mit BH_3 als Schutzgruppe nicht zu erkennen. Stattdessen nimmt das Reaktionsgemisch eine grünliche Färbung an. Die lässt vermuten, dass sich die Schutzgruppe zersetzt. Die Färbung lässt dabei auf die Entstehung von CuCl_2 aus dem Halogenid des Edukts schließen. Das gewünschte Produkt konnte bei dieser Reaktion nicht isoliert werden.

4.1.3 Synthese des Katalysators über ein Phosphorsulfid

Phosphorsulfide bieten eine alternative Schutzgruppe zu Sauerstoff, da die Schutzgruppe einerseits sehr stabil ist und somit unter sehr vielen Reaktionsbedingungen unbeschädigt bleibt, aber dennoch leichter zu entfernen ist, als das entsprechende Oxid. Auch habe ich mich für die Synthese des Glutaminsäureesters über die Verwendung eines Kupfer-Glutaminsäure-Komplexes entschieden. Da die Synthese bis zum TPP-Alkohol identisch ist, beginnt das Kapitel ausgehend von diesem.

Synthese von (4-(Hydroxymethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid

Ausgehend vom TPP-Alkohol wird elementarer Schwefel verwendet, um das entsprechende Phosphorsulfid zu erhalten. Dies ist in Schema 42 zu sehen.^{363,364}



Schema 42: Oxidation des Phosphins mit elementarem Schwefel.

Da diese Stufe besonders stabil ist, kann sie gut gelagert werden. Die darauffolgenden Stufen sind alle labil und sollten nach Möglichkeit direkt umgesetzt werden. Die Ausbeute der Reaktion wird mittels ^{31}P -NMR-Spektren aus dem Rohprodukt bestimmt. Die dazugehörigen Spektren sind in Abbildung 37 zu sehen.

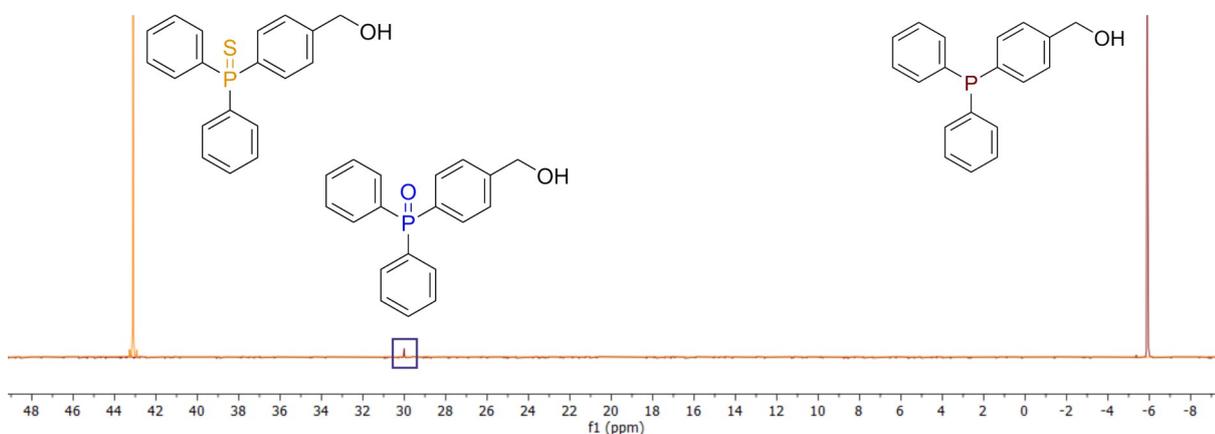


Abbildung 37: ^{31}P -NMR-Spektren des Edukts (rot) und des Produkts (orange). Zusätzlich ist das Signal des Oxids (blau) zu sehen.

In dem ^{31}P -NMR-Spektrum des Produktes (in orange) ist das Signal des freien Phosphines nicht mehr zu sehen.

Synthese von (4-(Chloromethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid

Im nächsten Schritt der Synthese wird der TPPS-Alkohol halogeniert. Hierzu wurden verschiedene Reagenzien zum Chlorieren bzw. Bromieren eingesetzt. Eine allgemeine Darstellung der entsprechenden Reaktionen ist in Schema 38 gezeigt.^{356,365–368}

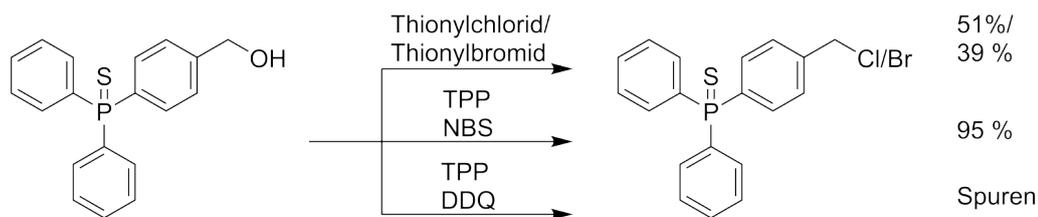
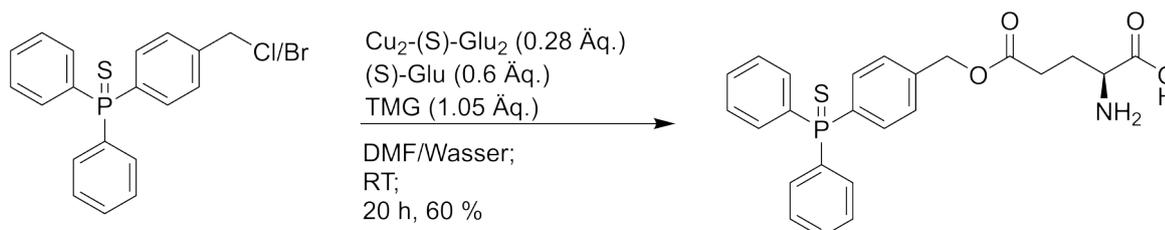


Abbildung 38: Verschiedene Reaktionsbedingungen für die Halogenierung des TPP-Alkohols.

Zunächst wurde das Edukt in Toluol gemäß der Literatur³⁵⁶ für 2 h mit Thionylchlorid refluxiert. Dabei kommt es zur Abspaltung der Schutzgruppe und es können ausschließlich oxidierte Phosphorspezies identifiziert werden. Das Erniedrigen der Temperatur auf 0 °C/ RT verhindert dies und das Produkt kann isoliert werden. Die Ausbeute ist mit 51 % jedoch gering für eine Halogenierung. Darüber hinaus ist die Ausbeute signifikant von der Reaktionszeit und Konzentration des Edukts abhängig. Bei der extraktiven Aufreinigung des Rohprodukts mit NaHCO₃ sollte der pH-Wert der organischen Phase nicht über 7 steigen, da dieses sich sonst hydrolytisch zersetzt. Das Halogenid ist labil und sollte nach Möglichkeit direkt umgesetzt werden. Da mit dem erhaltenen Benzylchlorid in der darauffolgenden Stufe nur unterdurchschnittliche Ausbeuten erzielt werden konnten, wurde das entsprechende Benzylbromid ebenfalls hergestellt. Hierzu wurde im ersten Versuch eine FINKELSTEIN-Reaktion mit LiBr in THF durchgeführt. Das Bromid konnte dabei zu 95 % erhalten werden, es verbleiben 5 % des Chlorids. Um eine zusätzliche Stufe bei der Synthese des Bromids zu vermeiden, wurden daraufhin weitere Alternativen getestet. Zunächst wurde die Reaktion analog zur Chlorierung mit Thionylbromid durchgeführt. Die Reaktionsführung ist in diesem Fall jedoch noch empfindlicher als bei der Chlorierung, sodass Ausbeuten zwischen 10 % und 40 % erhalten wurden. Um eine einfachere Reaktionsführung zu gewährleisten, wurde daraufhin eine schonende Halogenierung mittels 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinone (DDQ) und TPP durchgeführt. Bei der Reaktion konnten jedoch nur geringe Mengen des Produkts isoliert werden. Zuletzt wurde noch eine Halogenierung mit TPP und *N*-Bromsuccinimid (NBS) getestet. Dabei konnte mit 95 % eine zufriedenstellende Ausbeute erhalten werden. Das Bromid ist sehr labil, sodass auch bei einer Lagerung unter -30 °C eine Zersetzung in wenigen Wochen stattfindet.

Synthese von (S)-2-Amino-5-((4-(diphenylphosphorothioyl)benzyl)oxy)-5-oxopentansäure

Die Synthese des Glutaminsäureesters wurde sowohl aus dem Chlorid als auch aus dem Bromid getestet. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Reaktionen mit dem Benzylbromid bessere Ausbeuten liefern. Die Reaktion ist in Schema 43 dargestellt.^{332,369}

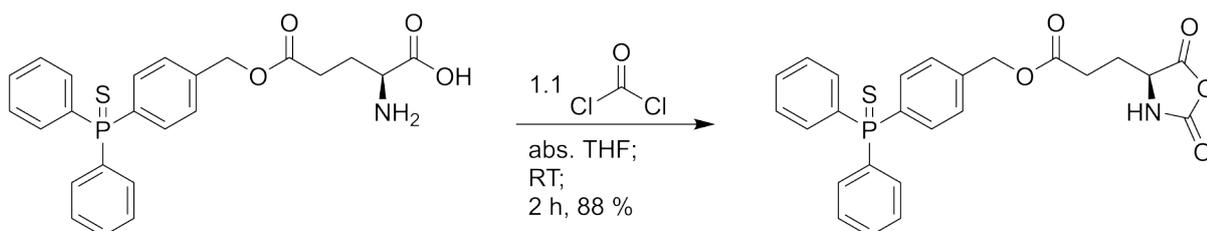


Schema 43: Synthese des Glutaminsäureesters über die beiden zuvor hergestellten Halogenide.

Für die Verknüpfung des TPP-Bausteins mit der Glutaminsäure wird ein Glutaminsäure-Kupferkomplex verwendet. Der erhaltene Ester ist thermisch labil und sollte daher nicht über 40 °C erhitzt werden. Darüber hinaus sollte auf eine längere Lagerung verzichtet werden. Analog zu den zuvor gezeigten Estern wird die Verknüpfung zwischen dem Phosphorbaustein und der Glutaminsäure über ein ¹H-¹³C-HMBC geprüft.

Synthese von 4-(Diphenylphosphorothioyl)benzyl-(S)-3-(2,5-Dioxooxazolidin-4-yl)propanoate

Im nächsten Schritt wird aus dem Glutaminsäure-Derivat mittels Phosgen das Monomer für die Polymerisation erzeugt. Die dazugehörige Reaktion ist in Schema 44 zu sehen.³⁵³

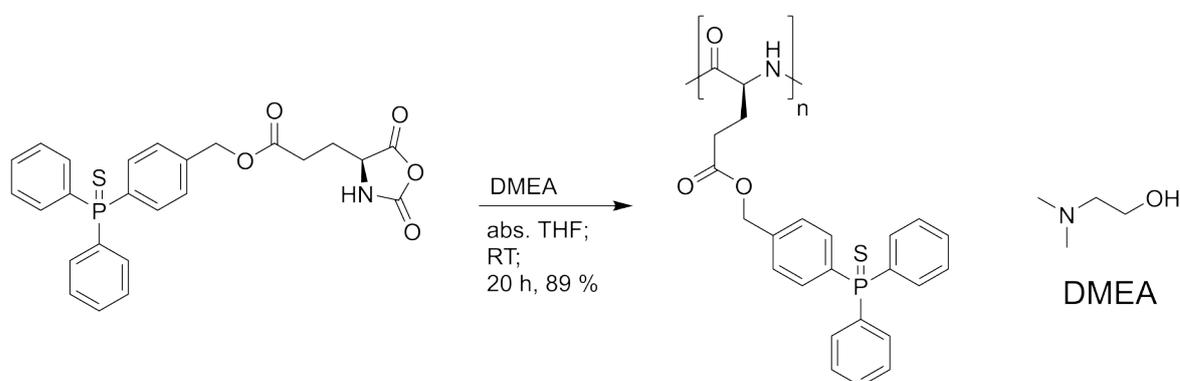


Schema 44: Umsetzung des Glutaminsäureesters mit Phosgen zu einem NCA. Das Phosgen wird dabei als Lösung in Toluol eingesetzt.

NCA's sind grundsätzlich labil in Bezug auf jede Art von Nukleophilen und Base und somit auch gegenüber Wasser. Für die Aufreinigung des NCA's wurden zwei Methoden getestet. Zunächst wurde versucht, das NCA mittels einer Überschichtung mit abs. *n*-Hexan aus abs. THF zu kristallisieren. Da das Produkt dabei jedoch nicht auskristallisiert ist, wurde auf eine säulenchromatographische Aufreinigung gewechselt. Aufgrund der Empfindlichkeit der Zielverbindung wurde die Aufreinigung unter inerten Bedingungen durchgeführt. Dabei konnten Ausbeuten von bis zu 88 % erhalten werden. Die entsprechenden Details sind im Experimentalkapitel zu finden. Damit in der darauffolgenden Polymerisation ein exaktes Monomer zu Initiator-Verhältnis eingestellt werden kann, wird die Reinheit des Produktes mittels ¹H-NMR-Spektroskopie ermittelt. Das erhaltene Produkt ist labil und sollte nicht gelagert werden.

Synthese von Diphenylphosphinsulfid-Poly- γ -Benzyl-L-glutamat (DPPS-PBLG)

Das zuvor synthetisierte NCA wird im Folgenden mit *N,N*-Dimethylaminoethanol als Initiator polymerisiert. Als Monomer zu Initiator Verhältnis wird dabei 300:1 gewählt. Die Reaktion ist in Schema 45 gezeigt.³⁷⁰



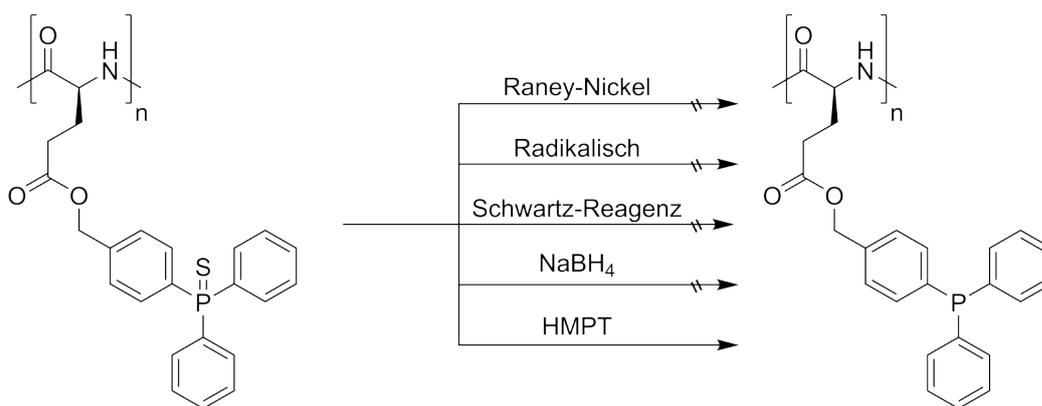
Schema 45: Polymerisation des TPPS-(S)-Glu-NCA's mit DMEA.

Die Reaktion wird aufgrund der Labilität des NCA's in einer Glovebox durchgeführt. Zur Reaktionskontrolle wird ein IR-Spektrum aufgenommen. Dabei sollte die für NCA's spezifische Bande bei $\sim 1850 \text{ cm}^{-1}$ verschwinden, um einen vollständigen Umsatz zu gewährleisten. Die Polymereigenschaften werden in Kapitel 4.1.6

behandelt. Das erhaltene Polymer ist stabil genug, um es lagern zu können, sollte jedoch nicht über 50 °C erhitzt werden, da es dabei zu Zersetzungen kommen kann.

Synthese von Diphenylphosphin-Poly- γ -Benzyl-L-glutamat (DPP-PBLG)

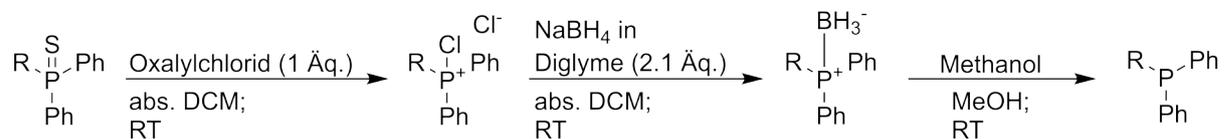
Für die Entschützung des Phosphorsulfids wurden verschiedene Reagenzien getestet. Die unterschiedlichen Reaktionen sind in Schema 46 zu sehen^{339,371-376}



Schema 46: Entschützung des Phosphorsulfids über verschiedene Reagenzien.

In der Literatur³³⁸ ist die Entschützung von Phosphorsulfiden mittels Raney-Nickel ein gängiges Verfahren und wurde daher zuerst getestet. Bei der Verwendung zur Entschützung des Polymers konnte damit jedoch kein Reaktionsfortschritt festgestellt werden. Um ausschließen zu können, dass das verwendete Raney-Nickel nicht reaktiv genug ist, wurde in einer Testreaktion TPP-Sulfid reduziert. Da diese Reaktion erfolgreich war, liegt der Grund für den fehlenden Reaktionsfortschritt bei der Entschützung des Polymers vermutlich an eben diesem. Raney-Nickel liegt grundsätzlich heterogen vor. Dies ist vor allem bei sterisch schwer zugänglichen Verbindungen, wie z.B. Polymeren, ein großer Nachteil und verhindert hier vermutlich den Umsatz des Phosphorsulfids zu dem freien Phosphin. Dementsprechend wurde bei den folgenden Reagenzien auf homogene Systeme gewechselt. Als Nächstes wurde ein System aus Azobis(isobutyronitril) (AIBN) und Tris(trimethylsilyl)silan verwendet. Hierbei konnte keine Reduktion des Phosphors festgestellt werden. Des Weiteren deuten die zusätzlichen Signale in den ¹H- und ³¹P-NMR-Spektren auf die Zersetzung des Polymers hin. Aus diesem Grund wurde das Schwartz-Reagenz als

Reduktionsmittel eingesetzt, da dieses dafür bekannt ist, Esterbindungen nicht anzugreifen.³⁷⁴ In ersten Tests konnte das Phosphorsulfid mit dem Reagenz erfolgreich reduziert werden. Das Polymer blieb dabei jedoch nicht erhalten, sodass daraufhin der Einfluss von Temperatur und Menge des Reagenzes untersucht wurden. Dabei wurde ein Temperaturbereich von 0 bis 60 °C sowie 1 bis 7.5 Äq. überprüft. Bei Raumtemperatur oder zu wenigen Äquivalenten (unter 5) fand keine Reaktion statt. Ab 40 °C oder 6 Äq. des Reagenz findet eine Zersetzung des Polymers statt. Ein Lösungsmittelwechsel von abs. THF zu abs. Chloroform bringt eine erhöhte Reaktivität mit sich, sodass auch bei niedrigeren Äquivalenten und Temperaturen eine Reaktion abläuft. Dennoch konnten keine Reaktionsbedingungen gefunden werden, bei denen das Polymer selektiv entschützt wird. Als Nächstes wurde eine mehrstufige Entschützung getestet. Hierfür wird das Phosphorsulfid zunächst mit Oxalylchlorid versetzt, um das Sulfid zu entfernen und ein Phosphoniumchlorid zu erzeugen. Daraufhin wird Natriumborhydrid eingesetzt, damit ein Phosphorboran gebildet wird. Dieses wiederum sollte unter milden Bedingungen mittels MeOH/R-NH₂ entschützt werden können.^{342,343} Der entsprechende Reaktionsverlauf ist in Schema 47 dargestellt.



Schema 47: Geplante Entschützung des Phosphorsulfids über die Bildung eines Phosphorborans.

Die Reaktion des Sulfids mit Oxalylchlorid wurde in THF und Chloroform getestet. Dabei konnte das Edukt in Teilen umgesetzt werden, die entstandenen NMR-Signale konnten jedoch nicht den gewünschten Spezies zugeordnet werden.

Zuletzt wurde eine Entschützung mittels Hexamethylphosphintriämin (HMPT) und Methyltriflat durchgeführt. Aufgrund der extrem karzinogenen Wirkung von HMPT ist bei der Arbeit mit dieser Substanz besondere Vorsicht geboten. Die Entschützung läuft über zwei Stufen: Zuerst wird das Sulfid mittels MeOTf³⁷⁷⁻³⁷⁹ methyliert und im nächsten Schritt wird der aktivierte Schwefel auf HMPT übertragen. Die entsprechenden Reaktionen sind in Schema 48 gezeigt.

In orange ist das aktivierte Phosphinsulfid des Eduktes zu sehen, während in pink das HMPT-Signal markiert ist. Die bei der Reaktion entstehende methylierte Phosphinsulfid-HMPT-Spezies ist in türkis und das freie Phosphin ist in rot gezeigt. Vor der Zugabe des HMPT muss der Überschuss an MeOTf aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden, da es nach der Entschützung sonst zu einer Methylierung des zuvor geschützten Phosphors kommt. Nach der Aufreinigung des Polymers ist nur noch das freie Phosphin-Signal des Polymers zu sehen. Somit konnte über das Phosphinsulfid erfolgreich ein Polymer hergestellt werden, welches sich quantitativ mit MeOTf und HMPT entschützen lässt.

Da der Polydispersitätsindex (PDI) und die Kettenlänge einen Einfluss auf die Eigenschaften des Katalysators haben könnten, wurden die erhaltenen Polymere zunächst mittels Größenausschluss-Chromatographie (engl. *size exclusion chromatography SEC*) untersucht. Des Weiteren sollte dabei untersucht werden, ob die gewählte Methode zur Entschützung einen Einfluss auf die genannten Parameter hat. Da für das geschützte Homopolymer jedoch kein Signal in der SEC detektiert werden konnte, kann diesbezüglich zunächst keine Aussage getroffen werden. Im Folgenden werden daher nur die beiden enantiomeren Homopolymere DPPS-PB(L/D)G verglichen. Die Messwerte der SEC für die entsprechenden Polymere sind in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1: In Chloroform gemessene SEC Daten der DPPS-Homopolyglutamate.

Polymer	DPPS-PBLG	DPPS-PBDG
\bar{M}_w	$6.1 \cdot 10^5$ g/mol	$9.9 \cdot 10^5$ g/mol
\bar{M}_n	$1.8 \cdot 10^5$	$2.3 \cdot 10^5$
\mathcal{D}	3.4	4.2

Auf Grund der ähnlichen \bar{M}_w s und PDIs kann davon ausgegangen werden, dass die beiden Polymere, welche aus enantiomeren Bausteinen aufgebaut sind, sich ebenfalls enantiomer zueinander verhalten. Darüber hinaus kann davon ausgegangen werden, dass die Polymerisation reproduzierbar ist.

Neben Eigenschaften wie Kettenlänge und PDI spielt auch die Helikalität des Polymers eine besonders wichtige Rolle, da diese einen entscheidenden Aspekt für die Enantioselektivität in der Katalyse darstellt. Zur Untersuchung dieser Eigenschaft

wurde die Polymere mittels Circular dichroismus-Spektroskopie (CD-Spektroskopie) untersucht. Diese ermöglicht die Bestimmung der Händigkeit bzw. den Nachweis für die Ausbildung einer helikalen Struktur des Polymers. Wichtig ist, dass hierzu die Lösungsmittel für die Reaktion und Untersuchung gleich sind, da dieses einen Einfluss auf die Bildung und Stabilität von helikalen Strukturen hat. Dementsprechend wurde als Standardlösungsmittel zunächst Chloroform verwendet. Die Eigenabsorption von Chloroform beginnt bei 245 nm und betrifft somit den Bereich, in dem das Helixsignal einer auf Homopolyglutaminsäure-basierten Struktur zu erwarten ist.^{317,323,380,381} Zusätzlich ist eine Absorption des Triphenylphosphins bzw. Triphenylphosphinsulfides in diesem Bereich zu erwarten.³⁸² Um diesen Einfluss gering zu halten, wird eine möglichst kleine Schichtdicke von 0.01 mm gewählt.³⁸³ Die erhaltenen Spektren für das TPPS-Polymer sind in Abbildung 40 dargestellt.

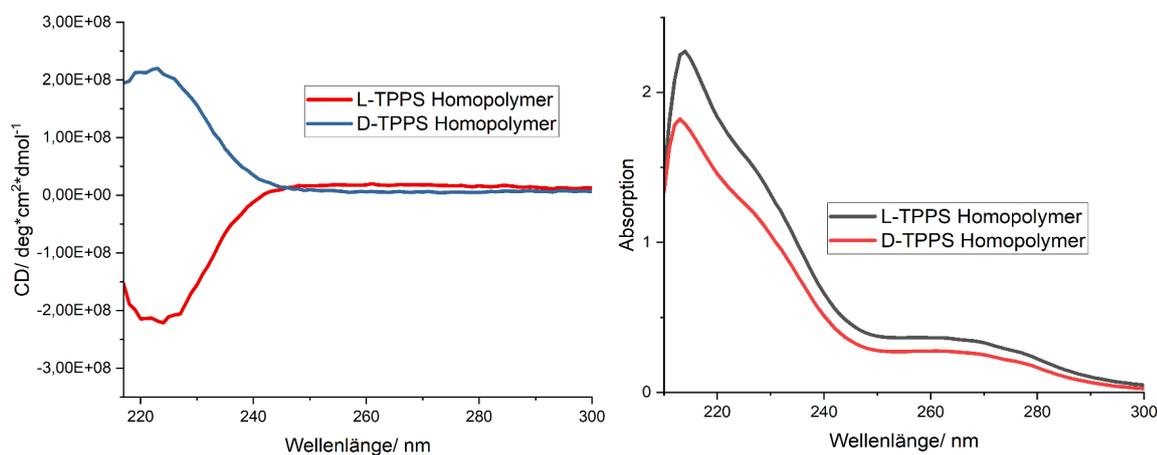


Abbildung 40: CD- und UV-Spektren der TPPS-Polymere, gemessen in 0.25 w% Chloroform.

Für das L-TPPS-Homopolymer konnte wie für L-Homopolyglutamate zu erwarten eindeutig ein negativer Cotton-Effekt gemessen werden, welcher auf eine rechtsgängige Helix schließen lässt.³⁸⁴ Das enantiomere D-Polymer zeigt wie zu erwarten einen positiven Cotton-Effekt. Um die beiden CD-Spektren vergleichen zu können, werden die molaren Eliptizitäten für die Auftragung verwendet. Dabei kann gezeigt werden, dass die beiden Polymere einen ähnlich intensiven Cotton-Effekt aufweisen, sodass davon ausgegangen werden kann, dass sich die Polymere in Bezug auf ihre helikale Struktur enantiomer verhalten. Nach der Entschützung des Polymers konnten für das L-TPP-Polymer keine verwertbaren Spektren erzeugt werden, da ab einer Absorption von $A=2$ die Daten aufgrund des *signal-to-noise-ratio*

unzuverlässig werden. Daher werden die Spektren an diesem Punkt abgeschnitten. Dies wird als *cut-off* bezeichnet und ist hier hauptsächlich auf die Absorption des Lösungsmittels und der Triphenylphosphineinheit zurückzuführen. Da das Hauptproblem die Absorption der TPP-Einheit ist, konnten auch über die Variation der Konzentration keine verwertbaren Spektren erzeugt werden. Obwohl via CD-Spektroskopie keine Informationen bezüglich der Händigkeit für das L-TPP-Polymer erhalten werden konnten, wurde daraufhin dennoch versucht, einen Palladium-Komplex mit diesem zu erzeugen. Bei Zugabe der Pd(0)-Quelle Pd₂(dba)₃ entsteht dabei ein gelartiger unlöslicher Niederschlag. Aufgrund der hohen Dichte der Liganden wird vermutet, dass das Polymer bei einer derart hohen Beladung von Palladium sowohl in Chloroform als auch in THF unlöslich wird. Um die Löslichkeitsprobleme des Homopolymers zu vermeiden, werden Copolymere mit PBLG hergestellt. Im Zuge dessen werden einerseits die Ligandendichte und andererseits die Kettenlänge variiert, um zu prüfen, ob dies einen Einfluss auf die Selektivität hat. Um bezüglich der polymeren Eigenschaften wie Kettenlänge und Phosphingehalt ein Optimum finden zu können, werden die in Tabelle 2 gezeigten Copolymere hergestellt. Die dafür verwendeten NCAs sind in Abbildung 41 zu sehen.

Tabelle 2: Eigenschaften der verschiedenen Copolymere aus DPP-PBLG-NCA und BLG-NCA. Hierzu wurden sowohl das Verhältnis der Monomere im Polymer als auch der Anteil des Phosphins pro Gramm Polymer bestimmt.

Reaktions Nr.	DPPBLG: BLG (th.)	[M]/[I]	DPPBLG: BLG (best.)	Gehalt ³¹ P/ mol/g	Ausbeute/ %
MG04 184	1: 50	1: 50	1: 55	8.00*10 ⁻⁵	70
MG04 185	1: 50	1: 200	1: 59	7.45*10 ⁻⁵	52
MG04 186	1: 10	1: 50	1: 12	3.23*10 ⁻⁴	74
MG04 187	1: 10	1: 200	1: 11	3.45*10 ⁻⁴	78

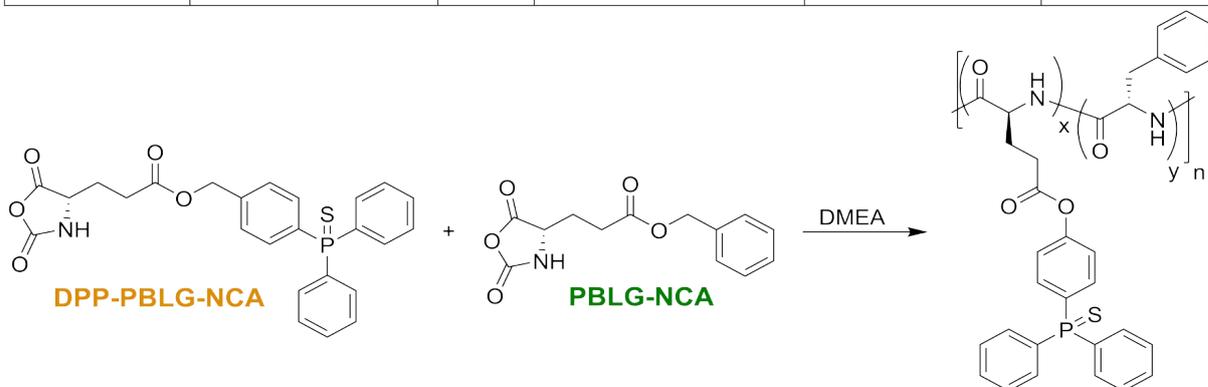


Abbildung 41: Synthese der Copolymere aus dem DPP-PBLG-NCA (l.) und PBLG-NCA (r.).

Damit das Verhältnis von Ligand zu Palladium in den Reaktionen exakt eingestellt werden kann, wird der ^{31}P -Gehalt der verschiedenen Copolymere mittels quantitativer ^{31}P -NMR (qNMR; Details im Experimentalteil) unter Zuhilfenahme eines internen Standards bestimmt. Die Signale des Standards und des Polymers sind basisliniensepariert und können somit entsprechend genau integriert werden. In Abbildung 42 sind stellvertretend das ^{31}P -qNMR für **MG04 186** und der verwendete Standard gezeigt.

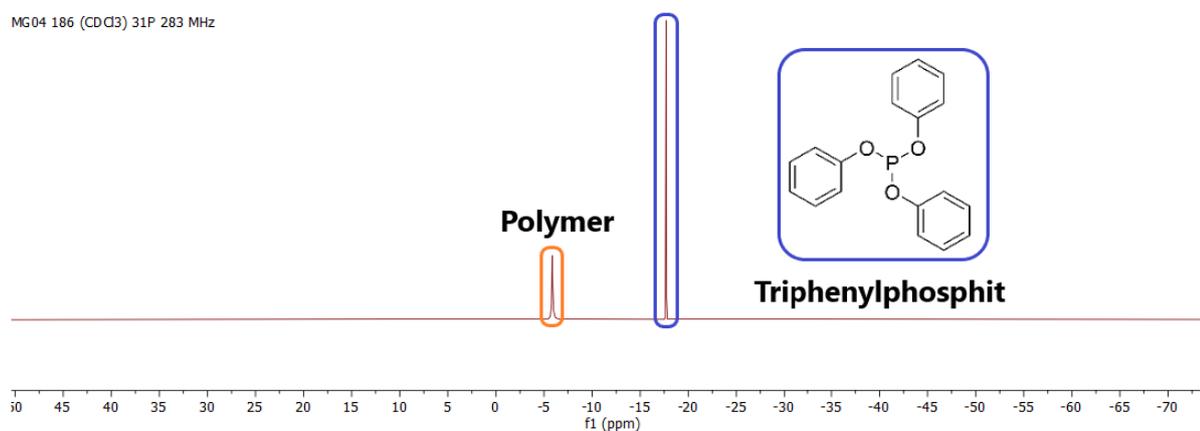
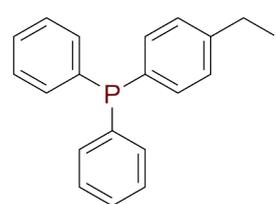
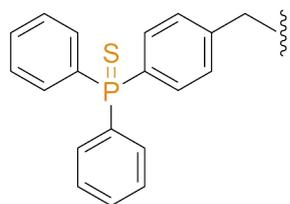


Abbildung 42: ^{31}P -qNMR des Polymers **MG04 186** und des internen Standards.

Wie bei den Homopolymeren werden auch die Copolymere mittels *SEC* untersucht. Da hier sowohl die geschützten als auch entschützten Polymere detektiert werden konnten, ist ein Vergleich der beiden Polymere möglich. Somit kann ein möglicher Einfluss der Enschützung auf die Kettenlänge bzw. den PDIs untersucht werden. Die erhaltenen Daten sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: SEC-Daten der geschützten (l.), sowie entschützten (r.) Copolymere.



Exp.	[M/I]	³¹ P-Gehalt	M _w	PDI	Exp.	[M/I]	³¹ P-Gehalt	M _w	PDI
MG04 177	50	1/50	82.0 K	1.56	MG04 184	50	1/50	85.6 K	1.33
MG04 178	200	1/50	93.4 K	1.25	MG04 185	200	1/50	91.3 K	1.34
MG04 179	50	1/10	87.8 K	1.61	MG04 186	50	1/10	70.0 K	1.29
MG04 180	200	1/10	64.8 K	1.43	MG04 187	200	1/10	57.4 K	1.28

Die Daten wurden mit Polystyrol als Standard gemessen, sodass nur relative Molekulargewichtsverteilungen erhalten werden können. Vor allem die geschützten und entschützten Polymere können daher nur relativ zueinander verglichen werden. Zunächst werden die Polymere mit unterschiedlichen Monomer zu Initiator-Verhältnissen betrachtet. Dabei fällt auf, dass die Polymere **MG04 180** sowie **MG04 187** trotz des höheren [M/I] kürzere Ketten aufweisen. Dies lässt vermuten, dass sich die Kettenlänge nicht ohne weiteres mittels des Monomer zu Initiator-Verhältnisses einstellen lässt. Der ³¹P-Gehalt scheint zunächst keinen eindeutigen Einfluss auf die erhaltenen Eigenschaften der Polymere zu haben. Betrachtet man jedoch das Polymer **MG04 177** und seine entschützte Variante **MG04 184**, so ist dieses Polymer-Paar das einzige, welches nach der Entschützung eine kürzere Molekulargewichtesverteilung zeigt. Es handelt sich dabei um ein Polymer mit einem geringen ³¹P-Gehalt sowie kürzeren Ketten als die [M/I]= 200 Variante. Der geringe ³¹P-Gehalt sowie die kurzen Ketten führen vermutlich zu einem überdurchschnittlich hohen Anteil an Polymeren ohne Phosphinsulfid-Einheit. Dies trifft wahrscheinlich vor allem bei den Ketten unterhalb des \bar{M}_w zu. Bei der Entschützung fällt das Polymer durch die Zugabe des MeOTf aus, da das methylierte Phosphinsulfid die Löslichkeit des Polymers verringert. Daraufhin wird das RGM mit DCM gewaschen und alle Polymerketten, die keine Phosphinsulfid-Einheit besitzen und somit löslich sind, werden entfernt. Darüber hinaus vermute ich, dass die geringeren PDIs der

entschützten Polymere ebenfalls auf diesen Effekt zurückzuführen sind. Die Entschützung scheint durchaus einen Einfluss auf die Molekulargewichtsverteilung sowie den PDI zu haben. Dieser ist jedoch gering, sodass die gewählte Methode zur Entschützung der Polymere als geeignet erachtet wird.

Die Copolymere werden daraufhin mittels CD-Spektroskopie untersucht. Da der TPP-Anteil bei den Copolymeren geringer ist, können die dabei erhaltenen Spektren der entschützten Polymere, wegen der schwächeren Eigenabsorption, für eine qualitative Aussage bezüglich der Händigkeit verwendet werden. Die Spektren sind jedoch nicht unmittelbar untereinander vergleichbar. Zum einen wird in der Literatur für die Messzelle, welche verwendet wurde, um in Chloroform bei einer Schichtdicke von 0.01 mm messen zu können, ein Fehler von 30 % in Bezug auf die Schichtdicke angegeben.^{319,385} Darüber hinaus ist die Messzelle für Leichtsieder ungeeignet. Es wird dabei ein Tropfen der gelösten Substanz zwischen zwei Glasscheiben verwendet, wobei ein Ring aus Aluminiumfolie als Abstandhalter genutzt wird. Ist das aufgetropfte Lösungsmittel ein Leichtsieder, so hat die Präparationszeit einen großen Einfluss auf die Konzentration, da das Lösungsmittel entsprechend schnell verdampft. Aufgrund dessen werden die gezeigten CD-Spektren immer nur qualitativ betrachtet. Die gemessenen Spektren sind in Abbildung 43 zu sehen.

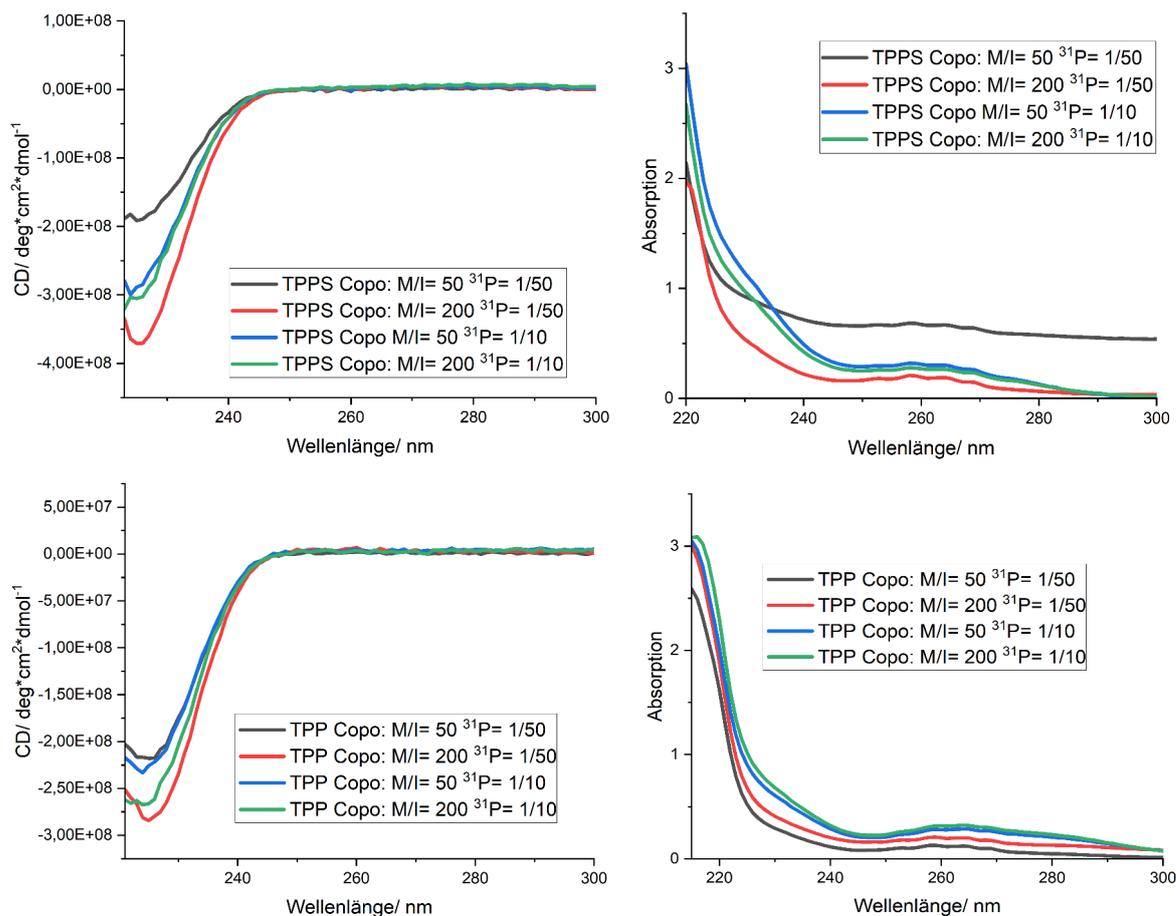
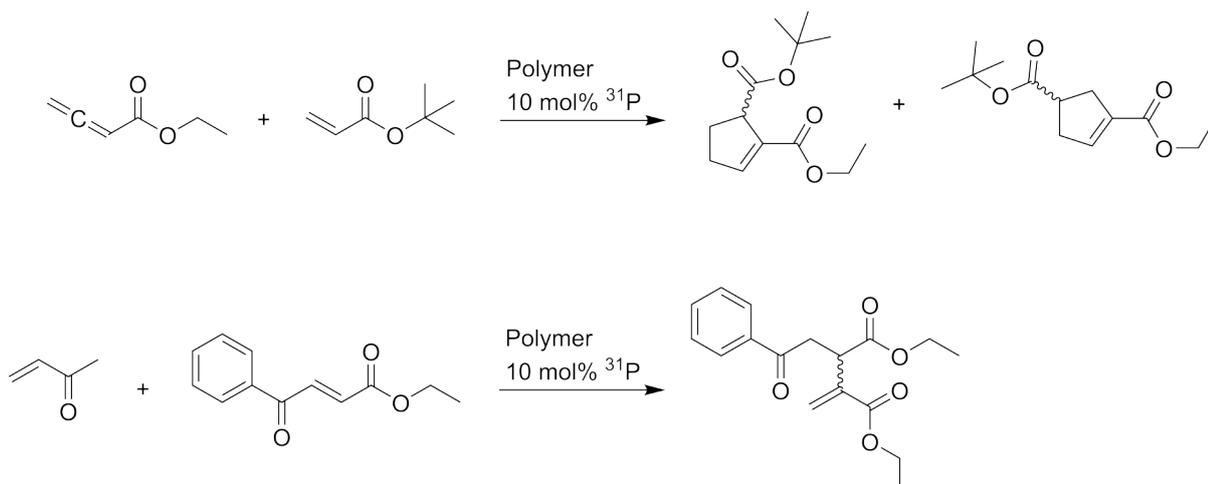


Abbildung 43: CD- (l.) und UV-Spektren (r.) der TPPS (o.) und TPP (u.) modifizierten Copolymere. Die Spektren wurden in 1 w% CHCl_3 gemessen.

Sowohl die geschützten als auch die entschützten Polymere zeigen einen negativen Cotton-Effekt. Dies ist für ein L-Polyglutamat zu erwarten und lässt auf eine rechtsgängige Helix schließen.³⁸⁴ Für die Copolymere konnte eine helikale Struktur nachgewiesen werden, sodass für die katalysierten Reaktionen die Induktion eines Enantiomerenüberschusses möglich sein sollte. Die Fähigkeit zur Ausbildung einer helikalen Struktur bleibt nach der Entschützung somit erhalten.

4.1.4 Anwendung des helikal chiralen Polymers in der Katalyse

Als Modell-Systeme für die Katalyse wurden daraufhin vier verschiedene Reaktionen getestet, darunter zwei organo- und zwei Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen. Die beiden organokatalysierten Reaktionen sind in Schema 49 dargestellt.



Schema 49: Getestete Modellreaktionen im Bereich der Organokatalyse.

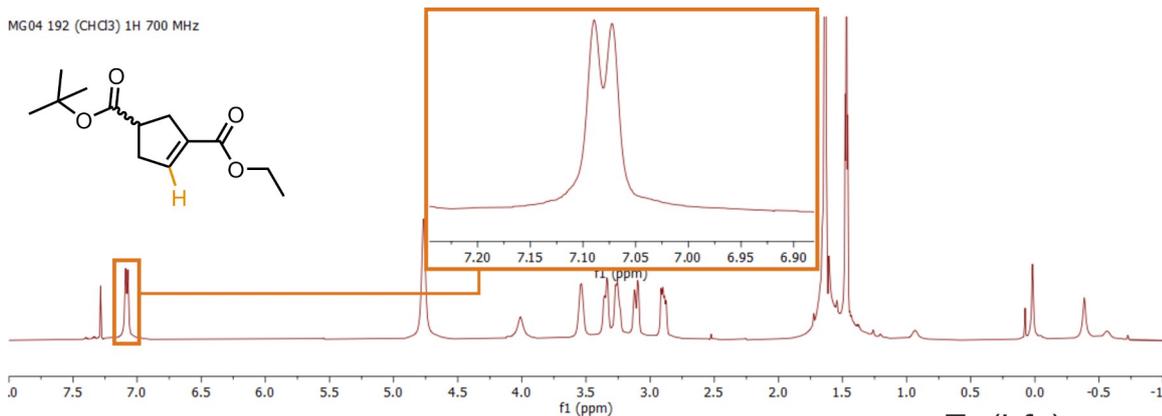
Bei der oberen Reaktion handelt es sich um eine [3+2] Cycloaddition³⁸⁶ und bei der unteren um eine RAUHUT-CURRIER-Reaktion.³⁸⁷ In beiden Fällen konnten die gewünschten Produkte isoliert werden. Bei der Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mit dem *chiral shift reagent* $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ konnten jedoch nur racemische Gemische identifiziert werden. Da die erhaltenen Signale nicht basisliniengetrennt sind, wird für die Bestimmung der Anteile ein *line-fitting* verwendet. Die durchgeführten [3+2] Cycloadditionen sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Tabelle 4: Reaktionen zur Untersuchung der [3+2] Cycloaddition.

Reaktion	Kat.	Kat. Zusammensetzung	Ausbeute
MG04 192	TPP	/	40 %
MG04 193	MG04 187	$[\text{M}/\text{I}] = 200$ $^{31}\text{P} = 1/10$	27 %
MG04 195	MG04 184	$[\text{M}/\text{I}] = 50$ $^{31}\text{P} = 1/50$	49 %
MG04 196	MG04 160	Homopolymer	/
MG04 194	Ohne Kat.	/	/

Um zu überprüfen, ob die TPP-Einheiten in den hergestellten Polymeren eine ausreichende Reaktivität besitzen, wurde zunächst eine Testreaktion mit TPP durchgeführt. Dabei konnten die beiden racemischen Regioisomere nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung mit einer aufsummierten Ausbeute von etwa 40 % erhalten werden. Um auszuschließen, dass verschiedene Chargen der Polymere unterschiedliches Verhalten zeigen, wurden daraufhin zwei verschiedene Copolymere für die entsprechende Reaktion getestet. Mit beiden Polymeren konnten dabei die gewünschten Produkte hergestellt werden. Da jedoch die Reaktion **MG04 193** säulenchromatographisch aufgereinigt wurde, während **MG04 195** in *n*-Hexan gefällt wurde, sind die erhaltenen Ausbeuten nicht vergleichbar. Zuletzt wurde die Reaktion ohne Katalysator durchgeführt, um eine Hintergrundreaktivität auszuschließen zu können. Dabei konnten die gewünschten Produkte nicht identifiziert werden. Eine Hintergrundreaktivität ist somit unwahrscheinlich. In der Literatur kann das Produkt mit niedermolekularen Katalysatoren bei einem ee von 93 % mit einer Ausbeute von bis zu 88 % erhalten werden.³⁸⁶ Um Zeit zu sparen und mit den hergestellten Katalysatoren ressourcenschonend umzugehen, wurden die darauffolgenden Testsysteme weniger ausführlich untersucht, sofern die erhaltenen Produkte nur racemisch isoliert werden konnten. Für die gezeigte RAUHUT-CURRIER-Reaktion wurde daher nur eine Testreaktion mit **MG04 187** (³¹P-Anteil= 1/10; [M/I]= 200) durchgeführt. Dabei konnte das Produkt nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung mit einer Ausbeute von 60 % erhalten werden. Die Spektren zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses sowie das verwendete *chiral shift reagent* sind in Abbildung 44 gezeigt. In der Literatur kann das Produkt mit niedermolekularen Katalysatoren nahezu enantiomerenrein mit einer Ausbeute von bis zu 85 % erhalten werden.³⁸⁷ Eine TPP-Einheit eignet sich nur bedingt für die Organokatalyse, da viele mit Phosphinen durchgeführte organokatalysierte Reaktionen auf reaktivere alkyllische Phosphine angewiesen sind. Der *pool* an Testsystemen ist damit stark begrenzt. Aufgrund dessen wurden keine weiteren Organokatalysen getestet und es wird versucht, das System in der Übergangsmetall-Katalyse einzusetzen.

MG04 192 (CHCl₃) 1H 700 MHz



MG04 197 (CHCl₃) 1H 700 MHz

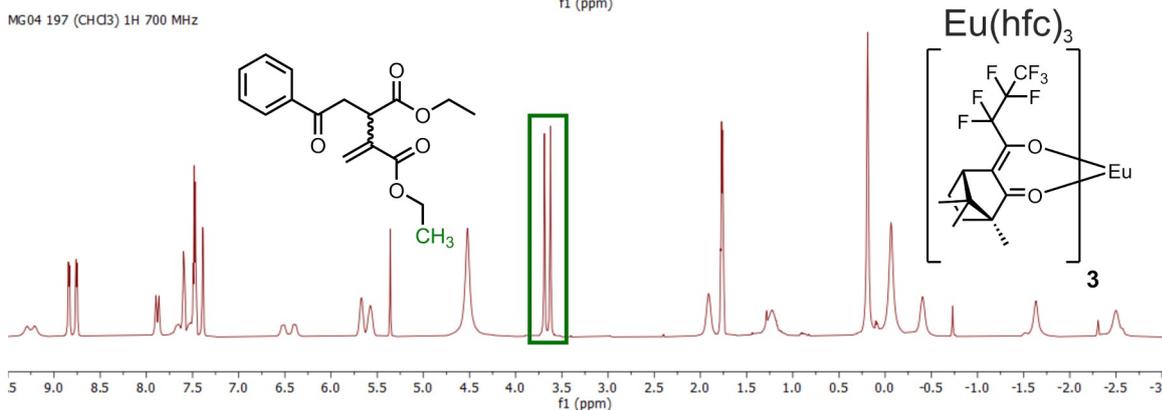
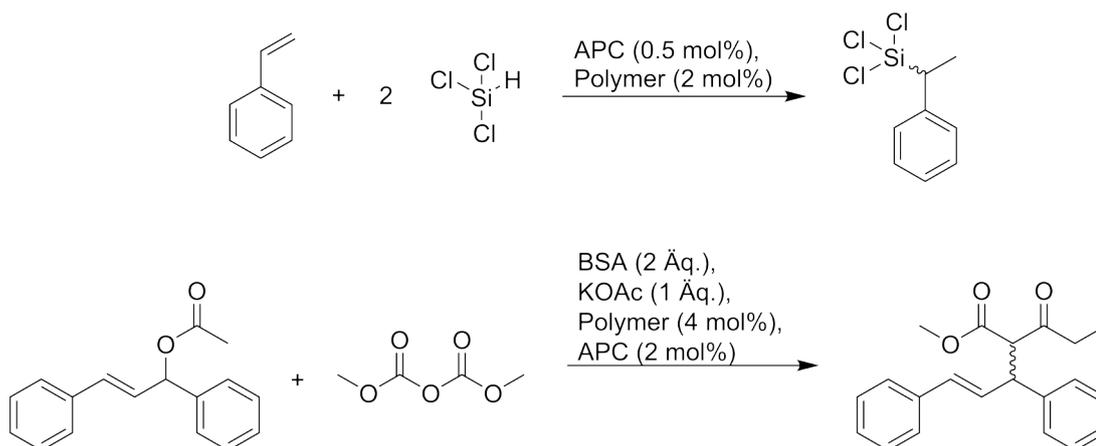


Abbildung 44: Bestimmung der Enantiomenüberschüsse für die [3+2] Cycloaddition, sowie die RAUHUT-CURRIER-Reaktion.

Da die Anwendungsmöglichkeiten in diesem Bereich sehr breit sind, werden nur literaturbekannte Reaktionen getestet. Dazu gehören zum einen die von B. M. TROST eingeführte Test-Reaktion zur Evaluation von neuen asymmetrischen Katalysatoren für die asymmetrische allylische Alkylierung¹⁹¹ und zum anderen die von YAMAMOTO et al durchgeführte Hydrosilylierung von Styrol²⁵⁴. Die beiden Reaktionen sind im Schema 50 zu sehen. Die Palladiumquelle ist Allylpalladium(II)-Chloriddimer (APC).



Schema 50: Die mit den Copolymeren getesteten Übergangsmetall-Katalysen. Oben die Hydrosilylierung und unten die allylische Alkylierung.

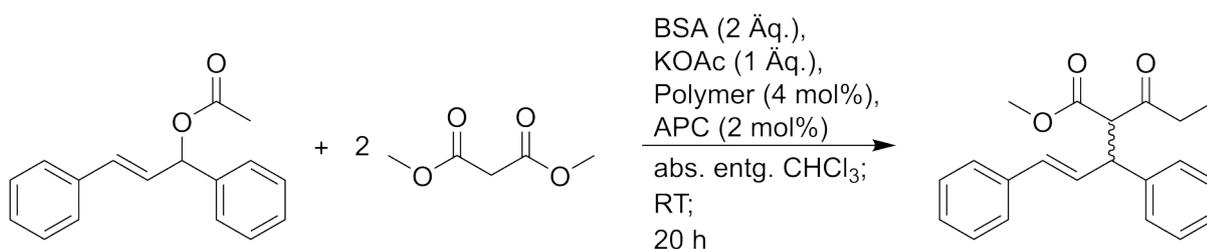
Die Hydrosilylierung wurde mit **MG04 186** (³¹P-Anteil= 1/10; [M/I]= 50) als Ligand durchgeführt. Zur Reaktionskontrolle wurde eine Probe aus dem Reaktionsgemisch entnommen und mittels ¹H-NMR-Spektroskopie untersucht. Dabei konnte anhand eines Vergleiches aus der Literatur kein Produkt identifiziert werden. Es wird vermutet, dass das Polymer nicht mit dem eingesetzten Silan kompatibel ist. Daher wurden keine weiteren Testreaktionen durchgeführt.

Für die asymmetrische allylische Alkylierung wurde die erste Reaktion mit **MG04 184** als Ligand durchgeführt. Dabei konnte das Produkt nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung isoliert werden. Aufgrund nicht identifizierbarer Verunreinigung konnte zwar keine exakte Ausbeute bestimmt werden, es war jedoch möglich, mittels Eu(hfc)₃ einen Enantiomerenüberschuss von 8 % zu bestimmen. Der Enantiomerenüberschuss wurde anhand der Methylgruppen des Malonatesrestes bestimmt. Aufgrund dieses Befundes wurden weitere Experimente zur Erhöhung der Reproduzierbarkeit sowie der Optimierung des Enantiomerenüberschusses durchgeführt. Zunächst wurden jedoch verschiedene Reaktionen durchgeführt, um eine Hintergrundreaktivität ausschließen zu können. Hierzu wurden eine Reaktion ohne Allylpalladium(II)-Chloriddimer (APC) und eine Reaktion ohne den polymeren Liganden durchgeführt. In beiden Fällen konnte kein Umsatz festgestellt werden, sodass sowohl der Enantiomerenüberschuss als auch die Bildung des Produktes auf das hier vorgestellte Katalysator-System zurückzuführen ist. Dementsprechend wurden als

Nächstes die verschiedenen Copolymere für diese Reaktion verwendet, um den Einfluss der Kettenlänge sowie der Liganden-Dichte zu untersuchen. Hierzu wurden alle Reaktionen unter den gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt, welche in Abbildung 45 dargestellt sind. Die dabei erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 5 aufgelistet.

Tabelle 5: Übersicht bezüglich der durchgeführten Reaktionen des Copolymer-Screenings.

Reaktion	Polymer	Ausbeute/ %	ee/ %
Mg04 253	MG04 184 [M/I]= 50 ³¹ P= 1/50	70	9.0
Mg04 248	MG04 185 [M/I]= 200 ³¹ P= 1/50	52	7.1
Mg04 249	MG04 186 [M/I]= 50 ³¹ P= 1/10	75	7.7
Mg04 246	MG04 187 [M/I]= 200 ³¹ P= 1/10	78	7.6
Mg04 275	Kein Polymer	/	/
Mg04 255	Kein APC	/	/



Schema 51: Reaktionsbedingungen für das Screening mit den Copolymeren.

Bei der Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde zu Gunsten der Reproduzierbarkeit in allen Fällen *line-fitting* verwendet. Aufgrund der spektralen Qualität der mit Europium versetzten Proben und Signalüberlagerungen wird ein Fehler von etwa ± 1 % angenommen. Der Fehler wurde anhand gleicher Proben mit einer unterschiedlichen Menge an Europium bestimmt. Dementsprechend konnte kein Trend des Enantiomerenüberschusses in Bezug auf die unterschiedlichen Polymere festgestellt werden. Am Ende der Reaktionszeit konnte in allen Reaktionen ein gelartiger Niederschlag beobachtet werden. Dieser lässt vermuten, dass das Polymer Nebenreaktionen eingeht. Obwohl in den Spektren der Rohprodukte keine signifikanten Nebenprodukte oder restliches Edukt zu erkennen sind, beträgt die Ausbeute nur 70-80 %. Dies ist eventuell auf Einschlüsse des Produktes innerhalb

des Niederschlages zurückzuführen. Um die Reaktion weiter optimieren zu können, wurden als Nächstes unterschiedliche Lösungsmittel getestet, da diese sowohl auf die Reaktion an sich als auch auf die helikalen Eigenschaften des Polymers einen großen Einfluss haben können.²⁵⁴ Die durchgeführten Reaktionen sind in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6: Lösungsmittel-Screening für die allylische Alkylierung. Als Katalysator wurde das Copolymer mit kurzen Ketten und 10 % Phosphoranteil verwendet.

Reaktion	Polymer	Lösungsmittel	Ausbeute/ %	ee/ %
MG04 249	MG04 186 [M/I]= 50 ³¹ P= 1/10	CHCl ₃	74	7.7
MG04 251	MG04 186 [M/I]= 50 ³¹ P= 1/10	DCM	71	1.9
MG04 250	MG04 186 [M/I]= 50 ³¹ P= 1/10	THF	5	n.d.
MG04 252	MG04 186 [M/I]= 50 ³¹ P= 1/10	Benzol	/	/

Die Reaktionsbedingungen wurden analog zu dem vorherigen *Screening* gewählt. Für DCM wurde eine ähnliche Ausbeute, jedoch ein verringerter Enantiomerenüberschuss erhalten. In Benzol und THF findet nahezu keine Reaktion statt. Der Enantiomerenüberschuss in THF konnte aufgrund der geringen Ausbeute und einer Überlagerung der Signale in der mit Eu(hfc)₃ versetzten Probe nicht bestimmt werden. Zuletzt wird die Reaktionstemperatur verändert, da auch diese einen großen Einfluss auf die Selektivität haben kann. Die dabei erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 7 zu finden.

Tabelle 7: Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse zu den verschiedenen Reaktionstemperaturen.

Reaktion	Polymer	Temperatur	Ausbeute/ %	ee/ %
MG04 285	MG04 186 [M/I]= 50 ³¹ P= 1/10	35 °C	44	4.6
MG04 249	MG04 186 [M/I]= 50 ³¹ P= 1/10	22 °C	74	7.7
MG04 286	MG04 186 [M/I]= 50 ³¹ P= 1/10	0 °C	43	14.7
MG04 290	MG04 186 [M/I]= 50 ³¹ P= 1/10	-10 °C	23	17.3
MG04 292	MG04 186 [M/I]= 50 ³¹ P= 1/10	-10 °C*	34	17.7

*längere Reaktionszeit: 3 Tage statt 20 h

Ausgehend von den Reaktionen bei Raumtemperatur führt ein Erhöhen der Temperatur sowohl zu einer geringeren Ausbeute als auch zu einem verringerten Enantiomerenüberschuss. Wird die Reaktionstemperatur verringert, kommt es zu einer graduellen Erhöhung des Enantiomerenüberschusses. Bei den Temperaturen unterhalb der Raumtemperatur ist jedoch ein Einbruch der Ausbeute zu verzeichnen. Da mit einer niedrigeren Reaktionstemperatur auch eine geringere Reaktivität einhergeht und die Reaktionen zunächst alle mit der gleichen Reaktionszeit durchgeführt wurden, war eine verringerte Ausbeute zu erwarten. Daher wurde die Reaktion bei -10 °C zusätzlich für 3 Tage statt 20 h gerührt. Dabei konnte jedoch nur eine minimale Steigerung der Ausbeute von 23 % auf 34 % erreicht werden. Da auch bei den Reaktionen unter 0 °C ein gelartiger Niederschlag zu erkennen ist, findet vermutlich auch hier eine langsame Zersetzung des Polymers statt. Am Ende des *Screenings* wurden noch eine Reaktion mit einem deutlichen Überschuss des Liganden und eine mit NaBARF als Additiv unter den Reaktionsbedingungen aus Abbildung 45 durchgeführt. Bei NaBARF handelt es sich um ein Salz, welches als Gegenionen agiert und aufgrund seines sterischen Anspruches in der Lage ist, die Enantioselektivität von einigen Reaktion zu erhöhen.³⁸⁸ Mit NaBARF findet keine Reaktion statt, während die Erhöhung des Ligandenanteils keinen signifikanten Einfluss hat.

Abschließend wurde versucht, den katalytisch aktiven Polymer-Pd-Komplex mittels ^{31}P -NMR-Spektroskopie nachzuweisen. Aufgrund der Komplexierung mit dem Palladium ist dabei eine Änderung des chemischen *shifts* des Phosphors zu erwarten. Sofern das Palladium mit mehreren Liganden komplexiert, ist auch eine ^{31}P - ^{31}P Kopplung zu erwarten. Hierzu wurden zunächst Proben aus Reaktionsgemischen entnommen und mittels ^{31}P -NMR-Spektroskopie untersucht. Dabei konnte aufgrund der geringen Konzentration des Liganden in den Reaktionen jedoch keines der zu erwartenden Signale identifiziert werden. Um ein Detektionsproblem aufgrund der niedrigen Konzentration zu vermeiden, wurden mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ als Pd(0)-Quelle höher konzentrierte Lösungen in einem NMR-Röhrchen angesetzt. Dabei kommt es jedoch sehr schnell zur Bildung eines Gels. Dies lässt auf eine Reaktion oder Aggregation schließen. Um eine bessere Löslichkeit zu gewährleisten, wurde neben CDCl_3 auch CD_2Cl_2 als Lösungsmittel getestet. In den

Spektren, welche vor der Bildung des Gels erhalten wurden, konnte die gesuchte Spezies nicht eindeutig identifiziert werden. Es sind ausschließlich die Signale des freien Liganden zu sehen. Die ^{31}P -NMR-Spektren sind in Abbildung 45 gezeigt.

MG04 162 31P 243 MHz in CDCl_3 (o.) und in CD_2Cl_2 (u.)

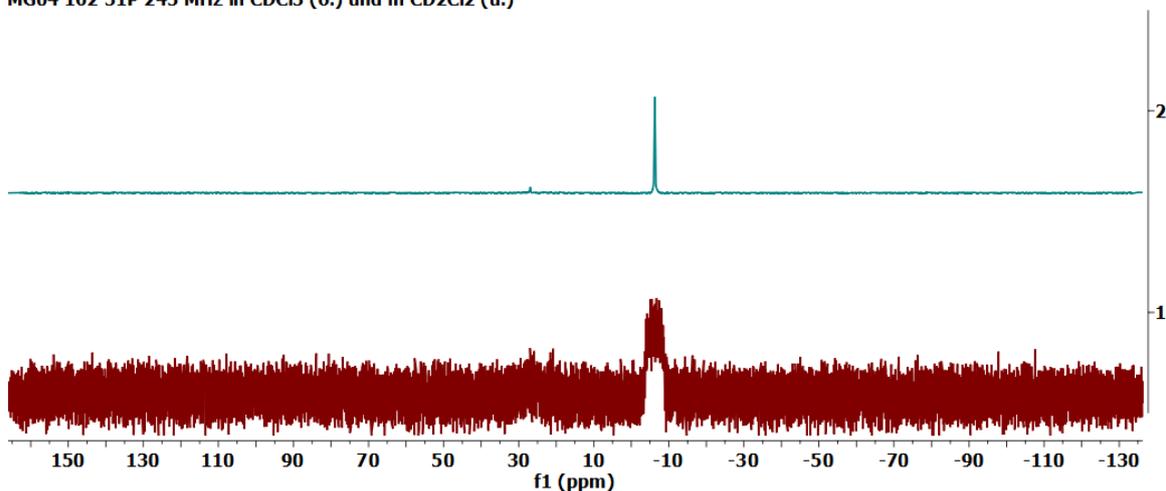


Abbildung 45: ^{31}P -NMR-Spektren, welche bei dem Versuch einen Polymer-Pd-Komplex nachzuweisen erhalten wurden.

Es konnte erfolgreich ein helikal-chiraler Ligand implementiert und getestet werden. Mit diesem konnten sowohl in Organo-, als auch $\ddot{\text{U}}\text{M}$ -Katalysen die gewünschten Produkte isoliert werden. Des Weiteren konnte das Polymer bei der Aufreinigung problemlos ausgefällt werden, sodass keine aufwendigen Methoden zur Aufreinigung notwendig waren. Bei der $\ddot{\text{U}}\text{M}$ -katalysierten Reaktion nach B. M. TROST konnte darüber hinaus eine Enantioselektivität über das helikale Rückgrat des Polymers induziert werden. Nach einigen Optimierungen der Reaktionsbedingungen konnte dieser unter Verwendung von 2 mol% Pd von $\sim 8\%$ bis auf $\sim 17\%$ erhöht werden. Im Vergleich zu anderen phosphinhaltigen, polymeren Katalysatoren^{237,389} konnte für den hier vorgestellten Katalysator keine außergewöhnliche Reaktivität oder Selektivität festgestellt werden. Dies ist eventuell auf den stattfindenden Zersetzungsprozess zurückzuführen. In der Literatur wurde bereits gezeigt, dass katalytisch aktive Zentren, die endständig sind, eine geringere Selektivität aufweisen können. Durch den Zersetzungsprozess entstehen vermutlich Defektstellen im Polymer, welche einen ähnlichen Effekt hervorrufen. Darüber hinaus sorgt das dabei entstehende Gel wahrscheinlich für Einschlüsse, sodass das Produkt nicht vollständig isoliert werden

kann. Für eine weitere Optimierung dieses Systems ist die Unterdrückung der Zersetzung des Polymers daher unabdingbar.

4.1.5 Versuche zur Optimierung der *Performance* des polymeren Katalysators

Um weitere Optimierungen für die Selektivität des Katalysators vornehmen zu können, wurde versucht, das Motiv des Liganden selbst zu verändern. Dabei sollte das katalytisch aktive Zentrum näher an die Helix rücken, um den Einfluss dieser auf die Reaktion zu vergrößern. Hierzu sollten zwei Regioisomere synthetisiert werden, welche in Abbildung 46 zu sehen sind.

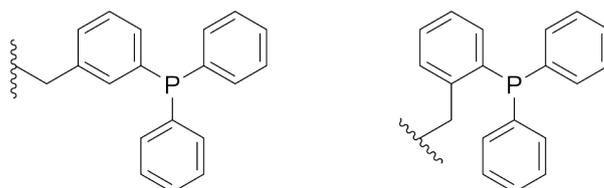
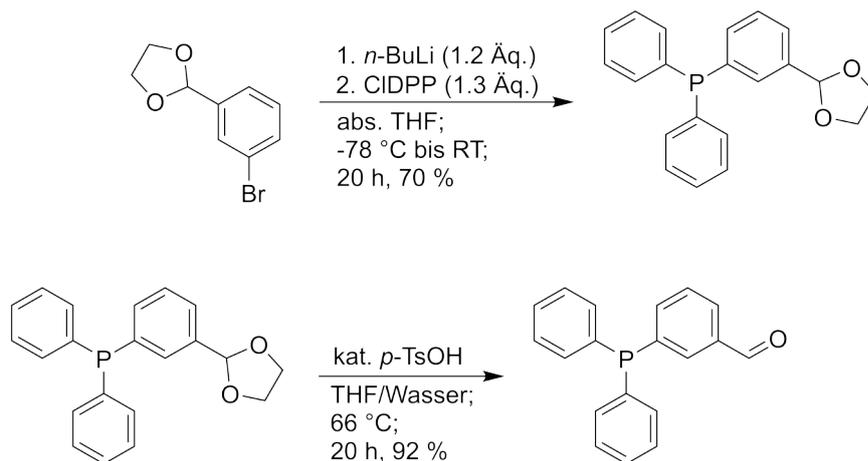


Abbildung 46: *Ortho*- und *meta*-Isomere des ursprünglichen Polymers.

Synthese von 3-(Diphenylphosphinyl)benzaldehyd

Da die für die Synthese der beiden Isomeren nötigen Reaktionen analog zu denen des *para*-Isomers sind, wird im Folgenden nur auf die Unterschiede bei den Reaktionen eingegangen. Aufgrund der besseren Verfügbarkeit wird bei der *meta*-Variante das Vollacetal gekauft. Die ersten beiden Reaktionen sind in Schema 52 dargestellt.³⁴⁴⁻³⁴⁶

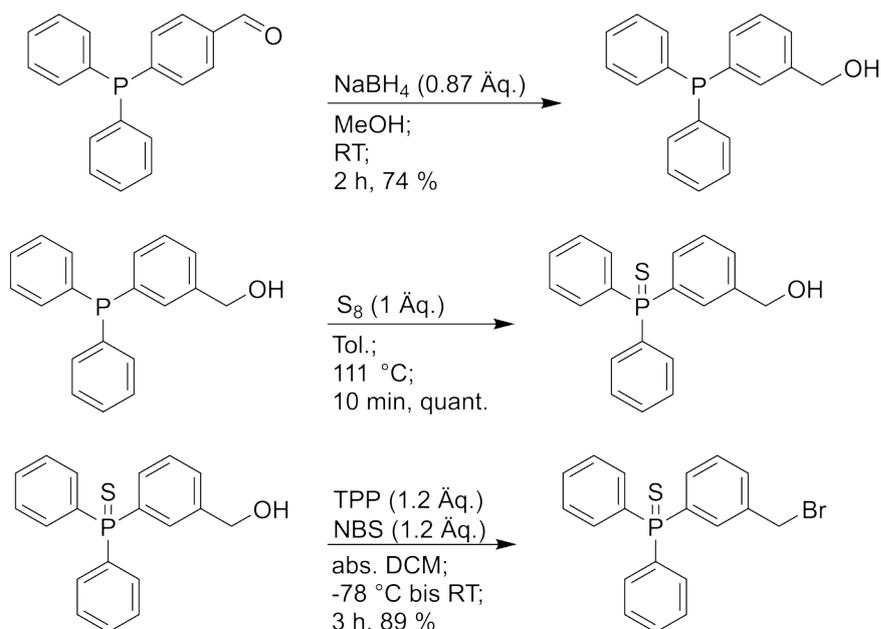


Schema 52: Kupplung des Chlorodiphenylphosphins mit dem entsprechenden Arylhalogenid und die darauffolgende Entschützung des Aldehyds.

Die Produkte dieser beiden Stufen können im Gegensatz zur *para*-Variante nicht mit MeOH kristallisiert werden, sondern müssen säulenchromatographisch aufgereinigt werden.

Synthese von (3-(Bromomethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid

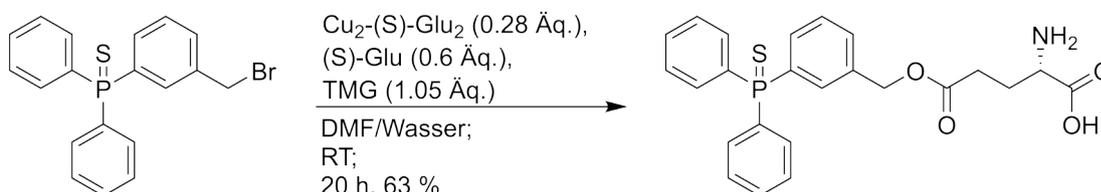
Die darauffolgende Reduktion, Schützung mit elementarem Schwefel sowie die Halogenierung verlaufen sowohl in Bezug auf Ausbeute als auch Ausführung analog zu dem *p*-Isomer und werden daher in Schema 53 zusammengefasst.^{345–347,363,364}



Schema 53: Reduktion des Aldehydes mit NaBH₄ (o.) und die Oxidation des Phosphors mit elementarem Schwefel (m.). Zuletzt ist die Halogenierung mit NBS und TPP dargestellt (u.).

Synthese von (S)-2-Amino-5-((3-(Diphenylphosphorothioyl)benzyl)oxy)-5-oxopentansäure

In der nächsten Reaktion wird das Halogenid mit dem Kupferglutaminsäure-Komplex umgesetzt. Dies ist in Schema 54 zu sehen.^{332,369}

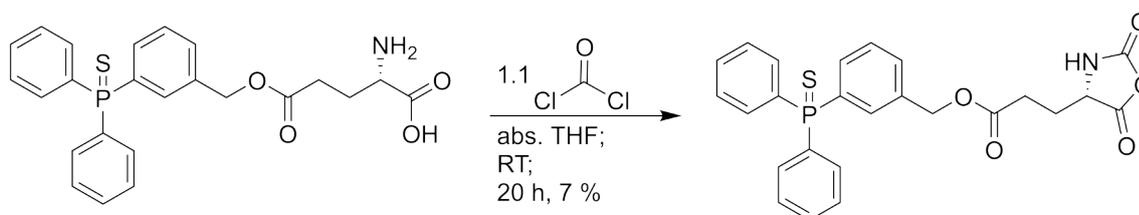


Schema 54: Selektive Veresterung der γ -Position der Glutaminsäure über einen Kupferglutaminsäure-Komplex.

Die Entfernung des Kupfers erfolgt über die Verwendung einer frisch angesetzten Na_2EDTA Lösung.³³² Dabei kann normalerweise ein großer Anteil des Kupfers entfernt werden. Bei der hier gezeigten Reaktion ist jedoch eine deutliche blaue Farbe im Produkt zurückgeblieben und dementsprechend vermutlich eine große Menge Kupfer. Dies führt in der folgenden Reaktion üblicherweise zu vermehrten Nebenreaktionen und somit zu einer verminderten Ausbeute. Da auch mit zusätzlichen Waschschrinen keine Entfärbung mehr erzielt werden konnte, wurde ein eventueller Ausbeuteverlust in der Folgestufe in Kauf genommen.

Synthese von (S)-2-Amino-5-((3-(Diphenylphosphorothioyl)benzyl)oxy)-5-oxopentansäure

Die Synthese des NCAs erfolgt über die Reaktion mit Phosgen. Die Reaktion ist in Schema 55 dargestellt.³⁵³

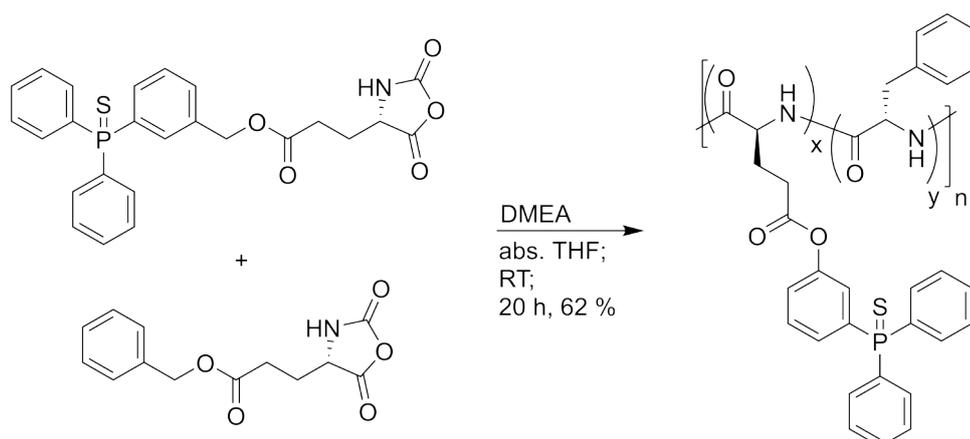


Schema 55: Bildung des NCAs mittels Phosgen. Es wird hierfür eine Lösung in Tol. verwendet.

Wie bereits zu erwarten konnte nur eine geringe Ausbeute erzielt werden. Dies hängt vermutlich mit den Resten an Kupfer zusammen, welche noch im Edukt verblieben sind. Um in Zukunft eine bessere Ausbeute erzielen zu können, sollte eine zusätzliche Aufreinigung des Edukts getestet werden. Hierzu könnte das Rohprodukt vor der Behandlung mit Na₂EDTA gelöst werden, sodass die Übertragung der Ionen zweiphasig stattfindet und nicht heterogen abläuft.

Synthese des *meta*-DPPS-PBLGs

Da die Synthese dieses Polymers nach den Untersuchungen des *para*-Polymers durchgeführt wird, wird hier direkt ein Copolymer des NCAs mit einem γ -Benzyl-L-Glutaminsäure (BLG) NCA hergestellt. Die Synthese des BLG-NCAs ist in der Literatur bekannt und wird daher nicht näher betrachtet. Die Reaktion ist in Schema 56 gezeigt.³⁷⁰



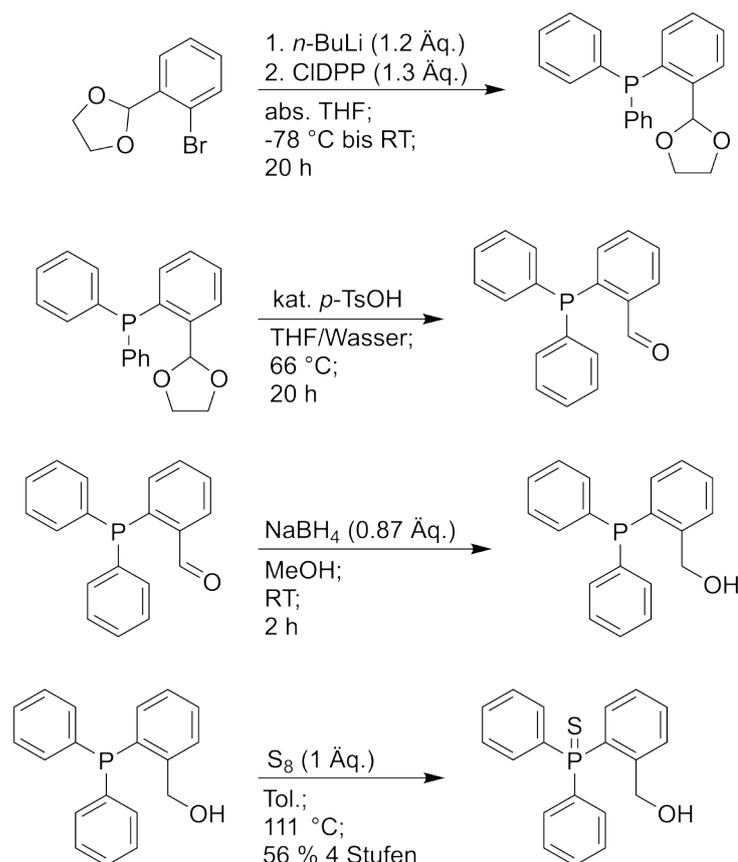
Schema 56: Copolymerisation des *meta*-NCAs mit dem BLG NCA. Als Initiator wird DMEA verwendet.

Als Monomer Initiator Verhältnis wurde 200:1 gewählt. Die NCAs liegen im Verhältnis von 10 BLG-NCA zu 1 *meta*-TPPS-NCA vor. Die Ausbeute ist im Vergleich zur Polymerisation des *para*-NCAs um etwa 10-20 % geringer. Da bei der Synthese des NCAs nur eine sehr geringe Ausbeute erzielt werden konnte, wurde die Polymerisation mit nur 26 mg durchgeführt. Diese geringen Mengen führten bei der Aufarbeitung vermutlich zu verhältnismäßig hohen Verlusten und der damit einhergehenden verringerten Ausbeute. Bei der darauffolgenden Entschüttung konnte kein Produkt mehr isoliert werden.

Die Ausbeuten der ersten Stufen Reaktionen sind vergleichbar mit den Ausbeuten des *para*-Isomers. So werden bei dem *para*-Isomer bis zu dem TPPS-Alkohol 61 % erhalten, während das *meta*-Isomer über diese vier Stufen mit 60 % Ausbeute erhalten werden kann. Für die Synthese des Glutaminsäureesters sowie die Polymerisation sind weitere Optimierungen nötig, um Ausbeuten zu erzielen, welche mit der *para*-Variante vergleichbar sind. Im Folgenden wird auf die Synthese des *ortho*-Isomeres eingegangen.

Synthese von (2-(Hydroxymethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid

Da sich die Reaktionen bis zu dem *ortho*-TPPS-OH-Derivat nahezu identisch mit dem *meta*-Isomer verhalten, werden diese Reaktionen in Schema 57 zusammengefasst.^{344–347,363,364} Die Produkte des *ortho*-Isomers werden keine Feststoffe, sondern bleiben farblose Öle. Die Ausbeute über 4 Stufen bis hin zu dem *o*-TPPS-OH beträgt 56 % und ist somit leicht geringer, aber dennoch vergleichbar mit den Ausbeuten der *meta*- (60 %) und *para*-Varianten (61 %). Besonders auffällig sind die NMR-Spektren der *ortho*-Spezies, da deren chemische Verschiebungen teils stark von denen der beiden anderen Isomeren abweichen.



Schema 57: Synthese des *o*-TPPS-OH über vier Stufen. Zuerst wird das entsprechende Vollacetal mit CIDPP gekoppelt. Danach wird die Schutzgruppe mit *p*-Ts-OH als Katalysator entfernt. In den letzten beiden Schritten wird das Keton mit NaBH₄ reduziert und der Phosphor mit Schwefel oxidiert.

Insbesondere die ³¹P-NMR-Spektren der Vollacetale zeigen einen großen Unterschied zwischen den verschiedenen Isomeren. Die *ortho*-Variante ist um etwa 10 ppm weiter abgeschirmt, als es bei dem *para*-Isomer der Fall ist. Dies hat eventuell mit einer Wechselwirkung zwischen dem Sauerstoff des Vollacetals und dem Phosphin zu tun. Darüber hinaus kann in den ¹H-NMR-Spektren der TPPS-OH Spezies nur für das *ortho*-Isomer ein Signal für das Proton des Alkohols identifiziert werden. Eine intramolekulare Wasserstoffbrücken-Wechselwirkung ist hier zwischen dem Alkohol und dem entsprechenden Sulfid denkbar. Die verschiedenen Spektren sind in Abbildung 47 zu sehen.

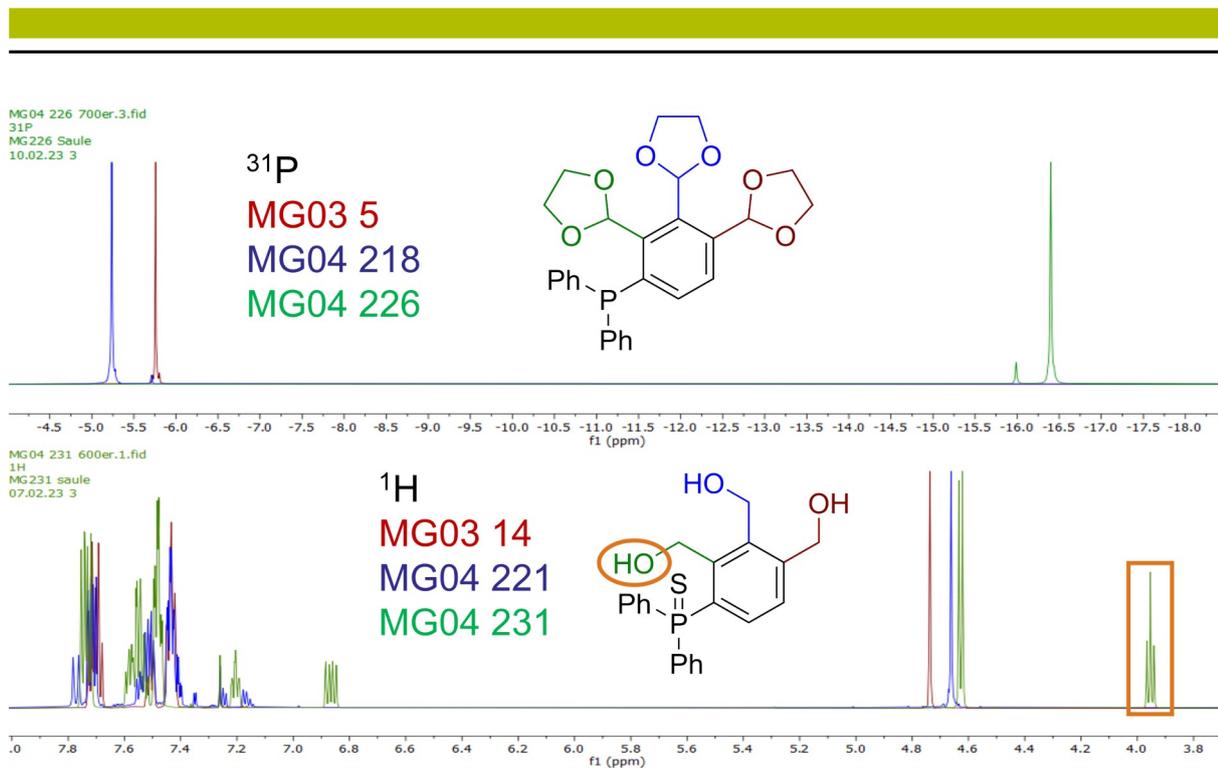
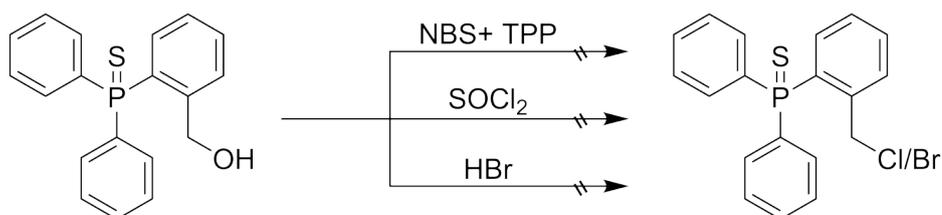


Abbildung 47: ^1H -NMR-Spektren der verschiedenen Vollacetale (o.) und die ^{31}P -NMR-Spektren der TPPS-OH Spezies (u.).

Versuchte Halogenierung von (2-(Hydroxymethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid

Für die Halogenierung des *ortho*-Isomers wurden verschiedene Reaktionen getestet. Diese sind im Schema 58 dargestellt.^{365,368,390}



Schema 58: Testreaktionen für die Halogenierung des *ortho*-TPPS-OH.

Zunächst wurden die gleichen Reaktionsbedingungen wie für die beiden anderen Isomere getestet. Dabei konnte über eine säulenchromatographische Aufreinigung jedoch nur Triphenylphosphinoxid isoliert werden. Bei der Reaktion über ein TPP-NBS-System greift das Triphenylphosphin den Alkohol an. Da dieser jedoch sterisch anspruchsvoll ist, werden vermutlich Nebenreaktionen bevorzugt und es entsteht nicht das gewünschte Produkt. Um den sterischen Anspruch des Reagenzes zu

verringern, wurde als Nächstes Thionylchlorid verwendet. Dabei konnte die eingesetzte Verbindung wieder isoliert werden, jedoch nicht unter Erhalt der Schutzgruppe. Das Sulfid hat sich dabei im Laufe der Reaktion in das entsprechende Oxid umgewandelt. Da die zuvor angesprochenen Wasserstoffbrücken-Wechselwirkungen des Alkohols mit dem Phosphorsulfid hierbei eventuell eine Rolle spielen können, wurde als nächstes HBr eingesetzt. Dieses soll sowohl die Interaktionen des Alkohols mit dem Phosphorsulfid unterdrücken, als auch einen möglichst geringen sterischen Anspruch haben. Leider konnten auch hier ausschließlich oxidierte Phosphorspezies isoliert werden. Es konnten somit keine Reaktionsbedingungen gefunden werden, um den Alkohol selektiv zu halogenieren, ohne die Schutzgruppe dabei zu beschädigen.

Die Synthese der Regioisomere war nicht erfolgreich und konnte aus Zeitgründen nicht weiter verfolgt werden. Mittels alternativer Ansätze wie Kreuzkupplungen zur Herstellung des TPP-Gerüsts oder der weiteren Optimierung von Reaktionsbedingungen könnte die Synthese der Zielverbindung eventuell möglich sein. Im folgenden Kapitel wechselt die Thematik zu den Homopolymeren, welche neben ihrer Funktion als Katalysator auch im Bereich der Alignment-Medien eingesetzt werden sollen.

4.2 Untersuchung der Homopolymere für die Anwendung im Bereich der *Alignment*-Medien

Um das hergestellte Homopolymer auf seine Eignung als Alignment-Medium zu testen, wurde zunächst versucht, eine LLC-Phase in CDCl_3 und eine in THF-d_8 anzusetzen. Bei dem Kontakt mit THF-d_8 kam es dabei zu einer irreversiblen Veränderung des Polymers, was anhand eines sehr feinen, weißen Niederschlages beobachtet werden konnte. In CDCl_3 wurde eine 15 w% Lösung angesetzt. Diese wies bereits außerhalb des Magnetfeldes eine Doppelbrechung auf, welche zwischen zwei gekreuzten Polfiltern beobachtet werden konnte. Um die LLC-Phase in Chloroform-d zu untersuchen, wird zunächst ein $^2\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen. Dabei konnte eine Quadrupolaufspaltung des Deuteriums des Lösungsmittels

beobachtet werden. Da mittels des Polymers erfolgreich eine anisotrope Probe präpariert werden konnte, wurde diese daraufhin auf ihre Temperaturabhängigkeit geprüft. Hierzu wurde zunächst eine ^2H -NMR-Reihe gemessen. Anhand der nahezu linear abfallenden quadrupolaren Kopplung beim Erhöhen der Temperatur ist eine Temperaturresponsivität unwahrscheinlich. Um dies zu verifizieren, wurden zusätzlich ^{13}C - und ^{31}P -NMR-Spektren bei den entsprechenden Temperaturen gemessen. Auch hier konnten keine außergewöhnlich temperaturabhängigen Effekte beobachtet werden, weshalb davon ausgegangen wird, dass das Polymer in CDCl_3 innerhalb des betrachteten Temperaturfensters keine Responsivität bezüglich der Temperatur aufweist. Die dabei erhaltenen Spektren sind in Abbildung 48 dargestellt.

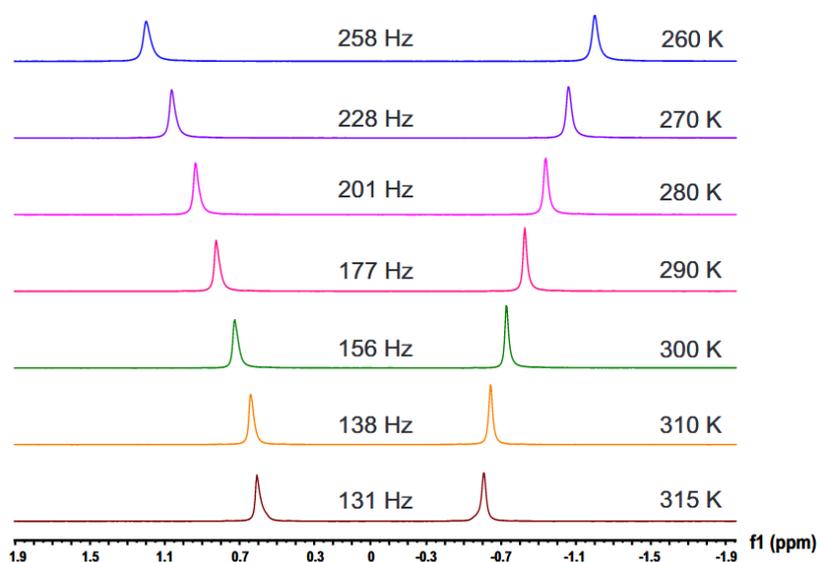


Abbildung 48: ^2H -NMR-Spektren von 15 w% L-TPPS Homopolymer in Chloroform bei Temperaturen von 260 K bis 315 K. Die Probe enthält zusätzlich etwa 12 mg (+)-IPC und wurde an einem 700 MHz Spektrometer gemessen.

Daraufhin wurden CLIP-HSQC-Spektren von (+)-IPC als Modell-Analyten in der LLC-Phase aufgenommen, um totale Kopplungen zu bestimmen. Mittels dieser wurden experimentelle RDCs berechnet (im Anhang zu finden) und mit theoretischen RDCs eines Strukturmodells verglichen. Der dabei erhaltene Vergleich ist in Abbildung 49 gezeigt.

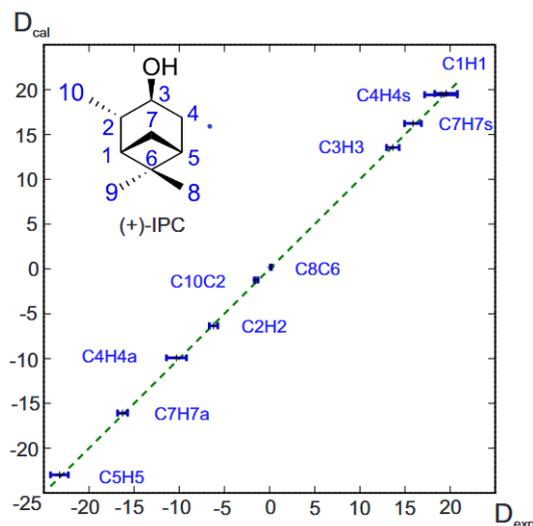


Abbildung 49: Vergleich der experimentellen und theoretischen RDCs von (+)-IPC bei 300 K und etwa 17 w% von TPPS-PBLG in CDCl₃.

Zur Beurteilung der enantiodifferenzierenden Eigenschaften der LLC-Phasen wird ein RDC Datensatz von (-)-IPC in einer LLC-Phase ähnlicher Zusammensetzung gemessen, um die dabei erhaltenen Daten mit dem Enantiomer vergleichen zu können. Hierbei konnte ein β -Winkel von 36° zwischen den Enantiomeren von IPC bestimmt werden. Zur Visualisierung sind die Eigenvektoren der Orientierungstensoren der Enantiomere als Sphären-Plot in Abbildung 50 zu sehen.

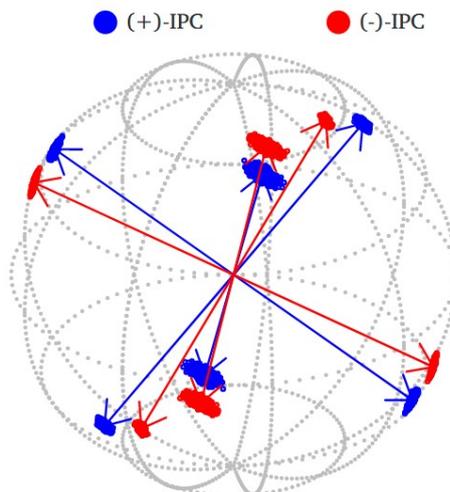
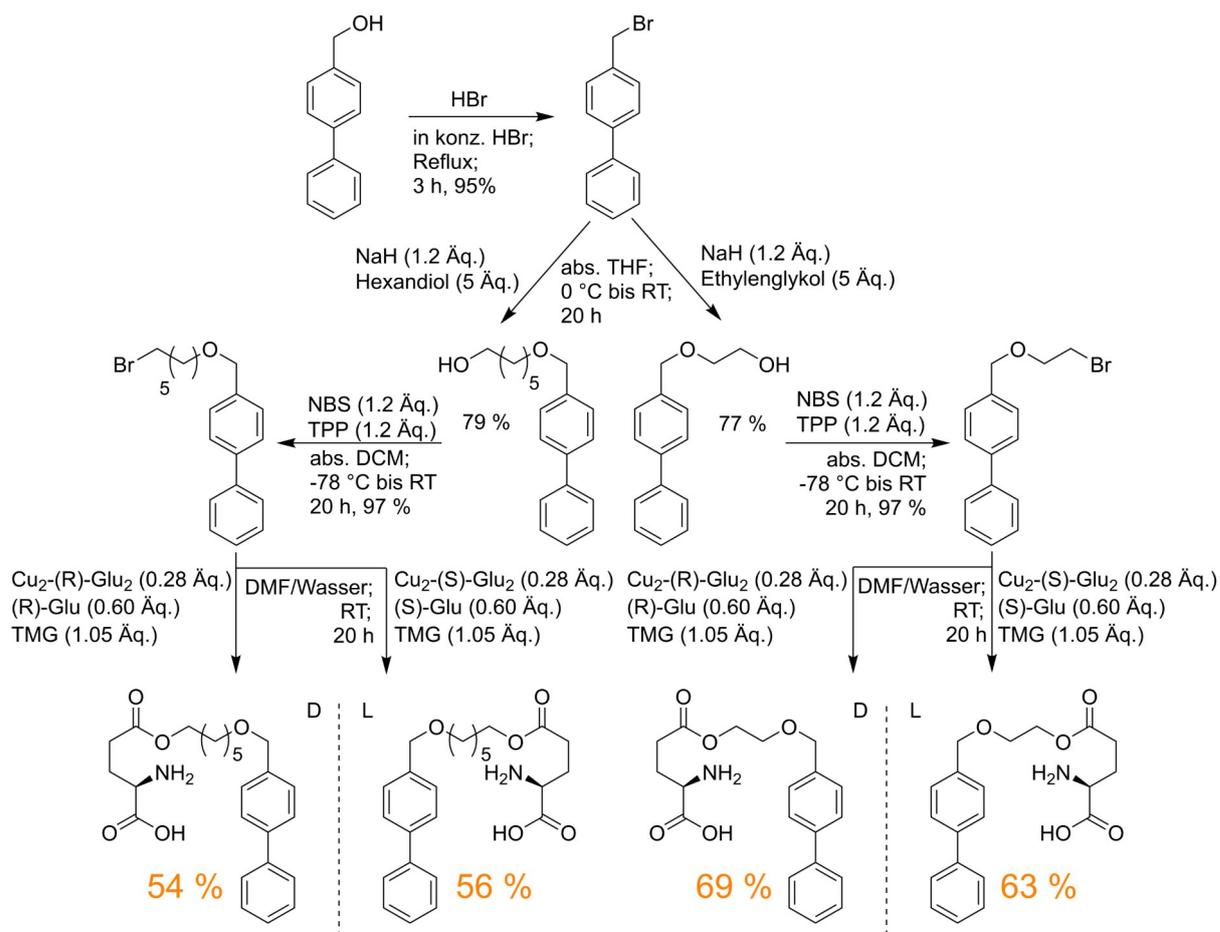


Abbildung 50: Eigenvektoren der beiden Enantiomere von IPC bei 300 K. Die Konzentration von TPPS-PBLG beträgt 17.2 w% in CDCl₃ für (+)-IPC und 18.1 w% für (-)-IPC. Gemessen wurden die Spektren für die RDC-Datensätze bei 700 MHz Protonenfrequenz.

Dieses Beispiel dient als vorläufiger Test, um die Eignung des Polymers als Alignment-Mediums zur Strukturaufklärung zu testen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass experimentelle und zurückgerechnete RDCs eine sehr hohe Übereinstimmung aufweisen und das Polymer somit zur Strukturaufklärung eingesetzt werden kann. Aufgrund von Problemen bei der Probenpräparation und Herstellung des Polymers sind die gezeigten Ergebnisse zu den LLC-Phasen von TPPS-PBLG nur vorläufig und nicht reproduzierbar. Zum einen wurde ein sehr kurzkettiges Polymer verwendet ($[M/I] = 30$) und zum anderen wurde bei der Bestimmung der Massenprozentante des Polymers in $CDCl_3$ der verwendete Naturgummistopfen mit gewogen. Da dieser unterschiedliche Mengen an Lösungsmittel aufnehmen kann, ist die Angabe der Massenprozentante mit einem nicht bekannten Fehler behaftet. Es wurden weitere Untersuchungen an reproduzierbaren Phasen mit Polymeren, welche mit einer Kettenlänge von $[M/I] = 300$ angesetzt wurden, von M.Sc. JAN RETTIG durchgeführt.

4.3 Synthese der Biphenylsubstituierten Polyglutamate

Ziel dieses Nebenprojektes ist die Synthese von Polyglutamaten mit Biphenyleinheiten in der Seitenkette. Zwischen dem Glutamat und dem benzylich verknüpften Biphenyl sollen dabei ein Ethylenglykol und ein *n*-Hexandiol als Abstandhalter eingebaut werden. Es sollen sowohl die L-, als auch die D-konfigurierten Verbindungen hergestellt werden. Aufgrund der Stabilität des Edukts, ausgehend von Biphenyl-4-methanol, bietet sich die Halogenierung in konz. HBr an, da hier keine aufwendige Aufreinigung nötig ist. Daraufhin wird das erhaltene Produkt aufgeteilt und in der Verknüpfung mit der Ethylenglykol- bzw. *n*-Hexandioleinheit eingesetzt. Daraufhin folgt eine weitere Halogenierung. Wegen des vorhandenen Ethers wird bei dieser auf harsche Reaktionsbedingungen verzichtet und mittels NBS und TPP halogeniert. Im letzten Schritt werden die erhaltenen Produkte wiederum aufgeteilt und mit den jeweiligen Enantiomeren umgesetzt. Die Ausbeuten entsprechen der Literatur und sind sowohl für die Ethylenglykol, als auch für die Hexandiolderivate sehr ähnlich. Da die Synthese dieser Polymere weitestgehend gemäß der Literatur verläuft, werden die ersten Stufen nicht im Detail betrachtet. Ein Überblick bezüglich der durchgeführten Reaktionen ist in Schema 59 gezeigt.^{332,365,369,390–392}



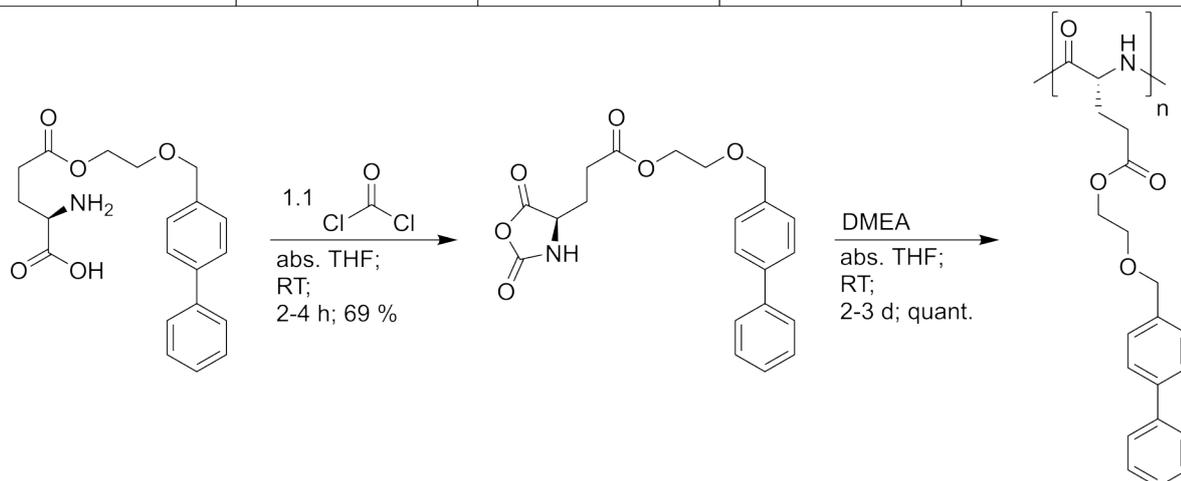
Schema 59: Zusammenfassung der ersten vier Stufen der jeweiligen Derivate.

Die folgenden Synthesen der NCAs sowie die Polymerisation werden für alle Derivate gleich durchgeführt und werden daher nur exemplarisch anhand eines der Derivate gezeigt. Um eine gute Vergleichbarkeit unter den Polymeren zu erhalten, wurde zunächst versucht, die vier NCAs nacheinander herzustellen und Polymerisationen zusammen durchzuführen. Da die Aufreinigung der NCAs analog zu denen der Phosphinsulfid-NCAs über eine inerte Säulenchromatographie stattfindet (Die Details diesbezüglich sind im Experimentaltel zu finden), konnte jedoch pro Woche nur ein NCA hergestellt werden. Da die erhaltenen NCAs außergewöhnlich instabil sind, war es jedoch nicht möglich, diese über die nötige Dauer zu lagern. Daher wurde der Ablauf für die Herstellung der Polymere angepasst und die Polymerisation immer am selben Tag wie die Synthese des NCAs durchgeführt. Da für die säulenchromatographische Aufreinigung ein EE-Hex-

Gemisch verwendet wird, können die Lösungsmittel in dieser Zeit nicht restlos entfernt werden. Damit dennoch ein exaktes Monomer- zu Initiator-Verhältnis eingesetzt werden kann, werden die entsprechenden Anteile der Lösungsmittel anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren berechnet und beim Berechnen der nötigen Initiatormenge berücksichtigt. Eine Übersicht für die erzielten Ausbeuten der NCA Synthesen sowie der Polymerisationen findet sich in Tabelle 8, während in Schema 60 exemplarisch die Reaktionen gezeigt werden.

Tabelle 8: Ausbeuten für die Synthese der verschiedenen Spacer-NCAs, sowie deren Polymerisationen.

Ausbeute in %	C2D	C2L	C6D	C6L
NCA	69	63	55	52
Polymerisation	51	61	87	79



Schema 60: Synthese des C2D-NCAs mit darauf folgender Polymerisation. Das Initiator-Monomer-Verhältnis beträgt 1:400.

Die NCAs der C2-*Spacer* werden als harzartiges Produkt erhalten und erzielen leicht höhere Ausbeuten im Vergleich zu den C6-*Spacer* NCAs, welche als Feststoff erhalten werden. Bei den Polymerisationen ist dieser Trend umgekehrt, sodass für die C6-*Spacer* leicht höhere Ausbeuten erhalten werden. Die C2-Variante wird dabei als faseriges Polymer erhalten, während die C6-Polymere nach dem Fällern Klumpen bilden. Für das Initiator-Monomer-Verhältnis wird 1:400 gewählt, um eine Vergleichbarkeit zu den vorangegangenen Polymeren von D. S. SCHIRRA³²³ zu ermöglichen.

Wie bei den polymeren Katalysatoren werden die erhaltenen Polymere zunächst mittels Größenausschluss-Chromatographie untersucht, wobei Polystyrol als interner Standard verwendet wird. Dementsprechend können ausschließlich sehr ähnliche Polymere relativ zueinander und nie absolut verglichen werden. Die Daten der biphenyl-modifizierten Polymere sind in Tabelle 9 zu finden.

Tabelle 9: Relative Molmassenverteilungen der biphenyl-modifizierten Polyglutamate aus der SEC.

Polymer	C2L	C2D	C6L	C6D
\bar{M}_w	$7.5 \cdot 10^5$ g/mol	$2.1 \cdot 10^5$ g/mol	$1.4 \cdot 10^5$ g/mol	$4.2 \cdot 10^5$ g/mol
\bar{M}_n	$1.3 \cdot 10^5$	$8.1 \cdot 10^4$	$6.2 \cdot 10^4$	$1.1 \cdot 10^5$
\mathcal{D}	5.6	2.6	2.2	3.7

Werden die Polymere verglichen, so befinden sie sich in einer ähnlichen Größenordnung bezüglich ihrer gewichtsmittelere Molekulargewichte (\bar{M}_w). Unter Berücksichtigung der Modifikationen an dem Polymer im Vergleich zu der zuvor synthetisierten phenolischen Variante sind auch diese in einer vergleichbaren Größenordnung ($5.98 \cdot 10^4$ - $9.13 \cdot 10^4$ phenolisch³²³; $1.4 \cdot 10^5$ - $7.5 \cdot 10^5$ benzylich). Wird die Polydispersität betrachtet, so liegt bei den benzylichen Vertretern eine deutlich breitere Verteilung vor (1.5- 2 phenolisch³²³; 2.2- 5.6 benzylich). Auch innerhalb der benzylichen *Spacer*-Polymere sind deutliche Unterschiede in den Polydispersitäten zu erkennen. Dies ist vermutlich auf die deutlich höhere Reaktivität der eingesetzten NCAs zurückzuführen. Während die NCAs für die phenolischen Polymere gelagert werden konnten, müssen die benzylichen NCAs spätestens innerhalb einer Woche eingesetzt werden. Die hohe Reaktivität führt in der Polymerisation vermutlich vermehrt zu Nebenreaktionen und somit zu einer breiteren Verteilung. Die Händigkeit der helikalen Struktur der Polymere wurde mittels CD-Spektroskopie untersucht. Die dabei erhaltenen UV- und CD-Spektren der biphenyl-modifizierten Verbindungen sind in Abbildung 51 gezeigt.

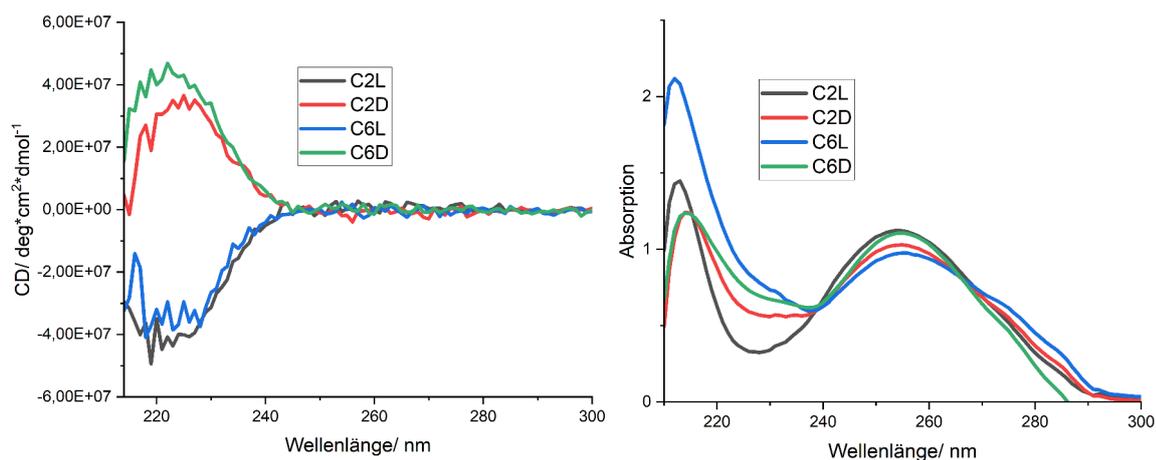


Abbildung 51: CD- (l.) und UV (r.)-Spektren der Biphenyl-Polymeren. Gemessen wurden die Spektren in THF mit einer Konzentration von etwa 2 mg /10 ml in einer 1 mm Küvette.

Wie zu erwarten werden für die L-Polymeren ein negativer sowie für die D-Polymeren ein positiver Cotton-Effekt erhalten. Werden allerdings die jeweiligen Enantiomere (C2L vs. C2D und C6L vs. C6D) verglichen, so verhalten sich Werte nicht, wie es bei Enantiomeren zu erwarten wäre. Der Betrag des jeweiligen Cotton-Effektes für die entsprechenden Enantiomere sollte gleich sein. Die hier vorliegende Abweichung ist vermutlich auf den deutlichen Unterschied der Polymeren in Bezug auf ihre Polydispersität zurückzuführen, sodass sich die Polymeren vermutlich nicht ideal enantiomer verhalten.

4.4 Untersuchungen der biphenylsubstituierten Polyglutamate für die Anwendung im Bereich der *Alignment*-Medien

Im Zuge dieser Arbeit sollte das Projekt von Dr. S. JEZIOROWSKI und Dr. D. S. SCHIRRA fortgeführt werden.^{317,323} Dies beinhaltete die Synthese und Untersuchung vier verschiedener biphenylsubstituierter Polyglutamate. Die erwähnten Polymere sind in Abbildung 52 zu sehen.

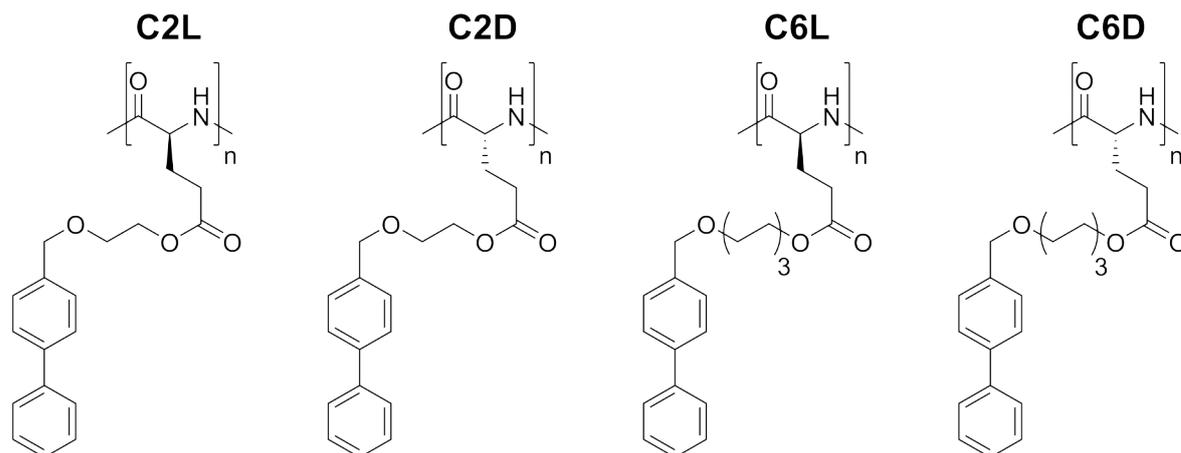


Abbildung 52: Polymere zur Untersuchung bezüglich ihrer Eignung als *Alignment*-Medien.

Die gezeigten Polymere bilden eine Brücke zwischen den Arbeiten von D. S. SCHIRRA, da sie die *Spacer*-Einheiten aus PBPELG bzw. PBPHLG enthalten und den Arbeiten von S. JEZIOROWSKI, da die Seitenkette wie bei PBPMLG benzyllisch mit der Glutaminsäure verknüpft ist. Aus zeitlichen Gründen war die detaillierte Untersuchung der gezeigten Polymere nicht im vollen Umfang möglich. Daher wird im Folgenden vor allem auf die polymeren Eigenschaften sowie die vorläufigen LLC-Phasentests eingegangen.

Basierend auf den Erfahrungswerten vorangegangener Arbeiten wird eine Konzentration eingestellt, welche vermutlich deutlich über der kritischen Konzentration liegen sollte. Dabei konnte anhand eines vollständig anisotropen ²H-NMR-Spektrums des Lösungsmittels CDCl₃ eindeutig festgestellt werden, dass das Polymer dazu geeignet ist, anisotrope Proben zu erzeugen. Daraufhin wird zur Bestimmung der kritischen Konzentration die Probe verdünnt, bis im ²H-NMR-Spektrum des Lösungsmittels CDCl₃ ein isotropes Signal zu erkennen ist. Um einen automatisierten *shim*-Vorgang gewährleisten zu können und die Probe *locken* zu

können, wird eine Aceton-d₆-Kapillare verwendet. Wie in Abbildung 53 zu erkennen ist, liegt die kritische Konzentration des C2D Polymers bei 310 K in CDCl₃ zwischen 8.25 w% und 7.97 w%.

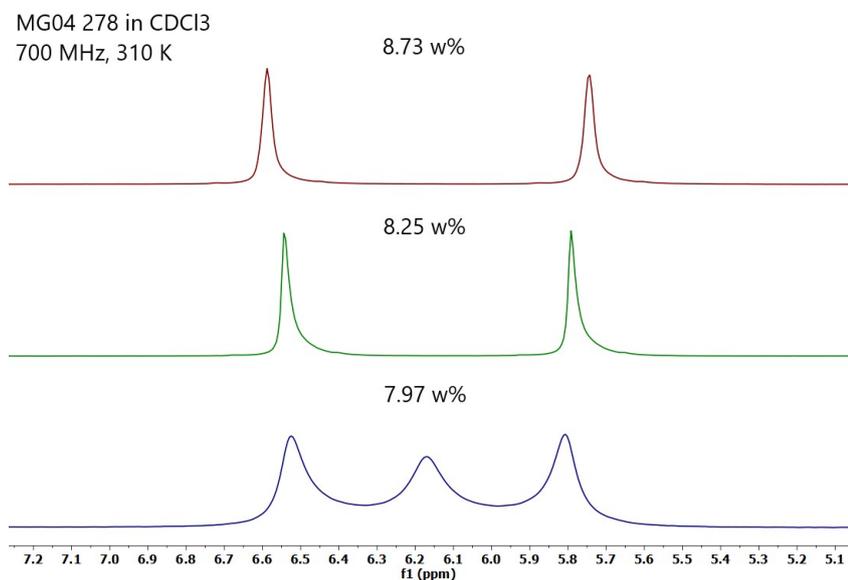


Abbildung 53: Bestimmung der kritischen Konzentration des C2D Polymers in CDCl₃ mittels ²H-NMR-Spektroskopie. Gemessen bei 107 MHz ²H Frequenz.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass auch THF-d₈ bei einer Konzentration von 13.99 w% eine vollständig anisotrope Probe vorliegt. Dies ist in Abbildung 54 dargestellt. Als Kapillare wurde TCE-d₂ verwendet.

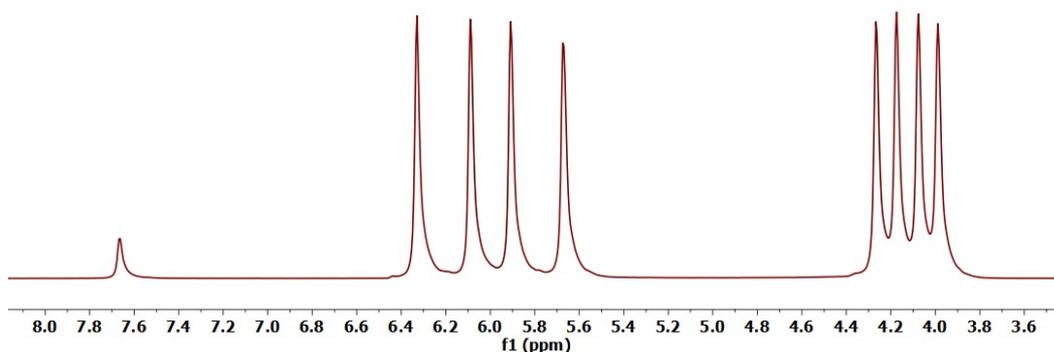


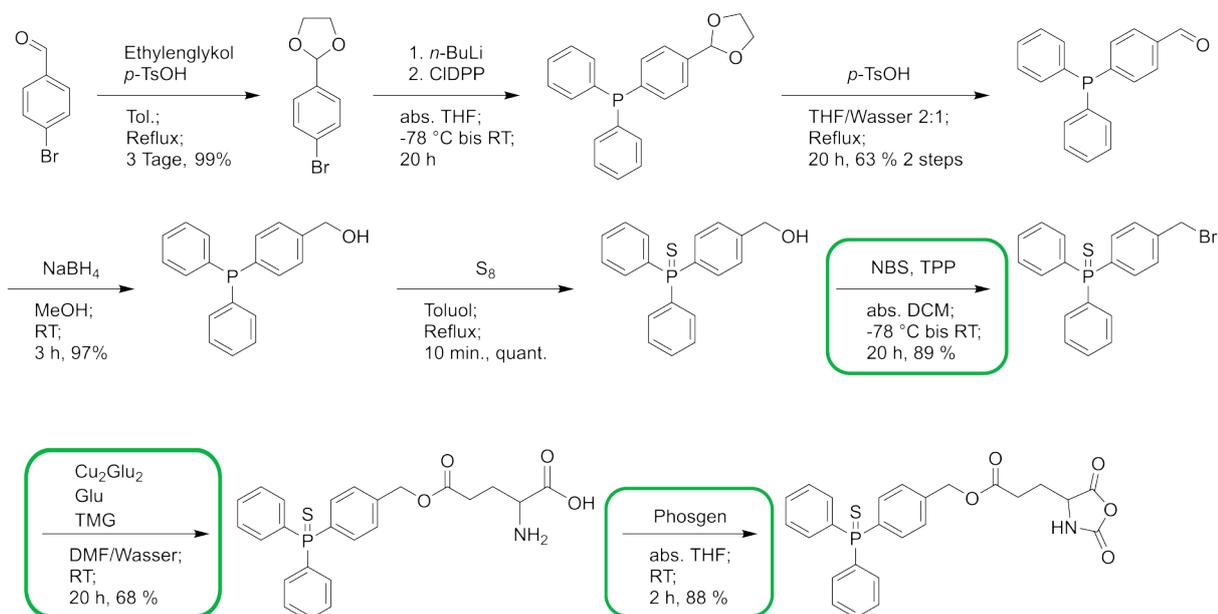
Abbildung 54: Vollständig anisotropes ²H-NMR von THF-d₈ bei 13.99 w% des C2D Polymers.

Nachdem gezeigt werden konnte, dass mit dem C2D Polymer sowohl in CDCl₃, als auch THF-d₈ vollständig anisotrope Proben erzeugt werden können, wurden die weiterführenden Untersuchungen von J. RETTIG durchgeführt. Dabei konnte

festgestellt werden, dass einige der Polymere aus noch unbekanntem Gründen nicht über einen längeren Zeitraum stabil sind. Dies inkludiert auch Proben in abgeschlossenen NMR-Röhrchen. Es konnte auch nach mehrfacher Synthese der Polymere (C6-L: **MG04 165**, **MG04 229**, **MG04 271**; C6-D: **MG04 167**, **MG04 202**; C2-L: **MG04 169**; C2-D: **MG04 171**, **MG04 278**) kein Zusammenhang zwischen *Spacer*-Länge oder Konfiguration und Stabilität der Polymere hergestellt werden. Aufgrund dessen wurde aus zeitlichen Gründen auf weitere Nachforschungen verzichtet.

5. Zusammenfassung und Ausblick

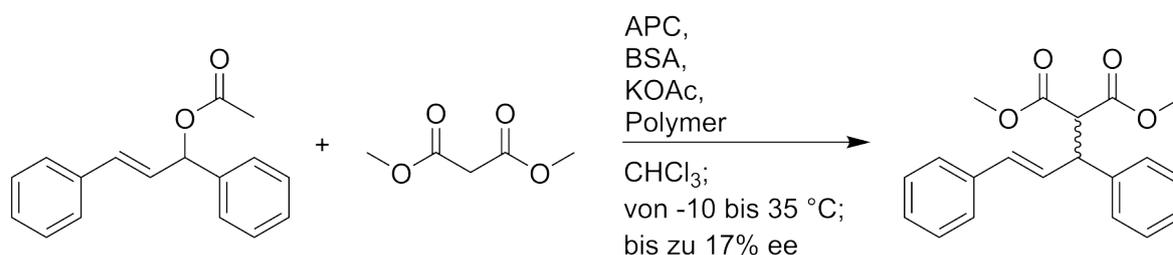
Ziel dieser Arbeit waren die Synthese und Anwendung eines auf Polyglutamatn basierenden Katalysators für organo- bzw. Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen. Darüber hinaus sollten Optimierungen sowohl in Bezug auf die Synthese des Katalysators als auch dessen katalytischer Performance vorgenommen werden. Die Synthese eines entsprechenden Katalysators konnte erfolgreich optimiert und durchgeführt werden. Das dazugehörige Syntheschema bis zum Monomer ist in Schema 61 gezeigt.



Schema 61: Optimierte Synthese des TPPS-Glutaminsäure NCAs zu Herstellung des polymeren Katalysators.

Die wichtigsten Optimierungen sind in Schema 61 grün markiert. Bei der Halogenierung wurden verschiedene Varianten getestet, darunter Halogenierungen mit HBr, Thionylbromid, DDQ und NBS+ TPP. Die Halogenierung mit Thionylbromid liefert dabei zwischen 20 und 50 % Ausbeute, während bei der NBS+ TPP Variante zuverlässig über 85 % erhalten werden konnten. Die Bildung des Glutaminsäureesters wurde über die Aufreinigung und Reaktionszeit optimiert, womit die Ausbeuten von 40 % auf über 60 % erhöht werden konnte. Zuletzt wurde die Synthese des NCAs optimiert, hierbei spielt die verkürzte Reaktionszeit vermutlich eine entscheidende Rolle. Diese wurde von etwa 15 h auf 3-4 h gesenkt. Dadurch konnte die Ausbeute von 40- 50 % auf bis zu 88 % erhöht werden. Der Katalysator

konnte sowohl in organo-, als auch in Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen erfolgreich eingesetzt werden. Bei der Organokatalyse konnten dabei jedoch sowohl mit dem Homopolymer, als auch mit dem Copolymeren ausschließlich racemische Gemische erhalten werden. In der Übergangsmetall-Katalyse konnten mit dem Homopolymer aufgrund ihrer Löslichkeit zunächst keine erfolgreichen Reaktionen durchgeführt werden. Nach der Synthese diverser Copolymere gelang es jedoch in einer Reaktion nach B. M. TROST mittels des polymeren Liganden einen Enantiomerenüberschuss zu induzieren (Schema 62).¹⁹¹



Schema 62: Modell-Reaktion für die Übergangsmetall-Katalyse mit den polymeren Liganden.

Die verschiedenen Kettenlängen sowie der Gehalt des Liganden innerhalb des Polymers hatten dabei nur einen geringen bis keinen Einfluss auf die durchgeführte Reaktion. Um die Performance des Katalysators weiter zu optimieren, wurden verschiedene Reaktionsbedingungen variiert. Bei unterschiedlichen Lösungsmitteln stellte sich dabei heraus, dass Chloroform, welches zu Beginn verwendet wurde, bereits die besten Ergebnisse liefert. Bei der Veränderung der Temperatur konnte mit niedrigen Temperaturen eine Verbesserung der Selektivität erzeugt werden. Dies geht jedoch mit einem massiven Einbruch der Ausbeute einher. Vermutet wird, dass der aktive Katalysator eine Zersetzung des Polymers herbeiführt, welche auch bei tieferen Temperaturen noch stattfindet.

Um das bestehende System weiterzuentwickeln, gibt es viele verschiedene Ansätze. Im Bereich der Übergangsmetall-Katalyse könnte die Verwendung anderer Metalle eine Zersetzung des Polymers während der Reaktion verhindern. Darüber hinaus könnten sterisch anspruchsvollere Seitenketten in der Copolymerisation die reaktiveren Gruppen der Helix besser abschirmen, sodass dies eventuell die Barriere für eine Zersetzung erhöht. Dies könnte möglicherweise auch dazu führen, dass der

Einfluss der Helix mittels der sterischen Seitenketten des Polymers besser auf die Reaktanden übertragen werden kann. Die Helix würde somit indirekt näher an das katalytisch aktive Zentrum rücken und hätte dementsprechend auch einen größeren Einfluss auf die Reaktion. In Anlehnung an die Pionierarbeit von M. REGGELIN²³⁷ in diesem Bereich könnte z.B. eine Triphenylmethaneinheit eingesetzt werden. Um die Selektivität weiter verbessern zu können, wäre jedoch auch die umgekehrte Herangehensweise möglich. Hier müsste das aktive Zentrum näher an die Helix gezwungen werden. Dies sollte im Rahmen dieser Arbeit mittels der synthetisierten Regioisomere erreicht werden. Bei der Herstellung dieser kam es jedoch vermutlich aus sterischen Gründen zu Problemen bei der Erzeugung des Benzylhalogenids der *ortho*-Verbindung bzw. der Entschützung des *meta*-Polymers. Durch ein ausgiebiges *screening* von Reaktionsbedingungen könnte es jedoch möglich sein, diese in Zukunft noch herzustellen. Alternativ könnte das Benzylhalogenid über eine selektive Kreuzkupplung eines bereits halogenierten Derivates hergestellt werden. Um das reaktive Zentrum der Katalyse näher an die Helix zu bringen, könnte ebenfalls ein anderes Strukturmotiv verwendet werden. Statt des über einen Aromaten verknüpften Esters könnte auch eine kurze alkyliche Kette gewählt werden. In beiden Fällen könnte der zusätzliche sterische Anspruch jedoch auch zu einer Hemmung des Systems führen, sodass im schlimmsten Fall keine Reaktion mehr stattfindet. Ebenso könnte der Wechsel zu einem bidentaten Liganden eine verbesserte Selektivität gewährleisten. In Abbildung 55 sind die alternativen Seitenketten dargestellt.

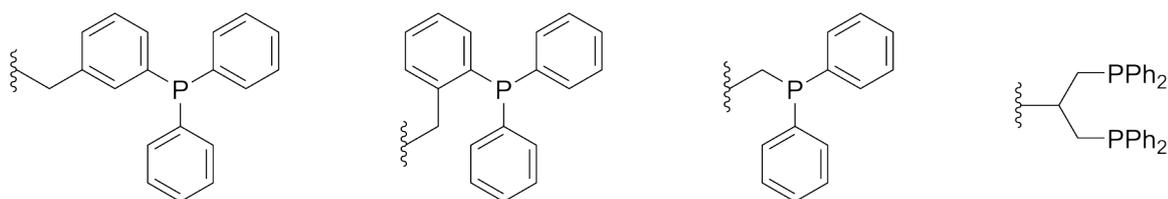


Abbildung 55: Verschiedene Strukturmodelle, um das aktive Zentrum näher an die Helix zu bringen und eine bidentate Alternative (r.).

Bei den organokatalysierten Reaktionen lassen sich in Bezug auf die Selektivität natürlich die gleichen Methoden anwenden. Hier ist jedoch noch ein weiterer Punkt von entscheidendem Interesse. Neben der Selektivität ist hier das verringerte Anwendungsspektrum aufgrund der geringen Reaktivität der TPP-Einheit

problematisch. Eine reaktivere Phosphineinheit in der Seitenkette lässt sich zum einen durch verschiedene Motive in der Seitenkette realisieren und zum anderen über die elektronische Modifikation des bestehenden Motivs. So könnten unter anderem alkyliche Phosphine oder Phosphite in die Seitenkette eingebracht werden. Hier ist jedoch zu beachten, dass durch die asymmetrische Substitution des Phosphors ein chirales Zentrum aufgebaut werden könnte. Dieses wäre dazu in der Lage, entweder zu Gunsten oder entgegen des bestehenden Einflusses der Helix zu arbeiten. Da dies zu einem deutlich komplexeren System führt, ist diese Herangehensweise zu dem momentanen Zeitpunkt vermutlich eher kontraproduktiv. Mögliche Motive für Seitenketten mit einer erhöhten Reaktivität sind in Abbildung 56 gezeigt.

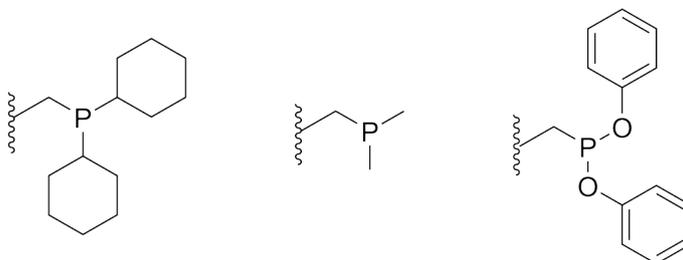


Abbildung 56: Reaktivere Phosphor Motive, um weitere Anwendungen im Bereich der Organokatalyse zugänglich zu machen.

6. Experimentelle Details

Allgemeinen Arbeitsbedingungen

Alle verwendeten Chemikalien werden über einen Chemikalienfachhandel (ABCR, Acros, etc.) bezogen und falls nicht beschrieben ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Reaktionen unter Schutzgas werden unter Argon mit der Reinheit 99.999% von AIR LIQUIDE Deutschland GmbH durchgeführt. Bei der Säulenchromatographie wird Kieselgel 60 der MACHEREY-NAGEL GmbH, mit einem Partikeldurchmesser von 0.04 - 0.063 mm benutzt. Dünnschichtchromatogramme erfolgten mit DC-Fertigfolien ALUGRAM® XTRA SIL G/UV254 der Firma MACHEREY-NAGEL GmbH. Die Detektion UV-aktiver Substanzen erfolgt über eine UV-Lampe (Wellenlänge 254 und 366 nm). Absolutierte Lösungsmittel wurden in der Qualität „Extra Dry“ mit Acroseal® und über 4 Å Molsieb bezogen. Alle Reaktionen, in denen absolutierte Lösungsmittel verwendet werden, sind unter Schlenk-Bedingungen durchgeführt worden.

Für die Zuordnungen von Protonen, Kohlenstoff- und Phosphoratomen wurden sowohl ^1H , ^{13}C , ^{31}P als auch COSY³⁹³, HSQC³⁹⁴ und HMBC³⁹⁵ Datensätze verwendet (bei Ausnahmen angemerkt).

Für die qNMR-Spektren zur Bestimmung des ^{31}P Gehalts der Copolymere wurden folgende Parameter verwendet: Pulprog.: zgig/ 90° Puls; DS= 8; NS= 8192; D1= 7s, T1 wurde manuell über *inversion recovery* bestimmt.

Analytische Geräte

Für die IR-Spektren wurde das Infrarotspektrometer *ALPHA* Platinum-ATR der Firma BRUKER verwendet.

Die NMR-Spektren wurden je nach Angabe an den folgenden Geräten gemessen: 300-II-Avance (Routine Messungen), 400 Avance-III-HD, 600 Avance-III, 700 Avance-III-HD von der Firma Bruker.

Für die SEC wurde eine Vorsäule: PSS SDV TCM 10 µm und drei Hauptsäulen: 1. PSS SDV TCM 1e7 10 µm; 2. PSS SDV TCM 1e5 10 µm; 3. PSS SDV TCM 1e3 10 µm mit einer Flussrate von 0.250 ml/min verwendet. Es wurde ein Jasco UV-2075 plus Detektor verwendet. Die Proben wurden mit je 1 mg/ml in Chloroform angesetzt.

Die NMR Spektren wurden mit der Software *MestReNova* (Version 11.0) der Firma *Mestrelab Research* und *TopSpin* (Version 3.5 pl 7) der Firma BRUKER ausgewertet und bearbeitet.

Die massenspektrometrischen Analysen wurden an einem Finnigan MAT 95 (EI) oder an einem Orbitrap LTQ XL von Thermo Fisher (ESI) durchgeführt.

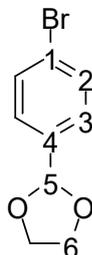
Die CD-Spektren wurden an einem JASCO J-1500-Spektrometer aufgenommen. Für Messungen in THF wurde eine 0.1 mm Küvette verwendet und für Chloroform eine 0.01 mm Küvette³⁸³. Als *cut-off* wurde eine Absorption von $A=2$ gewählt. Es wurden pro Spektrum je 5 *scans* mit einer Scangeschwindigkeit von 50 nm/ min durchgeführt.

Inerte Säulenchromatographie

Zunächst wird vor der Synthese Kieselgel bei 280 °C für 2-3 Tage getrocknet. Zur gleichen Zeit werden alle Glasgeräte, welche für eine säulenchromatographische Aufreinigung benötigt werden, in einem Trockenschrank gelagert. Am Tag vor der Synthese werden die vorbereiteten Utensilien in die Glovebox eingeschleust. Am Tag der Synthese wird zuerst das NCA angesetzt, da dieses 2-4 h Stunden rühren muss. Während der Reaktionszeit wird eine Apparatur zum Einkondensieren des Lösungsmittels der säulenchromatographischen Aufreinigung aufgebaut und ausgeheizt. Es wird mittels Dünnschichtchromatografie der Rf-Wert des Produktes überprüft, sodass die säulenchromatographische Aufreinigung vorbereitet werden kann. Ist die Reaktion vollständig abgelaufen, wird das Lösungsmittel dieser an der Schlenkline einkondensiert und das erhaltene Rohprodukt wird via *wetload* auf die Säule aufgetragen. Nach der Aufreinigung werden die Produktfraktionen in der vorbereiteten Apparatur zum Einkondensieren gesammelt und das Lösungsmittel wird entfernt. Sobald das Lösungsmittel nahezu restlos entfernt ist, wird das Produkt für eine weitere Stunde an der Schlenkline getrocknet. Um bei der Polymerisation das Verhältnis von Monomer zu Initiator exakt einstellen zu können, wird der Gehalt des restlichen Essigesters und *n*-Hexans (den Lösungsmitteln der Chromatographie) mittels NMR bestimmt. Abschließend wird die Polymerisation angesetzt.

6.1 Synthese des polymeren Katalysators

Synthese von 2-(4-Bromphenyl)-1,3-dioxolan **MG04 22**^{344–346}



51.3 g p-Brombenzaldehyd (174 mmol, 1 Äq.) werden mit 23.2 ml Ethylenglykol (412 mmol, 1.5 Äq.) in 1.5 L Toluol gelöst. Es werden 1.61 g p-Toluolsulfonsäure Monohydrat (8.5 mmol, 0.05 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch refluxiert bei 110 °C für 68 h am Wasserabscheider. Die organische Phase wird mit ges. aq. NaHCO₃ Lsg. und ges. aq. NaCl Lsg. gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird destillativ bei 2 mbar und 110 °C aufgereinigt. Es werden 62.6 g einer farblosen Flüssigkeit erhalten. (Diese kann bei Bedarf kristallisiert werden)

R_f(2:1 Hex:EE)= 0.60

Ausbeute: Quant.

Die Verbindung ist literaturbekannt und die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁴⁵

¹H-NMR **MG03 1** (300 K; 600 MHz; CDCl₃): δ= 7.51 (d ³J_{HH}= 8.5 Hz, 2H₂); 7.35 (d ³J_{HH}= 8.5 Hz, 2H₃); 5.77 (s, 1H₅); 4.07 (m, 4H₆)

{¹H} ¹³C-NMR **MG03 1** (300K; 151 MHz; CDCl₃): δ= 137.94 (C₁); 131.81 (C₂); 128.72 (C₃); 123.40 (C₄); 103.38 (C₅); 64.78 (C₆)

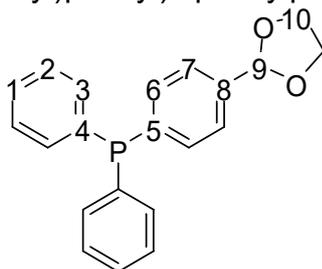
Bestimmte Masse (EI): 227 m/z; Simulierte Masse: 227 m/z [M+H]

Fragmente: 183 m/z Br-Ar-CO⁺

IR (von **JUI01-4**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3064	=C-H VS
1649, 1594, 1483	Ringschwingung, VS, VS, DS
1295, 1217	-C-O VS
1065	-C-Br VS
811	1,4- subst. Aromat DS

Synthese von (4-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl)diphenylphosphin **MG04 25**³⁴⁴⁻³⁴⁶



62.6 g 2-(4-Bromophenyl)-1,3-dioxolan (271 mmol, 1 Äq.) werden unter Schutzgas in 850 ml abs. THF gelöst. Die Lösung wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und es werden langsam 130 ml *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 325 mmol, 1.2 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch (RGM) rührt für 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Daraufhin werden langsam 78.4 ml CIDPP (352 mmol, 1.3 Äq.) zugetropft. Nach der Zugabe wird die Reaktion über Nacht auf Raumtemperatur aufgewärmt. Es wird zusätzlich für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das RGM wird mit ges. aq. NH_4Cl Lsg. gequench und mit ges. aq. NaCl Lsg. gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt mit MeOH versetzt. Nach 20-30 min. wird das kristallisierte Produkt abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Es werden 68.2 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

$R_f(1:1\text{ Hex:DCM}) = 0.16$

Ausbeute: 75 %

Die Verbindung ist literaturbekannt und die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁴⁵

$^1\text{H-NMR}$ **MG03 5** (300 K; 600 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.45$ (dd $^3J = 7.0$ Hz, $^4J = \sim 1$ Hz, 2H₇); 7.35- 7.29 (m, 12H_{1,2,3,6}); 5.81 (s, 1H₉); 4.08 (m, 4H₁₀)

$\{^1\text{H}\}$ $^{13}\text{C-NMR}$ **MG03 5** (300K; 151 MHz; CDCl_3): $\delta = 138.7$ (d $^1J_{\text{PC}} = 11$ Hz, C₅); 138.5 (C₈); 137.1 (d $^1J_{\text{PC}} = 10$ Hz C₄); 133.9 (C_{2/3}); 133.8 (C_{2/3}); 128.9 (C₁); 128.7 (d $^2J_{\text{PC}} = 7$ Hz, C₆); 126.7 (d $^3J_{\text{PC}} = 7$ Hz, C₇); 103.6 (C₉); 65.5 (C₁₀)

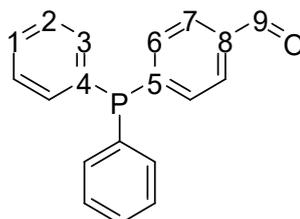
$\{^1\text{H}\}$ $^{31}\text{P-NMR}$ **MG03 5** (300 K; 243 MHz; CDCl_3): $\delta = -5.60$

Bestimmte Masse (APCI): 335 m/z; Simulierte Masse: 335 m/z [M+H]

IR (von **JUI01-3**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3057	=C-H VS
1591, 1558, 1477	Ringschwingung VS, VS, DS
1453	P-Aryl VS
1261, 1205	-C-O VS
999	P-Aryl VS
820	1,4- subst. Aromat, DS
743, 694	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von 4-(Diphenylphosphino)benzaldehyd **MG04 31**^{345,346}



68.2 g (4-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl)diphenylphosphin (204 mmol, 1 Äq.) werden in THF/Wasser (500 ml: 250 ml) suspendiert und mit 1.19 g p-Toluolsulfonsäure (6 mmol, 0.03 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 20 h bei 66 °C refluxiert. Es wird mit ges. aq. NaHCO₃ und NaCl Lsg. gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt mit MeOH versetzt. Nach 20-30 min. wird das kristallisierte Produkt abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Es werden 49.7 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

R_f(1:1 Hex:EE)= 0.25

Ausbeute: 84 %

Die Verbindung ist literaturbekannt und die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁴⁵

¹H-NMR **MG03 6** (300 K; 600 MHz; CDCl₃): δ= 10.01 (s, 1H₉); 7.81 (d ³J_{HH}=7.5 Hz, 2H₇); 7.42 (pseudo t, J= 7 Hz, 2H₆); 7.38 (m, 4H₂); 7.35 (m, 4H₃); 7.40 (m, 2H₁)

{¹H} ¹³C-NMR **MG03 6** (300K; 151 MHz; CDCl₃): δ= 192.05 (C₉); 146.65 (d ¹J_{PC}=16 Hz, C₅) 136.16 (C₈); 135.94 (d ¹J_{PC}= 11 Hz, C₄); 134.19 (d ²J_{PC}= 20 Hz, C₃); 133.67 (d ²J_{PC}= 19 Hz, C₆); 129.46 (C₁); 129.44 (C₇); 128.91 (d ³J_{PC}= 7 Hz, C₂)

{¹H} ³¹P-NMR **MG03 6** (300 K; 243 MHz; CDCl₃): δ= -4.27

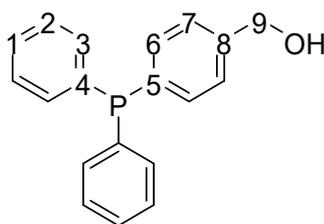
Bestimmte Masse (EI): 290 m/z; Simulierte Masse: 290 m/z

Fragmente: 183 m/z Br-Ar-CO⁺

IR (von **JUI01-5**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3052	=C-H VS
2820	-OC-H VS
1696	C=O VS
1590, 1556, 1476	Ringschw., VS, VS, DS
1431, 999	P-Aryl VS
823	1,4- subst. Aromatt, DS
744, 691	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von (4-(Diphenylphosphino)phenyl)methanol **MG04 32**³⁴⁷



49.7 g 4-(Diphenylphosphino)benzaldehyd (171 mmol, 1 Äq.) werden in 1 L abs. MeOH suspendiert. Portionsweise werden 5.63 g NaBH₄ (149 mmol, 0.87 Äq.) hinzugegeben. Es wird für 120 min. bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit Wasser gequenchet. Es wird mit ges. aq. NaHCO₃ und NaCl Lsg. gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden 48.6 g eines farblosen Öls erhalten.

R_f(1:1 Hex:EE)= 0.25

Ausbeute: 97 %

Die Verbindung ist literaturbekannt und die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁹⁶

¹H-NMR **MG03 7** (300 K; 600 MHz; CDCl₃): δ= 7.70- 7.32 (m, 14H_{1,2,3,6,7}); 4.72 (s, 2H₉)

{¹H} ¹³C-NMR **MG03 7** (300K; 151 MHz; CDCl₃): δ= 141.6 (C₈); 137.0 (d ¹J_{PC}= 10 Hz, C₄); 136.4 (d ¹J_{PC}= 10 Hz, C₅); 134.1 (d J_{PC}= 20 Hz, C_{1/2/3/6/7}); 133.8 (d J_{PC}= 18 Hz, C_{1/2/3/6/7}); 129.1 (s, C_{1/2/3/6/7}); 128.7 (d J_{PC}= 7 Hz, C_{1/2/3/6/7}); 127.2 (d J_{PC}= 7 Hz, C_{1/2/3/6/7}); 65.0 (C₉)

{¹H} ³¹P-NMR **MG03 7** (300 K; 243 MHz; CDCl₃): δ= -5.91

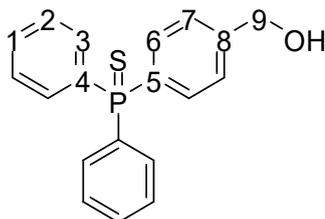
Bestimmte Masse: 292 m/z; Simulierte Masse: 292 m/z

Fragmente: 183 m/z Br-Ar-CO⁺

IR (von **JUI01-6**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3313	-O-H VS
3054	=C-H VS
2864	-C-H VS
1598, 1583, 1494	Ringschw., VS, VS, DS
1434	P-Aryl VS
1399	-O-H DS
1038	Prim. Alkohol, VS
998	P-Aryl VS
803	1,4- subst. Aromat, DS
742, 695	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von (4-(Hydroxymethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid **MG04 33**^{363,364}



14.8 g (4-(Diphenylphosphino)phenyl)methanol (50.5 mmol, 1 Äq.) werden in 600 ml Toluol gelöst. Es werden 1.62 g Schwefel (50.5 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird für 10 min. auf 111 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und es werden 16.4 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

$R_f(\text{DCM}) = 0.37$

Ausbeute: quant. (via ^{31}P NMR)

Die Verbindung ist literaturbekannt und die analytischen Daten stimmen größtenteils mit der Literatur überein.³⁹⁷

$^1\text{H-NMR}$ **MG03 14** (300 K; 600 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.75\text{--}7.66$ (m, $6\text{H}_{3,6}$); 7.51 (m, 2H_1); $7.47\text{--}7.39$ (m, $6\text{H}_{7,2}$); 4.74 (s, 2H_9)

{ ^1H } $^{13}\text{C-NMR}$ **MG03 14** (300K; 151 MHz; CDCl_3): $\delta = 144.8$ (d $^4J_{\text{PC}} = 3$ Hz, C_8); 133.0 (d $^1J_{\text{PC}} = 85$ Hz, C_4); 132.7 (d $^2J_{\text{PC}} = 11$ Hz, C_6); 132.4 (d $^2J_{\text{PC}} = 11$ Hz, C_3); ~ 132.0 (d $^1J_{\text{PC}} = \sim 85$ Hz C_5 konnte aufgrund von Überlagerung nicht exakt bestimmt werden); 131.7 (d $^4J_{\text{PC}} = 3\text{Hz}$, C_1); 128.7 (d $^3J_{\text{PC}} = 13$ Hz, C_2); 126.8 (d $^3J_{\text{PC}} = 13$ Hz, C_7); 64.6 (C_9)

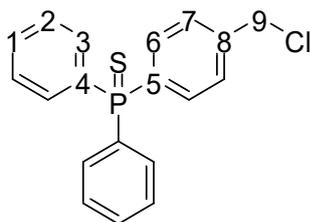
{ ^1H } $^{31}\text{P-NMR}$ **MG03 14** (300 K; 243 MHz; CDCl_3): $\delta = 43.0$

Bestimmte Masse (ESI): 324 m/z; Simulierte Masse: 324 m/z [M+H]

IR (von **JUI01-9**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3395	-O-H VS
3051	=C-H VS
2864	-C-H VS
1602, 1585, 1496	Ringschw., VS, VS, DS
1434	P-Aryl, VS
1396	-O-H DS
1102	-C-O VS
997	P-Aryl VS
808	1,4- subst. Aromat, DS
750, 691	Monosubst. Benzol, DS
638	P=S VS

Darstellung von (4-(Chlormethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid **MG03 15**³⁵⁶



16.4 g 4-(Hydroxymethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid (50.5 mmol, 1 Äq.) werden in 500 ml. abs. Tol. gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden langsam 4.05 ml Thionylchlorid (55.6 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Das RGM wird für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss mit ges. aq. NaHCO₃ Lsg. (3x 100ml) und mit Brine (2x 100 ml) gewaschen. Am Rotationsverdampfer wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (3:2 Hex:DCM). Es werden 8.9 g eines farblosen Harzes erhalten.

R_f(3:2 Hex:DCM)= 0.29

Ausbeute: 51 %

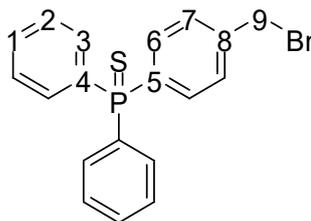
¹H-NMR **MG03 15** (300 K; 600 MHz; CDCl₃): δ= 7.75-7.66 (m, 6H_{3,6}); 7.51 (m, 2H₁); 7.47-7.39 (m, 6H_{7,2}); 4.74 (s, 2H₉)

{¹H} ¹³C-NMR **MG03 15** (300K; 151 MHz; CDCl₃): δ= 144.8 (d ⁴J_{PC}= 3 Hz, C₈); 133.4 (d ¹J_{PC}= 85 Hz, C₅); 133.0 (d ¹J_{PC}= 85 Hz, C₄) 132.7 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₆); 132.4 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₃); 131.7 (d ⁴J_{PC}= 3Hz, C₁); 128.7 (d ³J_{PC}= 13 Hz, C₂); 126.8 (d ³J_{PC}= 13 Hz, C₇); 64.6 (C₉)

{¹H} ³¹P-NMR **MG03 15** (300 K; 243 MHz; CDCl₃): δ= 43.0

Bestimmte Masse (ESI-HR): 343.0479 m/z; Simulierte Masse: 343.0472 m/z [M+H]

Darstellung von (4-(Brommethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid **MG04 36**³⁶⁷



10 g (4-(Hydroxymethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid (30.8 mmol, 1 Äq.) werden in 300 ml abs. DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden langsam 2.95 ml Thionylbromid (37 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 50 ml Wasser gequenchet und die organische Phase wird mit Wasser gewaschen (2x 100 ml). Nach dem Trocknen mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (2:3 Hex:DCM). Es wurden 4.6 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

R_f(2:3 Hex:DCM)= 0.49

Ausbeute: 39 %

¹H-NMR **MG03 31** (300 K; 600 MHz; CDCl₃): δ= 7.76-7.66 (m, 6H_{3,6}); 7.52 (m, 2H₁); 7.49-7.42 (m, 6H_{2,7}); 4.49 (s, 2H₉)

{¹H} ¹³C-NMR **MG03 31** (300K; 151 MHz; CDCl₃): δ= 141.4 (d ⁴J_{PC}= 3 Hz, C₈); 133.4 (d ¹J_{PC}= 85 Hz, C₅); 132.9 (d ²J_{PC}= 11Hz, C₆); 132.8 (d ¹J_{PC}= 85 Hz, C₄); 132.4 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₃); 131.8 (d ⁴J_{PC}= 3 Hz, C₁); 129.2 (d ³J_{PC}= 13 Hz, C₇); 128.7 (d ³J_{PC}= 13 Hz, C₂); 32.2 (d ⁵J_{PC}= 1.5 Hz, C₉)

{¹H} ³¹P-NMR **MG03 31** (300 K; 243 MHz; CDCl₃): δ= 42.9

Bestimmte Masse(ESI-HR): 388.99476 m/z; Simulierte Masse: 388.99469 m/z [M+H]

IR (von **JUI01-19**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3049	=C-H VS
2956	-C-H VS
1598, 1585, 1497	Ringschw., VS, VS, DS
1434, 999	P-Aryl VS
816	1,4- subst. Aromat, DS
750, 689	Monosubst. Benzol, DS
670	-C-Br VS
636	P=S VS

Darstellung von (4-(Brommethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid **MG03 24**³⁹⁸

3 g (4-(Chlormethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid (8.75 mmol, 1 Äq.) werden in 20 ml abs. THF gelöst und es werden 4.61 g LiBr (52.5, 6 Äq.) zugegeben. Das RGM rührt für 20 h. Es wird filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 95% (5% Chlorid)

Analytik: Siehe **MG04 36**

Darstellung von (4-(Brommethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid **MG04 155**³⁶⁵

8.5 g NBS (47.3 mmol, 1.17 Äq.) werden in 150 ml abs. DCM suspendiert und es wird auf – 78 °C gekühlt. Es werden langsam 12.6 g Triphenylphosphin (47.3 mmol, 1.17 Äq.) in 100 ml abs. DCM zugetropft. Nachdem sich eine klare Lösung gebildet hat, werden langsam 13.1 g (4-(Hydroxymethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid (40.4 mmol, 1 Äq.) zugegeben. Das RGM wird über Nacht auf Raumtemperatur aufgewärmt (20 h). Es wird mit MeOH gequench und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (2:1 Hex:EE). Es werden 14.7 g eines farblosen Öls erhalten.

$R_f(2:3 \text{ Hex:DCM}) = 0.58$

Ausbeute: 95 % (5% EE)

Analytik: Siehe **MG04 36**

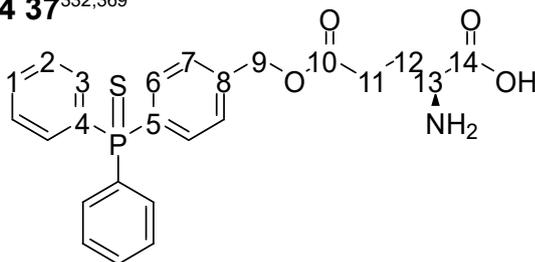
Darstellung von (R)/(S)-Glutaminsäure Kupfer II Komplex **MG04 136/ MG03 33**³³²

30 g (R)/(S)-Glutaminsäure (204 mmol, 1 Äq.) werden in 750 ml Wasser suspendiert. Nach dem Erhitzen auf 70 °C wird eine Kupfer(II)-acetat-Monohydrat Lösung (42.7 g, 214 mmol, 1.05 Äq. in 750 ml Wasser) zugegeben. Das RGM rührt für 2 Tage bei Raumtemperatur und das Produkt wird daraufhin abfiltriert. Es wird mit Wasser, EtOH und DEE nachgewaschen. Das Produkt wird im HV getrocknet und es werden 45.6 g (R)/ 45.4 g (S) eines blauen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 91 % (für beide Enantiomere)

Aufgrund der geringen Löslichkeiten wurde bei den Kupferkomplexen auf die Analytik verzichtet.

Darstellung von (S)-2-Amino-5-((4-(diphenylphosphinyl)benzyl)oxy)-5-oxopentansäure **MG04 37**^{332,369}



847 mg (S)-Glutaminsäure (5.7 mmol, 0.48 Äq.) und 1.63 g Cu₂-(S)-Glu₂ (3.3 mmol, 0.28 Äq.) werden in einem Wasser DMF Gemisch (5.3 ml DMF/0.9 ml Wasser) suspendiert. Es werden 1.6 ml N,N,N',N'-Tetramethylguanidin (TMG) (12.5 mmol, 1.05 Äq.) langsam zugetropft. Das RGM rührt für 2 h bei Raumtemperatur. Nachdem eine homogene dunkelblaue Lösung entstanden ist, werden 4.6 g (4-(Brommethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid (11.9 mmol, 1 Äq.) in 10 ml DMF zugegeben und das RGM rührt für 20 h bei Raumtemperatur. Es wird mit Aceton gefällt und der blaue Niederschlag wird abfiltriert. Nach dem Waschen mit Aceton wird der Feststoff für 2 h in einer frisch angesetzten EDTA-Lösung (20 g EDTA, 11.6 g NaHCO₃, 170 ml Wasser: 5.7 Äq. in Bez. auf EDTA) gerührt. Der farblose Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Lösungsmittelreste werden im HV entfernt. Es werden 3.23 g eines leicht bläulichen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 60 %

¹H-NMR **MG04 173** (300 K; 700 MHz; DMSO-*d*₆+DCI): δ= 7.69-7.49 (m, 14H_{1,2,3,6,7}); 5.14 (s, 2H₉); 3.89 (ps-t ³J_{HH}= 6.4 Hz, ³J_{HH}= 6.4 Hz, 1H₁₃); 2.72-2.48 (m, 2H₁₁); 2.13-1.99 (m, 2H₁₂)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 173** (300K; 176 MHz; DMSO-*d*₆+DCI): δ= 171.9 (s, C₁₀); 170.4 (s, C₁₄); 140.6 (d 4J_{PC}= 3 Hz, C₈); 132.8- 131.2 (C_{1,4,5,6/7}); 132.1 (d J_{PC}= 11Hz, C_{2/3}); 129.3 (d J_{PC}= 12 Hz, C_{2/3}); 128.2 (d J_{PC}= 12 Hz, C_{6/7}); 65.2 (s, C₉); 51.3 (s, C₁₃); 29.5 (s, C₁₁); 25.2 (s, C₁₂)

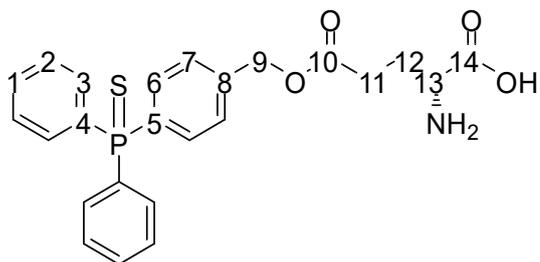
{¹H} ³¹P-NMR **MG04 173** (300 K; 283 MHz; DMSO-*d*₆+DCI): δ= 41.9

Bestimmte Masse(ESI-HR): 454.12301 m/z; Simulierte Masse: 454.12364 m/z [M+H]

IR (von **MG04 173**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3054	=C-H VS
2934	-C-H VS
1727	C=O VS
1608	Ringschw., VS
1431	P-Aryl, VS
1178, 1096	Ester asym., VS, VS
713	Monosubst. Benzol, DS
693	Monosubst. Benzol, DS
513	P=S, VS

Darstellung von (R)-2-Amino-5-((4-(diphenylphosphinyl)benzyl)oxy)-5-oxopentansäure **MG04 233**^{332,369}



830 mg (R)-Glutaminsäure (5.6 mmol, 0.48 Äq.) und 1.61 g Cu₂-(R)-Glu₂ (3.3 mmol, 2.8 Äq.) werden in einem Wasser DMF Gemisch (7.6 ml DMF/1.3 ml Wasser) suspendiert. Es werden 1.6 ml TMG (12.5 mmol, 1.05 Äq.) langsam zugetropft. Das RGM rührt für 2 h bei Raumtemperatur. Nachdem eine homogene dunkelblaue Lösung entstanden ist, werden 4.55 g (4-(Brommethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid (11.7 mmol, 1 Äq.) in 10 ml DMF zugegeben und das RGM rührt für 20 h bei Raumtemperatur. Es wird mit Aceton gefällt und der blaue Niederschlag wird abfiltriert. Nach dem Waschen mit Aceton wird der Feststoff für 2 h in einer frisch angesetzten EDTA-Lösung (20 g EDTA, 11.6 g NaHCO₃, 170 ml Wasser) gerührt. Der farblose Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Lösungsmittelreste werden im HV entfernt. Es werden 2.94 g eines leicht bläulichen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 55 %

¹H-NMR **MG04 279** (300 K; 600 MHz; DMSO-*d*₆+DCI): δ= 7.76-7.41 (m, 14H_{1,2,3,6,7}); 5.12 (s, 2H₉); 3.87 (ps-t ³J_{HH}= 6.4 Hz, ³J_{HH}= 6.4 Hz, 1H₁₃); 2.68-2.45 (m, 2H₁₁); 2.15-1.97 (m, 2H₁₂)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 279** (300K; 151 MHz; DMSO-*d*₆+DCI): δ= 172.0 (s, C₁₀); 170.5 (s, C₁₄); 140.6 (d 4J_{PC}= 3 Hz, C₈); 132.9- 132.2 (C_{1,4,5,6/7}); 132.1 (d J_{PC}= 11Hz, C_{2/3}); 129.3 (d J_{PC}= 12 Hz, C_{2/3}); 128.2 (d J_{PC}= 13 Hz, C_{6/7}); 65.3 (s, C₉); 51.3 (s, C₁₃); 29.7 (s, C₁₁); 25.3 (s, C₁₂)

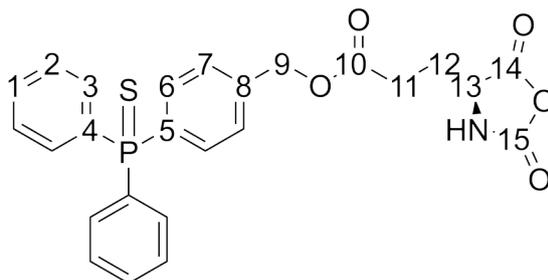
{¹H} ³¹P-NMR **MG04 279** (300 K; 243 MHz; DMSO-*d*₆+DCI): δ= nd.

Bestimmte Masse(ESI-HR): 454.12389 m/z; Simulierte Masse: 454.12364 m/z [M+H]

IR (von **MG04 279**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3048	=C-H VS
1728	C=O VS
1596	Ringschw., VS
1430	P-Aryl VS
1175, 1096	Ester asym., VS, VS
711, 688	Monosubst. Benzol, DS, DS
507	P=S VS

Darstellung von 4-(Diphenylphosphorothioyl)benzyl (S)-3-(2,5-dioxooxazolidin-4-yl)propanoat **MG04 105**³⁵³



3.8 g (S)-2-Amino-5-((4-(diphenylphosphinyl)benzyl)oxy)-5-oxopentanylsäure (8.4 mmol, 1 Äq.) werden in 50 ml abs. THF suspendiert. Es werden 5.38 ml Phosgen-Lösung (20 % in Toluol) zugegeben. Nach 2 h wird das Reaktionsgemisch einkondensiert und das Rohprodukt wird unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss säulenchromato-graphisch aufgereinigt (2:1 EE:Hex). Das Lösungsmittel wird einkondensiert und es werden 3.54 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

$R_f(1:1 \text{ Hex:EE}) = 0.22$

Ausbeute: 88 %

¹H-NMR **MG04 157** (300 K; 600 MHz; THF-*d*₈): $\delta = 7.76\text{-}7.68$ (m, 6H_{3,6}); 7.50 (m, 2H₁); 7.47-7.40 (m, 6H_{2,7}); 5.17 (s 2H₉); 4.38 (ddd ⁴J_{HH} = 1 Hz, ³J_{HH} = ~6 Hz, ³J_{HH} = ~7 Hz, 1H₁₃); 2.54 (ddd ⁴J_{HH} = 1 Hz, ³J_{HH} = ~7 Hz, ³J_{HH} = ~8 Hz, 2H₁₁); 2.15-2.02 (m, 2H₁₂)+ Restsignale von Ethylacetat

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 157** (300K; 151 MHz; THF-*d*₈): $\delta = 172.3$ (C₁₀); 171.4 (C₁₄); 152.6 (C₁₅); 140.9 (d ⁴J_{PC} = 3 Hz, C₈); 134.7 (d ¹J_{PC} = 85 Hz, C₄); 134.6 (d ¹J_{PC} = 85 Hz, C₅); 133.3 (d ²J_{PC} = 11 Hz, C₆); 133.1 (d ²J_{PC} = 11 Hz, C₃); 132.2 (d ⁴J_{PC} = 3 Hz, C₁); 129.2 (d ³J_{PC} = 12 Hz, C₂); 128.5 (d ³J_{PC} = 12 Hz, C₇); 66.1 (d ⁵J_{PC} = 1Hz, C₉); 57.3 (C₁₃); 29.8 (C₁₁); 27.9 (C₁₂)+ Restsignale von Ethylacetat

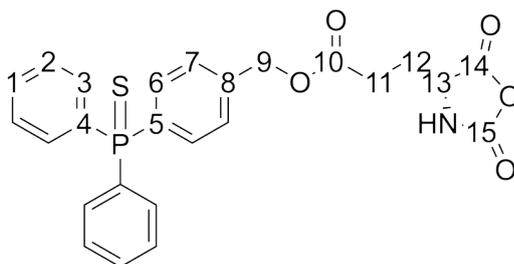
{¹H} ³¹P-NMR **MG04 157** (300 K; 243 MHz; THF-*d*₈): $\delta = 41.9$

Bestimmte Masse(ESI-HR): 480.10288 m/z; Simulierte Masse: 480.10291 m/z [M+H]

IR (von **MG04 241**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3286	N-H VS,
1851	C=O VS
1781	C=O VS
1729	C=O VS
1434	P-Aryl VS
1163	Ester asym., VS
919	P-Aryl VS
717, 688	Monosubst. Benzol, DS, DS

Darstellung von 4-(Diphenylphosphorothioyl)benzyl (R)-3-(2,5-dioxooxazolidin-4-yl)propanoat **MG04 234**³⁵³



2.94 g (R)-2-Amino-5-((4-(diphenylphosphinyl)benzyl)oxy)-5-oxopentanylsäure (8.4 mmol, 1 Äq.) werden in 50 ml abs. THF suspendiert. Es werden 4.1 ml Phosgen-Lösung (20 % in Toluol) zugegeben. Nach 3 h wird das Reaktionsgemisch einkondensiert und das Rohprodukt wird unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss säulenchromato-graphisch aufgereinigt (1:1 EE:Hex). Das Lösungsmittel wird einkondensiert und es werden 1.00 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

R_f(1:1 Hex:EE)= 0.13

Ausbeute: 32 %

¹H-NMR **MG04 234** (300 K; 600 MHz; CDCl₃): δ= 7.76-7.68 (m, 6H_{3,6}); 7.50 (dt ⁵J_{PH}= ~2 Hz, ³J_{HH}= 7.4 Hz, 2H₁); 7.48-7.42 (ddd ³J_{HH}= 7.7 Hz, ³J_{HH}= 7.7 Hz, ⁴J_{PH}= 3 Hz, 4H₂); 7.42-7.37 (dd J= 8 Hz, J= 2Hz, 2H₇); 5.16 (s 2H₉); 4.36 (dd ³J_{HH}= 6 Hz, ³J_{HH}= 6 Hz, 1H₁₃); 2.56 (dd ³J_{HH}= 7 Hz, ³J_{HH}= 7 Hz, 2H₁₁); 2.30-2.06 (m, 2H₁₂)
+ Restsignale von Ethylacetat und THF

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 234** (300K; 151 MHz; CDCl₃): δ= 172.2 (C₁₀); 169.5 (C₁₄); 151.7 (C₁₅); 149.1 (d ⁴J_{PC}= 3 Hz, C₈); 133.5 (d ¹J_{PC}= 85 Hz, C₄); 132.8 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₆); 132.7 (d ¹J_{PC}= 85 Hz, C₅ via Intensität); 132.3 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₃); 131.8 (d ⁴J_{PC}= 3 Hz, C₁); 128.7 (d ³J_{PC}= 13 Hz, C₂); 128.1 (d ³J_{PC}= 13 Hz, C₇); 66.2 (d ⁵J_{PC}= ~1 Hz, C₉); 57.9 (C₁₃); 29.7 (C₁₁); 26.9 (C₁₂)
+ Restsignale von Ethylacetat und THF

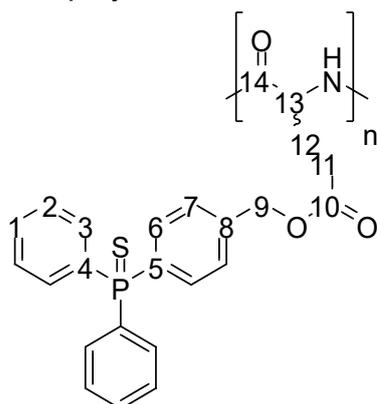
{¹H} ³¹P-NMR **MG04 234** (300 K; 243 MHz; CDCl₃): δ= 42.9

Bestimmte Masse(ESI-HR): 480.10332 m/z; Simulierte Masse: 480.10291 m/z [M+H]

IR (von **MG04 234**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3288	N-H VS,
1850	C=O VS
1777	C=O VS
1733	C=O VS
1435	P-Aryl VS
1165	Ester asym., VS
921	P-Aryl VS
714, 692	Monosubst. Benzol, DS, DS

Allgemeine Darstellung der Homopolymere³⁷⁰



4-(Diphenylphosphorothioyl)benzyl (S)-3-(2,5-dioxooxazolidin-4-yl)propanoat wird in einer Glovebox in abs. entg. THF gelöst (0.1 M) und mit DMEA versetzt. Das RGM rührt bei Raumtemperatur, bis mittels IR ein vollständiger Umsatz bestimmt werden kann (verschwinden der NCA spezifischen Bande bei $\sim 1850 \text{ cm}^{-1}$). Daraufhin wird das RGM zweimal in *n*-Hexan und zweimal in MeOH (1% HCl) gefällt. Das Produkt wird für 20 h im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 81 % (für **MG04 223**)

¹H-NMR **MG04 158**/ S-Polymer (300 K; 700 MHz; CDCl₃+TFA-d): δ = 7.70- 7.57 (m, 6H_{3,6}); 7.51 (t ³J_{HH}= 7.3 Hz, 2H₁); 7.42 (dt ³J= 7.8 Hz, J= 2.8 Hz, 4H₂); 7.34 (dd ³J= 8 Hz, J= \sim 2 Hz, 2H₇); 5.14 (d ²J_{HH}= 12.8 Hz, 1H₉); 5.09 (d ²J_{HH}= 12.8 Hz, 1H₉); 4.63 (dd J_{HH}= 4 Hz, ³J_{HH}= 8.5 Hz, 1H₁₃); 2.55 (m, 2H₁₁); 2.07 (m, 2H₁₂)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 158**/ S-Polymer (300K; 176 MHz; CDCl₃+TFA-d): δ = 175.0 (C₁₀); 172.9 (C₁₄); 138.9 (d ⁴J_{PC}= 2 Hz, C₈); 132.6 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₆); 132.3 (d, ⁴J_{PC}= 2 Hz, C₁); 132.2 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₃); 131.6 (d ¹J_{PC}= 86 Hz, C₅); 130.5 (d ¹J_{PC}= 86 Hz, C₄); 128.7 (d ³J_{PC}= 13 Hz, C₂); 127.9 (d ³J_{PC}= 13 Hz, C₇); 66.8 (C₉); 53.2 (C₁₃); 29.9 (C₁₁); 27.0 (C₁₂)

{¹H} ³¹P-NMR **MG04 158**/ S-Polymer (300 K; 283 MHz; CDCl₃+TFA-d): δ = 43.9
Die NMR-Spektren wurden an einem kürzeren Polymer mit einem M/I= 30:1 statt 300:1 gemessen.

¹H-NMR **MG04 235**/ R-Polymer (300 K; 700 MHz; CDCl₃+TFA-d): δ = 7.70- 7.55 (m, 6H_{3,6}); 7.50 (t ³J_{HH}= 6.8 Hz, 2H₁); 7.42 (t ³J= \sim 7 Hz, 4H₂); 7.33 (d ³J= 6.8 Hz, 2H₇); 5.13 (d ²J_{HH}= 12.8 Hz, 1H₉); 5.08 (d ²J_{HH}= 12.8 Hz, 1H₉); 4.62 (m, 1H₁₃); 2.53 (m, 2H₁₁); 2.06 (m, 2H₁₂)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 235**/ R-Polymer (300K; 176 MHz; CDCl₃+TFA-d): δ = 174.4 (C₁₀); 172.3 (C₁₄); 138.3 (C₈); 132.1 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₆); 131.7 (C₁); 131.6 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₃); 128.2 (d ³J_{PC}= 13 Hz, C₂); 127.3 (d ³J_{PC}= 13 Hz, C₇); 66.2 (C₉); 52.6 (C₁₃); 29.3 (C₁₁); 26.4 (C₁₂); C_{5,4} nicht beobachtet

{¹H} ³¹P-NMR **MG04 235**/ R-Polymer (300 K; 243 MHz; CDCl₃+TFA-d): δ = 43.9

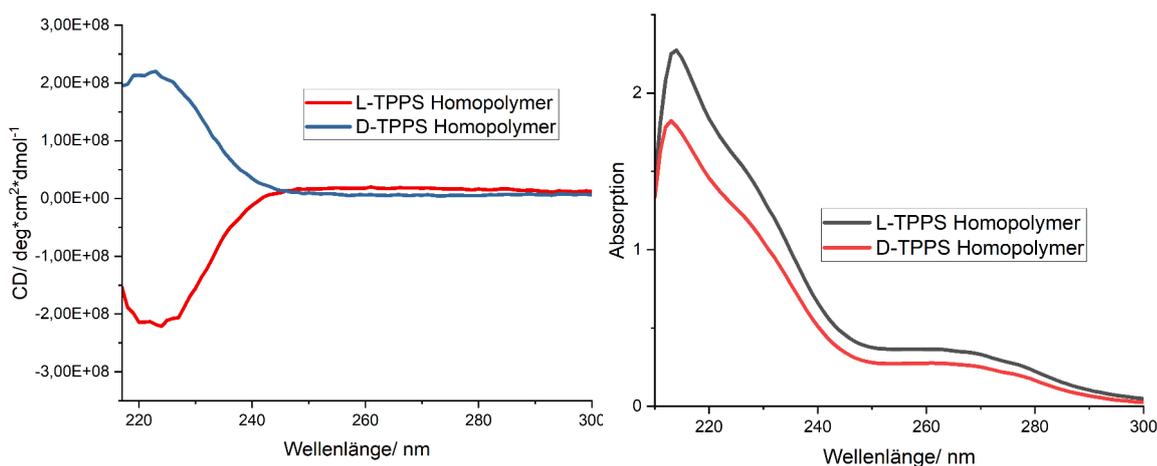
Bestimmte Masse: 435.5 ± 0.8 m/z (Wdh. Einheit für **MG04 235**, **MG04 223**, **MG04 158** und **MG04 24** via MALDI autoflex TOF/TOF)

GPC: **MG04 24**: M:I= 300:1, (S)-Glu, $M_w = 1.41 \cdot 10^5$, D=2.56
MG04 223: M:I= 300:1, (S)-Glu, $M_w = 6.08 \cdot 10^5$, D= 3.37
MG04 235: M:I= 300:1, (R)-Glu, $M_w = 9.87 \cdot 10^5$, D= 4.21

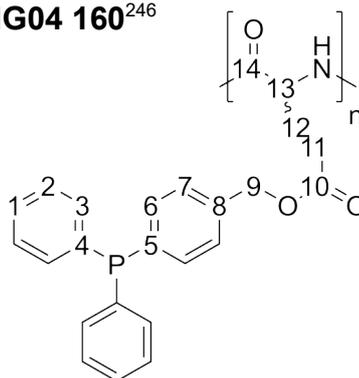
IR (von **MG04 158**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3285	H-Brücke, VS
3052	=C-H VS
2949	-C-H VS
2867	-C-H VS
1737	C=O VS
1649	C=O VS
1545	C=C, VS
1432	P-Aryl VS
1158, 1097	Ester asym., VS, VS
709	Monosubst. Benzol, DS
689	Monosubst. Benzol, DS
508	P=S VS

CD Spektren von **MG04 223** (L-TPPS) und **MG04 235** (D-TPPS) gemessen in CHCl_3 0.25 w% in einer Küvette von 0.01 mm Durchmesser.



Entschützung des Homopolymers **MG04 160**²⁴⁶



1 g des Phosphorsulfids (2.3 mmol, 1 Äq.) wird in 24 ml abs. DCM gelöst und bei Raumtemperatur mit 1.3 ml Methyltriflat (11.5 mmol, 5 Äq.) versetzt. Nach dem Rühren des RGMs für 20 h bei Raumtemperatur, wird der erhaltene Niederschlag mit abs. DCM gewaschen (5x je 20 ml) und zum Schluss wieder mit 24 ml abs. DCM suspendiert. Es werden 2.1 ml HMPT (11.5 mmol, 5 Äq.) zugegeben und es wird für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Lösung wird zunächst in *n*-Hexan gefällt und mit *n*-Hexan gewaschen. Nach dem Trocknen des Polymers wird es wieder in DCM gelöst und in MeOH gefällt und mit MeOH gewaschen. Nach dem Trocknen des Polymers wird es erneut in DCM gelöst und in *n*-Hexan gefällt. Nach dem Trocknen werden 687 mg eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 74 %

Da durch die Zugabe von Additiven zum Aufbrechen der helikalen Struktur (HCl oder TFA) das Polymer ausfällt, konnten keine geeigneten Spektren für eine ¹H bzw. ¹³C Zuordnung aufgenommen werden.

{¹H} ³¹P-NMR **MG04 160** (300 K; 283 MHz; CDCl₃): δ = -6.1

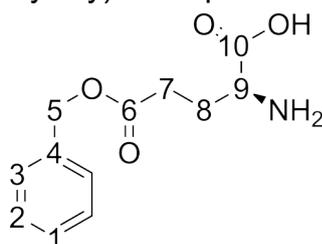
Bestimmte Masse: 403.2 ± 0.5 m/z (Wdh. Einheit via MALDI autoflex TOF/TOF)

Weder in der GPC noch in der CD-Spektroskopie konnte ein Signal für das entschützte Homopolymer **MG04 160** detektiert werden.

IR (von **MG04 160**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3282	H-Brücke VS
3055	=C-H VS
2939	-C-H VS
1733	C=O VS
1649	C=O VS
1549	N-H VS
1438	P-Aryl VS
1158	Ester asym., VS
742	Monosubst. Benzol, DS
695	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung (S)-2-Amino-5-(benzyloxy)-5-oxopentansäure **MG04 172**³⁹⁹



15.0 g L-Glutaminsäure (101 mmol, 1.0 Äq.) werden mit 15.0 g Na₂SO₄ (105 mmol, 1.05 Äq.) in 160 ml Benzylalkohol (1510 mmol, 15.0 Äq.) suspendiert. Es werden langsam 55.8 ml HBF₄ (378 mmol, 3.8 Äq., 50% in DEE) zugegeben und das RGM rührt für 20 h. Danach wird das RGM filtriert und das Filtrat wird mit 31.2 ml Triethylamin (222 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Das THF wird bei 30 °C am Rotationsverdampfer entfernt und die Lösung wird mit 750 ml EE/EtOH (80/20) versetzt. Es wird für 15 min. gerührt, der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und mit insg. 200 ml EE/EtOH (80/20) gewaschen. Das Rohprodukt wird getrocknet und aus H₂O/EtOH (2/1) umkristallisiert. Es werden 16.1 g eines farblosen kristallinen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 67 %

Die Verbindung ist literaturbekannt, die NMR-Spektren sind jedoch nicht in DMSO-d₆+ DCI aufgenommen und somit nicht vergleichbar.³⁹⁹

¹H-NMR **MG04 172** (300 K; 700 MHz; DMSO-d₆+ DCI): δ= 7.33- 7.38 (m, 4H_{2,3}); 7.26 (m, 1H₁); 5.02 (s, 2H₅); 3.86 (dd ³J_{HH}= 6.8 Hz, ³J_{HH}= 6.8 Hz, 1H₉); 2.62- 2.44 (m, 2H₇); 2.04 (m, 2H₈)

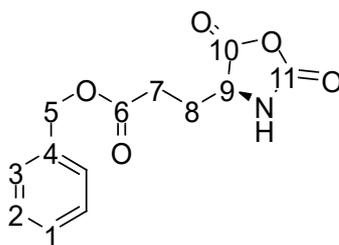
{¹H} ¹³C-NMR **MG04 172** (300K; 176 MHz; DMSO-d₆+ DCI): δ= 172.2 (C₆); 170.6 (C₁₀); 136.5 (C₄); 129.0 (C₂); 128.7 (C₁); 128.5 (C₃); 66.3 (C₅); 51.4 (C₉); 29.8 (C₇); 25.5 (C₈)

Bestimmte Masse(ESI-HR): 238.10749 m/z; Simulierte Masse: 238.10738 m/z [M+H]

IR (von **MG04 172**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3288	H-Brücke VS
2964	-C-H VS
2864	-C-H VS
1784	C=O VS
1732	C=O VS
1650	N-H ₂ DS
1545	C=C VS
1174, 1101	Ester asym., VS
758	Monosubst. Benzol, DS
696	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung Benzyl-(S)-3-(2,5-dioxooxazolidin-4-yl)propanoat **MG04 174**³⁵³



15 g (S)-2-Amino-5-(benzyloxy)-5-oxopentansäure (63.2 mmol, 1 Äq.) werden in 200 ml abs. THF suspendiert. Es werden 44 ml Phosgen-Lösung (82.2 mmol, 1.3 Äq., 20 % in Tol.) zugegeben und das RGM wird für 4 h auf 40 °C erhitzt, danach rührt es für 20 h bei Raumtemperatur. Das RGM wird durch einen Spritzenfilter (0.45 μ m Teflon) in 1000 ml abs. *n*-Hexan gegeben. Der erhaltene Niederschlag wird inert abfiltriert und mit 200 ml abs. *n*-Hexan gewaschen. Das Rohprodukt wird in 200 ml abs. THF gelöst und langsam mit 600 ml abs. *n*-Hexan überschichtet. Das kristallisierte Produkt wird erneut inert abfiltriert und mit 200 ml abs. *n*-Hexan gewaschen. Es werden 12.9 g eines farblosen, kristallinen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 77 %

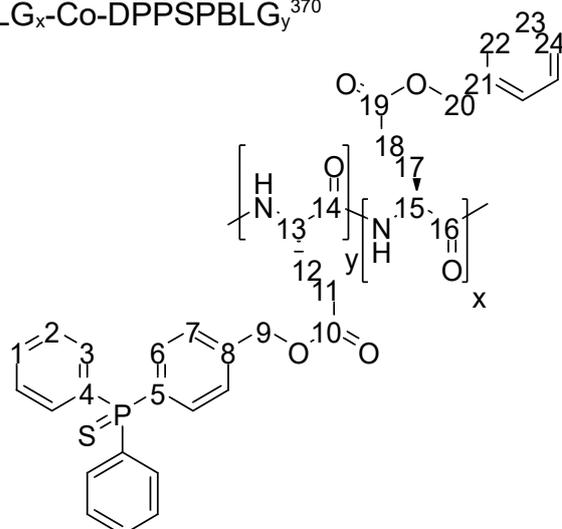
Die Verbindung ist literaturbekannt, die NMR-Spektren sind jedoch nicht in THF- d_8 aufgenommen und somit nicht vergleichbar.³⁰⁰

$^1\text{H-NMR}$ **MG04 174** (300 K; 700 MHz; THF- d_8): δ = 7.37- 7.29 (m, 4H_{2,3}); 7.27 (tt $^2J_{\text{HH}}$ = ~1.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = ~7.2 Hz, 1H₁); 5.11 (s, 1H₅); 4.39 (ddd $^3J_{\text{HH}}$ = ~6.9 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = ~5.9 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = ~1 Hz, 1H₉); 2.52 (ddd $^3J_{\text{HH}}$ = ~8.3, $^3J_{\text{HH}}$ = ~6.9 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = ~1.5 Hz, 2H₇); 2.20-1.96 (m, 2H₈)

{ ^1H } $^{13}\text{C-NMR}$ **MG04 174** (300K; 176 MHz; THF- d_8): δ = 172.1 (C₆); 171.2 (C₁₀); 152.4 (C₁₁); 137.2 (C₄); 128.9 (C₂); 128.8 (C₃); 128.6 (C₁); 66.7 (C₅); 57.1 (C₉); 29.7 (C₇); 27.8 (C₈)

Bestimmte Masse(ESI-HR): 264.08666 m/z; Simulierte Masse: 264.08665 m/z [M+H]

Darstellung von PBLG_x-Co-DPPSPBLG_y³⁷⁰



Benzyl-(S)-3-(2,5-dioxoazolidin-4-yl)propanoat **MG04 174** und 4-(Diphenylphosphorothioyl)benzyl (S)-3-(2,5-dioxoazolidin-4-yl)propanoat **MG04 176** werden in abs. entg. THF gelöst (0.1 M) und mit DMEA versetzt. Das RGM rührt für 20 h bei Raumtemperatur. Das Polymer wird mehrfach in MeOH (mit 1% konz. aq. HCl) und in ~10fachem Überschuss *n*-Hexan gefällt. Die Reinheit von **MG04 174** beträgt 99 mol % und die von **MG04 176** 95 mol%.

Exp Nr.	M/l	MG04 174/ 176	m(MG04 174)/ g	m(MG04 176)/ g	V(DMEA) / µl	V(THF) / ml
MG04 177	50	50	2,637	1,944	20,3	100
MG04 178	200	50	2,637	2,017	5,1	100
MG04 179	50	10	2,110	1,987	17,5	87
MG04 180	200	10	2,110	2,021	4,3	87

Ausbeute: 72- 82%

¹H-NMR **MG04 181** (300 K; 700 MHz; CDCl₃+ TFA-d): δ= 7.68 (m, 6H_{3,6}); 7.56 (m, 2H₁); 7.47 (m, 4H₂); 7.38 (m, 2H₇); 7.30 (m, 3H_{23,24}); 7.26 (m, 2H₂₂); 5.14 (2H₉); 5.09 (m, 2H₂₀); 4.64 (m, 1H₁₃); 4.61 (m, 1H₁₅); 2.52 (m, 2H₁₁); 2.46 (m, 2H₁₈); 2.24-1.83 (m, 4H_{12,17})

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 181** (300K; 176 MHz; CDCl₃+ TFA-d): δ= 175.6 (C₁₉); 175.3 (C₁₀); 173.3 (C_{14,16}); 139.2 (C₈); 134.6 (C₂₁); 133.0 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₆); 132.7 (d ⁴J_{PC}= 2 Hz, C₁); 132.5 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₃); 131.9 (d ¹J_{PC}= 86 Hz, C₅); 130.9 (d ¹J_{PC}= 86 Hz, C₄); 129.1 (d ³J_{PC}= 13 Hz, C₂); 129.0 (C₂₄); 128.9 (C₂₃); 128.5 (C₂₂); 128.3 (d ³J_{PC}= 13 Hz, C₇); 68.5 (C₂₀); 67.1 (C₉); 53.5 (C₁₃); 53.4 (C₁₅); 30.2 (C_{11,18}); 27.3 (C₁₂); 27.1 (C₁₇)

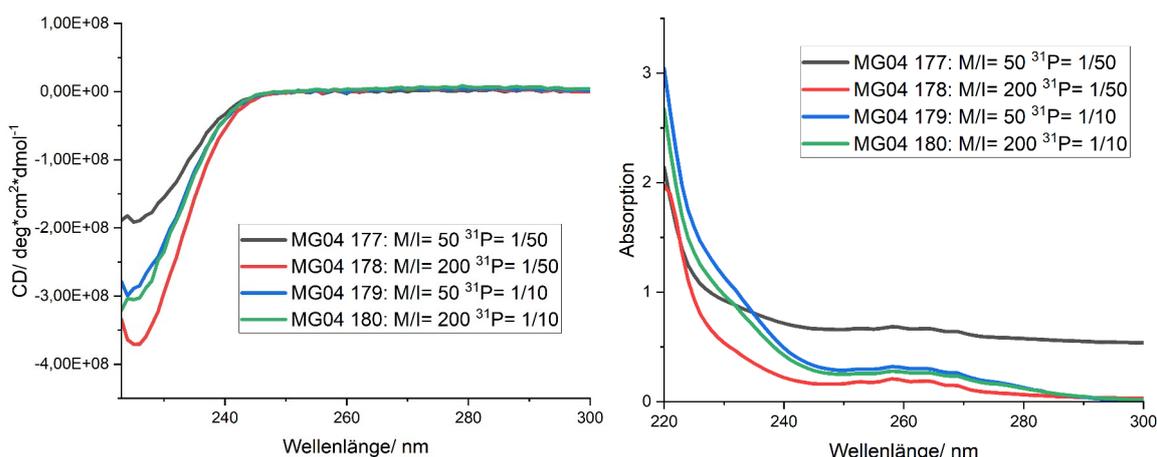
{¹H} ³¹P-NMR **MG03 181** (300 K; 243 MHz; CDCl₃+ TFA-d): δ= 43.9
 Bestimmte Masse: 219± 1 m/z (Wdh. Einheit für **MG04 177- 180** via MALDI autoflex TOF/TOF). Es konnte nur die Masse des höheranteiligen BLGs gefunden werden.

IR (von **MG04 177-182**):

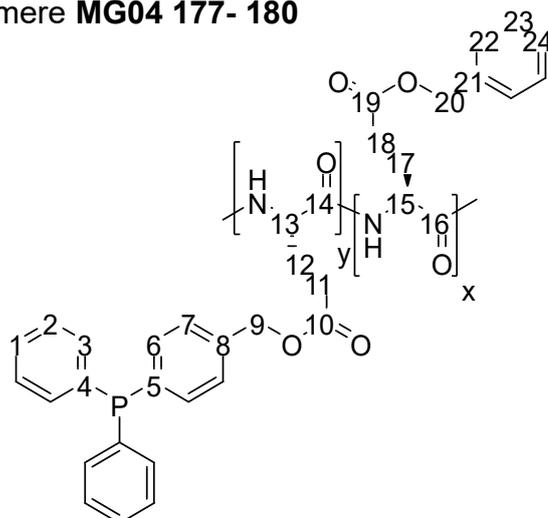
Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3285	H-Brücke, VS
3047	=C-H VS
2933	-C-H VS
1728	C=O VS
1645	C=O VS
1545	C=C VS
1159	Ester asym., VS
739	Monosubst. Benzol, DS
693	Monosubst. Benzol, DS
606	P=S, VS

GPC: **MG04 177**: M:I= 50:1, (S)-Glu, M_w= 8.20*10⁴, D=1.56
MG04 178: M:I= 200:1, (S)-Glu, M_w= 9.34*10⁴, D= 1.25
MG04 179: M:I= 50:1, (S)-Glu, M_w= 8.78*10⁴, D= 1.61
MG04 180: M:I= 200:1, (S)-Glu, M_w= 6.48*10⁴, D= 1.43

CD Spektren von **MG04 177-180** gemessen in CHCl₃ 0.1 w% in einer Küvette von 0.01 mm Durchmesser.



Entschützung der Polymere **MG04 177- 180**



Arbeitsvorschrift ist unter „Allgemeine Entschützung der Phosphorsulfide“ zu finden.

Ausbeute: **MG04 184** 84 %,
MG04 185 78 %,
MG04 186 57 %,
MG04 187 68 %

Da durch die Zugabe von Additiven zum Aufbrechen der helikalen Struktur (HCl oder TFA) das Polymer ausfällt, konnten keine geeigneten Spektren für eine ^1H bzw. ^{13}C Zuordnung aufgenommen werden.

$\{^1\text{H}\}$ ^{31}P -NMR **MG04 187** (300 K; 283 MHz; CDCl_3): $\delta = -5.8$

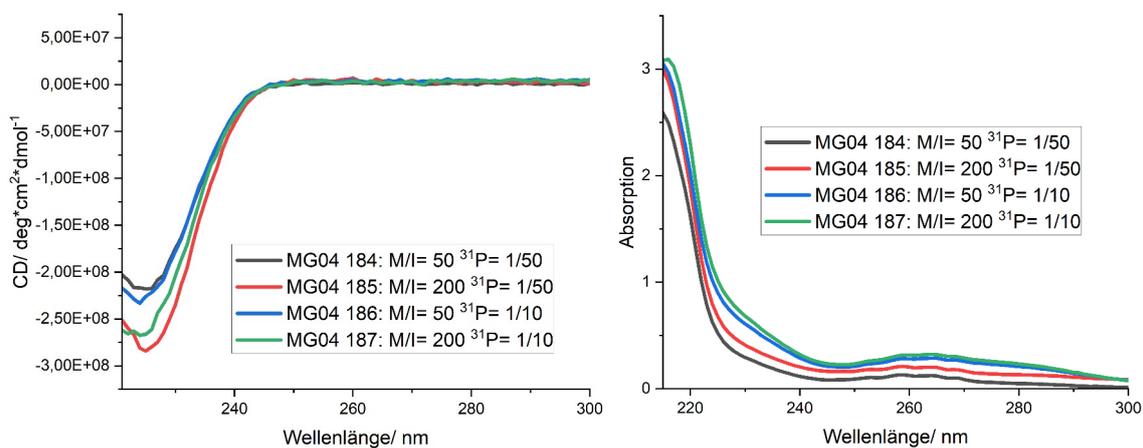
Bestimmte Masse: 219 ± 1 m/z (Wdh. Einheit für **MG04 184- 187** via MALDI autoflex TOF/TOF). Es konnte nur die Masse des höheranteiligen BLGs gefunden werden.

GPC: **MG04 184**: M:I= 50:1, (S)-Glu, $M_w = 5.56 \cdot 10^4$, $D = 1.33$
MG04 185: M:I= 200:1, (S)-Glu, $M_w = 9.13 \cdot 10^4$, $D = 1.34$
MG04 186: M:I= 50:1, (S)-Glu, $M_w = 7.00 \cdot 10^4$, $D = 1.29$
MG04 187: M:I= 200:1, (S)-Glu, $M_w = 5.74 \cdot 10^4$, $D = 1.28$

IR (von **MG04 187**)

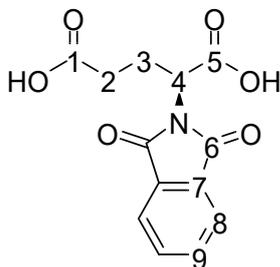
Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3283	H-Brücke VS
3039	=C-H VS
2949	-C-H VS
1732	C=O VS
1650	C=O VS
1545	C=C VS
1159	Ester asym., VS
738	Monosubst. Benzol, DS
696	Monosubst. Benzol, DS

CD Spektren von **MG04 184-188** gemessen in CHCl_3 0.1 w% in einer Küvette von 0.01 mm Durchmesser.



6.2 Alternative Syntheserouten

Darstellung von (S)-2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)pentandisäure **MG04 43**³³³



5 g (S)-Glutaminsäure (33.6 mmol, 1Äq.) werden in 100 ml Wasser suspendiert. Es werden bei Raumtemperatur 9.97 g Natriumcarbonat (94.1 mmol, 2.8 Äq.) zugegeben. Das RGM wird gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Das RGM wird auf 0 °C gekühlt und portionsweise mit 10.7 g N-Carboethoxyphthalimid (47.0 mmol, 1.4 Äq.) versetzt. Es wird für 20 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Salzsäure bis auf pH 3 angesäuert. Das RGM wird bei 7 °C gelagert, bis das Produkt vollständig kristallisiert. Es werden 5.49 g eines farblosen kristallinen Feststoffes erhalten. (Auch hergestellt im Rahmen der Bachelor-Thesis von Julia Ilic¹)

Ausbeute: 59 %

Die Verbindung ist in der Literatur bekannt und die analytischen Daten stimmen überein.³¹⁷

¹H-NMR **JUI01 1** (300 K; 600 MHz; DMSO-d₆): δ= 7.94-7.84 (m, 4H_{8,9}); 4.80 (m, 1H₄); 2.39-2.21 (m, 4H_{2,3})

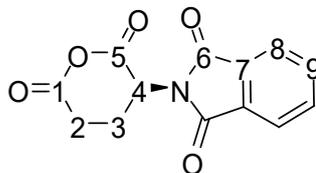
{¹H} ¹³C-NMR **JUI01 1** (300K; 151 MHz; DMSO-d₆): δ= 173.7 (C₁); 170.3 (C₅); 167.4 (C₆); 134.8 (C_{8,9}); 131.3 (C₇); 123.4 (C_{8,9}); 51.0 (C₄); 30.3 (C_{2/3}); 23.6 (C_{2/3})

Bestimmte Masse(ESI): 278 m/z; Simulierte Masse: 278 m/z [M+H]

IR (von **JUI01 1**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3026	=C-H VS
2079	-O-H VS
2911	=C-H VS
1776, 1710	-C-H VS
1609, 1558, 1471	Ringschw.; VS, VS, DS
1383	-O-H DS
1277	-C-N VS
756	1,2- subst. Aromat, DS

Darstellung von (S)-2-(2,6-Dioxotetrahydro-2H-pyran-3-yl)isoindolin-1,3-dion
MG04 44³³³



5.49 g (S)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)pentandisäure (19.8 mmol, 1 Äq.) werden in 22.8 ml Essigsäureanhydrid (238 mmol, 12 Äq.) suspendiert und auf 110 °C erhitzt, bis sich eine klare Lösung bildet. Das Produkt wird für 20 h bei -20 °C kristallisiert und abfiltriert. Das Rohprodukt wird mit DEE gewaschen und nach dem Trocknen werden 3.23 g eines kristallinen, farblosen Feststoffes erhalten. (Auch hergestellt im Rahmen der Bachelor-Thesis von Julia Ilic¹)

Ausbeute: 63 %

Die Verbindung ist in der Literatur bekannt und die analytischen Daten überein.³¹⁷

¹H-NMR **JUI01 7** (300 K; 600 MHz; DMSO-d₆): δ= 7.96 (m, 2H₈); 7.92 (m, 2H₉); 5.47 (dd ³J_{HH}= 12.9 Hz, ³J_{HH}= 5.9 Hz, 1H₄); 3.11 (ddd ¹J_{HH}= 17.9 Hz, ³J_{HH}= 13.5 Hz, J_{HH}=5.7 Hz, 1H₂); 2.98 (ddd= 17.9 Hz, ¹J_{HH}= 4.7 Hz, J_{HH}= 2.6 Hz, 1H₂); 2.61 (ps-qd ³J_{HH}= 13.2 Hz, ³J_{HH}= 13.2 Hz, ³J_{HH}= 13.3 Hz, ²J_{HH}= 4.8 Hz, 1H₃); 2.13 (m, 1H₃)

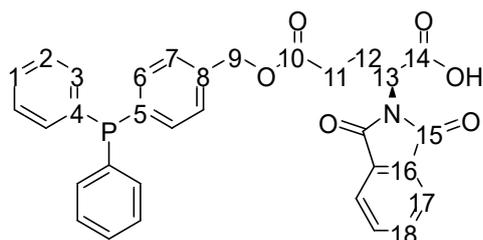
{¹H} ¹³C-NMR **JUI01 7** (300K; 151 MHz; DMSO-d₆): δ= 167.2 (C_{1/5/6}); 166.8 (C_{1/5/6}); 166.1 (C_{1/5/6}); 135.5 (C₉); 131.6 (C₇); 124.1 (C₈); 48.2 (C₄); 29.9 (C₂); 20.9 (C₃)

Bestimmte Masse(ESI): 260 m/z; Simulierte Masse: 260 m/z [M+H]

IR (von **JUI01 7**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3065	=C-H VS
2982, 2907	-C-H VS
1822, 1765	-C=O VS
1710	-C=O VS
1613, 1604	Ringschw., VS, VS
1307	-C-N VS
770	1,2- subst. Aromat, DS

Darstellung von (S)-2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-5-((4-(diphenylphosphino)benzyl)oxy)-5-oxopentansaure **MG03 10**³⁴⁸



2 g (4-(Diphenylphosphino)phenyl)methanol (6.83 mmol, 1 Äq.) und 1.81 g N-Phthalimid-(L)-Glutaminsäureanhydrid (6.83 mmol, 1 Äq.) werden in abs. Toluol gelöst und für 20 h bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und das Rohprodukt wird mit *n*-Hexan gefällt. Daraufhin wird es mit *n*-Hexan gewaschen und über eine Kieselgelschicht filtriert (zunächst wird mit DCM gewaschen und daraufhin das Produkt mit EE eluiert). Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und es werden 2.3 g eines farblosen Feststoffes erhalten. (Auch hergestellt im Rahmen der Bachelor-Thesis von Julia Ilic⁴⁰⁰)

Ausbeute: 61 %

¹H-NMR **MG03 10** (300 K; 600 MHz; CD₂Cl₂): δ= 7.85 (dd J_{HH}= 5.4 Hz, J_{HH}= 3.0 Hz, 4H₁₇); 7.76 (dd J= 5.4 Hz, J= 3.0 Hz, 6H₁₈); 7.38-7.27 (m, 14H_{1,2,3,6,7}); 5.07 (d ²J_{HH}=12.6 Hz, 1H₉); 5.04 (d ²J_{HH}=12.6 Hz, 1H₉); 4.82 (dd ³J_{HH}= 4.5, ³J_{HH}= 10.7 Hz, 1H₁₃); 2.53- 2.45 (m, 2H₁₁); 2.44- 2.28 (m, 2H₁₂)

{¹H} ¹³C-NMR **MG03 10** (300K; 151 MHz; CD₂Cl₂): δ= 172.1 (C₁₀); 170.1 (C₁₃); 167.4 (C₁₅); 136.9 (C₈); 136.5 (d ¹J_{PC}= 11 Hz, C₄); 136.4 (d ¹J_{PC}= 12 Hz, C₅); 134.7 (C_{17/18}); 133.3 (d ²J_{PC}= 20 Hz, C₆); 133.2 (d ²J_{PC}= 20 Hz, C₃); 131.2 (C₁₆); 129.0 (C₁); 128.8 (d ³J_{PC}= 7 Hz, C₂); 128.1 (d ³J_{PC}= 7Hz, C₇); 123.3 (C_{17/18}); 65.0 (C₉); 50.9 (C₁₄); 30.2 (C₁₁); 23.6 (C₁₂)

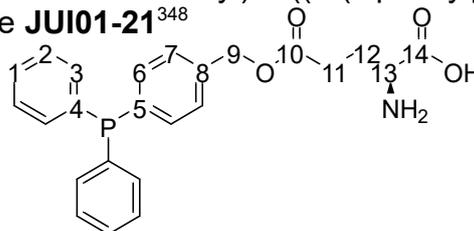
{¹H} ³¹P-NMR **MG03 10** (300 K; 243 MHz; CD₂Cl₂): δ= - 6.0

Bestimmte Masse(ESI-HR): 552.15718 m/z; Simulierte Masse: 552.15705 m/z [M+H]

IR (von **JUI01 8**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3176	-O-H VS
3052	=C-H VS
2054	-C-H VS
1773	-C=O VS
1712	-C=O VS
1609, 1586, 1496	Ringschw., VS, VS, DS
1434	P-Aryl VS
1291	-C-N VS
998	P-Aryl VS
808	1,4- subst. Aromat, DS
742	1,2- subst. Aromat, DS
716, 692	Monosubst. Benzol

Darstellung von (S)-2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-5-((4-(diphenylphosphino)-benzyl)oxy)-5-oxopentansäure **JUI01-21**³⁴⁸



1 g der 2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-5-((4-(diphenylphosphinyl)benzyl)oxy)-5-oxopentansäure **53** (JUI01-18) (1.81 mmol, 1 Äq.) werden in 25 ml Chloroform gelöst und es werden bei 0 °C 0.1 ml Hydrazin Monohydrat (1.99 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 20 h gerührt. Der entstehende Feststoff wird abfiltriert und die Lösung wird mit *n*-Hexan versetzt. Das gefällte Rohprodukt wird abfiltriert, mit Essigester, THF und Diethylether gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Das Filtrat wird in *n*-Hexan suspendiert und es wird Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit Chloroform und gesättigter NaCl-Lösung versetzt und extrahiert. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt. Das Produkt wird mit Essigester, THF und Diethylether gewaschen. Es werden 97.9 mg eines weißen Feststoffs erhalten. (durchgeführt von **Julia Ilic** im Rahmen ihrer Bachelor-Thesis.⁴⁰⁰)

Ausbeute: 12.8 %

¹H-NMR **JUI01 11** (300 K; 600 MHz; DMSO-d₆+DCI): δ= 7.62-7.46 (m, 14H_{1,2,3,6,7}); 5.11 (s, 2H₉); 3.87 (dd J_{HH}= 6.6 Hz, J_{HH}= 6.6 Hz, 1H₁₃); 2.67- 2.47 (m, 2H₁₁); 2.05 (m, 2H₁₂)

{¹H} ¹³C-NMR **JUI01 11** (300K; 151 MHz; DMSO-d₆+DCI): δ= 172.1 (C₁₀); 170.6 (C₁₄); 140.9 (C₈); 132.8 (C_{1/2/3/6/7}); 132.2 (d J_{PC}= 10 Hz, C_{1/2/3/6/7}); 131.9 (d J_{PC}= 10 Hz, C_{1/2/3/6/7}); 129.4 (d J_{PC}= 12 Hz, C_{1/2/3/6/7}); 128.3 (d J_{PC}= 12 Hz, C_{1/2/3/6/7}); 65.5 (C₉); 51.4 (C₁₃); 29.7 (C₁₁); 25.4 (C₁₂); C_{4,5} kann nicht bestimmt werden.

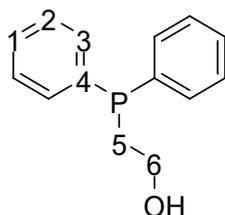
Die Detektion im NMR erfolgt aufgrund der Reaktivität des Lösungsmittels über das Phosphoroxid.

Bestimmte Masse(ESI-HR): 422.15179 m/z; Simulierte Masse: 422.15157 m/z [M+H]

IR (von **JUI01 11**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3052	=C-H VS
2940	-C-H VS
1731	-C=O VS
1611	-N-H VS
1597, 1584, 1497	Ringschw., VS, VS, DS
1434	P-Aryl VS
1386	-O-H DS
998	P-Aryl VS
808	1,4- subst. Aromat, DS

Darstellung von 2-(Diphenylphosphinyl)ethan-1-ol **MG04 83**³⁴⁹



11.5 ml Diphenylphosphin (64.8 mmol, 1 Äq.) und 5.32 ml Bromethanol (71.2 mmol, 1.1 Äq.) werden in 200 ml abs. THF gelöst. Es wird auf 0 °C gekühlt und es werden 55.7 ml einer *n*-BuLi-Lösung (2.5 M in *n*-Hexan; 2.2 Äq, 139 mmol) zugetropft. Nachdem für 3 h bei Raumtemperatur gerührt wurde, werden 8.66 g NH₄Cl zugegeben. Es wird für 30 min nachgerührt und der restliche Feststoff wird abfiltriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (auftragen mit DCM; Laufmittel 2:5 bis 1:1 EE:Hex). Es werden 11.6 g eines farblosen Öls erhalten.

R_f(5:2 Hex:EE)= 0.34

R_f(1:1 Hex:EE)= 0.61

Ausbeute: 70 %

Die Verbindung ist in der Literatur bekannt und die analytischen Daten stimmen mit der Literatur über ein.⁴⁰¹

¹H-NMR **MG04 83** (300 K; 600 MHz; CDCl₃): δ= 7.45 (m, 4H₃); 7.38- 7.31 (m, 6H_{1,2}); 3.80 (dt ³J_{HH}= 7.3, ³J_{PH}= 9.1 Hz, 2H₆); 2.42 (t ³J_{HH}= 7.3 Hz, 2H₅)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 83** (300K; 151 MHz; CDCl₃): δ= 137.6 (d ¹J_{PC}= 9 Hz, C₄); 132.9 (d ²J_{PC}= 19 Hz, C₃); 129.0 (C_{1/2}); 128.7 (C_{1/2}); 60.2 (d ²J_{PC}= 22 Hz, C₆); 32.2 (d ¹J_{PC}= 11 Hz, C₅)

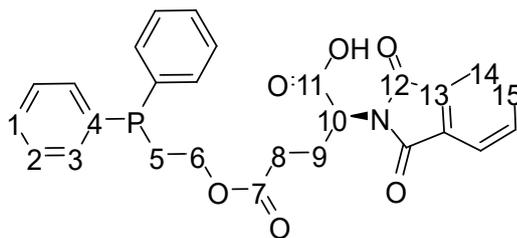
{¹H} ³¹P-NMR **MG04 83** (300 K; 243 MHz; CHCl₃):δ= -23.5 (~12 % P=O bei δ= 27.6)

Bestimmte Masse(ESI-HR): 231.09330 m/z; Simulierte Masse: 231.09333 m/z [M+H]

IR (von **MG04 53**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3325	H-Brücke, VS
3062	=C-H VS
2901	-C-H VS
1484	-O-H DS
1430	P-Aryl VS
1039	-C-O- VS
995	P-Aryl VS
737	P-Alkyl/ Monosubst. Benzol, VS/DS
695	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von ((S)-2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-5-(2-(diphenylphosphinyl)ethoxy)-5-oxopentansäure **MG04 85**³⁴⁸



11.6 g 2-(Diphenylphosphinyl)ethan-1-ol (45.3 mmol, 1 Äq.) werden in 350 ml abs. Tol. gelöst und mit 9.2 g (S)-2-(2,6-Dioxotetrahydro-2H-pyran-3-yl)isindolin-1,3-dion (**MG04 60**) versetzt. Das RGM wird für 2 h auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das RGM auf die Hälfte des Volumens eingeeengt. Das Produkt wird mit *n*-Hexan gefällt und bei -30 °C kristallisiert. Das Lösungsmittel wird abdekantiert und es wird mit kaltem *n*-Hexan gewaschen. Es werden 14.7 g eines farblosen Harzes erhalten.

Ausbeute: 86 %

¹H-NMR **MG04 65** (300 K; 600 MHz; CDCl₃): δ= 7.84 (dd_{HH} J= 5.5 Hz, J_{HH}= 3.1 Hz, 2H₁₄); 7.71 (dd J_{HH}= 5.5 Hz, J_{HH}= 3 Hz, 2H₁₅); 7.44-7.28 (m, 10H_{1,2,3}); 4.93 (dd ³J_{HH}= 10.4 Hz, ³J_{HH}= 5.1 Hz, 1H₁₀); 4.18 (dt J= 15,7 Hz, J= 7.7 Hz, 2H₆); 2.58-2.37 (m, 4H_{5,9}); 2.25 (t ³J_{HH}= 7.2 Hz, 2H₈)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 65** (300K; 151 MHz; CDCl₃): δ= 173.4 (C₁₁); 172.1 (C₇); 167.6 (C₁₂); 137.2 (d ¹J_{PC}= 10 Hz, C₄); 134.4 (C₁₅); 132.8 (C_{1/2/3}); 131.8 (C₁₃); 129.1 (C_{1/2/3}); 128.7 (C_{1/2/3}); 123.8 (C₁₄); 62.4 (d, ²J_{PC}= 24 Hz, C₆); 51.1 (C₁₀); 30.9 (C₈); 27.7 (d ¹J_{PC}= 12 Hz, C₅); 24.1 (C₉)

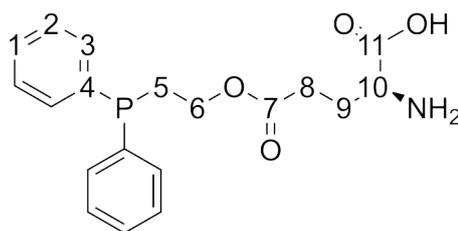
{¹H} ³¹P-NMR **MG04 65** (300 K; 243 MHz; CDCl₃): δ= -21.9

Bestimmte Masse(ESI-HR): 490.14165 m/z; Simulierte Masse: 490.14140 m/z [M+H]

IR (von **OCF JM 4**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3056	=C-H VS
2954	-C-H VS
1710	C=O VS
1386	-O-H DS
1163	Ester asym., VS
718	Monosubst. Benzol, DS
694	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von (S)-2-Amino-5-(2-(diphenylphosphinyl)ethoxy)-5-oxopentansäure
MG04 93³⁴⁸



8.84 g ((S)-2-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)-5-(2-(diphenylphosphinyl)ethoxy)-5-oxopentansäure (18.1 mmol, 1 Äq.) werden in 150 ml Chloroform gelöst und mit 1.0 ml Hydrazinhydrat (21.7 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Das RGM wird für 20 h bei RT gerührt. Der entstehende Niederschlag wird filtriert und es wird mit Chloroform nachgewaschen. Das Filtrat wird in EE gegeben und das Rohprodukt wird abfiltriert und mit EE gewaschen. Es wird mit wenig Wasser gewaschen und unter HV getrocknet. Das Rohprodukt wird in Chloroform gelöst und durch einen PTFE-Spritzenfilter gegeben. Es werden 1.6 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 25 %

¹H-NMR **MG04 93** (300 K; 600 MHz; DMSO-d₆+DCI): δ= 7.74 (m, 4H₃); 7.53 (m, 2H₁); 7.48 (m, 4H₂); 4.22 (dt ³J_{PH}= 12.7 Hz, ³J_{HH}= 7.0 Hz, 2H₆); 3.80 (dd ³J_{HH}= 6.5 Hz, ³J_{HH}= 6.5 Hz, 1H₁₀); 2.82 (dt ²J_{PH}= 11.2 Hz, ³J_{HH}= 7.0 Hz, 2H₅); 2.18 (m, 2H₈); 1.89 (2H₉)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 93** (300K; 151 MHz; DMSO-d₆+DCI): δ= 171.8 (C₇); 170.5 (C₁₁); 133.3 (d ¹J_{PC}= 99 Hz, C₄); 132.4 (C₁); 130.7 (d ²J_{PC}= 10 Hz, C₃); 129.2 (d ³J_{PC}= 12 Hz, C₂); 58.5 (C₆); 51.2 (C₁₀); 29.3 (C₈); 28.7 (d ¹J_{PC}= 70 Hz, C₅); 25.1 (C₉)

Die Detektion für ¹H und ¹³C im NMR erfolgt über das Phosphoroxid.

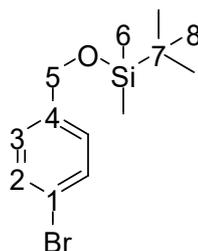
{¹H} ³¹P-NMR **MG04 86** (300 K; 243 MHz; CDCl₃): δ= -22.9

Bestimmte Masse(ESI-HR): 360.13610 m/z; Simulierte Masse: 360.13592 m/z [M+H]

IR (von **MG04 175**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3047	=C-H VS
2951	-C-H VS
3000	-O-H VS
1723	C=O VS
1591	C=C
1395	-O-H DS
1168	Ester asym., VS
744	Monosubst. Benzol, DS
697	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von ((4-Bromobenzyl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilan **MG03 16**^{354–356}



20 g 4-Bromobenzylalkohol (106 mmol, 1 Äq.) und 18.1 g Imidazol (265 mmol, 2.5 Äq.) werden in 200 ml abs. DCM gelöst. Es wird auf 0 °C gekühlt und es werden langsam 19.7 g tert-Butyldimethylsilylchlorid (127 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch rührt für 15 h. Daraufhin wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelschicht filtriert (DCM:Hex= 1:1). Es werden 29.3 g eines farblosen Öls erhalten.

$R_f(1:2 \text{ Hex:DCM}) = 0.78$

Ausbeute: 92 %

Die Verbindung ist in der Literatur bekannt und die analytischen Daten stimmen überein.³⁵⁴

¹H-NMR **MG03 16** (300 K; 600 MHz; CDCl₃): $\delta = 7.45$ (d ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2H₂); 7.20 (d ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2H₃); 4.69 (s, 2H₅); 0.95 (s, 9H₈); 0.13 (s, 6H₆)

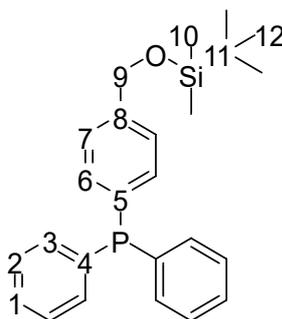
{¹H} ¹³C-NMR **MG03 16** (300K; 151 MHz; CDCl₃): $\delta = 140.16$ (C₄); 131.42 (C₂); 127.86 (C₃); 120.72 (C₁); 64.47 (C₅); 26.06 (C₈); 18.53 (C₇); -5.12 (C₆)

Bestimmte Masse(ESI): 301 m/z; Simulierte Masse: 301 m/z [M+H]

IR (von **MG03 16**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
2929	-C-H VS
1253	C-O VS
1084, 1067	Si-O, Aryl-Br VS, VS
1015	Si-CH VS
834	1,4- subst. Aromat, DS

Darstellung von (4-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)diphenylphosphin
MG03 17^{345,346,356}



29.3 g ((4-Bromobenzyl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilan (97.1 mmol, 1 Äq.) werden unter Schutzgas in 600 ml abs. THF gelöst. Die Lösung wird auf -78 °C gekühlt und es werden langsam 42.7 ml BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 107 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch rührt für 1 h bei -78 °C. Daraufhin werden langsam 21.8 ml CIDPP (117 mmol, 1.2 Äq.) zugetropft. Nach der Zugabe wird die Reaktion über Nacht auf Raumtemperatur aufgewärmt. Es wird zusätzlich für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das RGM wird mit ges. wässriger NH₄Cl Lsg. gequenchet und mit ges. wässriger NaCl Lsg. gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt über eine Kieselgelschicht (mit DCM) filtriert. Es werden 24 g eines farblosen Öls erhalten.

R_f(DCM)= 0.89

Ausbeute: 61 %

Die Verbindung ist in der Literatur bekannt, jedoch nicht charakterisiert.

¹H-NMR **MG03 17** (300 K; 600 MHz; CDCl₃): δ= 7.36- 7.27 (m, 14H_{1,2,3,6,7}); 4.76 (s, 2H₉); 0.95 (s, 9H₁₂); -5.13 (s, 6H₁₀)

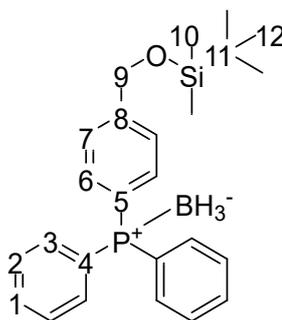
{¹H} ¹³C-NMR **MG03 17** (300K; 151 MHz; CDCl₃): δ= 142.44 (C₈); 137.46 (d ¹J_{PC}= 11 Hz, C₄); 135.45 (d ¹J_{PC}= 11 Hz, C₅); 133.91 (d ²J_{PC}= 20 Hz, C₆); 133.83 (d ²J_{PC}= 20 Hz, C₃); 128.79 (C₁); 128.56 (C₂); 126.26 (d ³J_{PC}= 8 Hz, C₇); 64.81 (C₉); 18.56 (C₁₁); 0.95 (C₁₂); -5.13 (C₁₀)

{¹H} ³¹P-NMR **MG03 17** (300 K; 243 MHz; CDCl₃): δ= -6.0

IR (von **MG03 17**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3056	=C-H VS
2929	-C-H VS
1435	P-Aryl VS
1124	Si-O VS
1017	Si-CH VS
755	Monosubst. Benzol, DS
698	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von (4-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)diphenylphosphin-
*BH₃ **MG03 18**³⁵⁶⁻³⁵⁸



24.0 g ((4-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)diphenylphosphin (59 mmol, 1 Äq.) werden bei 0 °C in 300 ml abs. THF gelöst. Es werden langsam 175 ml THF*BH₃ (1 M THF, 175 mmol, 2.97 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch rührt für 20 h bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird mit ges. wässriger NaCl Lsg. und Wasser gewaschen. Daraufhin wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird in der folgenden Reaktion eingesetzt. Es werden 21.6 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

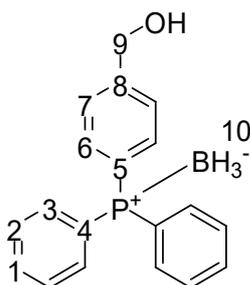
R_f(3:1 Hex:DCM)= 0.40

Ausbeute: /

¹H-NMR **MG03 18** (300 K; 600 MHz; CDCl₃): δ= 7.64- 7.41 (m, 14H_{1,2,3,6,7}); 4.81 (s, 2H₉); 0.97 (s, 9H₁₂); 0.14 (s, 6H₁₀)

{¹H} ³¹P-NMR **MG03 18** (300 K; 243 MHz; CDCl₃): δ= 20.1 (d ¹J_{PB}= ~63 Hz)

Darstellung von ((4-(Diphenylphosphino)phenyl)methanol)*BH₃ **MG03 19**^{356,359,360}



21.6 g ((4-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)diphenylphosphin*BH₃ (51.4 mmol, 1 Äq.) werden in 300 ml abs. THF gelöst. Daraufhin werden 60 ml TBAF (1 M in THF, 60 mmol, 1.17 Äq.) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch rührt für 20 h bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird mit ges. wässriger NaCl Lsg. gewaschen und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelschicht filtriert (1. DCM:Hex= 1:2; 2. DCM:EE= 1:1). Das Lösungsmittel wird am Hochvakuum entfernt. Es werden 11.4 g eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 72 % über 2 Stufen

Die Verbindung ist in der Literatur bekannt und die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁵⁶

¹H-NMR **MG03 19** (300 K; 600 MHz; CDCl₃): δ= 7.60- 7.54 (m, 6H_{3,6}); 7.50 (m, 2H₁); 7.45-7.40 (m, 6H_{2,7}); 4.74 (s, 2H₉); 1.60- 0.94 (m, 3H₁₀)

{¹H} ¹³C-NMR **MG03 19** (300K; 151 MHz; CDCl₃): δ= 144.5 (d ⁴J_{PC}= 2 Hz, C₈); 133.5 (d ²J_{PC}= 10 Hz, C₆); 133.2 (d ²J_{PC}= 10 Hz, C₃); 131.4 (d ⁴J_{PC}= 2 Hz, C₁); 129.3 (d ¹J_{PC}= 58 Hz C₄); 128.9 (d ³J_{PC}= 10 Hz, C₂); 128.2 (d ¹J_{PC}= 59 Hz, C₅); 127.1 (d³J_{PC}= 10 Hz, C₇); 64.6 (d ⁵J_{PC}= ~1 Hz, C₉)

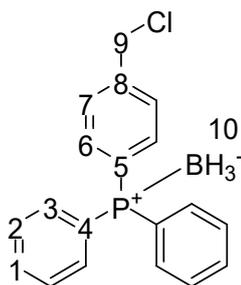
{¹H} ³¹P-NMR **MG03 19** (300 K; 243 MHz; CDCl₃): δ= 20.2 (d ¹J_{PB}= ~65 Hz)

Bestimmte Masse(ESI): 293.1 m/z; Simulierte Masse: 293.1 m/z [M-BH₃+H]

IR (von **MG03 19**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3311	-O-H VS
3056	=C-H VS
2376	P-BH3 VS
1435	P-Aryl VS
1102	Prim. Alkohol, VS
1010	P-Aryl VS
734	Monosubst. Benzol, DS
692	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von (4-(Chloromethyl)phenyl)diphenylphosphin* BH_3 **MG03 20**^{356,361}



11.4 g ((4-(Diphenylphosphino)phenyl)methanol* BH_3 (37.2 mmol, 1 Äq.) werden in 200 ml abs. Toluol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Langsam werden 2.99 ml Thionylchlorid (41 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch rührt für 3 h bei Raumtemperatur und wird daraufhin mit ges. wässriger NaHCO_3 Lsg. gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Daraufhin wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM:Hex= 2:3). Es werden 8.5 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

$R_f(3:2 \text{ Hex:DCM}) = 0.28$

Ausbeute: 70 %

Die Verbindung ist in der Literatur bekannt und die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁵⁶

$^1\text{H-NMR}$ **MG03 20** (300 K; 600 MHz; CDCl_3): 7.61-7.54 (m, 6 $\text{H}_{3,6}$); 7.52 (m, 2 H_1); 7.48-7.41 (m, 6 $\text{H}_{2,7}$); 4.60 (s, 2 H_9); 1.24 (m, 3 H_{10})

$\{^1\text{H}\}$ $^{13}\text{C-NMR}$ **MG03 20** (300K; 151 MHz; CDCl_3): $\delta = 140.78$ (d $^4J_{\text{PC}} = 3$ Hz, C_8); 133.75 (d $^2J_{\text{PC}} = 10$ Hz, C_6); 133.33 (d $^2J_{\text{PC}} = 10$ Hz, C_3); 131.52 (d $^4J_{\text{PC}} = 2$ Hz, C_1); 129.77 (d $^1J_{\text{PC}} = 58$ Hz, C_5); 129.98 (d $^3J_{\text{PC}} = 10$ Hz, C_2); 128.94 (d $^3J_{\text{PC}} = 10$ Hz, C_7); 45.47 (d $^5J_{\text{PC}} = 1$ Hz, C_9)

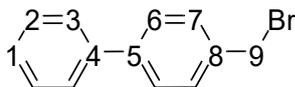
$\{^1\text{H}\}$ $^{31}\text{P-NMR}$ **MG03 20** (300 K; 243 MHz; CDCl_3): $\delta = 20.6$ (d $^1J_{\text{PB}} = 66$ Hz)

IR (von **MG03 20**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
2376	P-BH3 VS
1435	P-Aryl VS
1060	Aryl-Cl VS
734	Monosubst. Benzol, DS
692	Monosubst. Benzol, DS

6.3 Synthese der Benzyl-Spacer-Polymere

Darstellung von 4-(Bromomethyl)-1,1'-biphenyl **MG04 128**³⁹⁰



100 g [1,1'-Biphenyl]-4-ylmethanol (544 mmol, 1 Äq.) werden in 1.5 L aq. HBr Lsg (48 w%) für 3 h auf 100 °C erhitzt. Das RGM wird mit kaltem Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Es werden 128 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

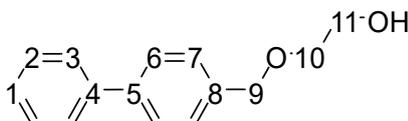
Ausbeute: 95 %

Die Verbindung ist in der Literatur bekannt und die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁰²

¹H-NMR **MG04 128** (300 K; 700 MHz; CDCl₃): δ= 7.59 (d ³J_{HH}= 7.6 Hz, 2H₃); 7.58 (d ³J_{HH}= 8.2 Hz, 2H₆); 7.48 (d ³J_{HH}= 8.1 Hz, 2H₇); 7.45 (dd ³J_{HH}= 7.6 Hz, ³J_{HH}= 7.6 Hz, 2H₂); 7.37 (t ³J_{HH}= 7,3 Hz, 1H₁); 4.56 (s, 2H₉)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 128** (300K; 176 MHz; CDCl₃): δ= 141.5 (C₅); 140.5 (C₄); 139.6 (C₈); 129.6 (C₇); 129.0 (C₂); 127.7 (überlagert C_{1/6}); 127.3 (C₃); 33.5 (C₉)

Darstellung von 2-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)ethan-1-ol **MG04 132**³⁹¹



9.71 g NaH (60% in Mineralöl; 243 mmol, 1.2 Äq.) werden in 500 ml abs. THF suspendiert. Nach dem Abkühlen auf 0 °C werden 57 ml Ethylenglykol (1.01 mol, 5 Äq.) in 50 ml abs. THF zugetropft und es wird für 2 h gerührt. Danach werden portionsweise 50 g 4-(Bromomethyl)-1,1'-biphenyl zugegeben und es wird für 20 h bei 40 °C gerührt. Das RGM wird mit ges. aq. NH₄Cl Lsg. gequench und mit ges. aq. NaCl Lsg. gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (EE:Hex 1:1) aufgereinigt. Es werden 35.6 eines farblosen Feststoffes erhalten.

R_f(1:1 Hex:EE)= 0.32

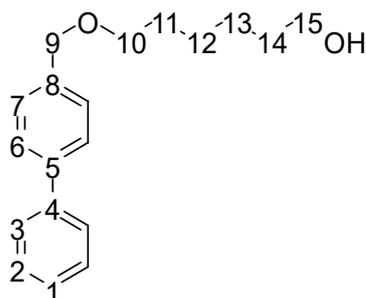
Ausbeute: 77 %

Die Verbindung ist in der Literatur bekannt und die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁰³

¹H-NMR **MG04 132** (300 K; 600 MHz; CDCl₃): δ= 7.61- 7.58 (m, 4H_{3,6}); 7.47- 4.71 (m, 4H_{2,7}); 7.36 (tt ³J_{HH}= 7.4 Hz, ⁴J_{HH}= ~1.2 Hz, 2H₁); 4.62 (s, 2H₉); 3.79 (dt ³J_{HH}= 4.9 Hz, ³J_{HH}= 4.9 Hz, 2H₁₁); 3.65 (m, 2H₁₀); 2.11 (t ³J_{HH}= 5.5 Hz, 1H_{O-H})

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 132** (300K; 151 MHz; CDCl₃): δ= 141.0 (C_{4/5}); 140.9 (C_{4/5}); 137.1 (C₈); 128.9 (C₂); 128.4 (C₇); 127.5 (C₁); 127.4 (C_{3/6}); 127.2 (C_{3/6}); 73.2 (C₉); 71.6 (C₁₀); 62.1 (C₁₁)

Darstellung von 6-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)hexan-1-ol **MG04 133**³⁹²



9.71 g NaH (60% in Mineralöl; 243 mmol, 1.2 Äq.) werden in 500 ml abs. THF suspendiert. Nach dem Abkühlen auf 0 °C werden 120 g 1,6-Hexandiol (1.01 mol, 5 Äq.) portionsweise zugegeben und es wird für 2 h gerührt. Danach werden portionsweise 50 g 4-(Bromomethyl)-1,1'-biphenyl zugegeben und es wird für 20 h bei 40 °C gerührt. Das RGM wird mit ges. aq. NH₄Cl Lsg. gequencht und mit ges. aq. NaCl Lsg. gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (EE:Hex 1:1) aufgereinigt. Es werden 45.4 eines farblosen Feststoffes erhalten.

R_f(1:1 Hex:EE)= 0.38

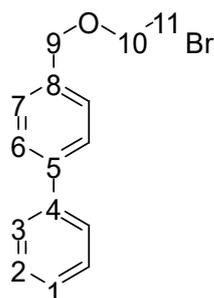
Ausbeute: 79 %

Die Verbindung ist in der Literatur bekannt und die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁹²

¹H-NMR **MG04 133** (300 K; 600 MHz; CDCl₃): δ= 7.61- 7.56 (m, 4H_{3,6}); 7.46- 7.40 (m, 4H_{2,7}); 7.35 (m, 1H₁); 4.55 (s, 2H₉); 3.64 (t ³J_{HH}= 6.6 Hz, 2H₁₅); 3.51 (t ³J_{HH}= 6.5 Hz, 2H₁₀); 1.66 (m, 2H₁₁); 1.59 (m, 2H₁₄); 1.41 (m, 4H_{12,13})

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 133** (300K; 151 MHz; CDCl₃): δ= 141.1 (C₄); 140.6 (C₅); 137.9 (C₈); 128.9 (C₂); 128.2 (C₇); 127.4 (C₁); 127.3 (C_{3/6}); 127.2 (C_{3/6}); 72.8 (C₉); 70.6 (C₁₀); 63.1 (C₁₅); 32.9 (C₁₄); 29.9 (C₁₁); 26.2 (C_{12/13}); 25.7 (C_{12/13})

Darstellung von 4-((2-Bromethoxy)methyl)-1,1'-biphenyl **MG04 134**³⁶⁵



32.8 g NBS (182 mmol, 1.17 Äq.) werden in 350 ml abs. DCM suspendiert und auf -78 °C gekühlt. Es werden langsam 48.3 g TPP (182 mmol, 1.17 Äq.) in 200 ml abs. DCM zugetropft und es wird gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Langsam werden 35.6 g 2-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)ethan-1-ol (156 mmol, 1 Äq.) in 155 ml abs. DCM zugetropft und das RGM wird über 20 h langsam aufgewärmt. Es wird mit MeOH gequench und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mit DCM über eine Silicaschicht gegeben. Das Lösungsmittel wird entfernt und es werden 44.8 g einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

$R_f(\text{DCM}) = 0.70$

Ausbeute: 97 %

¹H-NMR **MG04 134** (300 K; 700 MHz; CDCl₃): δ = 7.62-7.59 (m, 4H_{3,6}); 7.47-7.42 (m, 4H_{2,7}); 7.36 (tt ³J_{HH} = 7.3 Hz, J_{HH} = ~1 Hz, 1H₁); 4.65 (s, 2H₉); 3.84 (t ³J_{HH} = 6.2 Hz, 2H₁₀); 3.53 (t ³J_{HH} = 6.2 Hz, 2H₁₁)

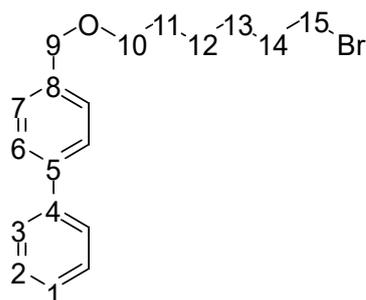
{¹H} ¹³C-NMR **MG04 134** (300K; 176 MHz; CDCl₃): δ = 141.0 (C_{4/5}); 141.0 (C_{4/5}); 136.9 (C₈); 128.9 (C₂); 128.3 (C₇); 127.5 (C₁); 127.4 (C_{3/6}); 127.2 (C_{3/6}); 73.0 (C₉); 70.2 (C₁₀); 30.6 (C₁₁)

Bestimmte Masse(ESI-HR): 313.02013 m/z; Simulierte Masse: 313.01985 m/z [M+Na]

IR (von **MG04 134**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3030	=C-H VS
2855	-C-H VS
1483	-C-H DS
1102	-C-O-C VS
759	Monosubst. Benzol, DS
694	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von 4-(((6-Bromhexyl)oxy)methyl)-1,1'-biphenyl **MG04 135**³⁶⁵



33.6 g NBS (187 mmol, 1.17 Äq.) werden in 350 ml abs. DCM suspendiert und auf -78 °C gekühlt. Es werden langsam 49.5 g TPP (187 mmol, 1.17 Äq.) in 200 ml abs. DCM zugetropft und es wird gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Langsam werden 45.4 g 6-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)hexan-1-ol (160 mmol, 1 Äq.) in 155 ml abs. DCM zugetropft und das RGM wird über langsam 20 h aufgewärmt. Es wird mit MeOH gequenchet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mit DCM über eine Kieselgelschicht filtriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und es werden 53.7 g einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

$R_f(\text{DCM}) = 0.73$

Ausbeute: 97 %

$^1\text{H-NMR}$ **MG04 135** (300 K; 700 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.61\text{-}7.57$ (m, $4\text{H}_{3,6}$); 7.44 (dd $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 2H_2); 7.42 (d $^3J_{\text{HH}} = 8$ Hz, 2H_7); 7.35 (tt $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $J_{\text{HH}} = \sim 1$ Hz, 1H_1); 4.55 (s, 2H_9); 3.52 (t $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 2H_{10}); 3.42 (t $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, 2H_{15}); 1.88 (m, 2H_{14}); 1.66 (m, 2H_{11}); $1.52\text{-}1.40$ (m, $4\text{H}_{12,13}$)

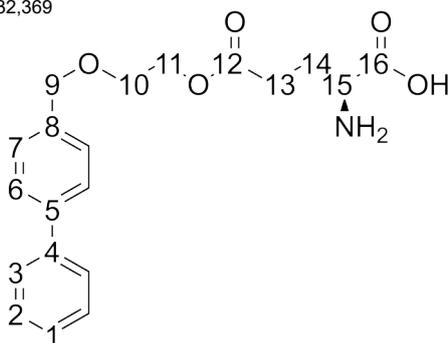
{ ^1H } $^{13}\text{C-NMR}$ **MG04 135** (300K; 176 MHz; CDCl_3): $\delta = 141.1$ (C_4); 140.6 (C_5); 137.8 (C_8); 128.9 (C_2); 128.2 (C_7); 127.4 (C_1); 127.3 ($\text{C}_{3/6}$); 127.2 ($\text{C}_{3/6}$); 72.8 (C_9); 70.4 (C_{10}); 34.0 (C_{15}); 32.9 (C_{14}); 29.7 (C_{11}); 28.1 (C_{13}); 25.6 (C_{12})

Bestimmte Masse (ESI-HR): 369.08283 m/z; Simulierte Masse: 369.08245 m/z [M+Na]

IR (von **MG04 135**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3027	=C-H VS
2934	-C-H VS
2852	-C-H VS
1482	-C-H DS
1095	-C-O-C VS
756	Monosubst. Benzol, DS
698	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von (S)-5-(2-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)ethoxy)-2-amino-5-oxopentansäure **MG04 137**^{332,369}



4.90 g (S)-Glutaminsäure (33 mmol, 0.48 Äq.) und 9.41 g Kupfer-(S)-Glutaminsäure-Komplex (19.2 mmol, 0.28 Äq.) werden in einem Gemisch aus 30 ml DMF und 5.2 ml Wasser suspendiert. Es werden langsam 9.22 ml N,N,N',N'-Tetramethylguanidin (72.1 mmol, 1.05 Äq.) zugegeben. Das RGM rührt für 2 h bei Raumtemperatur und wird dann mit 20 g 4-((2-Bromethoxy)methyl)-1,1'-biphenyl (68.7 mmol, 1 Äq.) in 23.6 ml DMF versetzt. Das RGM rührt für weitere 20 h bei Raumtemperatur. Es werden 500 ml Aceton zugegeben und der Niederschlag wird abfiltriert. Dieser wird wiederum in einer frisch angesetzten EDTA Lösung (100.0 g EDTA, 58.3 g NaHCO₃, 850 ml Wasser) suspendiert und für 3 h gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Es werden 13.6 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 56 %

¹H-NMR **MG04 137** (300 K; 700 MHz; DMSO-D₆+DCI): δ= 7.62- 7.55 (m, 4H_{3,6}); 7.40 (dd ³J_{HH}= 7.2 Hz, ³J_{HH}= 7.2 Hz, 2H₂); 7.35 (d ³J_{HH}= 7.4 Hz, 2H₇); 7.30 (dd ³J_{HH}= 7.3 Hz, ³J_{HH}= 7.3 Hz, 1H₁); 4.48 (s, 2H₉); 4.14 (m, 2H₁₁); 3.89 (dd J_{HH}= 6.2 Hz, J_{HH}= 6.2 Hz, 1H₁₅); 3.59 (m, 2H₁₀); 2,63- 2.41 (m, 2H₁₃); 2.04 (m, 2H₁₄)

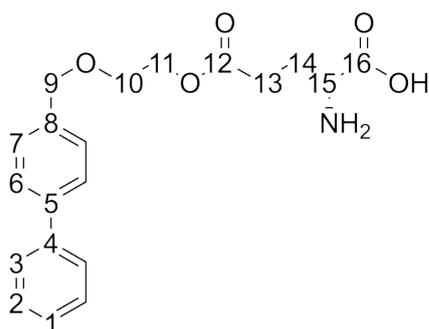
{¹H} ¹³C-NMR **MG04 137** (300K; 176 MHz; DMSO-D₆+DCI): δ= 172.2 (C₁₂); 170.6 (C₁₆); 140.3 (C₄); 139.8 (C₅); 137.9 (C₈); 129.5 (C₂); 128.6 (C₇); 127.9 (C₁); 127.1 (C_{3,6}); 72.0 (C₉); 68.0 (C₁₀); 64.0 (C₁₁); 51.4 (C₁₅); 29.7 (C₁₃); 25.4 (C₁₄)

Bestimmte Masse(ESI-HR): 358.16529 m/z; Simulierte Masse: 358.16490 m/z [M+H]

IR (von **MG04 137**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
2981	-O-H VS,
2885	-C-H VS
1729	C=O VS
1579	C=C VS
1107, 1184	Ester asym., VS, VS
823	1,4- subst. Aromat, DS
755	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von (R)-5-(2-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)ethoxy)-2-amino-5-oxopentansäure **MG04 139**^{332,369}



4.90 g (R)-Glutaminsäure (33 mmol, 0.48 Äq.) und 9.41 g Kupfer-(R)-Glutaminsäure-Komplex (19.2 mmol, 0.28 Äq.) werden in einem Gemisch aus 30 ml DMF und 5.2 ml Wasser suspendiert. Es werden langsam 9.22 ml N,N,N',N'-Tetramethylguanidin (72.1 mmol, 1.05 Äq.) zugegeben. Das RGM rührt für 2 h bei Raumtemperatur und wird dann mit 20 g 4-((2-Bromethoxy)methyl)-1,1'-biphenyl (68.7 mmol, 1 Äq.) in 23.6 ml DMF versetzt. Das RGM rührt für weitere 20 h bei Raumtemperatur. Es werden 500 ml Aceton zugegeben und der Niederschlag wird abfiltriert. Dieser wird wiederum in einer frisch angesetzten EDTA Lösung (100.0 g EDTA, 58.3 g NaHCO₃, 850 ml Wasser) suspendiert und für 3 h gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Es werden 10.4 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 43 %

¹H-NMR **MG04 139** (300 K; 700 MHz; DMSO-D₆+DCI): δ= 7.75- 7.52 (m, 4H_{3,6}); 7.43 (dd ³J_{HH}= 6.7 Hz, ³J_{HH}= 6.7 Hz, 2H₂); 7.38 (d ³J_{HH}= 6.5 Hz, 2H₇); 7.33 (dd ³J_{HH}= 6.5 Hz, ³J_{HH}= 6.5 Hz, 1H₁); 4.52 (s, 2H₉); 4.18 (m, 2H₁₁); 3.91 (dd J_{HH}= 5.3 Hz, J_{HH}= 5.3 Hz, 1H₁₅); 3.62 (m, 2H₁₀); 2,68- 2.42 (m, 2H₁₃); 2.06 (m, 2H₁₄)

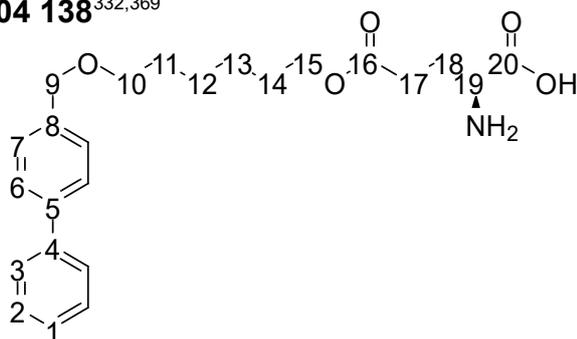
{¹H} ¹³C-NMR **MG04 139** (300K; 176 MHz; DMSO-D₆+DCI): δ= 172.0 (C₁₂); 170.4 (C₁₆); 140.1 (C₄); 139.6 (C₅); 137.7 (C₈); 129.2 (C₂); 128.4 (C₇); 127.7 (C₁); 126.9 (C_{3,6}); 71.8 (C₉); 67.8 (C₁₀); 63.7 (C₁₁); 51.1 (C₁₅); 29.5 (C₁₃); 25.2 (C₁₄)

Bestimmte Masse(ESI-HR): 358.16516 m/z; Simulierte Masse: 358.16490 m/z [M+H]

IR (von **MG04 139**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
2976	-O-H VS
2876	-C-H VS
1732	C=O VS
1577	C=C VS
1183	Ester asym., VS
751	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von (S)-5-((6-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)hexyl)oxy)-2-amino-5-oxopentansäure **MG04 138**^{332,369}



5.1 g (S)-Glutaminsäure (34.6 mmol, 0.48 Äq.) und 9.86 g Kupfer-(S)-Glutaminsäure-Komplex (20.2 mmol, 0.28 Äq.) werden in einem Gemisch aus 30 ml DMF und 5.4 ml Wasser suspendiert. Es werden langsam 9.66 ml N,N,N',N'-Tetramethylguanidin (75.6 mmol, 1.05 Äq.) zugegeben. Das RGM rührt für 2 h bei Raumtemperatur und wird dann mit 25 g 4-(((6-Bromhexyl)oxy)methyl)-1,1'-biphenyl (72.0 mmol, 1 Äq.) in 26.7 ml DMF versetzt. Das RGM rührt für weitere 20 h bei Raumtemperatur. Es werden 500 ml Aceton zugegeben und der Niederschlag wird abfiltriert. Dieser wird wiederum in einer frisch angesetzten EDTA Lösung (100.0 g EDTA, 58.3 g NaHCO₃, 850 ml Wasser) suspendiert und für 3 h gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Es werden 24.0 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 81 %

¹H-NMR **MG04 138** (300 K; 700 MHz; DMSO-D₆+DCI): δ= 7.58 (m, 4H_{3,6}); 7.39 (m, 2H₂); 7.33 (m, 2H₇); 7.29 (m, 1H₁); 4.41 (s, 2H₉); 3.94 (m, 2H₁₅); 3.85 (m, 1H₁₉); 3.37 (m, 2H₁₀); 2.56- 2.35 (m, 2H₁₇); 2.02 (m, 2H₁₈); 1.49 (4H_{11,14}); 1.25 (m, 4H_{12,13})

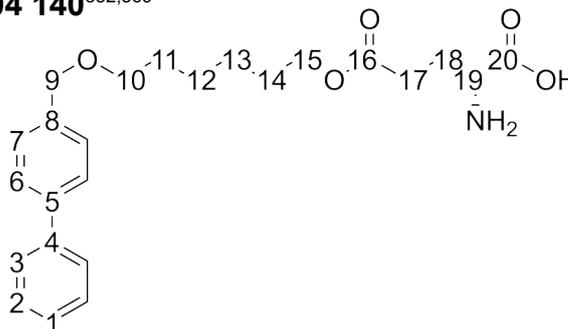
{¹H} ¹³C-NMR **MG04 138** (300K; 176 MHz; DMSO-D₆+DCI): δ= 172.2 (C₁₆); 170.6 (C₂₀); 140.3 (C₄); 139.6 (C₅); 138.4 (C₈); 129.4 (C₂); 128.5 (C₇); 127.9 (C₁); 127.0 (C_{3,6}); 71.9 (C₉); 70.0 (C₁₀); 64.6 (C₁₅); 51.4 (C₁₉); 29.7 (C₁₇); 29.5 (C_{11/14}); 28.6 (C_{11/14}); 25.8 (C_{12/13}); 25.6 (C_{12/13}); 25.4 (C₁₈)

Bestimmte Masse(ESI-HR): 414.22771 m/z; Simulierte Masse: 414.22750 m/z [M+H]

IR (von **MG04 138**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
2930	-O-H VS
2850	-C-H VS
1725	C=O VS
1575	C=C VS
1178, 1108	Ester asym., VS, VS
824	1,4- subst. Aromat, DS
758	Monosubst. Benzol, DS
683	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von (R)-5-((6-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)hexyl)oxy)-2-amino-5-oxopentansäure **MG04 140**^{332,369}



5.1 g (R)-Glutaminsäure (34.6 mmol, 0.48 Äq.) und 9.86 g Kupfer-(R)-Glutaminsäure-Komplex (20.2 mmol, 0.28 Äq.) werden in einem Gemisch aus 30 ml DMF und 5.4 ml Wasser suspendiert. Es werden langsam 9.66 ml N,N,N',N'-Tetramethylguanidin (75.6 mmol, 1.05 Äq.) zugegeben. Das RGM rührt für 2 h bei Raumtemperatur und wird dann mit 25 g 4-(((6-Bromhexyl)oxy)methyl)-1,1'-biphenyl (72.0 mmol, 1 Äq.) in 26.7 ml DMF versetzt. Das RGM rührt für weitere 20 h bei Raumtemperatur. Es werden 500 ml Aceton zugegeben und der Niederschlag wird abfiltriert. Dieser wird wiederum in einer frisch angesetzten EDTA Lösung (100.0 g EDTA, 58.3 g NaHCO₃, 850 ml Wasser) suspendiert und für 3 h gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Es werden 19.3 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 65 %

¹H-NMR **MG04 140** (300 K; 700 MHz; DMSO-D₆+DCI): δ= 7.56 (m, 4H_{3,6}); 7.39 (dd ³J_{HH}= 7.0 Hz, ³J_{HH}= 7.0 Hz, 2H₂); 7.32 (d ³J_{HH}= 7.3 Hz, 2H₇); 7.29 (dd ³J_{HH}=7.3 Hz, ³J_{HH}= 7.3 Hz, 1H₁); 4.40 (s, 2H₉); 3.93 (t ³J_{HH}= 5.9, 2H₁₅); 3.84 (dd ³J_{HH}= 5.7 Hz, ³J_{HH}= 5.7 Hz, 1H₁₉); 3.36 (t ³J_{HH}= 6.0 Hz, 2H₁₀); 2.57- 2.33 (m, 2H₁₇); 2.00 (m, 2H₁₈); 1.47 (4H_{11,14}); 1.24 (m, 4H_{12,13})

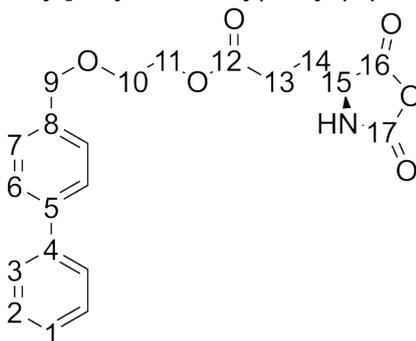
{¹H} ¹³C-NMR **MG04 140** (300K; 176 MHz; DMSO-D₆+DCI): δ= 172.3 (C₁₆); 170.6 (C₂₀); 140.4 (C₄); 139.7 (C₅); 138.5 (C₈); 129.5 (C₂); 128.6 (C₇); 128.0 (C₁); 127.1 (C_{3/6}); 127.1 (C_{3/6}); 72.0 (C₉); 70.1 (C₁₀); 64.7 (C₁₅); 51.5 (C₁₉); 29.8 (C₁₇); 29.6 (C_{11/14}); 28.5 (C_{11/14}); 25.8 (C_{12/13}); 25.6 (C_{12/13}); 25.5 (C₁₈)

Bestimmte Masse: 414.22757 m/z; Simulierte Masse: 414.22750 m/z [M+H]

IR (von **MG04 140**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
2930	-O-H VS
2849	-C-H VS
1723	C=O VS
1579	C=C VS
1178, 1104	Ester asym., VS, VS
826	1,4- subst. Aromat, DS
754	Monosubst. Benzol, DS
691	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von 2-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)ethyl(S)-3-(2,5-dioxooxazolidin-4-yl)propanoat **MG04 168**³⁵³



5 g (S)-5-(2-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)ethoxy)-2-amino-5-oxopentansäure (14.6 mmol, 1 Äq.) werden in 60 ml abs. THF suspendiert. Es werden 5.8 ml (+)- α -Pinen (36.4 mmol, 2.5 Äq.) und 10.9 ml Phosgen (20 % in Tol., 20.4 mmol, 1.4 Äq.) zugegeben. Das RGM wird für 3 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird einkondensiert und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EE, 1:1). Es werden 3.49 g eines farblosen Öls erhalten.

$R_f(1:1 \text{ Hex:EE}) = 0.26$

Ausbeute: 63 %

$^1\text{H-NMR}$ **MG04 168** (300 K; 600 MHz; THF- d_8): $\delta = 7.65\text{-}7.54$ (m, 4H_{3,6}); 7.43- 7.34 (m, 4H_{2,7}); 7.28 (tt $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = \sim 1$ Hz, 1H₁); 4.56 (s 2H₉); 4.39 (ddd $^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1$ Hz, 1H₁₅); 4.25 (dd $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2$ Hz, 1H₁₁); 4.24 (dd $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2$ Hz, 2H₁₁); 3.76 (dd $^3J_{\text{HH}} = 4.9$, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, 2H₁₀); 2.50 (m, 2H₁₃); 2.21-1.95 (m, 2H₁₄)

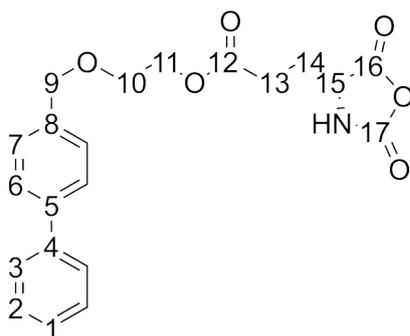
$\{^1\text{H}\} \text{ }^{13}\text{C-NMR}$ **MG04 168** (300K; 151 MHz; THF- d_8): $\delta = 172.4$ (C₁₂); 171.4 (C₁₆); 152.6 (C₁₇); 141.8 (C_{4/5}); 141.3 (C_{4/5}); 138.6 (C₈); 129.5 (C₂); 128.7 (C₇); 127.9 (C₁); 127.7 (C_{3/6}); 127.6 (C_{3/6}); 73.2 (C₉); 68.8 (C₁₀); 64.4 (C₁₁); 57.3 (C₁₅); 29.9 (C₁₃); 28.0 (C₁₄)

Bestimmte Masse(ESI-HR): 384.14476 m/z; Simulierte Masse: 384.14416 m/z [M+H]

IR (von **MG04 168**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3298	N-H VS
2935	-C-H VS
2864	-C-H VS
1851	C=O VS
1775	C=O VS
1728	C=O VS
1097	Ester asym., VS
763	Monosubst. Benzol, DS
701	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von 2-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)ethyl(R)-3-(2,5-dioxooxazolidin-4-yl)propanoat **MG04 170**³⁵³



5 g (R)-5-(2-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)ethoxy)-2-amino-5-oxopentansäure (14.6 mmol, 1 Äq.) werden in 60 ml abs. THF suspendiert. Es werden 5.8 ml (+)- α -Pinen (36.4 mmol, 2.5 Äq.) und 10.9 ml Phosgen (20 % in Tol., 20.4 mmol, 1.4 Äq.) zugegeben. Das RGM wird für 3 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird einkondensiert und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EE, 1:1). Es werden 3.84 g eines farblosen Öls erhalten.

$R_f(1:1 \text{ Hex:EE}) = 0.27$

Ausbeute: 69 %

¹H-NMR **MG04 170** (300 K; 600 MHz; THF-d₈): $\delta = 7.66\text{--}7.54$ (m, 4H_{3,6}); 7.44– 7.36 (m, 4H_{2,7}); 7.28 (tt ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = ~1 Hz, 1H₁); 4.56 (s 2H₉); 4.39 (ddd ³J_{HH} = 7 Hz, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ³J_{HH} = 1 Hz, 1H₁₅); 4.25 (dd ³J_{HH} = 4.5 Hz, ³J_{HH} = 2 Hz, 1H₁₁); 4.24 (dd ³J_{HH} = 4.5 Hz, ³J_{HH} = 2 Hz, 2H₁₁); 3.67 (dd ³J_{HH} = 4.9, ³J_{HH} = 4.9 Hz, 2H₁₀); 2.50 (m, 2H₁₃); 2.22–1.95 (m, 2H₁₄)

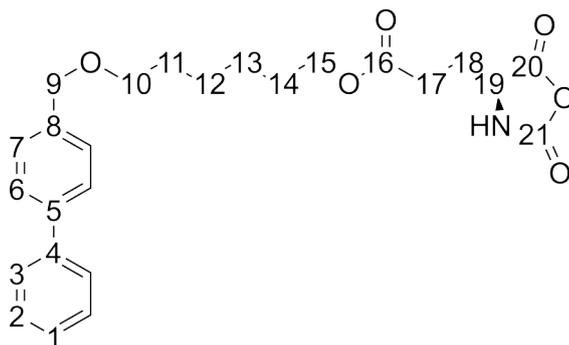
{¹H} ¹³C-NMR **MG04 170** (300K; 151 MHz; THF-d₈): $\delta = 172.2$ (C₁₂); 171.2 (C₁₆); 152.4 (C₁₇); 141.6 (C_{4/5}); 141.1 (C_{4/5}); 138.4 (C₈); 129.3 (C₂); 128.5 (C₇); 127.8 (C₁); 127.5 (C_{3/6}); 127.4 (C_{3/6}); 73.1 (C₉); 68.7 (C₁₀); 64.2 (C₁₁); 57.2 (C₁₅); 29.7 (C₁₃); 27.9 (C₁₄)

Bestimmte Masse(ESI-HR): 384.14392 m/z; Simulierte Masse: 384.14416 m/z [M+H]

IR (von **MG04 170**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3298	N-H VS
2930	-C-H VS
2863	-C-H VS
1856	C=O VS
1774	C=O, VS
1727	C=O VS
1097	Ester asym., VS
758	Monosubst. Benzol, DS
696	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von 6-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)hexyl-(S)-3-(2,5-dioxooxazolidin-4-yl)propanoat **MG04 163**³⁵³



5 g (S)-5-((6-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)hexyl)oxy)-2-amino-5-oxopentansäure (12.1 mmol, 1 Äq.) werden in 50 ml abs. THF suspendiert. Es werden 4.8 ml (+)- α -Pinen (30.2 mmol, 2.5 Äq.) und 9.1 ml Phosgen (20 % in Tol., 16.9 mmol, 1.4 Äq.) zugegeben. Das RGM wird für 3 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird einkondensiert und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EE, 1:1). Es werden 2.74 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

$R_f(1:1 \text{ Hex:EE}) = 0.38$

Ausbeute: 52 %

$^1\text{H-NMR}$ **MG04 163** (300 K; 700 MHz; THF- d_8): $\delta = 7.60$ (dd $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = \sim 1$ Hz, 2H₃); 7.57 (d $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, 2H₆); 7.43- 7.32 (m, 4H_{2,7}); 7.28 (tt $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = \sim 1$ Hz, 1H₁); 4.49 (s, 2H₉); 4.37 (m, 1H₁₉); 4.05 (t $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 2H₁₅); 3.47 (t $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 2H₁₀); 2.44 (m, 2H₁₇); 2.18- 1.94 (m, 2H₁₈); 1.62 (m, 4H_{11,14}); 1.43 (m, 2H₁₂); 1.38 (m, 2H₁₃)

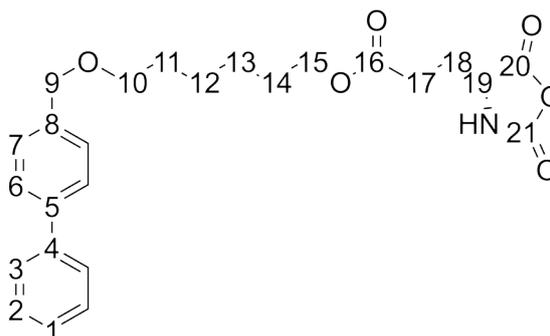
$\{^1\text{H}\} \text{ }^{13}\text{C-NMR}$ **MG04 163** (300K; 176 MHz; THF- d_8): $\delta = 172.2$ (C₁₆); 171.2 (C₂₀); 152.4 (C₂₁); 141.7 (C₄); 140.9 (C₅); 139.1 (C₈); 129.3 (C₂); 128.4 (C₇); 127.7 (C₁); 127.5 (C₃); 127.3 (C₆); 72.9 (C₉); 70.8 (C₁₀); 65.0 (C₁₅); 57.1 (C₁₉); 30.5 (C_{14/11}); 29.7 (C_{14/11}); 29.4 (C₁₇); 27.8 (C₁₈); 26.7 (C₁₂); 26.6 (C₁₃)

Bestimmte Masse(ESI-HR): 440.20680 m/z; Simulierte Masse: 440.20676 m/z [M+H]

IR (von **MG04 163**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3302	N-H VS
2934	-C-H VS
2857	-C-H VS
1885	C=O VS
1778	C=O VS
1729	C=O VS
1095	Ester asym., VS
761	Monosubst. Benzol, DS
693	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von 6-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)hexyl-(R)-3-(2,5-dioxooxazolidin-4-yl)propanoat **MG04 166**³⁵³



5 g (R)-5-((6-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)hexyl)oxy)-2-amino-5-oxopentansäure (12.1 mmol, 1 Äq.) werden in 50 ml abs. THF suspendiert. Es werden 4.8 ml (+)- α -Pinen (30.2 mmol, 2.5 Äq.) und 9.1 ml Phosgen (20 % in Tol.; 16.9 mmol, 1.4 Äq.) zugegeben. Das RGM wird für 3 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird einkondensiert und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (EE:Hex, 1:1). Es werden 2.91 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

$R_f(1:1 \text{ Hex:EE}) = 0.37$

Ausbeute: 55 %

¹H-NMR **MG04 166** (300 K; 700 MHz; THF-*d*₈): $\delta = 7.60$ (d ³J_{HH} = 8.3 Hz ⁴J_{HH} = 1 Hz, 2H₃); 7.57 (d ³J_{HH} = 8.2 Hz, 2H₆); 7.42- 7.34 (m, 4H_{2,7}); 7.28 (tt ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = ~1 Hz, 1H₁); 4.50 (s, 2H₉); 4.38 (ddd ³J_{HH} = 7.0 Hz, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ³J_{HH} = 1 Hz, 1H₁₉); 4.06 (t ³J_{HH} = 6.7 Hz, 2H₁₅); 3.47 (t ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H₁₀); 2.45 (m, 2H₁₇); 2.17- 1.95 (m, 2H₁₈); 1.62 (m, 4H_{11,14}); 1.44 (m, 2H₁₂); 1.37 (m, 2H₁₃)

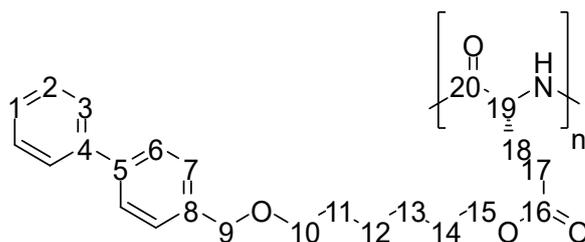
{¹H} ¹³C-NMR **MG04 166** (300K; 176 MHz; THF-*d*₈): $\delta = 172.2$ (C₁₆); 171.2 (C₂₀); 152.4 (C₂₁); 141.7 (C₄); 140.9 (C₅); 139.1 (C₈); 129.3 (C₂); 128.4 (C₇); 127.7 (C₁); 127.5 (C₃); 127.3 (C₆); 72.9 (C₉); 70.8 (C₁₀); 65.0 (C₁₅); 57.1 (C₁₉); 30.5 (C_{14/11}); 29.7 (C_{14/11}); 29.4 (C₁₇); 27.8 (C₁₈); 26.7 (C₁₂); 26.6 (C₁₃)

Bestimmte Masse(ESI-HR): 440.2082 m/z; Simulierte Masse: 440.2068 m/z [M+H]

IR (von **MG04 166**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3302	N-H VS
2935	-C-H VS
2858	-C-H VS
1851	C=O VS
1784	C=O VS
1727	C=O VS
1103	Ester asym., VS
762	Monosubst. Benzol, DS
700	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von Polyphenylbenzylhexylether- γ -(R)-glutamat (PPBHDG) **MG04 202**³⁷⁰



2.42 g 6-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)hexyl-(R)-3-(2,5-dioxooxazolidin-4-yl)propanoat (5.51 mmol, 1 Äq.) werden in 55 ml abs. entg. THF gelöst. Es werden 1.4 μ l DMEA aus einer Stammlösung von 10 μ l DMEA in 90 μ l abs. entg. THF zugegeben. Das RGM rührt bei Raumtemperatur, bis mittels IR ein vollständiger Umsatz bestimmt werden kann (verschwinden der NCA spezifischen Bande bei $\sim 1850\text{ cm}^{-1}$) und das Polymer wird daraufhin mehrfach in *n*-Hexan und MeOH (1 % HCl) gefällt. Es werden 1.93 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 87 %

¹H-NMR **MG04 202** (300 K; 700 MHz; CDCl₃+ TFA-d): δ = 7.55 (m, 2H_{3,6}); 7.40 (dd ³J_{HH}= 7.6 Hz, ³J_{HH}= 7.6 Hz, 2H₂); 7.35 (d ³J_{HH}= 8 Hz, 2H₇); 7.32 (m, 1H₁); 4.65 (s, 2H₉); 4.57 (m, 1H₁₉); 4.03 (m, 2H₁₅); 3.59 (dd ³J_{CH}= 6.7 Hz, 2H₁₀); 2.46 (m, 2H₁₇); 2.25-1.82 (m, 2H₁₈); 1.62 (m, 2H₁₁); 1.58 (m, 2H₁₄); 1.30 (m, 4H_{12,13})

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 202** (300K; 176 MHz; CDCl₃+ TFA-d): δ = 175.7 (C₁₆); 173.1 (C₂₀); 141.7 (C₅); 140.7 (C₄); 134.8 (C₈); 129.1 (C₇); 129.0 (C₂); 127.7 (C₁); 127.5 (C₆); 127.2 (C₃); 72.6 (C₉); 70.4 (C₁₀); 66.5 (C₁₅); 53.4 (C₁₉); 30.1 (C₁₇); 28.6 (C₁₁); 28.1 (C₁₄); 27.1 (C₁₈); 25.41 (C₁₂); 25.38 (C₁₃)

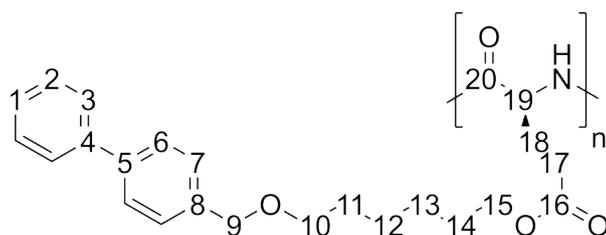
Bestimmte Masse: 394.9 \pm 0.7 m/z (Wdh. Einheit für **MG04 202** via MALDI autoflex TOF/TOF).

GPC: **MG04 202**: M:I= 400:1, (R)-Glu, M_w= 4.18 \cdot 10⁵, D= 3.73

IR (von **MG04 202**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3289	H-Brücke, VS
2919	-C-H VS
2853	-C-H VS
1728	C=O VS
1654	C=O VS
1545	C=C VS
1175, 1096	Ester asym., VS
761	Monosubst. Benzol, DS
699	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von Polyphenylbenzylhexylether- γ -(S)-glutamat (PPBHLG) **MG04 165**³⁷⁰



2 g 6-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)hexyl-(S)-3-(2,5-dioxoazolidin-4-yl)propanoat (4.55 mmol, 1Äq.) werden in 45 ml abs. entg. THF gelöst. Es werden 1.14 μ l DEAM aus einer Stammlösung von 10 μ l DMEA in 990 μ l abs. entg. THF zugegeben. Das RGM rührt für 44 h bei Raumtemperatur und das Polymer wird daraufhin mehrfach in *n*-Hexan und MeOH (1 % HCl) gefällt. Es werden 1.42 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 79 %

¹H-NMR **MG04 271** (300 K; 700 MHz; CDCl₃+ TFA-d): δ = 7.56 (m, 4H_{3,6}); 7.41 (dd ³J_{HH}= 7.6 Hz, ³J_{HH}= 7.6 Hz, 2H₂); 7.35 (d ³J_{HH}= 7.9 Hz, 2H₇); 7.32 (t J= 7.2 Hz, 1H₁); 4.65 (s, 2H₉); 4.58 (m, 1H₁₉); 4.04 (m, 2H₁₅); 3.59 (dd ³J_{CH}= 6.8 Hz, 2H₁₀); 2.47 (m, 2H₁₇); 2.23-1.84 (m, 2H₁₈); 1.62 (m, 2H₁₁); 1.58 (m, 2H₁₄); 1.30 (m, 4H_{12,13})

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 271** (300K; 176 MHz; CDCl₃+ TFA-d): δ = 175.8 (C₁₆); 173.1 (C₂₀); 141.7 (C₅); 140.7 (C₄); 134.8 (C₈); 129.1 (C₇); 129.0 (C₂); 127.7 (C₁); 127.5 (C₆); 127.2 (C₃); 72.6 (C₉); 70.4 (C₁₀); 66.5 (C₁₅); 53.4 (C₁₉); 30.1 (C₁₇); 28.6 (C₁₁); 28.1 (C₁₄); 27.1 (C₁₈); 25.4 (C₁₂); 25.4 (C₁₃)

Bestimmte Masse: 394.5 \pm 0.9 m/z (Wdh. Einheit für **MG04 165** via MALDI autoflex TOF/TOF).

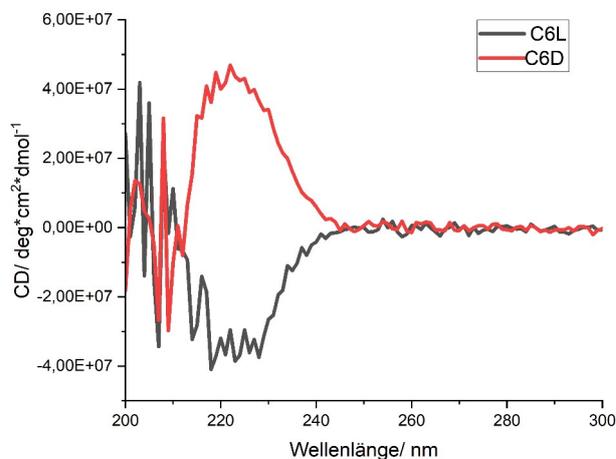
GPC: **MG04 271**: M:l= 400:1, (S)-Glu, M_w= 1.39*10⁵, D= 2.24

MG04 165: M:l= 400:1, (S)-Glu, M_w= 3.37*10⁵, D= 6.04

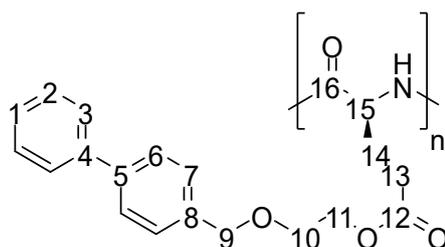
IR (von **MG04 165**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3284	H-Brücke VS
2933	-C-H VS
2856	-C-H VS
1726	C=O VS
1649	C=O VS
1546	C=C VS
1172, 1090	Ester asym., VS, VS
756	Monosubst. Benzol, DS
701	Monosubst. Benzol, DS

CD Spektren von **MG04 202** (C6D) und **MG04 271** (C6L) gemessen in 2 mg/10 ml in einer Küvette von 1 mm Durchmesser.



Darstellung von Polyphenylbenzylether- γ -(S)-glutamat (PPBELG) **MG04 169**³⁷⁰



3.49 g 2-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)ethyl(S)-3-(2,5-dioxooxazolidin-4-yl)propanoat (9.11 mmol, 1 Äq.) werden in 90 ml abs. entg. THF gelöst. Es werden 2.29 μ l einer DMEA Stammlösung aus 10 μ l DMEA und 990 μ l abs. entg. THF zugegeben. Das RGM rührt für 44 h bei Raumtemperatur und das Polymer wird daraufhin mehrfach in *n*-Hexan und MeOH (1 % HCl) gefällt. Es werden 1.90 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 61 %

¹H-NMR **MG04 169** (300 K; 700 MHz; CDCl₃+ TFA-d): δ = 7.56- 7.48 (m, 4H_{3,6}); 7.39 (m, 2H₂); 7.35- 7.27 (m, 3H_{1,7}); 4.63 (s, 2H₉); 4.59 (dd ³J_{HH}= 8.1 Hz, ³J_{HH}= 4.2 Hz, 2H₁₅); 4.23 (m, 2H₁₁); 3.72 (m, 2H₁₀); 2.50 (m, 2H₁₃); 2.04 (2H₁₄)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 169** (300K; 176 MHz; CDCl₃+ TFA-d): δ = 175.0 (C₁₂); 173.1 (C₁₆); 141.9 (C₅); 140.6 (C₄); 134.4 (C₈); 129.0 (C₇); 129.0 (C₂); 127.7 (C₁); 127.6 (C₆); 127.2 (C₃); 73.0 (C₉); 67.1 (C₁₀); 64.1 (C₁₁); 53.4 (C₁₅); 29.9 (C₁₃); 27.0 (C₁₄)

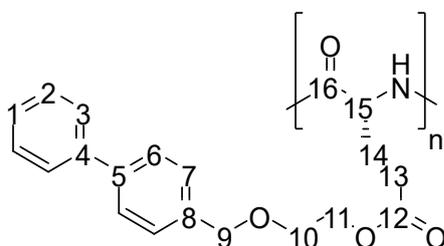
Bestimmte Masse: 339.5 \pm 1.2 m/z (Wdh. Einheit für **MG04 169** via MALDI autoflex TOF/TOF).

GPC: **MG04 169**: M:I= 400:1, (S)-Glu, M_w= 1.31*10⁵, D= 5.75

IR (von **MG04 169**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3288	H-Brücke VS
2964	-C-H VS
2869	-C-H VS
1733	C=O VS
1645	C=O VS
1545	C=C VS
1174, 1101	Ester asym., VS, VS
758	Monosubst. Benzol, DS
696	Monosubst. Benzol, DS

Darstellung von Polyphenylbenzylethylether- γ -(R)-glutamat (**PPBEDG**) **MG04 171**³⁷⁰



3.84 g 2-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethoxy)ethyl(R)-3-(2,5-dioxooxazolidin-4-yl)propanoat (10.0 mmol, 1 Äq.) werden in 100 ml abs. entg. THF gelöst. Es werden 2.51 μ l einer DMEA Stammlösung aus 10 μ l DMEA und 990 μ l abs. entg. THF zugegeben. Das RGM rührt für 44 h bei Raumtemperatur und das Polymer wird daraufhin mehrfach in *n*-Hexan und MeOH (1 % HCl) gefällt. Es werden 1.74 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 51 %

¹H-NMR **MG04 171** (300 K; 700 MHz; CDCl₃+ TFA-d): δ = 7.56- 7.48 (m, 4H_{3,6}); 7.38 (m, 2H₂); 7.34- 7.29 (m, 3H_{1,7}); 4.64 (s, 2H₉); 4.59 (dd ³J_{HH}= 8.5 Hz, ³J_{HH}= 4.0 Hz, 2H₁₅); 4.23 (m, 2H₁₁); 3.73 (m, 2H₁₀); 2.50 (m, 2H₁₃); 2.05 (2H₁₄)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 171** (300K; 176 MHz; CDCl₃+ TFA-d): δ = 175.2 (C₁₂); 173.1 (C₁₆); 142.0 (C₅); 140.6 (C₄); 134.3 (C₈); 129.1 (C₇); 129.0 (C₂); 127.7 (C₁); 127.6 (C₆); 127.2 (C₃); 73.1 (C₉); 67.1 (C₁₀); 64.1 (C₁₁); 53.4 (C₁₅); 30.0 (C₁₃); 27.1 (C₁₄)

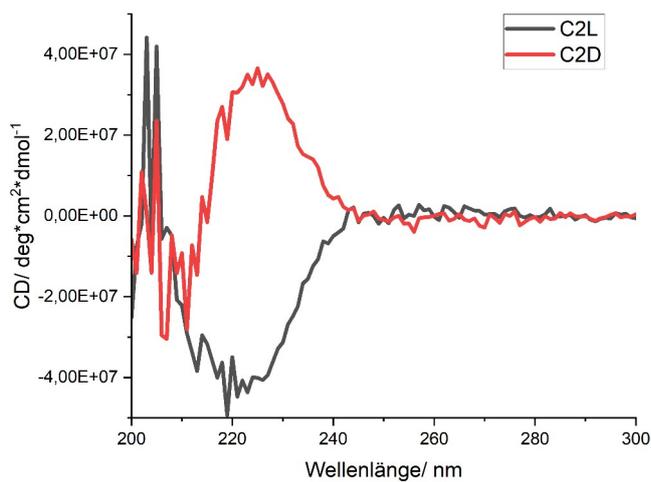
Bestimmte Masse: 339.4 \pm 0.5 m/z (Wdh. Einheit für **MG04 171** via MALDI autoflex TOF/TOF).

GPC: **MG04 278**: M:I= 400:1, (R)-Glu, M_w= 2.09*10⁵, D= 2.57
MG04 171: M:I= 400:1, (R)-Glu, M_w= 1.42*10⁶, D= 4.41

IR (von **MG04 171**):

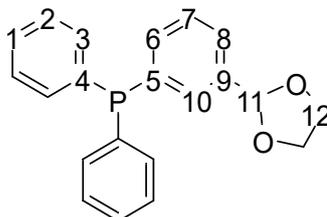
Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3288	H-Brücke VS
2954	-C-H VS
2868	-C-H VS
1727	C=O VS
1645	C=O VS
1545	C=C VS
1174, 1097	Ester asym., VS, VS
762	Monosubst. Benzol, DS
696	Monosubst. Benzol, DS

CD Spektren von **MG04 169** (CLD) und **MG04 278** (C2D) gemessen in THF (2 mg/10 ml in einer Küvette von 1 mm Durchmesser).



6.4 Synthese der TPP Regioisomere

(3-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl)diphenylphosphin **MG04 218**^{344–346}



28.4 g 2-(3-Bromophenyl)-1,3-dioxolan (124 mmol, 1 Äq.) werden unter Schutzgas in 600 ml abs. THF gelöst. Die Lösung wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und es werden langsam 60 ml *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 149 mmol, 1.2 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch (RGM) rührt für 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Daraufhin werden langsam 30 ml CIDPP (161 mmol, 1.3 Äq.) zugetropft. Nach der Zugabe wird die Reaktion über Nacht auf Raumtemperatur aufgewärmt. Es wird zusätzlich für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das RGM wird mit ges. aq. NH_4Cl Lsg. gequench und mit ges. aq. NaCl Lsg. gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex: EE; 4:1). Es werden 29.1 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

$R_f(4:1\text{ Hex:EE}) = 0.36$

Ausbeute: 70 %

Die Verbindung ist literaturbekannt und die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁰⁴

$^1\text{H-NMR}$ **MG04 218** (300 K; 700 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.49$ (m, $2\text{H}_{10,8}$); 7.39 (m, 1H_7); 7.38 (m, $6\text{H}_{1,2}$); $7.35\text{--}7.31$ (m, 4H_3); 7.30 (m, 1H_6); 5.77 (s, 1H_{11}); 4.06 (m, 4H_{12})

$\{^1\text{H}\}$ $^{13}\text{C-NMR}$ **MG04 218** (300K; 176 MHz; CDCl_3): $\delta = 138.1$ ($\text{C}_{5/9}$); 137.5 ($\text{C}_{5/9}$); 137.0 (d $^1J_{\text{PC}} = 11$ Hz, C_4); 134.5 (d $^2J_{\text{PC}} = 16$ Hz, C_6); 133.8 (d $^2J_{\text{PC}} = 19$ Hz, C_3); 132.2 (d $^2J_{\text{PC}} = 23$ Hz, C_{10}); 128.8 (C_1); 128.6 (d $^3J_{\text{PC}} = 6$ Hz, C_7); 128.5 (d $^3J_{\text{PC}} = 6$ Hz, C_2); 126.9 (C_8); 103.7 (C_{11}); 65.3 (C_{12})

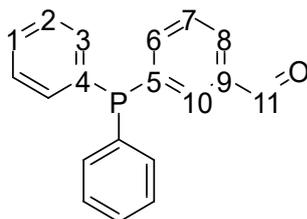
$\{^1\text{H}\}$ $^{31}\text{P-NMR}$ **MG04 218** (300 K; 283 MHz; CDCl_3): $\delta = -5.2$

Bestimmte Masse(ESI-HR): 335.11966 m/z; Simulierte Masse: 335.11954 m/z [M+H]

IR (von **MG04 218**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
2883	-C-H VS
1476	Ringschwingung, DS
1434	P-Aryl VS
1073	-C-O VS
790	Metasubst. Arom., DS
749, 693	Monosubst. Benzol, DS

3-(Diphenylphosphinyl)benzaldehyd **MG04 219**^{345,346}



29.1 g (3-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl)diphenylphosphin (87.1 mmol, 1 Äq.) werden in THF/Wasser (500 ml: 250 ml) suspendiert und mit 0.5 g p-Toluolsulfonsäure (2.6 mmol, 0.03 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 20 h bei 66 °C refluxiert. Es wird mit ges. aq. NaHCO₃ und NaCl Lsg. gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex: EE; 4:1). Es werden 23.3 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 92 %

Die Verbindung ist literaturbekannt und die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁰⁴

¹H-NMR **MG04 219** (300 K; 600 MHz; CDCl₃): δ= 9.95 (s, 1H₁₁); 7.85 (d J=7.4 Hz, 1H₇); 7.80 (d J= 7.2 Hz, 1H₁₀); 7.54 (dd J= 7.2 Hz, J= 7.2 Hz, 1H₆); 7.50 (dd J= 7.4 Hz, J= 7.4 Hz, 1H₈); 7.41-7.34 (m, 6H_{1,2,3}); 7.32 (m, 4H_{2,3})

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 219** (300K; 151 MHz; CDCl₃): δ= 192.2 (C₁₁); 139.6 (C_{5/9}); 139.4 (d ²J_{PC}= 18 Hz, C₆); 136.6 (C_{5/9}); 136.3 (d ¹J_{PC}= 10 Hz, C₄); 135.4 (d ²J_{PC}= 20 Hz, C₁₀); 133.9 (C_{2/3}); 129.4 (C₇); 129.3 (C_{8/1}); 129.3 (C_{8/1}); 128.9 (C_{2/3})

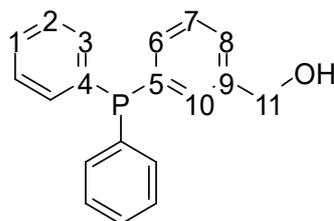
{¹H} ³¹P-NMR **MG04 219** (300 K; 283 MHz; CDCl₃): δ= -5.7

Bestimmte Masse(ESI-HR): 291.09337 m/z; Simulierte Masse: 291.09333 m/z [M+H]

IR (von **MG04 219**)

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3053	=C-H VS
2832	-C-H VS
1697	C=O VS
1608, 1586, 1514	Ringschw., VS, VS, DS
1434	P-Aryl VS
744, 693	Monosubst. Benzol, DS

(3-(Diphenylphosphinyl)phenyl)methanol **MG04 220**³⁴⁷



23.3 g 3-(Diphenylphosphinyl)benzaldehyd (80.1 mmol, 1 Äq.) werden in 1 L abs. MeOH gelöst. Portionsweise werden 2.66 g NaBH₄ (69.7 mmol, 0.87 Äq.) hinzugegeben. Es wird für 120 min. bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit Wasser gequenchet. Es wird mit ges. aq. NaHCO₃ und NaCl Lsg. gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden 22.4 g eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 96 %

¹H-NMR **MG04 220** (300 K; 600 MHz; CDCl₃): δ= 7.40- 7.29 (m, 13H_{1,2,3,7,8,10}); 7.22 (ddd J= 7.0 Hz, J= 5.8 Hz, J= nd. zu klein 1H₆); 4.64 (s, 2H₁₁)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 220** (300K; 151 MHz; CDCl₃): δ= 141.2 (d J_{PC}= 7 Hz, C_{4/5/9}); 137.7 (d J_{PC}= 11 Hz, C_{4/5/9}); 137.1 (d J_{PC}= 10 Hz, C_{4/5/9}); 133.9 (d J_{PC}= 19 Hz, C_{2/3}); 133.1 (d ²J_{PC}= 17 Hz, C₆); 132.4 (d J_{PC}= 22 Hz, C_{7/10}); 128.9 (s C₁); 128.9 (d J_{PC}= 6 Hz, C_{7/10}); 128.7 (d J_{PC}= 7 Hz, C_{2/3}); 127.6 (s, C₈) 65.3 (C₁₁)

¹³C Zuordnung erfolgte mit Hilfe der Signalintensität.

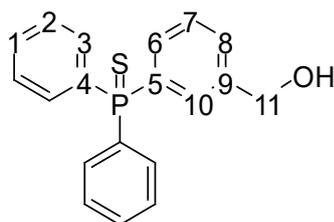
{¹H} ³¹P-NMR **MG04 220** (300 K; 243 MHz; CDCl₃): δ= -5.2

Bestimmte Masse(ESI-HR): 293.10920 m/z; Simulierte Masse: 293.10898 m/z [M+H]

IR (von **MG04 220**)

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3316	-O-H VS
3048	=C-H VS
2870	-C-H VS
1584, 1471	Ringschw., VS, DS
1434	P-Aryl VS
1026	C-O VS
993	P-Aryl VS
788	Metasubst. Arom., DS
744, 688	Monosubst. Benzol, DS

(3-(Hydroxymethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid **MG04 221**^{363,364}



22.4 g (3-(Diphenylphosphinyl)phenyl)methanol (76.6 mmol, 1 Äq.) werden in 600 ml Toluol gelöst. Es werden 2.5 g Schwefel (76.6 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird für 10 min. auf 111 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und es werden 16.4 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: quant. via NMR

¹H-NMR **MG04 221** (300 K; 700 MHz; CDCl₃): δ= 7.77 (d ³J_{PH}= 13.8 Hz, 1H₁₀); 7.71 (dd ³J_{PC}= 13.2 Hz, ³J_{HH}= 7.2 Hz, 4H₃); 7.56- 7.52 (m, 1H₆); 7.53- 7.48 (m, 2H₁); 7.52 (m, 1H₈); 7.46- 7.42 (m, 4H₂); 7.43- 7.40 (m, 1H₇)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 221** (300K; 176 MHz; CDCl₃): δ= 141.7 (d ³J_{PC}= 12 Hz, C₉); 133.2 (d ¹J_{PC}= 84 Hz, C₅); 132.9 (d ¹J_{PC}= 85 Hz, C₄); 132.4 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₃); 131.7 (d ⁴J_{PC}= 4 Hz, C₁); 131.4 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₆); 130.6 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₁₀); 130.3 (d ⁴J_{PC}= 3 Hz, C₈); 128.7 (d, C₇); 128.7 (d ³J_{PC}= 12 Hz, C₂); 64.7 (s, C₁₁)

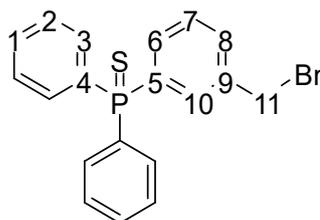
{¹H} ³¹P-NMR **MG04 221** (300 K; 283 MHz; CDCl₃): δ= 43.4

Bestimmte Masse(ESI-HR): 325.08096 m/z; Simulierte Masse: 325.08105 m/z [M+H]

IR (von **MG04 221**)

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3372	-O-H VS
3051	=C-H VS
2869	-C-H VS
1478	Ringschw., DS
1435	P-Aryl VS
1100	-C-O VS
1027	Prim. Alkohol VS
750	Metasubst. Arom., DS
714, 684	Monosubst. Benzol, DS
641	P=S VS

(3-(Hydroxymethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid **MG04 257**^{363,364}



3.24 g NBS (18 mmol, 1.17 Äq.) werden in 150 ml abs. DCM suspendiert und es wird auf -78 °C gekühlt. Es werden langsam 4.83 g Triphenylphosphin (18 mmol, 1.17 Äq.) in 100 ml abs. DCM zugetropft. Nachdem sich eine klare Lösung gebildet hat, werden langsam 5.0 g (4-(Hydroxymethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid (15.4 mmol, 1 Äq.) zugegeben. Das RGM wird über 3 h auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird mit MeOH gequench und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mit DCM über eine Schicht aus Kiesegel filtriert. Es werden 5.3 g eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 89 %

¹H-NMR **MG04 257** (300 K; 700 MHz; CDCl₃): δ= 7.81 (d ³J_{PH}= 13.8 Hz, 1H₁₀); 7.72 (dd ³J_{PH}= 13.4 Hz, ³J_{HH}= 7.6 Hz, 4H₃); 7.58 (m, 1H₆); 7.56 (m, 1H₈); 7.52 (m, 2H₁); 7.46 (m, 4H₂); 7.42 (m, 1H₇); 4.46 (s, 2H₁₁)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 257** (300K; 176 MHz; CDCl₃): δ= 138.6 (d ³J_{PC}= 13 Hz, C₉); 134.0 (d ¹J_{PC}= 84 Hz, C₅); 132.7 (d ¹J_{PC}= 85 Hz, C₄); 132.7 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₁₀); 132.4 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₃); 132.4 (C₈); 132.2 (d ²J_{PC}= 10 Hz, C₆); 131.8 (d ⁴J_{PC}= 3 Hz, C₁); 129.1 (d ³J_{PC}= 13 Hz, C₇); 128.7 (d ³J_{PC}= 13 Hz, C₂); 32.6 (C₁₁)

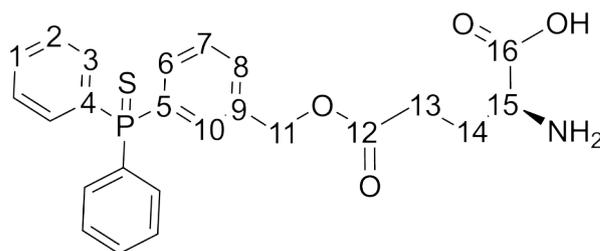
{¹H} ³¹P-NMR **MG04 257** (300 K; 243 MHz; CDCl₃): δ= 43.1

Bestimmte Masse(ESI-HR): 388.99484 m/z; Simulierte Masse: 388.99469 m/z [M+H]

IR (von **MG04 257**)

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3050	=C-H VS
1479	Ringschw., DS
1431	P-Aryl VS
712, 688	Monosubst. Benzol, DS, DS
637	P=S VS
505	C-Br VS

(S)-2-Amino-5-((3-(diphenylphosphorothioyl)benzyl)oxy)-5-oxopentansäure
MG04 259^{332,369}



989 mg (S)-Glutaminsäure (6.7 mmol, 0.48 Äq.) und 1.90 g Cu₂-(S)-Glu₂ (3.9 mmol, 0.28 Äq.) werden in einem Wasser DMF Gemisch (6.1 ml DMF/1.0 ml Wasser) suspendiert. Es werden 1.9 ml TMG (14.6 mmol, 1.05 Äq.) langsam zugetropft. Das RGM rührt für 2 h bei Raumtemperatur. Nachdem eine homogene dunkelblaue Lösung entstanden ist, werden 5.37 g (3-(Hydroxymethyl)phenyl)diphenylphosphinsulfid (13.9 mmol, 1 Äq.) in 4.7 ml DMF zugegeben und das RGM rührt für 20 h bei Raumtemperatur. Es wird mit Aceton gefällt und der blaue Niederschlag wird abfiltriert. Nach dem Waschen mit Aceton wird der Feststoff für 2 h in einer frisch angesetzten EDTA-Lösung (20 g EDTA, 11.6 g NaHCO₃, 170 ml Wasser: 5.7 Äq. in Bez. auf EDTA) gerührt. Der blaue Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Lösungsmittelreste werden im HV entfernt. Es werden 3.95 g eines blauen Feststoffes erhalten. Das Rohprodukt wird in der nächsten Stufe verwendet.

Ausbeute: nd.

¹H-NMR **MG04 259** (300 K; 700 MHz; DMSO-d₆+ DCI): δ= 7.66- 7.43 (m, 8H_{1,3,8,10}); 7.53- 7.44 (m, 6H_{2,6,7}); 5.08 (s, 1H₁₁); 3.86 (dd ³J_{HH}= 6.4 Hz, ³J_{HH}= 6.4 Hz, 1H₁₅); 2.58-2.39 (m, 2H₁₃); 2.01 (m, 2H₁₄)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 259** (300K; 176 MHz; DMSO-d₆+ DCI): δ= 171.9 (C₁₂); 170.5 (C₁₆); 137.2 (d ³J_{PC}=12 Hz, C₉); 133.0 (d ¹J_{PC}=84 Hz, C₅); 132.5 (d ⁴J_{PC}= 3 Hz, C₁); 132.4 (d ¹J_{PC}= 85 Hz, C₄); 132.1 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₃); 131.8 (s, C₈); 131.8 (d J_{PC}= 14 Hz, C_{8/10}); 131.1 (d J_{PC}= 11 Hz, C_{8/10}); 129.5 (d ²J_{PC}= 12 Hz, C₆) 129.3 (d ³J_{PC}= 12 Hz, C₂); 65.5 (C₁₁); 51.2 (C₁₅); 29.6 (C₁₃); 25.2 (C₁₄)

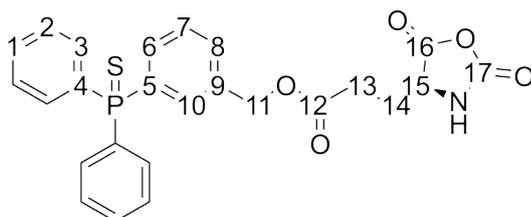
{¹H} ³¹P-NMR **MG04 259** (300 K; 283 MHz; DMSO-d₆+ DCI): δ= 42.1

Bestimmte Masse(ESI-HR): 453.12449 m/z; Simulierte Masse: 453.12364 m/z [M+H]

IR (von **MG04 259**)

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3047	=C-H VS
2941	-C-H VS
1733	C=O VS
1609	Ringschw., DS
1165, 1100	Ester asym., VS, VS
716, 691	Monosubst. Benzol, DS
634	P=S VS

3-(Diphenylphosphorothioyl)benzyl-(S)-3-(2,5-dioxooxazolidin-4-yl)propanoat
MG04 287³⁵³



3.95 g (S)-2-Amino-5-((3-(diphenylphosphorothioyl)benzyl)oxy)-5-oxopentansäure (8.7 mmol, 1 Äq.) werden in 30 ml abs. THF suspendiert. Es werden 5.60 ml Phosgen-Lösung (20 % in Toluol) zugegeben. Nach 1 h wird das Lösungsmittel abkondensiert und das Rohprodukt wird unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss säulenchromatographisch aufgereinigt (1:1 EE:Hex). Das Lösungsmittel wird einkondensiert und es werden 0.287 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 7 %

¹H-NMR **MG04 287** (300 K; 700 MHz; THF-d₈): δ= 7.82 (d ³J_{PC}= 13.5 Hz, 1H₁₀); 7.73 (dd ³J_{PH}= 13.0 Hz, ³J_{HH}= 7.6 Hz, 4H₃); 7.62 (dd ³J_{PH}= 12.7 Hz, J= 7.7 Hz, 1H₆); 7.55-7.48 (m, 3H_{1,8}); 7.45 (m, 5H_{2,7}); 5.13 (s, 2H₁₁); 4.37 (dd ³J_{HH}= 6.5 Hz, ³J_{HH}= 6.5 Hz, 1H₁₅); 2.49 (dd, ³J_{HH}= 7.5 Hz, ³J_{HH}= 7.5 Hz, 2H₁₃); 2.17- 1.95 (m, 2H₁₄)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 287** (300K; 176 MHz; THF-d₈): δ= 172.0 (C₁₂); 171.2 (C₁₆); 152.4 (C₁₇); 137.8 (d ³J_{PC}=12 Hz, C₉); 135.0 (d ¹J_{PC}= 84 Hz, C₅); 134.4 (d ¹J_{PC}= 85 Hz, C₄); 132.9 (d ²J_{PC}= 10.5 Hz, C₃); 132.5 (d ²J_{PC}= 10.5 Hz, C₆); 132.3 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₁₀); 132.0 (d ⁴J_{PC}= 3Hz, C₁); 131.6 (d ⁴J_{PC}= 3 Hz, C₈); 129.1 (d ³J_{PC}= 12 Hz, C₇); 129.0 (d ³J_{PC}= 12 Hz, C₂); 66.1 (C₁₁); 57.1 (C₁₅); 29.6 (C₁₃); 27.8 (C₁₄)

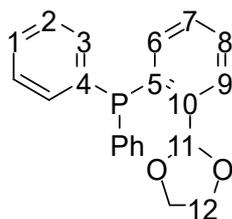
{¹H} ³¹P-NMR **MG04 287** (300 K; 283 MHz; THF-d₈): δ= 42.0

Bestimmte Masse(ESI-HR): 480.10299 m/z; Simulierte Masse: 480.10291 m/z [M+H]

IR (von **MG04 287**)

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3299	N-H VS
3058	=C-H VS
2949	-C-H VS
1850	C=O VS
1777	C=O VS
1726	C=O VS
1435	P-Aryl VS
1100	Ester asym., VS
917	P-Aryl VS
714, 692	Monosubst. Benzol, DS
509	P=S VS

(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl)diphenylphosphin **MG04 226**^{344–346}



28.4 g 2-(2-Bromophenyl)-1,3-dioxolan (124 mmol, 1 Äq.) werden unter Schutzgas in 600 ml abs. THF gelöst. Die Lösung wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und es werden langsam 60 ml *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 149 mmol, 1.2 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch (RGM) rührt für 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Daraufhin werden langsam 30 ml CIDPP (161 mmol, 1.3 Äq.) zugetropft. Nach der Zugabe wird die Reaktion über Nacht auf Raumtemperatur aufgewärmt. Es wird zusätzlich für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das RGM wird mit ges. aq. NH_4Cl Lsg. gequench und mit ges. aq. NaCl Lsg. gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird mit dem Rohprodukt weitergearbeitet.

Ausbeute: nd.

Die Verbindung ist literaturbekannt und die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁰⁵

$^1\text{H-NMR}$ **MG04 226** (300 K; 700 MHz; CDCl_3): δ = 7.71 (dd $^3J_{\text{HH}}= 7.7\text{ Hz}$, $J= 4.0\text{ Hz}$, 1H₉); 7.41 (dd $^3J_{\text{HH}}= 7.5\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}}= 7.5\text{ Hz}$, 1H₈); 7.36- 7.31 (m, 6H_{1,2,3}); 7.31- 7.26 (m, 5H_{2,3,7}); 6.98 (dd $^3J_{\text{HH}}= 7.6\text{ Hz}$, $^3J_{\text{PH}}= 4.5\text{ Hz}$, 1H₆); 6.45 (d $^4J_{\text{PH}}= 5\text{ Hz}$, 1H₁₁); 4.12- 3.93 (m, 4H₁₂)

$\{^1\text{H}\}$ $^{13}\text{C-NMR}$ **MG04 226** (300K; 176 MHz; CDCl_3): δ = 142.1 (d $^2J_{\text{PC}}= 22\text{ Hz}$, C₁₀); 137.1 (d, $^1J_{\text{PC}}= 10\text{ Hz}$, C₄); 136.1 (d, $^1J_{\text{PC}}= 19\text{ Hz}$, C₅); 134.2 (d, C₆); 133.9 (C_{2/3}); 129.5 (C₇); 129.3 (C₈); 128.8- 128.4 (C_{1,2/3}); 126.5 (d $^3J_{\text{PC}}= 6\text{ Hz}$, C₉); 101.9 (d, $^3J_{\text{PC}}= 24\text{ Hz}$, C₁₁); 65.5 (C₁₂)

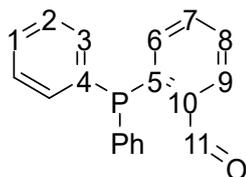
$\{^1\text{H}\}$ $^{31}\text{P-NMR}$ **MG04 226** (300 K; 283 MHz; CDCl_3): δ = -16.3

Bestimmte Masse(ESI-HR): 335.1202 m/z; Simulierte Masse: 335.1195 m/z [M+H]

IR (von **MG04 226**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3051	=C-H VS
2876	-C-H VS
1478	Ringschwingung, DS
1435	P-Aryl VS
1209	-C-O VS
1092	-C-O VS
940	P-Aryl VS
743, 692	Monosubst. Benzol, DS

2-(Diphenylphosphinyl)benzaldehyd **MG04 227**^{345,346}



30 g (2-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl)diphenylphosphin (89.7 mmol, 1 Äq.) werden in THF/Wasser (500 ml: 250 ml) suspendiert und mit 0.5 g p-Toluolsulfonsäure (2.7 mmol, 0.03 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 20 h bei 66 °C refluxiert. Es wird mit ges. aq. NaHCO₃ und NaCl Lsg. gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird mit dem Rohprodukt weitergearbeitet.

Ausbeute: nd.

Die Verbindung ist literaturbekannt und die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁰⁶

¹H-NMR **MG04 227** (300 K; 600 MHz; CDCl₃): δ= 10.52 (d ⁴J_{PH}= 5.5 Hz, 1H₁₁); 7.98 (ddd ³J_{HH}= 7.5 Hz, J= 3.6 Hz, ⁴J_{HH}= ~1 Hz, 1H₉); 7.50 (ps-t ³J_{HH}= 7.2 Hz, ³J_{HH}= 7.2 Hz, 1H₈); 7.46 (ps-dt ³J_{HH}= 7.5 Hz, ³J_{HH}= 7.5 Hz, ⁴J_{HH}= ~1Hz, 1H₇); 7.38-7.33 (m, 6H_{1,2}); 7.31-7.27 (m, 4H₃); 6.98 (dd ³J_{HH}= 6.7 Hz, ³J_{PH}= 4.2 Hz, 1H₆)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 227** (300K; 151 MHz; CDCl₃): δ= 191.8 (d ³J_{PC}= 19 Hz, C₁₁); 141.3 (d ¹J_{PC}= 26 Hz, C₅); 138.6 (d ²J_{PC}= 15 Hz, C₁₀); 136.2 (d ¹J_{PC}= 10 Hz, C₄); 134.2 (d ²J_{PC}= 20 Hz, C₃); 134.0 (C₆); 133.8 (C₇); 130.7 (d ³J_{PC}= 4 Hz, C₉); 129.2 (C₁); 129.0 (C₈); 128.9 (d ³J_{PC}= 7 Hz, C₂)

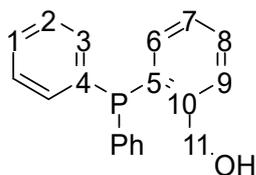
{¹H} ³¹P-NMR **MG04 227** (300 K; 243 MHz; CDCl₃): δ= -11.7

Bestimmte Masse(ESI-HR): 291.0935 m/z; Simulierte Masse: 291.0933 m/z [M+H]

IR (von **MG04 227**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
1696	C=O VS
1673	Ringschw., VS
1430	P-Aryl VS
750, 692	Monosubst. Benzol, DS

(2-(Diphenylphosphinyl)phenyl)methanol **MG04 230**^{345,346}



26.8 g 2-(Diphenylphosphinyl)benzaldehyd (80.1 mmol, 1 Äq.) werden in 1 L abs. MeOH gelöst. Portionsweise werden 3.07 g NaBH₄ (80.2 mmol, 0.87 Äq.) hinzugegeben. Es wird für 120 min. bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit Wasser gequenchet. Es wird mit ges. aq. NaHCO₃ und NaCl Lsg. gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden 22.4 g eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: nd.

Die Verbindung ist literaturbekannt und die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁰⁷

¹H-NMR **MG04 230** (300 K; 600 MHz; CDCl₃): δ= 7.52 (m, 1H₉); 7.37 (m, 1H₈); 7.37-7.32 (m, 6H_{1,2}); 7.27 (m, 4H₃); 7.21 (ps-dt ³J_{HH}= 7.5 Hz, ³J_{HH}= 7.5 Hz, J= ~1 Hz, 1H₇); 6.92 (ddd ³J_{HH}= 7.5 Hz, ³J_{PH}= 4.8 Hz, ⁴J_{HH}= ~1 Hz, 1H₆); 4.84 (d ⁴J_{PH}= ~1 Hz, 2H₁₁)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 230** (300K; 151 MHz; CDCl₃): δ= 145.1 (d ²J_{PC}= 14 Hz, C₁₀); 136.1 (d ¹J_{PC}= 9 Hz, C₄); 135.1 (d ¹J_{PC}= 14 Hz, C₅); 134.0 (d ²J_{PC}= 19.5 Hz, C₃); 133.6 (C₆); 129.4 (C₈); 129.1 (C₁); 128.8 (d ³J_{PC}= 7 Hz, C₂); 128.1 (d ³J_{PC}= 6 Hz, C₉); 128.0 (d ³J_{PC}= 1 Hz, C₇); 63.8 (d ³J_{PC}= 22.5 Hz, C₁₁)

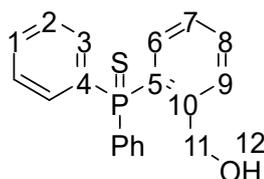
{¹H} ³¹P-NMR **MG04 230** (300 K; 243 MHz; CDCl₃): δ= -16.2

Bestimmte Masse(ESI-HR): 293.1095 m/z; Simulierte Masse: 293.1090 m/z [M+H]

IR (von **MG04 230**):

Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3335	-O-H VS
3058	=C-H VS
1587, 1427	Ringschw., VS, DS
743	Orthosbst Arom., DS
692	Monosubst. Benzol, DS

(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl)diphenylphosphin **MG04 231**^{345,346}



22.4 g (2-(Diphenylphosphinyl)phenyl)methanol (76.6 mmol, 1 Äq.) werden in 600 ml Toluol gelöst. Es werden 2.5 g Schwefel (76.6 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird für 10 min. auf 111 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (EE:Hex= 1:3-1:1). Es werden 22.5 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 56 % über 4 Stufen

Die Verbindung ist literaturbekannt und die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁰⁸

¹H-NMR **MG04 231** (300 K; 600 MHz; CDCl₃): δ= 7.74 (m, 4H₃); 7.58 (m, 1H₉); 7.56 (m, 2H₁); 7.53 (m, 1H₈); 7.48 (m, 4H₂); 7.20 (ps-tq ³J_{HH}= 7.7 Hz, ³J_{HH}= 7.7 Hz, J= 2.3 Hz, J= ~1 Hz, 1H₇); 6.87 (dd ³J_{PH}= 14.6 Hz ³J_{HH}= 7.5 Hz, 1H₆); 4.63 (d ⁴J_{PH}= 7.6 Hz, 2H₁₁); 3.97 (t ³J_{HH}= 7.6 Hz, 1H₁₂)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 231** (300K; 151 MHz; CDCl₃): δ= 145.2 (d ²J_{PC}= 9.5 Hz, C₁₀); 133.0 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₆); 132.8 (d ³J_{PC}= 11 Hz, C₉); 132.7 (d Kopplung kann aufgrund von Überlagerung nicht extrahiert werden, C₈); 132.4 (d ²J_{PC}= 11 Hz, C₃); 132.3 (d ¹J_{PC}= 83 Hz, C₅); 132.2 (d ¹J_{PC}= 85 Hz, C₄); 132.1 (d ⁴J_{PC}= 3 Hz, C₁); 128.8 (d ³J_{PC}= 12.5 Hz, C₂); 127.5 (d ³J_{PC}= 12.5 Hz, C₇); 63,2 (d ³J_{PC}= 6 Hz, C₁₁)

{¹H} ³¹P-NMR **MG04 231** (300 K; 243 MHz; CDCl₃): δ= 41.6

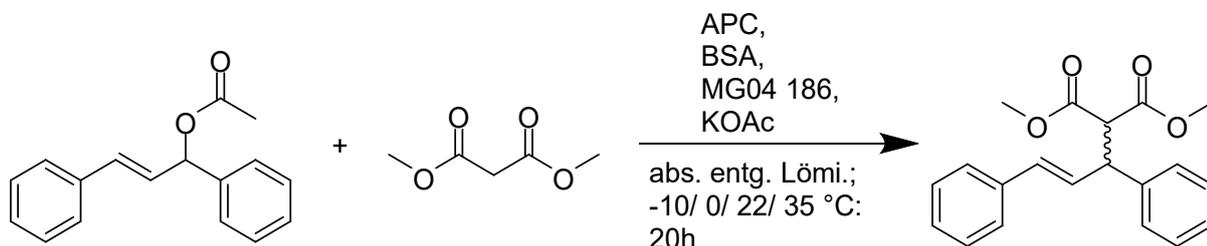
Bestimmte Masse(ESI-HR): 325.08099 m/z; Simulierte Masse: 325.08105 m/z [M+H]

IR (von **MG04 231**):

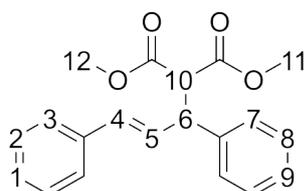
Wellenzahl in 1/cm	Schwingung
3404	-O-H VS
3058	=C-H VS
1485	Ringschw., DS
1435	P-Aryl VS
1100	-C-O VS
1077	-C-O VS
1034	Prim. Alkohol, VS
757	Orthosbst Arom., DS
706, 684	Monosubst. Benzol, DS
626	P=S VS

6.4 Asymmetrische Katalysen

Allgemeine Versuchsvorschrift zur asymmetrischen allylischen Alkylierung von (E)-1,3-Diphenylallylacetat:¹⁹¹



1 Äq. (E)-1,3-Diphenylallylacetat wird mit 2 Äq. Dimethylmalonat und 1 Äq. Kaliumacetat in abs. Lösungsmittel vorgelegt. Das Gemisch wird 15 min mittels eines Argon-Stroms entgast und es werden 2 Äq. BSA zugegeben. 0.04 Äq. eines polymeren Liganden werden in abs. Lösungsmittel gelöst und für 15 min. mittels eines Argon Stroms entgast. Darauf werden 0.02 Äq. Allylpalladium(II)-Chloriddimer (APC) zu dem Liganden gegeben und das Gemisch rührt für 15 min. Das Palladium-Polymer Gemisch wird zu den vorgelegten Edukten zugegeben und für 20 h gerührt. Es wird Diethylether hinzugegeben und mit ges. aq. Ammoniumchlorid Lsg. extrahiert. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.



Zur Auswertung wurden die erhaltenen Spektren mit der Literatur verglichen.⁴⁰⁹

$^1\text{H-NMR}$ **MG04 200** (300 K; 600 MHz; CDCl_3): δ = 7.35- 7.18 (m, $10\text{H}_{1-3,7-9}$); 6.48 (d $^3\text{J}_{\text{HH}}$ = 15.7 Hz, 1H_4); 6.33 (dd $^3\text{J}_{\text{HH}}$ = 15.7 Hz, $^3\text{J}_{\text{HH}}$ = 8.7 Hz, 1H_5); 4.27 (dd $^3\text{J}_{\text{HH}}$ = 10.7 Hz, $^3\text{J}_{\text{HH}}$ = 8.8 Hz, 1H_6); 3.95 (d $^3\text{J}_{\text{HH}}$ = 10.8 Hz, 1H_{10}); 3.71 (s, $3\text{H}_{11/12}$); 3.52 (s, $3\text{H}_{11/12}$)

Das verwendete Dimethylmalonat wurde zuvor destillativ aufgereinigt. BSA, Kaliumacetat, APC und die Polymere wurden in einer Glovebox gelagert.

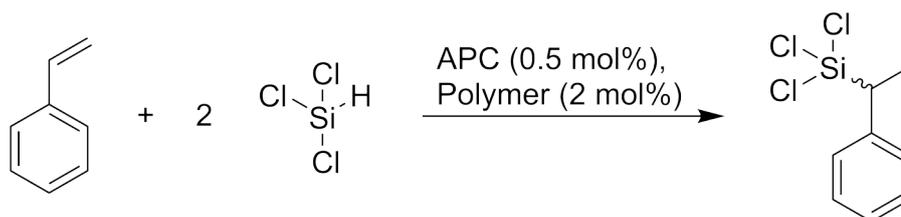
Die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse wurden aus dem Rohprodukt mittels $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ bestimmt. Die Ausbeuten wurden aus dem Rohprodukt mit Trimesinsäure-trimethylester als internem Standard bestimmt. Als Referenz wurden die Methylgruppen des Malonates verwendet.

Reaktion	Ausbeute	ee/ %	screening
MG04 275	/	/	kein Polymer
MG04 255	/	/	kein APC
MG04 253	70	9	Kat.: MG04 184
MG04 248	52	7	Kat.: MG04 185
MG04 249	75	8	Kat.: MG04 186
MG04 256	78	8	Kat.: MG04 187
MG04 275	/	/	NaBARF
MG04 255	80	5	0.08 eq. Ligand
MG04 249	74	8	Lömi: Chloro.
MG04 250	5	Nd.	Lömi: THF
MG04 251	71	2	Lömi: DCM
MG04 252	/	/	Lömi: Benzol
MG04 285	44	5	Temp.: 35 °C
MG04 249	74	8	Temp.: 22 °C
MG04 286	43	15	Temp.: 0 °C
MG04 290	23	17	Temp.: - 10 °C
MG04 292	34*	17	Temp.: - 10 °C

* Reaktionszeit 3 Tage

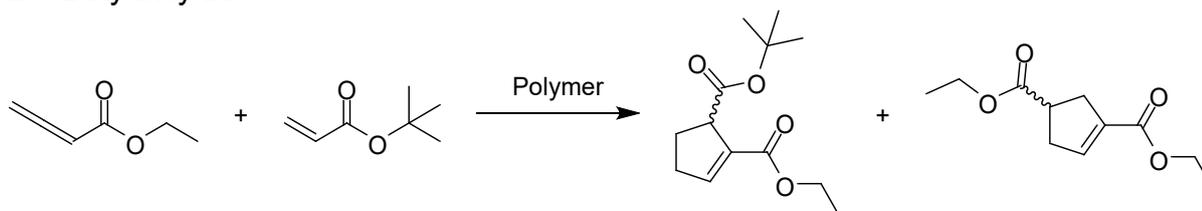
Um Hintergrundreaktivität auszuschließen, wurden eine Reaktion ohne APC (**MG04 244**) und eine ohne den entsprechenden polymeren Liganden (MG04 276) durchgeführt. In beiden Reaktionen konnte das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

Allgemeine Versuchsvorschrift zur Hydrosilylierung von Styrol mit Trichlorsilan²⁵⁴



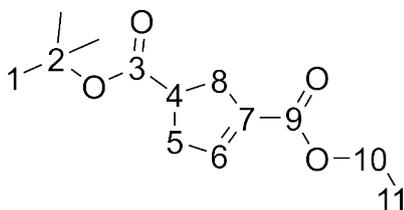
221 μ l Trichlorsilan (2.2 mmol, 2 Äq.) werden mit 126 μ l Styrol (1.1 mmol, 1 Äq.) in 20 ml abs. entg. Chloroform vorgelegt. 67.8 mg des polymeren Liganden **MG04 186** (entspricht 2 mol% Ligand) werden in abs. Chloroform gelöst und für 15 min. mittels eines Argon-Stroms entgast. Darauf werden 2 mg Allylpalladium(II)-Chloriddimer (0.5 mol%) zu dem Liganden gegeben und das Gemisch rührt für 15 min. Das Palladium-Polymer Gemisch wird zu den vorgelegten Edukten zugegeben und für 20 h gerührt. Im ¹H-NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches konnte das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

Allgemeine Versuchsvorschrift zur Anellierung von 2,3-Butadiensäure-ethylester und tert-Butylacrylat:³⁸⁶



1 Äq. 2,3-Butadiensäure-ethylester wird mit 10 Äq. tert-Butylacrylat in abs. Benzol vorgelegt. Es werden 0.1 Äq. des entsprechenden Polymers in abs. Benzol gelöst und langsam zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EE= 15:1).

Die entsprechenden Produkte konnten mittels NMR identifiziert werden. Es sind dabei jedoch ausschließlich racemische Gemische entstanden.

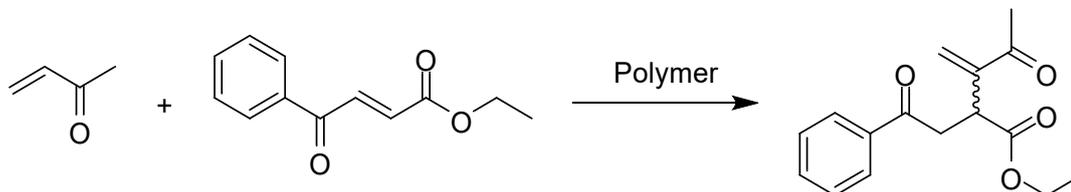


¹H-NMR **MG04 192** (300 K; 600 MHz; CD₂Cl₂): δ = 6.66 (dd ³J_{HH}= ~1 Hz, ³J_{HH}= ~1 Hz, 1H₆); 4.18 (q ³J_{HH}= 7.1 Hz, 2H₁₀); 3.13 (m, 1H₄); 2.90- 2.69 (m, 4H_{6,8}); 1.45 (s 9H₁); 1.28 (t ³J_{HH}= 7.1 Hz, 3H₁₁)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 192** (300K; 151 MHz; CD₂Cl₂): δ = 174.5 (C₃); 164.9 (C₉); 141.4 (C₆); 135.0 (C₇); 80.7 (C₂); 60.4 (C₁₀); 42.7 (C₄); 36.7 (C_{5/8}); 35.4 (C_{5/8}); 28.2 (C₁) 14.4 (C₁₁)

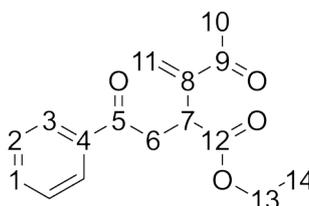
Die Verbindung ist Literaturbekannt und die analytischen Daten stimmen mit der Literatur über ein.³⁸⁶

Allgemeine Versuchsvorschrift zur Rauhut-Currier-Reaktion von But-3-en-2-on und Ethyl-4-oxo-4-phenyl-2-butensäureester.^{387,410}



Ethyl-4-oxo-4-phenyl-2-butensäureester und das entsprechende Polymer werden in abs. DCM vorgelegt und es wird langsam Ethyl-4-oxo-4-phenyl-2-butensäureester zugetropft. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Pentan:EE= 3:1).

Es konnten dabei nur racemische Gemische identifiziert werden.



¹H-NMR **MG04 197** (300 K; 600 MHz; CD₂Cl₂): δ= 7.98 (d ³J_{HH}= 7.3 Hz, 2H₃); 7.62 (t ³J_{HH}= 7.3 Hz, 1H₁); 7.51 (dd ³J_{HH}= 7.6 Hz, ³J_{HH}= 7.6 Hz, 2H₂); 6.23 (s 1H₁₁); 6.05 (s 1H₁₁); 4.24 (dd ³J_{HH}= 8.1 Hz, ³J_{HH}= 5.5 Hz, 1H₇); 4.14 (q ³J_{HH}= 7.1 Hz, 2H₁₃); 3.72 (dd ²J_{HH}= 17.9 Hz, ³J_{HH}= 8.2 Hz 1H₆); 3.14 (dd ²J_{HH}= 17.9 Hz, ³J_{HH}= 5.3 Hz, 1H₆); 2.39 (s, 3H₁₀); 1.22 (t ³J_{HH}= 7.1 Hz, 3H₁₄)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 197** (300K; 151 MHz; CD₂Cl₂): δ= 197.9 (C₉); 197.4 (C₅); 172.6 (C₁₂); 146.7 (C₈); 136.7 (C₄); 133.2 (C₁); 128.6 (C₂); 128.0 (C₃); 127.5 (C₁₁); 60.9 (C₁₃); 41.7 (C₇); 40.4 (C₆); 25.5 (C₁₀); 13.8 (C₁₄)

Die Verbindung ist literaturbekannt, die NMR-Spektren sind jedoch nicht in CD₂Cl₂ aufgenommen und somit nicht vergleichbar.³⁸⁷

7. Literaturverzeichnis

- (1) Ball, P. Chemistry: Why Synthesize? *Nature* **2015**, *528* (7582), 327–329. <https://doi.org/10.1038/528327a>.
- (2) Brown, D. G.; Boström, J. Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone?: Miniperspective. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (10), 4443–4458. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01409>.
- (3) Larsen, R. D.; King, A. O.; Chen, C. Y.; Corley, E. G.; Foster, B. S.; Roberts, F. E.; Yang, C.; Lieberman, D. R.; Reamer, R. A.; Tschaen, D. M.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.; Lo, Y. S.; Rossano, L. T.; Brookes, A. S.; Meloni, D.; Moore, J. R.; Arnett, J. F. Efficient Synthesis of Losartan, A Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonist. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (21), 6391–6394. <https://doi.org/10.1021/jo00100a048>.
- (4) Blakemore, D. C.; Castro, L.; Churcher, I.; Rees, D. C.; Thomas, A. W.; Wilson, D. M.; Wood, A. Organic Synthesis Provides Opportunities to Transform Drug Discovery. *Nat. Chem.* **2018**, *10* (4), 383–394. <https://doi.org/10.1038/s41557-018-0021-z>.
- (5) Laboratory of Toxicology, Faculty of Pharmacy, University of Paris 5, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France.; Chuong, P.-H.; Nguyen, L. A.; Department of Pharmacy, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Stanford University Medical Center, 725 Welch Road, Palo Alto, CA 94304, USA; He, H.; Department of Analytical Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing, 210009, China. Chiral Drugs. An Overview. *Int. J. Biomed. Sci.* **2006**, *2* (2), 85–100. <https://doi.org/10.59566/IJBS.2006.2085>.
- (6) Jeschke, P. Manufacturing Approaches of New Halogenated Agrochemicals. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022* (12), e202101513. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202101513>.
- (7) Ooyama, Y.; Harima, Y. Molecular Designs and Syntheses of Organic Dyes for Dye-Sensitized Solar Cells. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (18), 2903–2934. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200900236>.
- (8) Nuyken, O.; Jungermann, S.; Wiederhirn, V.; Bacher, E.; Meerholz, K. Modern Trends in Organic Light-Emitting Devices (OLEDs). *Monatshefte Für Chem. - Chem. Mon.* **2006**, *137* (7), 811–824. <https://doi.org/10.1007/s00706-006-0490-4>.
- (9) Whitesides, G. M. Reinventing Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (11), 3196–3209. <https://doi.org/10.1002/anie.201410884>.
- (10) Appl, M. Ammonia, 1. Introduction. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH, Ed.; Wiley, 2011. https://doi.org/10.1002/14356007.a02_143.pub3.
- (11) Haber, F.; Le Rossignol, R. Production of Ammonia. US1202995A, 1909.
- (12) Ostwald, W. Improvements in the Manufacture of Nitric Acid and Nitrogen Oxides. GB190200698A, 1902.
- (13) Humphreys, J.; Lan, R.; Tao, S. Development and Recent Progress on Ammonia Synthesis Catalysts for Haber–Bosch Process. *Adv. Energy Sustain. Res.* **2021**, *2* (1), 2000043. <https://doi.org/10.1002/aesr.202000043>.
- (14) Blaser, H.-U.; Pugin, B.; Spindler, F. Progress in Enantioselective Catalysis Assessed from an Industrial Point of View. *J. Mol. Catal. Chem.* **2005**, *231* (1–2), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2004.11.025>.
- (15) Vargesson, N.; Stephens, T. Thalidomide: History, Withdrawal, Renaissance, and Safety Concerns. *Expert Opin. Drug Saf.* **2021**, *20* (12), 1455–1457. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1991307>.
- (16) Vargesson, N. Thalidomide-induced Teratogenesis: History and Mechanisms. *Birth Defects Res. Part C Embryo Today Rev.* **2015**, *105* (2), 140–156. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21096>.
- (17) Cintas, P. Ursprünge und Entwicklung der Begriffe Chiralität und Händigkeit in der chemischen Sprache. *Angew. Chem.* **2007**, *119* (22), 4090–4099. <https://doi.org/10.1002/ange.200603714>.
- (18) Moss, G. P. Basic Terminology of Stereochemistry (IUPAC Recommendations 1996). *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68* (12), 2193–2222. <https://doi.org/10.1351/pac199668122193>.
- (19) Sanganyado, E.; Lu, Z.; Fu, Q.; Schlenk, D.; Gan, J. Chiral Pharmaceuticals: A Review on Their Environmental Occurrence and Fate Processes. *Water Res.* **2017**, *124*, 527–542.

- <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.08.003>.
- (20) H. Brooks, W.; C. Guida, W.; G. Daniel, K. The Significance of Chirality in Drug Design and Development. *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11* (7), 760–770. <https://doi.org/10.2174/156802611795165098>.
- (21) G. Bredig; P. S. Fiske. Durch Katalysatoren bewirkte asymmetrische Synthese. *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7–23.
- (22) L. Rosenthaler. Durch Enzyme bewirkte asymmetrische Synthesen. *Biochem. Z.* **1908**, *14*, 238–253.
- (23) Yi, D.; Bayer, T.; Badenhorst, C. P. S.; Wu, S.; Doerr, M.; Höhne, M.; Bornscheuer, U. T. Recent Trends in Biocatalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (14), 8003–8049. <https://doi.org/10.1039/D0CS01575J>.
- (24) Steinlandt, P. S.; Zhang, L.; Meggers, E. Metal Stereogenicity in Asymmetric Transition Metal Catalysis. *Chem. Rev.* **2023**, *123* (8), 4764–4794. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00724>.
- (25) Dalko, P. I.; Moisan, L. Enantioselective Organocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (20), 3726–3748. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20011015\)40:20<3726::AID-ANIE3726>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20011015)40:20<3726::AID-ANIE3726>3.0.CO;2-D).
- (26) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T. Enantioselective Organocatalysis. *Drug Discov. Today* **2007**, *12* (1–2), 8–27. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.11.004>.
- (27) Brill, Z. G.; Condakes, M. L.; Ting, C. P.; Maimone, T. J. Navigating the Chiral Pool in the Total Synthesis of Complex Terpene Natural Products. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (18), 11753–11795. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00834>.
- (28) Ward, T. J.; Ward, K. D. Chiral Separations: A Review of Current Topics and Trends. *Anal. Chem.* **2012**, *84* (2), 626–635. <https://doi.org/10.1021/ac202892w>.
- (29) Oliveira, V.; Cardoso, M.; Forezi, L. Organocatalysis: A Brief Overview on Its Evolution and Applications. *Catalysts* **2018**, *8* (12), 605. <https://doi.org/10.3390/catal8120605>.
- (30) Lal Verma, N.; Kumar, M.; Sharma, D.; Jaipal; Kumar, S.; Rathore, N.; Jaiswar, G. Transition-Metal-Mediated C-C Bond Activation: Recent Advances and Its Applications in Organic Synthesis. *Results Chem.* **2023**, *6*, 101130. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.101130>.
- (31) Trost, B. M. Asymmetric Allylic Alkylation, an Enabling Methodology. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (18), 5813–5837. <https://doi.org/10.1021/jo0491004>.
- (32) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, 1st ed.; Blaser, H., Federsel, H., Eds.; Wiley, 2010. <https://doi.org/10.1002/9783527630639>.
- (33) Fanourakis, A.; Docherty, P. J.; Chuentragool, P.; Phipps, R. J. Recent Developments in Enantioselective Transition Metal Catalysis Featuring Attractive Noncovalent Interactions between Ligand and Substrate. *ACS Catal.* **2020**, *10* (18), 10672–10714. <https://doi.org/10.1021/acscatal.0c02957>.
- (34) Reetz, M. T. Combinatorial Transition-Metal Catalysis: Mixing Monodentate Ligands to Control Enantio-, Diastereo-, and Regioselectivity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (14), 2556–2588. <https://doi.org/10.1002/anie.200704327>.
- (35) Itsuno, S.; Hassan, Md. M. Polymer-Immobilized Chiral Catalysts. *RSC Adv* **2014**, *4* (94), 52023–52043. <https://doi.org/10.1039/C4RA09561H>.
- (36) McMorn, P.; Hutchings, G. J. Heterogeneous Enantioselective Catalysts: Strategies for the Immobilisation of Homogeneous Catalysts. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33* (2), 108. <https://doi.org/10.1039/b200387m>.
- (37) Megens, R. P.; Roelfes, G. Asymmetric Catalysis with Helical Polymers. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17* (31), 8514–8523. <https://doi.org/10.1002/chem.201100672>.
- (38) Karnik, A. V.; Hasan, M. Diastereomeric Transition States and Stereoselectivity. In *Stereochemistry*; Elsevier, 2021; pp 407–463. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821062-8.00012-0>.
- (39) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. G. *Organische Chemie*, 2. Auflage [2., korrigierter Nachdruck]; Glauner, F., Mühle, K., Saal, K. von der, Translators; Lehrbuch; Springer Spektrum: Berlin, 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-34716-0>.
- (40) Carreira, E. M.; Yamamoto, H. *Comprehensive Chirality*; Elsevier: Amsterdam, 2012.

- (41) Teng, Y.; Gu, C.; Chen, Z.; Jiang, H.; Xiong, Y.; Liu, D.; Xiao, D. Advances and Applications of Chiral Resolution in Pharmaceutical Field. *Chirality* **2022**, *34* (8), 1094–1119. <https://doi.org/10.1002/chir.23453>.
- (42) Rouhi, A. M. CHIRAL BUSINESS: Fine Chemicals Companies Are Jockeying for Position to Deliver the Increasingly Complicated Chiral Small Molecules of the Future. *Chem. Eng. News Arch.* **2003**, *81* (18), 45–61. <https://doi.org/10.1021/cen-v081n018.p045>.
- (43) Blaser, H. U. The Chiral Pool as a Source of Enantioselective Catalysts and Auxiliaries. *Chem. Rev.* **1992**, *92* (5), 935–952. <https://doi.org/10.1021/cr00013a009>.
- (44) Diaz-Muñoz, G.; Miranda, I. L.; Sartori, S. K.; Rezende, D. C.; Alves Nogueira Diaz, M. Use of Chiral Auxiliaries in the Asymmetric Synthesis of Biologically Active Compounds: A Review. *Chirality* **2019**, *31* (10), 776–812. <https://doi.org/10.1002/chir.23103>.
- (45) Gnas, Y.; Glorius, F. Chiral Auxiliaries - Principles and Recent Applications. *Synthesis* **2006**, *2006* (12), 1899–1930. <https://doi.org/10.1055/s-2006-942399>.
- (46) Paek, S.-M.; Jeong, M.; Jo, J.; Heo, Y.; Han, Y.; Yun, H. Recent Advances in Substrate-Controlled Asymmetric Induction Derived from Chiral Pool α -Amino Acids for Natural Product Synthesis. *Molecules* **2016**, *21* (7), 951. <https://doi.org/10.3390/molecules21070951>.
- (47) Sardina, F. J.; Rapoport, H. Enantiospecific Synthesis of Heterocycles from α -Amino Acids. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (6), 1825–1872. <https://doi.org/10.1021/cr9300348>.
- (48) Ishiwata, T.; Hino, T.; Koshino, H.; Hashimoto, Y.; Nakata, T.; Nagasawa, K. Total Synthesis of Batzelladine D. *Org. Lett.* **2002**, *4* (17), 2921–2924. <https://doi.org/10.1021/ol026303a>.
- (49) Kende, A. S.; Fujii, Y.; Mendoza, J. S. Total Synthesis of Natural Ambruticin. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (26), 9645–9646. <https://doi.org/10.1021/ja00182a037>.
- (50) Bailey, P. D.; Clingan, P. D.; Mills, T. J.; Price, R. A.; Pritchard, R. G. Total Synthesis of (–)-Raumacline. *Chem Commun* **2003**, No. 22, 2800–2801. <https://doi.org/10.1039/B310274B>.
- (51) Poullennec, K. G.; Romo, D. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Dibromophakellstatin. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (21), 6344–6345. <https://doi.org/10.1021/ja034575i>.
- (52) Pritchard, D. R.; Wilden, J. D. An Enantioselective Synthesis of the Bicyclic Core of the Marine Natural Product Awajanomycin. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (14), 1819–1821. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.01.123>.
- (53) Chen, J.; Chen, X.; Willot, M.; Zhu, J. Asymmetric Total Syntheses of Ecteinascidin 597 and Ecteinascidin 583. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (47), 8028–8032. <https://doi.org/10.1002/anie.200603179>.
- (54) Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Keifer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. Ecteinascidins 729, 743, 745, 759A, 759B, and 770: Potent Antitumor Agents from the Caribbean Tunicate Ecteinascidia Turbinata. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (15), 4512–4515. <https://doi.org/10.1021/jo00302a007>.
- (55) Rinehart, K. L. Antitumor Compounds from Tunicates. *Med. Res. Rev.* **2000**, *20* (1), 1–27. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1128\(200001\)20:1<1::AID-MED1>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1128(200001)20:1<1::AID-MED1>3.0.CO;2-A).
- (56) Fraser-Reid, B.; Mootoo, D. R.; Konradsson, P.; Udodong, U. E.; Andrews, C. W.; Ratcliffe, A. J.; Wu, Z.; Yu, K. L. Novel Carbohydrate Transformations Discovered En Route to Natural Products. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61* (7), 1243–1256. <https://doi.org/10.1351/pac198961071243>.
- (57) Ziegler, T. The Selective Blocking Oftrans-Diequatorial, Vicinal Diols; Applications in the Synthesis of Chiral Building Blocks and Complex Sugars. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33* (22), 2272–2275. <https://doi.org/10.1002/anie.199422721>.
- (58) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 1st ed.; Wiley, 2006. <https://doi.org/10.1002/0470053488>.
- (59) Tatsuta, K.; Ishiyama, T.; Tajima, S.; Koguchi, Y.; Gunji, H. The Total Synthesis of Oleandomycin. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (5), 709–712. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)94609-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)94609-4).
- (60) Garrod, L. P. The Erythromycin Group of Antibiotics. *BMJ* **1957**, *2* (5036), 57–63. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5036.57>.

- (61) Lenardão, E. J.; Botteselle, G. V.; De Azambuja, F.; Perin, G.; Jacob, R. G. Citronellal as Key Compound in Organic Synthesis. *Tetrahedron* **2007**, *63* (29), 6671–6712. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.03.159>.
- (62) Blaser, H.-U. Industrial Asymmetric Catalysis: Approaches and Results. *Rendiconti Lincei* **2007**, *18* (4), 281–304. <https://doi.org/10.1007/BF02934925>.
- (63) Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Ed.; Springer: Berlin; New York, 1999.
- (64) Lorenz, H.; Perlberg, A.; Sapoundjiev, D.; Elsner, M. P.; Seidel-Morgenstern, A. Crystallization of Enantiomers. *Chem. Eng. Process. Process Intensif.* **2006**, *45* (10), 863–873. <https://doi.org/10.1016/j.cep.2005.11.013>.
- (65) Pardeshi, S. G.; Ward, D. E. Enantiospecific Total Synthesis of Lairdinol A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (3), 1071–1076. <https://doi.org/10.1021/jo7024465>.
- (66) Nicolaou, K. C.; Xu, J. Y.; Kim, S.; Pfefferkorn, J.; Ohshima, T.; Vourloumis, D.; Hosokawa, S. Total Synthesis of Sarcodictyins A and B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (34), 8661–8673. <https://doi.org/10.1021/ja981062g>.
- (67) Soucy, P.; LHeureux, A.; Toró, A.; Deslongchamps, P. Pyranophane Transannular Diels–Alder Approach to (+)-Chatancin: A Biomimetic Asymmetric Total Synthesis. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (26), 9983–9987. <https://doi.org/10.1021/jo035193y>.
- (68) Chung, C. W. Y.; Toy, P. H. Chiral Auxiliaries in Polymer-Supported Organic Synthesis. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15* (3), 387–399. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2003.12.015>.
- (69) Phoon, C. W.; Abell, C. Solid Phase Aldol and Conjugate Addition Reactions Using Evans' Oxazolidinone Chiral Auxiliary. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (17), 2655–2658. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00230-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00230-5).
- (70) Yamada, S.; Otani, G. Asymmetric Synthesis with Amino Acid II Asymmetric Synthesis of Optically Active 4,4-Disubstituted-Cyclohexenone. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10* (48), 4237–4240. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)88663-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)88663-9).
- (71) Nagatsuka, T.; Yamaguchi, S.; Totani, K.; Takao, K.; Tadano, K. Highly Stereoselective Diels–Alder Reactions Achieved on Some Hexopyranosidic Templates. *Synlett* **2001**, *2001* (04), 0481–0484. <https://doi.org/10.1055/s-2001-12333>.
- (72) Boezio, A. A.; Solberghe, G.; Lauzon, C.; Charette, A. B. Orthoacylimines: A New Class of Chiral Auxiliaries for Nucleophilic Addition of Organolithium Reagents to Imines. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (8), 3241–3245. <https://doi.org/10.1021/jo026571m>.
- (73) Corey, E. J. Catalytic Enantioselective Diels–Alder Reactions: Methods, Mechanistic Fundamentals, Pathways, and Applications. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (10), 1650–1667. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020517\)41:10<1650::AID-ANIE1650>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020517)41:10<1650::AID-ANIE1650>3.0.CO;2-B).
- (74) Suzuki, H.; Mochizuki, K.; Hattori, T.; Takahashi, N.; Tajima, O.; Takiguchi, T. Asymmetric Diels–Alder Reactions of Some Chiral Dienophiles Derived from Cinchona Alkaloids. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61* (6), 1999–2005. <https://doi.org/10.1246/bcsj.61.1999>.
- (75) Yamada, S.; Hiroi, K.; Achiwa, K. Asymmetric Synthesis with Amino Acid I Asymmetric Induction in the Alkylation of Keto-Enamine. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10* (48), 4233–4236. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)88662-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)88662-7).
- (76) Ishikawa, T.; Isobe, T. Modified Guanidines as Chiral Auxiliaries. *Chem. - Eur. J.* **2002**, *8* (3), 552–557. [https://doi.org/10.1002/1521-3765\(20020201\)8:3<552::AID-CHEM552>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20020201)8:3<552::AID-CHEM552>3.0.CO;2-T).
- (77) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Reyes, E.; Etxebarria, J. α -Amino Acids, β -Amino Alcohols and Related Compounds as Chiral Auxiliaries, Ligands and Catalysts in the Asymmetric Aldol Reaction. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9* (3), 219–235. <https://doi.org/10.2174/1385272053369105>.
- (78) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. Stereoselective Aldol Condensations via Boron Enolates. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (11), 3099–3111. <https://doi.org/10.1021/ja00401a031>.
- (79) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. Oxazolidinones as Chiral Auxiliaries in Asymmetric Aldol Reactions Applied to Total Synthesis. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24* (19), 1149–1188.

- <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2013.08.011>.
- (80) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. Enantioselective Aldol Condensations. 2. Erythro-Selective Chiral Aldol Condensations via Boron Enolates. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (8), 2127–2129. <https://doi.org/10.1021/ja00398a058>.
- (81) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Farajpour, B. Applications of Oxazolidinones as Chiral Auxiliaries in the Asymmetric Alkylation Reaction Applied to Total Synthesis. *RSC Adv.* **2016**, *6* (36), 30498–30551. <https://doi.org/10.1039/C6RA00653A>.
- (82) Abiko, A.; Masamune, S. An Improved, Convenient Procedure for Reduction of Amino Acids to Aminoalcohols: Use of NaBH₄-H₂SO₄. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (38), 5517–5518. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)61133-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)61133-4).
- (83) McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. A Convenient Reduction of Amino Acids and Their Derivatives. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (13), 3568–3571. <https://doi.org/10.1021/jo00065a020>.
- (84) Wu, Y.; Shen, X. A High-Yielding Low-Cost Facile Synthesis of 2-Oxazolidinones Chiral Auxiliaries. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11* (21), 4359–4363. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)00415-8](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)00415-8).
- (85) Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. The Stereochemistry of the Ivanov and Reformatsky Reactions. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79* (8), 1920–1923. <https://doi.org/10.1021/ja01565a041>.
- (86) Shankaraiah, N.; Da Silva, W. A.; Andrade, C. K. Z.; Santos, L. S. Enantioselective Total Synthesis of (S)-(-)-Quinolactacin B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (27), 4289–4291. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.04.130>.
- (87) Ikeda, S.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. Synthetic Studies on Daphnicyclidin A: Enantiocontrolled Construction of the BCD Ring System. *Org. Lett.* **2009**, *11* (8), 1833–1836. <https://doi.org/10.1021/ol9003405>.
- (88) Corey, E. J.; Ensley, H. E. Preparation of an Optically Active Prostaglandin Intermediate via Asymmetric Induction. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (23), 6908–6909. <https://doi.org/10.1021/ja00856a074>.
- (89) Bligaard, T.; Bullock, R. M.; Campbell, C. T.; Chen, J. G.; Gates, B. C.; Gorte, R. J.; Jones, C. W.; Jones, W. D.; Kitchin, J. R.; Scott, S. L. Toward Benchmarking in Catalysis Science: Best Practices, Challenges, and Opportunities. *ACS Catal.* **2016**, *6* (4), 2590–2602. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b00183>.
- (90) Hawkins, J. M.; Watson, T. J. N. Asymmetrische Katalyse in der pharmazeutischen Industrie. *Angew. Chem.* **2004**, *116* (25), 3286–3290. <https://doi.org/10.1002/ange.200330072>.
- (91) Sheldon, R. A.; Brady, D. The Limits to Biocatalysis: Pushing the Envelope. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (48), 6088–6104. <https://doi.org/10.1039/C8CC02463D>.
- (92) Hönig, M.; Sondermann, P.; Turner, N. J.; Carreira, E. M. Enantioselective Chemo- and Biocatalysis: Partners in Retrosynthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (31), 8942–8973. <https://doi.org/10.1002/anie.201612462>.
- (93) Woodley, J. M. Accelerating the Implementation of Biocatalysis in Industry. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2019**, *103* (12), 4733–4739. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-09796-x>.
- (94) Sheldon, R. A.; Pereira, P. C. Biocatalysis Engineering: The Big Picture. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46* (10), 2678–2691. <https://doi.org/10.1039/C6CS00854B>.
- (95) Bornscheuer, U. T.; Huisman, G. W.; Kazlauskas, R. J.; Lutz, S.; Moore, J. C.; Robins, K. Engineering the Third Wave of Biocatalysis. *Nature* **2012**, *485* (7397), 185–194. <https://doi.org/10.1038/nature11117>.
- (96) Griengl, H.; Schwab, H.; Fechter, M. The Synthesis of Chiral Cyanohydrins by Oxynitrilases. *Trends Biotechnol.* **2000**, *18* (6), 252–256. [https://doi.org/10.1016/S0167-7799\(00\)01452-9](https://doi.org/10.1016/S0167-7799(00)01452-9).
- (97) Hills, G. Industrial Use of Lipases to Produce Fatty Acid Esters. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2003**, *105* (10), 601–607. <https://doi.org/10.1002/ejlt.200300853>.
- (98) Zaks, A.; Klivanov, A. M. Enzymatic Catalysis in Organic Media at 100°C. *Science* **1984**, *224* (4654), 1249–1251. <https://doi.org/10.1126/science.6729453>.
- (99) Desnuelle, P. *Structure–Function Relationships of Proteolytic Enzymes*; International

- Union of Biochemistry: Symposium series; Elsevier, 1970. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-10583-1>.
- (100) L. A. Hulshof; J. H. Roskam. Phenylglycidat Stereoisomeres, Conversion Products Thereof with e.g. 2-Nitrothiophenol and Preparation of Diltiazem. EP343714 A1 19891129, 1989.
- (101) Martinez, C. A.; Hu, S.; Dumond, Y.; Tao, J.; Kelleher, P.; Tully, L. Development of a Chemoenzymatic Manufacturing Process for Pregabalin. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12* (3), 392–398. <https://doi.org/10.1021/op7002248>.
- (102) Claas, S. A.; Glasser, S. P. Long-Acting Diltiazem HCL for the Chronotherapeutic Treatment of Hypertension and Chronic Stable Angina Pectoris. *Expert Opin. Pharmacother.* **2005**, *6* (5), 765–776. <https://doi.org/10.1517/14656566.6.5.765>.
- (103) Gabrielli, A.; Gallagher, T. J.; Caruso, L. J.; Bennett, N. T.; Layon, A. J. Diltiazem to Treat Sinus Tachycardia in Critically Ill Patients: A Four-Year Experience: *Crit. Care Med.* **2001**, *29* (10), 1874–1879. <https://doi.org/10.1097/00003246-200110000-00004>.
- (104) Grossman, E.; Messerli, F. H. Calcium Antagonists. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2004**, *47* (1), 34–57. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2004.04.006>.
- (105) Frampton, J. E. Pregabalin: A Review of Its Use in Adults with Generalized Anxiety Disorder. *CNS Drugs* **2014**, *28* (9), 835–854. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0192-0>.
- (106) Iftikhar, I. H.; Alghothani, L.; Trotti, L. M. Gabapentin Enacarbil, Pregabalin and Rotigotine Are Equally Effective in Restless Legs Syndrome: A Comparative Meta-Analysis. *Eur. J. Neurol.* **2017**, *24* (12), 1446–1456. <https://doi.org/10.1111/ene.13449>.
- (107) Rosenthal, K.; Bornscheuer, U. T.; Lütz, S. Reaktionskaskaden evolvierter Enzyme zur Synthese komplexer Moleküle. *Angew. Chem.* **2022**, *134* (39), e202208358. <https://doi.org/10.1002/ange.202208358>.
- (108) Weng, L.; Spoonamore, J. E. Droplet Microfluidics-Enabled High-Throughput Screening for Protein Engineering. *Micromachines* **2019**, *10* (11), 734. <https://doi.org/10.3390/mi10110734>.
- (109) Google AI Quantum and Collaborators; Arute, F.; Arya, K.; Babbush, R.; Bacon, D.; Bardin, J. C.; Barends, R.; Boixo, S.; Broughton, M.; Buckley, B. B.; Buell, D. A.; Burkett, B.; Bushnell, N.; Chen, Y.; Chen, Z.; Chiaro, B.; Collins, R.; Courtney, W.; Demura, S.; Dunsworth, A.; Farhi, E.; Fowler, A.; Foxen, B.; Gidney, C.; Giustina, M.; Graff, R.; Habegger, S.; Harrigan, M. P.; Ho, A.; Hong, S.; Huang, T.; Huggins, W. J.; Ioffe, L.; Isakov, S. V.; Jeffrey, E.; Jiang, Z.; Jones, C.; Kafri, D.; Kechedzhi, K.; Kelly, J.; Kim, S.; Klimov, P. V.; Korotkov, A.; Kostitsa, F.; Landhuis, D.; Laptev, P.; Lindmark, M.; Lucero, E.; Martin, O.; Martinis, J. M.; McClean, J. R.; McEwen, M.; Megrant, A.; Mi, X.; Mohseni, M.; Mruczkiewicz, W.; Mutus, J.; Naaman, O.; Neeley, M.; Neill, C.; Neven, H.; Niu, M. Y.; O'Brien, T. E.; Ostby, E.; Petukhov, A.; Putterman, H.; Quintana, C.; Roushan, P.; Rubin, N. C.; Sank, D.; Satzinger, K. J.; Smelyanskiy, V.; Strain, D.; Sung, K. J.; Szalay, M.; Takeshita, T. Y.; Vainsencher, A.; White, T.; Wiebe, N.; Yao, Z. J.; Yeh, P.; Zalcman, A. Hartree-Fock on a Superconducting Qubit Quantum Computer. *Science* **2020**, *369* (6507), 1084–1089. <https://doi.org/10.1126/science.abb9811>.
- (110) Burger, B.; Maffettone, P. M.; Gusev, V. V.; Aitchison, C. M.; Bai, Y.; Wang, X.; Li, X.; Alston, B. M.; Li, B.; Clowes, R.; Rankin, N.; Harris, B.; Sprick, R. S.; Cooper, A. I. A Mobile Robotic Chemist. *Nature* **2020**, *583* (7815), 237–241. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2442-2>.
- (111) Gulati, S.; Rouilly, V.; Niu, X.; Chappell, J.; Kitney, R. I.; Edel, J. B.; Freemont, P. S.; deMello, A. J. Opportunities for Microfluidic Technologies in Synthetic Biology. *J. R. Soc. Interface* **2009**, *6* (suppl. 4). <https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0083.focus>.
- (112) Camacho, D. M.; Collins, K. M.; Powers, R. K.; Costello, J. C.; Collins, J. J. Next-Generation Machine Learning for Biological Networks. *Cell* **2018**, *173* (7), 1581–1592. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.015>.
- (113) Wenda, S.; Illner, S.; Mell, A.; Kragl, U. Industrial Biotechnology—the Future of Green Chemistry? *Green Chem.* **2011**, *13* (11), 3007. <https://doi.org/10.1039/c1gc15579b>.
- (114) Zou, J.; Huss, M.; Abid, A.; Mohammadi, P.; Torkamani, A.; Telenti, A. A Primer on Deep Learning in Genomics. *Nat. Genet.* **2019**, *51* (1), 12–18.

- <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0295-5>.
- (115) De Jongh, R. P. H.; Van Dijk, A. D. J.; Julsing, M. K.; Schaap, P. J.; De Ridder, D. Designing Eukaryotic Gene Expression Regulation Using Machine Learning. *Trends Biotechnol.* **2020**, *38* (2), 191–201. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2019.07.007>.
- (116) Arnold, F. H. Directed Evolution: Bringing New Chemistry to Life. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (16), 4143–4148. <https://doi.org/10.1002/anie.201708408>.
- (117) Arnold, F. H. The Nature of Chemical Innovation: New Enzymes by Evolution. *Q. Rev. Biophys.* **2015**, *48* (4), 404–410. <https://doi.org/10.1017/S003358351500013X>.
- (118) Siedentop, R.; Claaßen, C.; Rother, D.; Lütz, S.; Rosenthal, K. Getting the Most Out of Enzyme Cascades: Strategies to Optimize In Vitro Multi-Enzymatic Reactions. *Catalysts* **2021**, *11* (10), 1183. <https://doi.org/10.3390/catal11101183>.
- (119) Siedentop, R.; Rosenthal, K. Industrially Relevant Enzyme Cascades for Drug Synthesis and Their Ecological Assessment. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23* (7), 3605. <https://doi.org/10.3390/ijms23073605>.
- (120) Huffman, M. A.; Fryszkowska, A.; Alvizo, O.; Borra-Garske, M.; Campos, K. R.; Canada, K. A.; Devine, P. N.; Duan, D.; Forstater, J. H.; Grosser, S. T.; Halsey, H. M.; Hughes, G. J.; Jo, J.; Joyce, L. A.; Kolev, J. N.; Liang, J.; Maloney, K. M.; Mann, B. F.; Marshall, N. M.; McLaughlin, M.; Moore, J. C.; Murphy, G. S.; Nawrat, C. C.; Nazor, J.; Novick, S.; Patel, N. R.; Rodriguez-Granillo, A.; Robaire, S. A.; Sherer, E. C.; Truppo, M. D.; Whittaker, A. M.; Verma, D.; Xiao, L.; Xu, Y.; Yang, H. Design of an in Vitro Biocatalytic Cascade for the Manufacture of Islatravir. *Science* **2019**, *366* (6470), 1255–1259. <https://doi.org/10.1126/science.aay8484>.
- (121) Stoddart, C. A.; Galkina, S. A.; Joshi, P.; Kosikova, G.; Moreno, M. E.; Rivera, J. M.; Sloan, B.; Reeve, A. B.; Sarafianos, S. G.; Murphey-Corb, M.; Parniak, M. A. Oral Administration of the Nucleoside EFdA (4'-Ethynyl-2-Fluoro-2'-Deoxyadenosine) Provides Rapid Suppression of HIV Viremia in Humanized Mice and Favorable Pharmacokinetic Properties in Mice and the Rhesus Macaque. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59* (7), 4190–4198. <https://doi.org/10.1128/AAC.05036-14>.
- (122) Michailidis, E.; Huber, A. D.; Ryan, E. M.; Ong, Y. T.; Leslie, M. D.; Matzek, K. B.; Singh, K.; Marchand, B.; Hagedorn, A. N.; Kirby, K. A.; Rohan, L. C.; Kodama, E. N.; Mitsuya, H.; Parniak, M. A.; Sarafianos, S. G. 4'-Ethynyl-2-Fluoro-2'-Deoxyadenosine (EFdA) Inhibits HIV-1 Reverse Transcriptase with Multiple Mechanisms. *J. Biol. Chem.* **2014**, *289* (35), 24533–24548. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.562694>.
- (123) Kawamoto, A.; Kodama, E.; Sarafianos, S. G.; Sakagami, Y.; Kohgo, S.; Kitano, K.; Ashida, N.; Iwai, Y.; Hayakawa, H.; Nakata, H. 2'-Deoxy-4'-C-Ethynyl-2-Halo-Adenosines Active against Drug-Resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1 Variants. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2008**, *40* (11), 2410–2420. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.04.007>.
- (124) Sheldon, R. A.; Van Pelt, S. Enzyme Immobilisation in Biocatalysis: Why, What and How. *Chem Soc Rev* **2013**, *42* (15), 6223–6235. <https://doi.org/10.1039/C3CS60075K>.
- (125) Tran, D. N.; Balkus, K. J. Perspective of Recent Progress in Immobilization of Enzymes. *ACS Catal.* **2011**, *1* (8), 956–968. <https://doi.org/10.1021/cs200124a>.
- (126) Garcia-Galan, C.; Berenguer-Murcia, Á.; Fernandez-Lafuente, R.; Rodrigues, R. C. Potential of Different Enzyme Immobilization Strategies to Improve Enzyme Performance. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (16), 2885–2904. <https://doi.org/10.1002/adsc.201100534>.
- (127) Sheldon, R. A. Enzyme Immobilization: The Quest for Optimum Performance. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349* (8–9), 1289–1307. <https://doi.org/10.1002/adsc.200700082>.
- (128) Zhou, Q. Transition-Metal Catalysis and Organocatalysis: Where Can Progress Be Expected? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (18), 5352–5353. <https://doi.org/10.1002/anie.201509164>.
- (129) Krištofiková, D.; Modrocká, V.; Mečiarová, M.; Šebesta, R. Green Asymmetric Organocatalysis. *ChemSusChem* **2020**, *13* (11), 2828–2858. <https://doi.org/10.1002/cssc.202000137>.
- (130) Antenucci, A.; Dughera, S.; Renzi, P. Green Chemistry Meets Asymmetric Organocatalysis: A Critical Overview on Catalysts Synthesis. *ChemSusChem* **2021**, *14* (14), 2785–2853. <https://doi.org/10.1002/cssc.202100573>.

- (131) Hernández, J. G.; Juaristi, E. Recent Efforts Directed to the Development of More Sustainable Asymmetric Organocatalysis. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (44), 5396. <https://doi.org/10.1039/c2cc30951c>.
- (132) MacMillan, D. W. C. The Advent and Development of Organocatalysis. *Nature* **2008**, 455 (7211), 304–308. <https://doi.org/10.1038/nature07367>.
- (133) The Nobel Prize in Chemistry 2021. <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/summary/>> (accessed 2023-08-10).
- (134) Seayad, J.; List, B. Asymmetric Organocatalysis. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3 (5), 719. <https://doi.org/10.1039/b415217b>.
- (135) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. Iminium Catalysis. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (12), 5416–5470. <https://doi.org/10.1021/cr068388p>.
- (136) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. Asymmetric Enamine Catalysis. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (12), 5471–5569. <https://doi.org/10.1021/cr0684016>.
- (137) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. Organocatalysis by N-Heterocyclic Carbenes. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (12), 5606–5655. <https://doi.org/10.1021/cr068372z>.
- (138) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C. Recent Developments in the Use of Catalytic Asymmetric Ammonium Enolates in Chemical Synthesis. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (12), 5596–5605. <https://doi.org/10.1021/cr0683764>.
- (139) Iseki, K.; Mizuno, S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. A Chiral Formamide: Design and Application to Catalytic Asymmetric Synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (18), 2767–2770. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00334-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00334-7).
- (140) Iseki, K.; Kuroki, Y.; Takahashi, M.; Kobayashi, Y. Asymmetric Allylation of Aldehydes Catalyzed by Substoichiometric Amounts of Chiral Phosphoramides. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (29), 5149–5150. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)01040-4](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)01040-4).
- (141) Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. Asymmetric Allylation of Aldehydes with Chiral Lewis Bases. *J. Org. Chem.* **1994**, 59 (21), 6161–6163. <https://doi.org/10.1021/jo00100a013>.
- (142) Xie, C.; Smaligo, A. J.; Song, X.-R.; Kwon, O. Phosphorus-Based Catalysis. *ACS Cent. Sci.* **2021**, 7 (4), 536–558. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c01493>.
- (143) Guo, H.; Fan, Y. C.; Sun, Z.; Wu, Y.; Kwon, O. Phosphine Organocatalysis. *Chem. Rev.* **2018**, 118 (20), 10049–10293. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00081>.
- (144) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. The First General Enantioselective Catalytic Diels–Alder Reaction with Simple α,β -Unsaturated Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (11), 2458–2460. <https://doi.org/10.1021/ja017641u>.
- (145) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (17), 4243–4244. <https://doi.org/10.1021/ja000092s>.
- (146) Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. The First Enantioselective Organocatalytic Mukaiyama–Michael Reaction: A Direct Method for the Synthesis of Enantioenriched γ -Butenolide Architecture. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (5), 1192–1194. <https://doi.org/10.1021/ja029095q>.
- (147) Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. Enantioselective Organocatalytic Indole Alkylations. Design of a New and Highly Effective Chiral Amine for Iminium Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (7), 1172–1173. <https://doi.org/10.1021/ja017255c>.
- (148) Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. New Strategies in Organic Catalysis: The First Enantioselective Organocatalytic Friedel–Crafts Alkylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (18), 4370–4371. <https://doi.org/10.1021/ja015717g>.
- (149) Becker, H. G. O.; Berger, W. *Organikum: organisch-chemisches Grundpraktikum*, 21., neu bearb. und erw. Aufl.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001.
- (150) Dolling, U. H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. Efficient Catalytic Asymmetric Alkylations. 1. Enantioselective Synthesis of (+)-Indacrinone via Chiral Phase-Transfer Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106 (2), 446–447. <https://doi.org/10.1021/ja00314a045>.
- (151) Hashimoto, S.; Koga, K. Asymmetric Synthesis of α -Alkylated Cyclic Ketones via Chiral Chelated Lithioenamines. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19 (6), 573–576. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)85335-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)85335-1).

- (152) Meyers, A. I.; Williams, D. R.; Erickson, G. W.; White, S.; Druelinger, M. Enantioselective Alkylation of Ketones via Chiral, Nonracemic Lithioenamines. An Asymmetric Synthesis of .Alpha.-Alkyl and .Alpha.,.Alpha.'-Dialkyl Cyclic Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (11), 3081–3087. <https://doi.org/10.1021/ja00401a028>.
- (153) Juliá, S.; Ginebreda, A.; Guixer, J.; Tomás, A. Phase Transfer Catalysis Using Chiral Catalysts. V. Asymmetric Nucleophilic Substitutions with C, O, N and S-Anions. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21* (38), 3709–3712. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)78752-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)78752-1).
- (154) Fiaud, J.-C. Asymmetric Alkylation Reaction by Means of a Chiral Phase Transfer Catalyst. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (40), 3495–3496. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)91393-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)91393-5).
- (155) Ooi, T.; Taniguchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. Direct Asymmetric Aldol Reactions of Glycine Schiff Base with Aldehydes Catalyzed by Chiral Quaternary Ammonium Salts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (23), 4542–4544. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20021202\)41:23<4542::AID-ANIE4542>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20021202)41:23<4542::AID-ANIE4542>3.0.CO;2-3).
- (156) Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K. Highly Enantioselective Michael Addition of Silyl Nitronates to α,β -Unsaturated Aldehydes Catalyzed by Designer Chiral Ammonium Bifluorides: Efficient Access to Optically Active γ -Nitro Aldehydes and Their Enol Silyl Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (30), 9022–9023. <https://doi.org/10.1021/ja0352810>.
- (157) Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K. Designer Chiral Quaternary Ammonium Bifluorides as an Efficient Catalyst for Asymmetric Nitroaldol Reaction of Silyl Nitronates with Aromatic Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (8), 2054–2055. <https://doi.org/10.1021/ja029660p>.
- (158) Yang, D. Ketone-Catalyzed Asymmetric Epoxidation Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37* (8), 497–505. <https://doi.org/10.1021/ar030065h>.
- (159) Shi, Y. Organocatalytic Asymmetric Epoxidation of Olefins by Chiral Ketones. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37* (8), 488–496. <https://doi.org/10.1021/ar030063x>.
- (160) Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. An Efficient Asymmetric Epoxidation Method for *Trans* - Olefins Mediated by a Fructose-Derived Ketone. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (40), 9806–9807. <https://doi.org/10.1021/ja962345g>.
- (161) Wu, X.-Y.; She, X.; Shi, Y. Highly Enantioselective Epoxidation of α,β -Unsaturated Esters by Chiral Dioxirane. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (30), 8792–8793. <https://doi.org/10.1021/ja020478y>.
- (162) Tian, H.; She, X.; Xu, J.; Shi, Y. Enantioselective Epoxidation of Terminal Olefins by Chiral Dioxirane. *Org. Lett.* **2001**, *3* (12), 1929–1931. <https://doi.org/10.1021/ol010066e>.
- (163) Tanaka, K.; Mori, A.; Inoue, S. The Cyclic Dipeptide Cyclo[(S)-Phenylalanyl-(S)-Histidyl] as a Catalyst for Asymmetric Addition of Hydrogen Cyanide to Aldehydes. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (1), 181–185. <https://doi.org/10.1021/jo00288a030>.
- (164) Uruguchi, D.; Terada, M. Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Direct Mannich Reactions via Electrophilic Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (17), 5356–5357. <https://doi.org/10.1021/ja0491533>.
- (165) Pihko, P. M. Activation of Carbonyl Compounds by Double Hydrogen Bonding: An Emerging Tool in Asymmetric Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (16), 2062–2064. <https://doi.org/10.1002/anie.200301732>.
- (166) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. Asymmetric Catalytic Mannich Reactions Catalyzed by Urea Derivatives: Enantioselective Synthesis of β -Aryl- β -Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (44), 12964–12965. <https://doi.org/10.1021/ja028353g>.
- (167) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (19), 4901–4902. <https://doi.org/10.1021/ja980139y>.
- (168) Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. A General Catalyst for the Asymmetric Strecker Reaction. *Angew. Chem.* **2000**, *112* (7), 1336–1338. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3757\(20000403\)112:7<1336::AID-ANGE1336>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3757(20000403)112:7<1336::AID-ANGE1336>3.0.CO;2-Z).

- (169) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. Highly Enantioselective Catalytic Acyl-Pictet–Spengler Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (34), 10558–10559. <https://doi.org/10.1021/ja046259p>.
- (170) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. Structure-Based Analysis and Optimization of a Highly Enantioselective Catalyst for the Strecker Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (34), 10012–10014. <https://doi.org/10.1021/ja027246j>.
- (171) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. Enantioselective Mannich-Type Reaction Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (12), 1566–1568. <https://doi.org/10.1002/anie.200353240>.
- (172) Xiang, S.-H.; Tan, B. Advances in Asymmetric Organocatalysis over the Last 10 Years. *Nat. Commun.* **2020**, *11* (1), 3786. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17580-z>.
- (173) Lassaletta, J. M. Spotting Trends in Organocatalysis for the next Decade. *Nat. Commun.* **2020**, *11* (1), 3787. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17600-y>.
- (174) Rodríguez-Esrich, C. Immobilized Chiral Organocatalysts. In *Catalyst Immobilization*; Benaglia, M., Puglisi, A., Eds.; Wiley, 2020; pp 217–256. <https://doi.org/10.1002/9783527817290.ch7>.
- (175) Noyori, R. Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (12), 2008. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020617\)41:12<2008::AID-ANIE2008>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020617)41:12<2008::AID-ANIE2008>3.0.CO;2-4).
- (176) Pàmies, O.; Margalef, J.; Cañellas, S.; James, J.; Judge, E.; Guiry, P. J.; Moberg, C.; Bäckvall, J.-E.; Pfaltz, A.; Pericàs, M. A.; Diéguez, M. Recent Advances in Enantioselective Pd-Catalyzed Allylic Substitution: From Design to Applications. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (8), 4373–4505. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00736>.
- (177) Matsuoka, W.; Harabuchi, Y.; Maeda, S. Virtual Ligand Strategy in Transition Metal Catalysis Toward Highly Efficient Elucidation of Reaction Mechanisms and Computational Catalyst Design. *ACS Catal.* **2023**, *13* (8), 5697–5711. <https://doi.org/10.1021/acscatal.3c00576>.
- (178) Janet, J. P.; Duan, C.; Nandy, A.; Liu, F.; Kulik, H. J. Navigating Transition-Metal Chemical Space: Artificial Intelligence for First-Principles Design. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54* (3), 532–545. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00686>.
- (179) Nandy, A.; Duan, C.; Taylor, M. G.; Liu, F.; Steeves, A. H.; Kulik, H. J. Computational Discovery of Transition-Metal Complexes: From High-Throughput Screening to Machine Learning. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (16), 9927–10000. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00347>.
- (180) Kudis, S.; Helmchen, G. Enantioselective Allylic Substitution of Cyclic Substrates by Catalysis with Palladium Complexes of β N-Chelate Ligands with a Cymantrene Unit. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (21), 3047–3050. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19981116\)37:21<3047::AID-ANIE3047>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19981116)37:21<3047::AID-ANIE3047>3.0.CO;2-J).
- (181) Prétôt, R.; Pfaltz, A. New Ligands for Regio- and Enantiocontrol in Pd-Catalyzed Allylic Alkylations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (3), 323–325. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19980216\)37:3<323::AID-ANIE323>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980216)37:3<323::AID-ANIE323>3.0.CO;2-T).
- (182) Pàmies, O.; Diéguez, M.; Claver, C. New Phosphite–Oxazoline Ligands for Efficient Pd-Catalyzed Substitution Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (11), 3646–3647. <https://doi.org/10.1021/ja0425738>.
- (183) Butt, N. A.; Zhang, W. Transition Metal-Catalyzed Allylic Substitution Reactions with Unactivated Allylic Substrates. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (22), 7929–7967. <https://doi.org/10.1039/C5CS00144G>.
- (184) Lu, Z.; Ma, S. Metal-Catalyzed Enantioselective Allylation in Asymmetric Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (2), 258–297. <https://doi.org/10.1002/anie.200605113>.
- (185) Consiglio, G.; Waymouth, R. M. Enantioselective Homogeneous Catalysis Involving Transition-Metal-Allyl Intermediates. *Chem. Rev.* **1989**, *89* (1), 257–276. <https://doi.org/10.1021/cr00091a007>.
- (186) Trost, B. M. Pd Asymmetric Allylic Alkylation (AAA). A Powerful Synthetic Tool. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2002**, *50* (1), 1–14. <https://doi.org/10.1248/cpb.50.1>.
- (187) Kazmaier, U.; Pohlman, M. Regioselective Palladium-Catalyzed Allylic Alkylations via

- Anti / Syn* - π -Allyl Intermediates. *Synlett* **2004**, No. 4, 623–626. <https://doi.org/10.1055/s-2004-817776>.
- (188) Sprinz, J.; Helmchen, G. Phosphinoaryl- and Phosphinoalkyloxazolines as New Chiral Ligands for Enantioselective Catalysis: Very High Enantioselectivity in Palladium Catalyzed Allylic Substitutions. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 (11), 1769–1772. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)60774-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)60774-8).
- (189) Von Matt, P.; Pfaltz, A. Chiral Phosphinoaryldihydrooxazoles as Ligands in Asymmetric Catalysis: Pd-Catalyzed Allylic Substitution. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32 (4), 566–568. <https://doi.org/10.1002/anie.199305661>.
- (190) Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J.; Coote, S. J. Asymmetric Palladium Catalyzed Allylic Substitution Using Phosphorus Containing Oxazoline Ligands. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 (19), 3149–3150. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)93403-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)93403-8).
- (191) Trost, B. M.; Murphy, D. J. A Model for Metal-Templated Catalytic Asymmetric Induction via π -Allyl Fragments. *Organometallics* **1985**, 4 (6), 1143–1145. <https://doi.org/10.1021/om00125a039>.
- (192) Trost, B. M.; Bunt, R. C. Asymmetric Induction in Allylic Alkylations of 3-(Acyloxy)Cycloalkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (9), 4089–4090. <https://doi.org/10.1021/ja00088a059>.
- (193) Granberg, K. L.; Baeckvall, J. E. Isomerization of (π -Allyl)Palladium Complexes via Nucleophilic Displacement by Palladium(0). A Common Mechanism in Palladium(0)-Catalyzed Allylic Substitution. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114 (17), 6858–6863. <https://doi.org/10.1021/ja00043a034>.
- (194) He, R.; Huo, X.; Zhao, L.; Wang, F.; Jiang, L.; Liao, J.; Zhang, W. Stereodivergent Pd/Cu Catalysis for the Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation of Racemic Unsymmetrical 1,3-Disubstituted Allyl Acetates. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142 (18), 8097–8103. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c02150>.
- (195) Ikeda, K.; Futamura, T.; Hanakawa, T.; Minakawa, M.; Kawatsura, M. Palladium-Catalyzed Enantioselective Allylic Alkylation of Trifluoromethyl Group Substituted Racemic and Acyclic Unsymmetrical 1,3-Disubstituted Allylic Esters with Malonate Anions. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14 (14), 3501–3505. <https://doi.org/10.1039/C6OB00449K>.
- (196) Du, L.; Cao, P.; Xing, J.; Lou, Y.; Jiang, L.; Li, L.; Liao, J. Hydrogen-Bond-Promoted Palladium Catalysis: Allylic Alkylation of Indoles with Unsymmetrical 1,3-Disubstituted Allyl Acetates Using Chiral Bis(Sulfoxide) Phosphine Ligands. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (15), 4207–4211. <https://doi.org/10.1002/anie.201209485>.
- (197) Henderson, K.; McQuillin, F. J. Mechanism of Formation of 4- η -3-Oxo Steroid-PdCl Complexes. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, No. 1, 15–16. <https://doi.org/10.1039/C39780000015>.
- (198) Chen, M. S.; White, M. C. A Sulfoxide-Promoted, Catalytic Method for the Regioselective Synthesis of Allylic Acetates from Monosubstituted Olefins via C–H Oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (5), 1346–1347. <https://doi.org/10.1021/ja039107n>.
- (199) Chen, M. S.; Narayanasamy, P.; Labenz, N. A.; White, M. C. Serial Ligand Catalysis: A Highly Selective Allylic C–H Oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (19), 6970–6971. <https://doi.org/10.1021/ja0500198>.
- (200) Fraunhofer, K. J.; White, M. C. *Syn* -1,2-Amino Alcohols via Diastereoselective Allylic C–H Amination. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (23), 7274–7276. <https://doi.org/10.1021/ja071905g>.
- (201) Liu, G.; Yin, G.; Wu, L. Palladium-Catalyzed Intermolecular Aerobic Oxidative Amination of Terminal Alkenes: Efficient Synthesis of Linear Allylamine Derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (25), 4733–4736. <https://doi.org/10.1002/anie.200801009>.
- (202) Lin, S.; Song, C.-X.; Cai, G.-X.; Wang, W.-H.; Shi, Z.-J. Intra/Intermolecular Direct Allylic Alkylation via Pd(II)-Catalyzed Allylic C–H Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (39), 12901–12903. <https://doi.org/10.1021/ja803452p>.

- (203) Young, A. J.; White, M. C. Catalytic Intermolecular Allylic C—H Alkylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (43), 14090–14091. <https://doi.org/10.1021/ja806867p>.
- (204) Trost, B. M. Organopalladium Intermediates in Organic Synthesis. *Tetrahedron* **1977**, *33* (20), 2615–2649. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(77\)80284-6](https://doi.org/10.1016/0040-4020(77)80284-6).
- (205) Trost, B. M.; Thaisrivongs, D. A.; Donckele, E. J. Palladium-Catalyzed Enantioselective Allylic Alkylations through C-H Activation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (5), 1523–1526. <https://doi.org/10.1002/anie.201207870>.
- (206) El-Qisiari, A. K.; Qaseer, H. A.; Henry, P. M. An Air Oxidizable Bimetallic Palladium(II) Catalyst for Asymmetric Allylic Oxidation of Olefins in Acetic Acid. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (23), 4229–4231. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)00749-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)00749-9).
- (207) Egorova, K. S.; Ananikov, V. P. Toxicity of Metal Compounds: Knowledge and Myths. *Organometallics* **2017**, *36* (21), 4071–4090. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00605>.
- (208) Dhawa, U.; Kaplaneris, N.; Ackermann, L. Green Strategies for Transition Metal-Catalyzed C—H Activation in Molecular Syntheses. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8* (17), 4886–4913. <https://doi.org/10.1039/D1QO00727K>.
- (209) *Polymeric Chiral Catalyst Design and Chiral Polymer Synthesis: Itsuno/Polymeric Chiral Catalyst*; Itsuno, S., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2011. <https://doi.org/10.1002/9781118063965>.
- (210) Hu, A.; Yee, G. T.; Lin, W. Magnetically Recoverable Chiral Catalysts Immobilized on Magnetite Nanoparticles for Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (36), 12486–12487. <https://doi.org/10.1021/ja053881o>.
- (211) Thomas, J. M.; Raja, R.; Lewis, D. W. Single-Site Heterogeneous Catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (40), 6456–6482. <https://doi.org/10.1002/anie.200462473>.
- (212) Fan, Q.-H.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. Recoverable Catalysts for Asymmetric Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2002**, *102* (10), 3385–3466. <https://doi.org/10.1021/cr010341a>.
- (213) Song, C. E.; Lee, S. Supported Chiral Catalysts on Inorganic Materials. *Chem. Rev.* **2002**, *102* (10), 3495–3524. <https://doi.org/10.1021/cr0103625>.
- (214) Madhavan, N.; Jones, C. W.; Weck, M. Rational Approach to Polymer-Supported Catalysts: Synergy between Catalytic Reaction Mechanism and Polymer Design. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (9), 1153–1165. <https://doi.org/10.1021/ar800081y>.
- (215) Benaglia, M.; Puglisi, A.; Cozzi, F. Polymer-Supported Organic Catalysts. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (9), 3401–3430. <https://doi.org/10.1021/cr010440o>.
- (216) Trost, B. M.; Keinan, E. Steric Steering with Supported Palladium Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (24), 7779–7781. <https://doi.org/10.1021/ja00492a084>.
- (217) Comely, A. C.; Gibson (Née Thomas), S. E.; Hales, N. J. Polymer-Supported Cobalt Carbonyl Complexes as Novel Solid-Phase Catalysts of the Pauson–Khand Reaction. *Chem. Commun.* **2000**, No. 4, 305–306. <https://doi.org/10.1039/a909462h>.
- (218) Jun, C.-H.; Hong, H.-S.; Huh, C.-W. Direct Conversion of Benzyl Alcohol to Ketone by Polymer-Supported Rh Catalyst. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (50), 8897–8900. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)01907-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)01907-3).
- (219) Leadbeater, N. E. Preparation of a Resin-Bound Ruthenium Phosphine Complex and Assessment of Its Use in Transfer Hydrogenation and Hydrocarbon Oxidation. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (6), 2168–2170. <https://doi.org/10.1021/jo001497y>.
- (220) Srivastava, R. R.; Zych, A. J.; Jenkins, D. M.; Wang, H.; Chen, Z.; Fairfax, D. J. Application of Polymer-Supported Triphenylphosphine and Microwave Irradiation to the Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Triflates. *Synth. Commun.* **2007**, *37* (3), 431–438. <https://doi.org/10.1080/00397910601039044>.
- (221) Moussa, Z.; Judeh, Z. M. A.; Ahmed, S. A. Polymer-Supported Triphenylphosphine: Application in Organic Synthesis and Organometallic Reactions. *RSC Adv.* **2019**, *9* (60), 35217–35272. <https://doi.org/10.1039/C9RA07094J>.
- (222) Merrifield, R. B. Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (14), 2149–2154. <https://doi.org/10.1021/ja00897a025>.
- (223) Merrifield, R. B. Solid Phase Synthesis. *Science* **1986**, *232* (4748), 341–347. <https://doi.org/10.1126/science.3961484>.
- (224) Wang, S.-Sun. *p*-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and *p*-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide

- Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (4), 1328–1333. <https://doi.org/10.1021/ja00785a602>.
- (225) Guillier, F.; Orain, D.; Bradley, M. Linkers and Cleavage Strategies in Solid-Phase Organic Synthesis and Combinatorial Chemistry. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (6), 2091–2158. <https://doi.org/10.1021/cr980040+>.
- (226) Framery, E.; Andrioletti, B.; Lemaire, M. Recent Progress in Homogeneous Supported Asymmetric Catalysis: Example of the BINAP and the BOX Ligands. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21* (9–10), 1110–1124. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2010.04.028>.
- (227) Matsumoto, T.; Murayama, T.; Mitsunashi, S.; Miura, T. Diastereoselective Synthesis of a Key Intermediate for the Preparation of Tricyclic β -Lactam Antibiotics. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (27), 5043–5046. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)00929-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)00929-6).
- (228) Noyori, R.; Ohkuma, T. Asymmetric Catalysis by Architectural and Functional Molecular Engineering: Practical Chemo- and Stereoselective Hydrogenation of Ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (1), 40–73. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010105\)40:1<40::AID-ANIE40>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010105)40:1<40::AID-ANIE40>3.0.CO;2-5).
- (229) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. Metal–Ligand Bifunctional Catalysis: A Nonclassical Mechanism for Asymmetric Hydrogen Transfer between Alcohols and Carbonyl Compounds. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (24), 7931–7944. <https://doi.org/10.1021/jo010721w>.
- (230) Noyori, R.; Takaya, H. BINAP: An Efficient Chiral Element for Asymmetric Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23* (10), 345–350. <https://doi.org/10.1021/ar00178a005>.
- (231) Mihalcik, D. J.; Lin, W. Mesoporous Silica Nanosphere-Supported Chiral Ruthenium Catalysts: Synthesis, Characterization, and Asymmetric Hydrogenation Studies. *ChemCatChem* **2009**, *1* (3), 406–413. <https://doi.org/10.1002/cctc.200900188>.
- (232) Kesanli, B.; Lin, W. Mesoporous Silica Anchored Ru Catalysts for Highly Enantioselective Hydrogenation of β -Ketoesters. *Chem Commun* **2004**, No. 20, 2284–2285. <https://doi.org/10.1039/B406697A>.
- (233) Saluzzo, C.; Lamouille, T.; Le Guyader, F.; Lemaire, M. Synthesis and Studies of 6,6'-BINAP Derivatives for the Heterogeneous Asymmetric Hydrogenation of Methyl Acetoacetate. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13* (11), 1141–1146. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(02\)00264-1](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(02)00264-1).
- (234) Sambasivan, R.; Ball, Z. T. Metallopeptides for Asymmetric Dirhodium Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (27), 9289–9291. <https://doi.org/10.1021/ja103747h>.
- (235) Boersma, A. J.; Megens, R. P.; Feringa, B. L.; Roelfes, G. DNA-Based Asymmetric Catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (6), 2083. <https://doi.org/10.1039/b811349c>.
- (236) Zaykov, A. N.; MacKenzie, K. R.; Ball, Z. T. Controlling Peptide Structure with Coordination Chemistry: Robust and Reversible Peptide-Dirhodium Ligation. *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15* (36), 8961–8965. <https://doi.org/10.1002/chem.200901266>.
- (237) Reggelin, M.; Doerr, S.; Klusmann, M.; Schultz, M.; Holbach, M. Helically Chiral Polymers: A Class of Ligands for Asymmetric Catalysis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101* (15), 5461–5466. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307443101>.
- (238) Akabori, S.; Sakurai, S.; Izumi, Y.; Fujii, Y. An Asymmetric Catalyst. *Nature* **1956**, *178* (4528), 323–324. <https://doi.org/10.1038/178323b0>.
- (239) Yamamoto, T.; Suginome, M. Helical Poly(Quinoxaline-2,3-Diyl)s Bearing Metal-Binding Sites as Polymer-Based Chiral Ligands for Asymmetric Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (3), 539–542. <https://doi.org/10.1002/anie.200803719>.
- (240) Müller, C. A.; Hoffart, T.; Holbach, M.; Reggelin, M. Pyridyl *N*-Oxide Substituted Helically Chiral Poly(Methacrylate)s in Asymmetric Organocatalysis. *Macromolecules* **2005**, *38* (13), 5375–5380. <https://doi.org/10.1021/ma0503357>.
- (241) Gilbertson, S. R.; Wang, X. The Combinatorial Synthesis of Chiral Phosphine Ligands. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (36), 6475–6478. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)01424-4](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)01424-4).
- (242) Gilbertson, S. R.; Chen, G.; McLoughlin, M. Versatile Building Block for the Synthesis of Phosphine-Containing Peptides: The Sulfide of Diphenylphosphinoserine. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (10), 4481–4482. <https://doi.org/10.1021/ja00089a049>.
- (243) Gilbertson, S. R.; Wang, X. The Parallel Synthesis of Peptide Based Phosphine Ligands.

- Tetrahedron* **1999**, *55* (39), 11609–11618. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)00682-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00682-1).
- (244) Gilbertson, S. R.; Pawlick, R. V. Synthesis of Thiophosphoryl Derivatives of Proline: Building Blocks for Phosphanyl-Substituted Peptides with β -Turns. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35* (8), 902–904. <https://doi.org/10.1002/anie.199609021>.
- (245) Agarkov, A.; Uffman, E. W.; Gilbertson, S. R. Parallel Approach to Selective Catalysts for Palladium-Catalyzed Desymmetrization of 2,4-Cyclopentenediol. *Org. Lett.* **2003**, *5* (12), 2091–2094. <https://doi.org/10.1021/ol034548x>.
- (246) Greenfield, S. J.; Agarkov, A.; Gilbertson, S. R. High Asymmetric Induction with β -Turn-Derived Palladium Phosphine Complexes. *Org. Lett.* **2003**, *5* (17), 3069–3072. <https://doi.org/10.1021/ol035097j>.
- (247) Agarkov, A.; Greenfield, S. J.; Ohishi, T.; Collibee, S. E.; Gilbertson, S. R. Catalysis with Phosphine-Containing Amino Acids in Various “Turn” Motifs. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (23), 8077–8085. <https://doi.org/10.1021/jo049103g>.
- (248) Wan, F. Deep Generative Models for Peptide Design. **2022**, *1*, 195–208. <https://doi.org/10.1039/D1DD00024A>.
- (249) Fukushima, H.; Ohashi, S.; Inoue, S. Asymmetric Synthesis Catalyzed by Poly(5-Benzyl L-Glutamate). *Makromol. Chem.* **1975**, *176* (9), 2751–2753. <https://doi.org/10.1002/macp.1975.021760923>.
- (250) Reggelin, M.; Schultz, M.; Holbach, M. Helical Chiral Polymers without Additional Stereogenic Units: A New Class of Ligands in Asymmetric Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (9), 1614–1617. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020503\)41:9<1614::AID-ANIE1614>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020503)41:9<1614::AID-ANIE1614>3.0.CO;2-5).
- (251) Ren, C.; Chen, C.; Xi, F.; Nakano, T.; Okamoto, Y. Helix-Sense-Selective Polymerization of Phenyl[Bis(2-Pyridyl)]Methyl Methacrylate and Chiral Recognition Ability of the Polymer. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **1993**, *31* (11), 2721–2728. <https://doi.org/10.1002/pola.1993.080311107>.
- (252) Akai, Y.; Yamamoto, T.; Nagata, Y.; Ohmura, T.; Suginome, M. Enhanced Catalyst Activity and Enantioselectivity with Chirality-Switchable Polymer Ligand PQXphos in Pd-Catalyzed Asymmetric Silaborative Cleavage of *Meso*-Methylenecyclopropanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (27), 11092–11095. <https://doi.org/10.1021/ja303506k>.
- (253) Yoshinaga, Y.; Yamamoto, T.; Suginome, M. Chirality-Switchable 2,2'-Bipyridine Ligands Attached to Helical Poly(Quinoxaline-2,3-Diyl)s for Copper-Catalyzed Asymmetric Cyclopropanation of Alkenes. *ACS Macro Lett.* **2017**, *6* (7), 705–710. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.7b00352>.
- (254) Yamamoto, T.; Yamada, T.; Nagata, Y.; Suginome, M. High-Molecular-Weight Polyquinoxaline-Based Helically Chiral Phosphine (PQXphos) as Chirality-Switchable, Reusable, and Highly Enantioselective Monodentate Ligand in Catalytic Asymmetric Hydrosilylation of Styrenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (23), 7899–7901. <https://doi.org/10.1021/ja102428q>.
- (255) Yamamoto, T.; Murakami, R.; Komatsu, S.; Suginome, M. Chirality-Amplifying, Dynamic Induction of Single-Handed Helix by Chiral Guests to Macromolecular Chiral Catalysts Bearing Boronyl Pendants as Receptor Sites. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (11), 3867–3870. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b00529>.
- (256) Nagata, Y.; Nishikawa, T.; Suginome, M. Exerting Control over the Helical Chirality in the Main Chain of Sergeants-and-Soldiers-Type Poly(Quinoxaline-2,3-Diyl)s by Changing from Random to Block Copolymerization Protocols. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (12), 4070–4073. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b01422>.
- (257) Nagata, Y.; Nishikawa, T.; Suginome, M. Solvent Effect on the Sergeants-and-Soldiers Effect Leading to Bidirectional Induction of Single-Handed Helical Sense of Poly(Quinoxaline-2,3-Diyl)s Copolymers in Aromatic Solvents. *ACS Macro Lett.* **2016**, *5* (4), 519–522. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.6b00191>.
- (258) Yamamoto, T.; Akai, Y.; Nagata, Y.; Suginome, M. Highly Enantioselective Synthesis of Axially Chiral Biarylphosphonates: Asymmetric Suzuki-Miyaura Coupling Using High-Molecular-Weight, Helically Chiral Polyquinoxaline-Based Phosphines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (38), 8844–8847. <https://doi.org/10.1002/anie.201103792>.

- (259) Hamburger, M. Helikal Chirale, Stereoreguläre Polychinoxaline Als N-Heterocyclische Tropos Biaryl- Organokatalysatoren. Dissertation, Technische Universität Darmstadt, 2009.
- (260) Ito, Y.; Miyake, T.; Hatano, S.; Shima, R.; Ohara, T.; Suginome, M. Asymmetric Synthesis of Helical Poly(Quinoxaline-2,3-Diyl)s by Palladium-Mediated Polymerization of 1,2-Diisocyanobenzenes: Effective Control of the Screw-Sense by a Binaphthyl Group at the Chain-End. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (46), 11880–11893. <https://doi.org/10.1021/ja982500m>.
- (261) Suginome, M.; Collet, S.; Ito, Y. Highly Effective, Easily Accessible Screw-Sense-Determining End Group in the Asymmetric Polymerization of 1,2-Diisocyanobenzenes. *Org. Lett.* **2002**, *4* (3), 351–354. <https://doi.org/10.1021/ol017113n>.
- (262) Bienz, S.; Bigler, L.; Fox, T.; Meier, H.; Hesse, M.; Zeeh, B. *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 9., überarbeitete und erweiterte Auflage.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart New York, 2016.
- (263) Overhauser, A. W. Polarization of Nuclei in Metals. *Phys. Rev.* **1953**, *92* (2), 411–415. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.92.411>.
- (264) Kaiser, R. Intermolecular Nuclear Overhauser Effect in Liquid Solutions. *J. Chem. Phys.* **1965**, *42* (5), 1838–1839. <https://doi.org/10.1063/1.1696200>.
- (265) Karplus, Martin. Vicinal Proton Coupling in Nuclear Magnetic Resonance. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (18), 2870–2871. <https://doi.org/10.1021/ja00901a059>.
- (266) Karplus, M. Contact Electron-Spin Coupling of Nuclear Magnetic Moments. *J. Chem. Phys.* **1959**, *30* (1), 11–15. <https://doi.org/10.1063/1.1729860>.
- (267) Thiele, C. M. Residual Dipolar Couplings (RDCs) in Organic Structure Determination. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008* (34), 5673–5685. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200800686>.
- (268) Thiele, C. M. Use of RDCs in Rigid Organic Compounds and Some Practical Considerations Concerning Alignment Media. *Concepts Magn. Reson. Part A* **2007**, *30A* (2), 65–80. <https://doi.org/10.1002/cmr.a.20075>.
- (269) Li, G.-W.; Liu, H.; Qiu, F.; Wang, X.-J.; Lei, X.-X. Residual Dipolar Couplings in Structure Determination of Natural Products. *Nat. Prod. Bioprospecting* **2018**, *8* (4), 279–295. <https://doi.org/10.1007/s13659-018-0174-x>.
- (270) Schmidts, V. Perspectives in the Application of Residual Dipolar Couplings in the Structure Elucidation of Weakly Aligned Small Molecules. *Magn. Reson. Chem.* **2017**, *55* (1), 54–60. <https://doi.org/10.1002/mrc.4543>.
- (271) Tjandra, N.; Bax, A. Direct Measurement of Distances and Angles in Biomolecules by NMR in a Dilute Liquid Crystalline Medium. *Science* **1997**, *278* (5340), 1111–1114. <https://doi.org/10.1126/science.278.5340.1111>.
- (272) *NMR of Ordered Liquids*; Burnell, E. E., De Lange, C. A., Eds.; Springer Netherlands: Dordrecht, 2003. <https://doi.org/10.1007/978-94-017-0221-8>.
- (273) Kramer, F.; Deshmukh, M. V.; Kessler, H.; Glaser, S. J. Residual Dipolar Coupling Constants: An Elementary Derivation of Key Equations. *Concepts Magn. Reson.* **2004**, *21A* (1), 10–21. <https://doi.org/10.1002/cmr.a.20003>.
- (274) Sass, J.; Cordier, F.; Hoffmann, A.; Rogowski, M.; Cousin, A.; Omichinski, J. G.; Löwen, H.; Grzesiek, S. Purple Membrane Induced Alignment of Biological Macromolecules in the Magnetic Field. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (10), 2047–2055. <https://doi.org/10.1021/ja983887w>.
- (275) Meyer, N.-C.; Krupp, A.; Schmidts, V.; Thiele, C. M.; Reggelin, M. Polyacetylenes as Enantiodifferentiating Alignment Media. *Angew. Chem.* **2012**, *124* (33), 8459–8463. <https://doi.org/10.1002/ange.201201891>.
- (276) Luy, B. Disinction of Enantiomers by NMR Spectroscopy Using Chiral Orienting Media. *J. Indian Inst. Sci.* **2010**, *90*, 119–132.
- (277) Deloche, B.; Samulski, E. T. Short-Range Nematic-like Orientational Order in Strained Elastomers: A Deuterium Magnetic Resonance Study. *Macromolecules* **1981**, *14* (3), 575–581. <https://doi.org/10.1021/ma50004a024>.
- (278) Luy, B.; Kobzar, K.; Kessler, H. An Easy and Scalable Method for the Partial Alignment of Organic Molecules for Measuring Residual Dipolar Couplings. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (9), 1092–1094. <https://doi.org/10.1002/anie.200352860>.

- (279) Freudenberger, J. C.; Spittler, P.; Bauer, R.; Kessler, H.; Luy, B. Stretched Poly(Dimethylsiloxane) Gels as NMR Alignment Media for Apolar and Weakly Polar Organic Solvents: An Ideal Tool for Measuring RDCs at Low Molecular Concentrations. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (45), 14690–14691. <https://doi.org/10.1021/ja046155e>.
- (280) Tycko, R.; Blanco, F. J.; Ishii, Y. Alignment of Biopolymers in Strained Gels: A New Way To Create Detectable Dipole–Dipole Couplings in High-Resolution Biomolecular NMR. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (38), 9340–9341. <https://doi.org/10.1021/ja002133q>.
- (281) Montag, T.; Thiele, C. M. Cross-Linked Helically Chiral Poly-(Γ -benzyl- L -glutamate) as Enantiodiscriminating Alignment Medium. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19* (7), 2271–2274. <https://doi.org/10.1002/chem.201202554>.
- (282) Gil, R. R.; Gayathri, C.; Tsarevsky, N. V.; Matyjaszewski, K. Stretched Poly(Methyl Methacrylate) Gel Aligns Small Organic Molecules in Chloroform. Stereochemical Analysis and Diastereotopic Proton NMR Assignment in Ludartin Using Residual Dipolar Couplings and 3J Coupling Constant Analysis. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (3), 840–848. <https://doi.org/10.1021/jo701871g>.
- (283) Kummerlöwe, G.; Auernheimer, J.; Lendlein, A.; Luy, B. Stretched Poly(Acrylonitrile) as a Scalable Alignment Medium for DMSO. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (19), 6080–6081. <https://doi.org/10.1021/ja071248s>.
- (284) Gayathri, C.; Tsarevsky, N. V.; Gil, R. R. Residual Dipolar Couplings (RDCs) Analysis of Small Molecules Made Easy: Fast and Tuneable Alignment by Reversible Compression/Relaxation of Reusable PMMA Gels. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16* (12), 3622–3626. <https://doi.org/10.1002/chem.200903378>.
- (285) Kuchel, P. W.; Chapman, B. E.; Müller, N.; Bubb, W. A.; Philp, D. J.; Torres, A. M. Apparatus for Rapid Adjustment of the Degree of Alignment of NMR Samples in Aqueous Media: Verification with Residual Quadrupolar Splittings in ^{23}Na and ^{133}Cs Spectra. *J. Magn. Reson.* **2006**, *180* (2), 256–265. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2006.03.002>.
- (286) Kummerlöwe, G.; McCord, E. F.; Cheatham, S. F.; Niss, S.; Schnell, R. W.; Luy, B. Tunable Alignment for All Polymer Gel/Solvent Combinations for the Measurement of Anisotropic NMR Parameters. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16* (24), 7087–7089. <https://doi.org/10.1002/chem.201000108>.
- (287) Kummerlöwe, G.; Halbach, F.; Laufer, B.; Luy, B. Precise Measurement of RDCs in Water and DMSO Based Gels Using a Silicone Rubber Tube for Tunable Stretching. *Open Spectrosc. J.* **2008**, *2* (1), 29–33. <https://doi.org/10.2174/1874383800802010029>.
- (288) Luy, B.; Kobzar, K.; Knör, S.; Furrer, J.; Heckmann, D.; Kessler, H. Orientational Properties of Stretched Polystyrene Gels in Organic Solvents and the Suppression of Their Residual ^1H NMR Signals. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (17), 6459–6465. <https://doi.org/10.1021/ja043344o>.
- (289) Freudenberger, J. C.; Knör, S.; Kobzar, K.; Heckmann, D.; Paululat, T.; Kessler, H.; Luy, B. Stretched Poly(Vinyl Acetate) Gels as NMR Alignment Media for the Measurement of Residual Dipolar Couplings in Polar Organic Solvents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (3), 423–426. <https://doi.org/10.1002/anie.200461241>.
- (290) Meier, S.; Häussinger, D.; Grzesiek, S. Charged Acrylamide Copolymer Gels as Media for Weak Alignment. *J. Biomol. NMR* **2002**, *24* (4), 351–356. <https://doi.org/10.1023/A:1021609207024>.
- (291) Solladié, G.; Zimmermann, R. G. Flüssigkristalle: Ein Werkzeug für Chiralitätsuntersuchungen. *Angew. Chem.* **1984**, *96* (5), 335–349. <https://doi.org/10.1002/ange.19840960506>.
- (292) *Liquid Crystals: New Perspectives*; Pieranski, P., Godinho, M. H., Eds.; Sciences Physics of soft matter Lyotropic and thermotropic liquid crystals; Wiley: Hoboken, NJ, 2021.
- (293) Tschierske, C.; Pelzl, G.; Diele, S. Definitionen von Grundbegriffen mit Bezug zu niedermolekularen und polymeren Flüssigkristallen. *Angew. Chem.* **2004**, *116* (45), 6340–6368. <https://doi.org/10.1002/ange.200461963>.
- (294) Knoll, K.; Kostner, T.; Lorenz, C.; Thiele, C. M. Investigations into Supramolecular Lyotropic Liquid Crystals Based on 1,3,5-Benzenetricarboxaramides by NMR Spectroscopy. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022* (11), e202101490. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202101490>.

- (295) Leyendecker, M.; Meyer, N.; Thiele, C. M. Development of New Supramolecular Lyotropic Liquid Crystals and Their Application as Alignment Media for Organic Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (38), 11471–11474. <https://doi.org/10.1002/anie.201705642>.
- (296) *Lyotrope Flüssigkristalle*; Stegemeyer, H., Ed.; Steinkopff: Heidelberg, 1999. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-58712-2>.
- (297) Saupe, A.; Englert, G. High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Orientated Molecules. *Phys. Rev. Lett.* **1963**, *11* (10), 462–464. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.11.462>.
- (298) Luckhurst, G. R. Liquid Crystals as Solvents in Nuclear Magnetic Resonance. *Q. Rev. Chem. Soc.* **1968**, *22* (2), 179. <https://doi.org/10.1039/qr9682200179>.
- (299) Sarfati, M.; Lesot, P.; Merlet, D.; Courtieu, J. Theoretical and Experimental Aspects of Enantiomeric Differentiation Using Natural Abundance Multinuclear Nmr Spectroscopy in Chiral Polypeptide Liquid Crystals. *Chem. Commun.* **2000**, No. 21, 2069–2081. <https://doi.org/10.1039/b006244h>.
- (300) Marx, A.; Thiele, C. Orientational Properties of Poly- γ -Benzyl-L-Glutamate: Influence of Molecular Weight and Solvent on Order Parameters of the Solute. *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15* (1), 254–260. <https://doi.org/10.1002/chem.200801147>.
- (301) Canet, J.-L.; Fadel, A.; Salaun, J.; Canet-Fresse, I.; Courtieu, J. Enantiomeric Excess Analysis of Sesquiterpene Precursors through Proton Decoupled Deuterium NMR in Cholesteric Lyotropic Liquid Crystal. *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4* (1), 31–34. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)86010-3](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)86010-3).
- (302) Marathias, V. M.; Tate, P. A.; Papaioannou, N.; Masefski, W. An Improved Method for Determining Enantiomeric Excess by ^{13}C -NMR in Chiral Liquid Crystal Media. *Chirality* **2010**, *22* (9), 838–843. <https://doi.org/10.1002/chir.20844>.
- (303) Sarfati, M.; Courtieu, J.; Lesot, P. First Successful Enantiomeric Discrimination of Chiral Alkanes Using NMR Spectroscopy. *Chem. Commun.* **2000**, No. 13, 1113–1114. <https://doi.org/10.1039/b002806l>.
- (304) Tolman, J. R.; Flanagan, J. M.; Kennedy, M. A.; Prestegard, J. H. Nuclear Magnetic Dipole Interactions in Field-Oriented Proteins: Information for Structure Determination in Solution. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1995**, *92* (20), 9279–9283. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.20.9279>.
- (305) Thiele, C. M.; Berger, S. Probing the Diastereotopicity of Methylene Protons in Strychnine Using Residual Dipolar Couplings. *Org. Lett.* **2003**, *5* (5), 705–708. <https://doi.org/10.1021/ol0275163>.
- (306) Marx, A.; Schmidts, V.; Thiele, C. M. How Different Are Diastereomorphous Orientations of Enantiomers in the Liquid Crystalline Phases of PBLG and PBDG: A Case Study: Diastereomorphous Orientations of Enantiomers. *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47* (9), 734–740. <https://doi.org/10.1002/mrc.2454>.
- (307) Verdier, L.; Sakhaii, P.; Zweckstetter, M.; Griesinger, C. Measurement of Long Range H,C Couplings in Natural Products in Orienting Media: A Tool for Structure Elucidation of Natural Products. *J. Magn. Reson.* **2003**, *163* (2), 353–359. [https://doi.org/10.1016/S1090-7807\(03\)00063-6](https://doi.org/10.1016/S1090-7807(03)00063-6).
- (308) Thiele, C. M.; Marx, A.; Berger, R.; Fischer, J.; Biel, M.; Giannis, A. Bestimmung der relativen Konfiguration eines Fünfring-Lactons aus dipolaren Restkopplungen. *Angew. Chem.* **2006**, *118* (27), 4566–4571. <https://doi.org/10.1002/ange.200503247>.
- (309) Arnold, L.; Marx, A.; Thiele, C. M.; Reggelin, M. Polyguanidines as Chiral Orienting Media for Organic Compounds. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16* (34), 10342–10346. <https://doi.org/10.1002/chem.201000940>.
- (310) Dama, M.; Berger, S. Polyisocyanides As a New Alignment Medium To Measure Residual Dipolar Couplings for Small Organic Molecules. *Org. Lett.* **2012**, *14* (1), 241–243. <https://doi.org/10.1021/ol202547y>.
- (311) Krupp, A.; Reggelin, M. Phenylalanine-Based Polyarylacetylenes as Enantiomer-Differentiating Alignment Media: Enantiomer-Differentiating Alignment Media. *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, S45–S52. <https://doi.org/10.1002/mrc.3894>.
- (312) Saupe, A. Recent Results in the Field of Liquid Crystals. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*

- 1968, 7 (2), 97–112. <https://doi.org/10.1002/anie.196800971>.
- (313) Panar, M.; Phillips, W. D. Magnetic Ordering of Poly(γ -Benzyl L-Glutamate) Solutions. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (14), 3880–3882. <https://doi.org/10.1021/ja01016a061>.
- (314) Lizuka, E. Effects of Magnetic Fields on Polymer Liquid Crystals. *Int. J. Polym. Mater.* **2000**, *45* (3–4), 191–238. <https://doi.org/10.1080/00914030008035045>.
- (315) Bamford, C. H.; Hanby, W. E.; Happey, F. The Structure of Synthetic Polypeptides I. X-Ray Investigation. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. Math. Phys. Sci.* **1951**, *205* (1080), 30–47. <https://doi.org/10.1098/rspa.1951.0015>.
- (316) Blout, E. R.; De Lozé, C.; Bloom, S. M.; Fasman, G. D. THE DEPENDENCE OF THE CONFORMATIONS OF SYNTHETIC POLYPEPTIDES ON AMINO ACID COMPOSITION ^{1,2}. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (14), 3787–3789. <https://doi.org/10.1021/ja01499a080>.
- (317) Jeziorowski, S.; Thiele, C. M. Poly- γ -*p*-Biphenylmethyl-Glutamate as Enantiodifferentiating Alignment Medium for NMR Spectroscopy with Temperature-Tunable Properties. *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24* (58), 15631–15637. <https://doi.org/10.1002/chem.201802921>.
- (318) Schwab, M.; Schmidts, V.; Thiele, C. M. Thermoresponsive Alignment Media in NMR Spectroscopy: Helix Reversal of a Copolyaspartate at Ambient Temperatures. *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24* (54), 14373–14377. <https://doi.org/10.1002/chem.201803540>.
- (319) Hirschmann, M.; Schirra, D. S.; Thiele, C. M. Copolyaspartates: Uncovering Simultaneous Thermo and Magnetoresponsiveness. *Macromolecules* **2021**, *54* (4), 1648–1656. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.0c02688>.
- (320) Hirschmann, M.; Soltwedel, O.; Ritzert, P.; Von Klitzing, R.; Thiele, C. M. Light-Controlled Lyotropic Liquid Crystallinity of Polyaspartates Exploited as Photo-Switchable Alignment Medium. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145* (6), 3615–3623. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c12760>.
- (321) Schirra, D. S.; Götz, P.; Lehmann, M.; Thiele, C. M. Atropisomerism in a Polyglutamate-Based Thermoresponsive Alignment Medium. *Chem. Commun.* **2022**, *58* (54), 7511–7514. <https://doi.org/10.1039/D2CC01982E>.
- (322) Schirra, D. S.; Hirschmann, M.; Radulov, I. A.; Lehmann, M.; Thiele, C. M. Investigations of the Alignment Process of PBPMLG: ²H NMR Analysis Reveals a Thermoresponsive 90° Flip of the Polymer. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60* (38), 21040–21046. <https://doi.org/10.1002/anie.202108814>.
- (323) Schirra, D. S.; Jeziorowski, S.; Lehmann, M.; Thiele, C. M. Thermoreversible Gelation of Homopolyglutamates PBPMLG, PBPELG, and PBPHLG: Another Step toward *de Novo* RDC-Based Structure Elucidation. *Macromolecules* **2022**, *55* (9), 3430–3436. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.2c00176>.
- (324) Levitt, M. H. *Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance*, 2nd ed.; John Wiley & Sons: Chichester, England; Hoboken, NJ, 2008.
- (325) Burnell, E. E.; De Lange, C. A. Effects of Interaction between Molecular Internal Motion and Reorientation on NMR of Anisotropic Liquids. *J. Magn. Reson.* **1980**, *39* (3), 461–480. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(80\)90033-5](https://doi.org/10.1016/0022-2364(80)90033-5).
- (326) Emsley, J. W.; Luckhurst, G. R. The Effect of Internal Motion on the Orientational Order Parameters for Liquid Crystalline Systems. *Mol. Phys.* **1980**, *41* (1), 19–29. <https://doi.org/10.1080/00268978000102541>.
- (327) Enthart, A.; Freudenberger, J. C.; Furrer, J.; Kessler, H.; Luy, B. The CLIP/CLAP-HSQC: Pure Absorptive Spectra for the Measurement of One-Bond Couplings. *J. Magn. Reson.* **2008**, *192* (2), 314–322. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2008.03.009>.
- (328) Hayashi, T. Chiral Monodentate Phosphine Ligand MOP for Transition-Metal-Catalyzed Asymmetric Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33* (6), 354–362. <https://doi.org/10.1021/ar990080f>.
- (329) Guerrero Rios, I.; Rosas-Hernandez, A.; Martin, E. Recent Advances in the Application of Chiral Phosphine Ligands in Pd-Catalysed Asymmetric Allylic Alkylation. *Molecules* **2011**, *16* (1), 970–1010. <https://doi.org/10.3390/molecules16010970>.
- (330) Horký, F.; Franz, R.; Bruhn, C.; Pietschnig, R. A General Strategy for Increasing the Air Stability of Phosphines Including Primary Phosphines. *Chem. – Eur. J.* **2023**, e202302518.

- <https://doi.org/10.1002/chem.202302518>.
- (331) Buckler, S. A. Autoxidation of Trialkylphosphines. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84* (16), 3093–3097. <https://doi.org/10.1021/ja00875a011>.
- (332) Van Heeswijk, W. A. R.; Eenink, M. J. D.; Feijen, J. An Improved Method for the Preparation of γ -Esters of Glutamic Acid and β -Esters of Aspartic Acid. *Synthesis* **1982**, No. 09, 744–747. <https://doi.org/10.1055/s-1982-29926>.
- (333) Yamamoto, H.; Kondo, Y.; Hayakawa, T. Syntheses of Poly[γ -(1)-Menthyl L- and D-Glutamates] and Their Secondary Structures. *Biopolymers* **1970**, *9* (1), 41–52. <https://doi.org/10.1002/bip.1970.360090105>.
- (334) Rasines Mazo, A.; Allison-Logan, S.; Karimi, F.; Chan, N. J.-A.; Qiu, W.; Duan, W.; O'Brien-Simpson, N. M.; Qiao, G. G. Ring Opening Polymerization of α -Amino Acids: Advances in Synthesis, Architecture and Applications of Polypeptides and Their Hybrids. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49* (14), 4737–4834. <https://doi.org/10.1039/C9CS00738E>.
- (335) Hérault, D.; Nguyen, D. H.; Nuel, D.; Buono, G. Reduction of Secondary and Tertiary Phosphine Oxides to Phosphines. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (8), 2508–2528. <https://doi.org/10.1039/C4CS00311J>.
- (336) Pellon, P. Phosphine-Boranes in Synthesis. Borane as an Efficient Protecting Group in the Preparation of Functionalized Phosphines. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (31), 4451–4452. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)60107-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)60107-7).
- (337) King, R. B.; Cloyd, J. C.; Hendrick, P. K. Sulfurization as a Means for the Protection of Trivalent Phosphorus Atoms in the Syntheses of Methylated Poly(Tertiary Phosphines). *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (15), 5083–5084. <https://doi.org/10.1021/ja00796a069>.
- (338) Demchuk, O. M.; Świerczyńska, W.; Dziuba, K.; Frynas, S.; Flis, A.; Pietrusiewicz, K. M. Raney-Ni Reduction of Phosphine Sulfides. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2017**, *192* (1), 64–68. <https://doi.org/10.1080/10426507.2016.1225052>.
- (339) Rajendran, K. V.; Gilheany, D. G. Simple Unprecedented Conversion of Phosphine Oxides and Sulfides to Phosphine Boranes Using Sodium Borohydride. *Chem Commun* **2012**, *48* (6), 817–819. <https://doi.org/10.1039/C1CC14856G>.
- (340) Omelańczuk, J.; Mikołajczyk, M. A General Synthesis of Optically Active Phosphines, Phosphinites and Thiophosphinites from Alkylthio(Alkylseleno)Phosphonium Salts and Tris(Dimethylamino)Phosphine as a Thiophilic Agent. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (23), 2493–2496. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)81213-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)81213-2).
- (341) Zon, G.; DeBruin, K. E.; Naumann, K.; Mislow, K. Stereospecific Desulfurization of Acyclic Phosphine Sulfides with Hexachlorodisilane and the Alkaline Hydrolysis of Monoalkoxy- and Monoalkylthiophosphonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (25), 7023–7027. <https://doi.org/10.1021/ja01053a022>.
- (342) Brunel, J. M.; Faure, B.; Maffei, M. Phosphane–Boranes: Synthesis, Characterization and Synthetic Applications. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178–180*, 665–698. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(98\)00072-1](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(98)00072-1).
- (343) Van Overschelde, M.; Verweken, E.; Modha, S. G.; Cogen, S.; Van der Eycken, E.; Van der Eycken, J. Catalyst-Free Alcoholysis of Phosphane-Boranes: A Smooth, Cheap, and Efficient Deprotection Procedure. *Tetrahedron* **2009**, *65* (32), 6410–6415. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.05.063>.
- (344) Campbell, M. W.; Compton, J. S.; Kelly, C. B.; Molander, G. A. Three-Component Olefin Dicarbofunctionalization Enabled by Nickel/Photoredox Dual Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (51), 20069–20078. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b08282>.
- (345) Xia, X.; Toy, P. Polyethyleneimine-Supported Triphenylphosphine and Its Use as a Highly Loaded Bifunctional Polymeric Reagent in Chromatography-Free One-Pot Wittig Reactions. *Synlett* **2015**, *26* (12), 1737–1743. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1380810>.
- (346) Hon, Y.-S.; Lee, C.-F.; Chen, R.-J.; Szu, P.-H. Acetyltriphenylphosphonium Bromide and Its Polymer-Supported Analogues as Catalysts in Protection and Deprotection of Alcohols as Alkyl Vinyl Ethers. *Tetrahedron* **2001**, *57* (28), 5991–6001. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00558-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00558-0).
- (347) Chalier, F.; Berchadsky, Y.; Finet, J.-P.; Gronchi, G.; Marque, S.; Tordo, P. Synthesis, X-Ray Geometry, and Anodic Behavior of Tris[2-(Hydroxymethyl)Phenyl]Phosphane. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100* (10), 4323–4330. <https://doi.org/10.1021/jp952854p>.

- (348) Feijen, J.; Sederel, W. L.; de Groot, K.; de Visser, A. C.; Bantjes, A. Synthesis and Viscosity Behavior of Poly(γ -p-Biphenylmethyl-L-Glutamate) in Benzene/Dichloroacetic Acid Mixtures, a Comparison with Poly(γ -Benzyl-L-Glutamate). *Makromol. Chem.* **1974**, *175* (11), 3193–3206. <https://doi.org/10.1002/macp.1974.021751113>.
- (349) Vargas, S.; Rubio, M.; Suárez, A.; del Río, D.; Álvarez, E.; Pizzano, A. Iridium Complexes with Phosphine–Phosphite Ligands. Structural Aspects and Application in the Catalytic Asymmetric Hydrogenation of N-Aryl Imines. *Organometallics* **2006**, *25* (4), 961–973. <https://doi.org/10.1021/om050885t>.
- (350) Piotrowski, D. W. Diphenylphosphine. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, Ed.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2001; p rd427. <https://doi.org/10.1002/047084289X.rd427>.
- (351) Chen, G.; Shigenari, T.; Jain, P.; Zhang, Z.; Jin, Z.; He, J.; Li, S.; Mapelli, C.; Miller, M. M.; Poss, M. A.; Scola, P. M.; Yeung, K.-S.; Yu, J.-Q. Ligand-Enabled β -C–H Arylation of α -Amino Acids Using a Simple and Practical Auxiliary. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (9), 3338–3351. <https://doi.org/10.1021/ja512690x>.
- (352) King, F. E.; Jackson, B. S.; Kidd, D. A. A. 56. Syntheses from Phthalimido-Acids. Part II. Further Reactions of Phthalylglutamic Anhydride. *J. Chem. Soc. Resumed* **1951**, 243. <https://doi.org/10.1039/jr9510000243>.
- (353) Fuller, W. D.; Verlander, M. S.; Goodman, M. A Procedure for the Facile Synthesis of Amino-acid-N-Carboxyanhydrides. *Biopolymers* **1976**, *15* (9), 1869–1871. <https://doi.org/10.1002/bip.1976.360150922>.
- (354) Bennett, S. M.; Tang, Y.; McMaster, D.; Bright, F. V.; Detty, M. R. A Xerogel-Sequestered Selenoxide Catalyst for Brominations with Hydrogen Peroxide and Sodium Bromide in an Aqueous Environment. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (17), 6849–6852. <https://doi.org/10.1021/jo801234e>.
- (355) Patschinski, P.; Zhang, C.; Zipse, H. The Lewis Base-Catalyzed Silylation of Alcohols—A Mechanistic Analysis. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (17), 8348–8357. <https://doi.org/10.1021/jo5016568>.
- (356) van Zyl, V. L.; Muller, A.; Williams, D. B. G. Charge-Tagged Polar Phosphine Ligands in Pd-Catalysed Reactions in Aqueous and Ionic Media. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59* (10), 918–921. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.01.073>.
- (357) Williams, D. B. G.; Kotze, P. D. R.; Ferreira, A. C.; Holzapfel, C. W. Phosphine-Borane Complexes: In Situ Deprotection and Application as Ligands in the Rh- or Pd-Catalysed Hydroformylation Reaction. *J. Iran. Chem. Soc.* **2011**, *8* (1), 240–246. <https://doi.org/10.1007/BF03246221>.
- (358) Demchuk, O. M.; Jasinski, R.; Strzelecka, D.; Dziuba, K.; Kula, K.; Chrzanowski, J.; Krasowska, D. A Clean and Simple Method for Deprotection of Phosphines from Borane Complexes. *Pure Appl. Chem.* **2018**, *90* (1), 49–62. <https://doi.org/10.1515/pac-2017-0313>.
- (359) DiLauro, A. M.; Seo, W.; Phillips, S. T. Use of Catalytic Fluoride under Neutral Conditions for Cleaving Silicon–Oxygen Bonds. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (18), 7352–7358. <https://doi.org/10.1021/jo200848j>.
- (360) Clive, D. L. J.; Stoffman, E. J. L. Synthesis of (–)-Conocarpan by Two Routes Based on Radical Cyclization and Establishment of Its Absolute Configuration. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (10), 1831. <https://doi.org/10.1039/b801858h>.
- (361) Podhajsky, S. M.; Sigman, M. S. Coupling Pd-Catalyzed Alcohol Oxidation to Olefin Functionalization: Hydrohalogenation/Hydroalkoxylation of Styrenes. *Organometallics* **2007**, *26* (23), 5680–5686. <https://doi.org/10.1021/om700675z>.
- (362) Alcaraz Janßen, Marcel. Synthese seitenketten-substituierter Homopolypeptide zur Entwicklung neuer Orientierungsmedien für die NMR-Spektroskopie. **2020**. <https://doi.org/10.25534/TUPRINTS-00013440>.
- (363) Monnereau, L.; Sémeril, D.; Matt, D.; Toupet, L. Tetra-Hydroxy-Calix[4]Arene Derivatives with Two P(III) or P(V) Units Attached at the Upper Rim. *Polyhedron* **2013**, *51*, 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.11.040>.
- (364) Breshears, A. T.; Behrle, A. C.; Barnes, C. L.; Laber, C. H.; Baker, G. A.; Walensky, J. R. Synthesis, Spectroscopy, Electrochemistry, and Coordination Chemistry of Substituted

- Phosphine Sulfides and Selenides. *Polyhedron* **2015**, *100*, 333–343. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.07.008>.
- (365) Chellat, M. F.; Proust, N.; Lauer, M. G.; Stambuli, J. P. Synthesis of Key Fragments of Leidelide A. *Org. Lett.* **2011**, *13* (12), 3246–3249. <https://doi.org/10.1021/ol201183f>.
- (366) Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Aghapour, G. Triphenylphosphine/2,3-Dichloro-5,6-Dicyanobenzoquinone as a New, Selective and Neutral System for the Facile Conversion of Alcohols, Thiols and Selenols to Alkyl Halides in the Presence of Halide Ions. **2002**, *5*.
- (367) Dobbs, W.; Heinrich, B.; Bourgoigne, C.; Donnio, B.; Terazzi, E.; Bonnet, M.-E.; Stock, F.; Erbacher, P.; Bolcato-Bellemin, A.-L.; Douce, L. Mesomorphic Imidazolium Salts: New Vectors for Efficient siRNA Transfection. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (37), 13338–13346. <https://doi.org/10.1021/ja903028f>.
- (368) Rodriguez, D. A.; Priefer, R. Sulfite Formation versus Chlorination of Benzyl Alcohols with Thionyl Chloride. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (19), 3045–3048. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.03.116>.
- (369) Liu, W.; Zhu, M.; Xiao, J.; Ling, Y.; Tang, H. Synthesis and UCST-Type Phase Behavior of Polypeptide with Alkyl Side-Chains in Alcohol or Ethanol/Water Solvent Mixtures. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2016**, *54* (21), 3425–3435. <https://doi.org/10.1002/pola.28230>.
- (370) Zhao, W.; Gnanou, Y.; Hadjichristidis, N. Organocatalysis by Hydrogen-Bonding: A New Approach to Controlled/Living Polymerization of α -Amino Acid N-Carboxyanhydrides. *Polym. Chem.* **2015**, *6* (34), 6193–6201. <https://doi.org/10.1039/C5PY00874C>.
- (371) Neumann, P.; Dib, H.; Caminade, A.; Hey-Hawkins, E. Redox Control of a Dendritic Ferrocenyl-Based Homogeneous Catalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (1), 311–314. <https://doi.org/10.1002/anie.201408314>.
- (372) Tang, W.; Wang, W.; Zhang, X. Phospholane–Oxazoline Ligands for Ir-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (8), 943–946. <https://doi.org/10.1002/anie.200390251>.
- (373) Okugawa, Y.; Hayashi, Y.; Kawauchi, S.; Hirano, K.; Miura, M. Diphosphination of Arynes with Diphosphines. *Org. Lett.* **2018**, *20* (12), 3670–3673. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01470>.
- (374) Zablocka, M.; Delest, B.; Igau, A.; Skowronska, A.; Majoral, J. P. (Cp₂ZrHCl)_n, a Useful Reducing Agent in Phosphorus Chemistry. *ChemInform* **2010**, *28* (47), no-no. <https://doi.org/10.1002/chin.199747057>.
- (375) Kuriyama, S.; Arashiba, K.; Nakajima, K.; Tanaka, H.; Kamaru, N.; Yoshizawa, K.; Nishibayashi, Y. Catalytic Formation of Ammonia from Molecular Dinitrogen by Use of Dinitrogen-Bridged Dimolybdenum–Dinitrogen Complexes Bearing PNP-Pincer Ligands: Remarkable Effect of Substituent at PNP-Pincer Ligand. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (27), 9719–9731. <https://doi.org/10.1021/ja5044243>.
- (376) Romeo, R.; Wozniak, L. A.; Chatgililoglu, C. Radical-Based Reduction of Phosphine Sulfides and Phosphine Selenides by (Me₃Si)₃SiH. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (50), 9899–9902. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)01759-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)01759-7).
- (377) Mikolajczyk, M. α -Heterosubstituted Phosphonates and Phosphinoxides. *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59* (8), 983–988. <https://doi.org/10.1351/pac198759080983>.
- (378) Omelanczuk, J.; Mikolajczyk, M. Optically Active Trivalent Phosphorus Compounds. 2. Reactivity of Alkylthio- and Alkylselenophosphonium Salts. The First Stereospecific Synthesis of a Chiral Phosphinite. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (24), 7292–7295. <https://doi.org/10.1021/ja00518a026>.
- (379) Mikolajczyk, M.; Graczyk, P. P. Synthesis and Conformational Behavior of 2-Phosphonio- and 2-Phosphinyl-1,3-Dithianes. Operation of the Generalized Anomeric Effect in the S-C-P⁺ System. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (16), 5190–5208. <https://doi.org/10.1021/jo00121a043>.
- (380) Alcaraz Janßen, M.; Thiele, C. M. Poly- γ -S-perillyl-L-glutamate and Poly- γ -S-perillyl-D-glutamate: Diastereomeric Alignment Media Used for the Investigation of the Alignment Process. *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26* (35), 7831–7839. <https://doi.org/10.1002/chem.201905447>.

- (381) Reidy, M. P.; Green, M. M. Macromolecular Stereochemistry of Poly(p-Biphenylmethyl-L-Glutamate): Linkage between Biphenyl Twist Sense and Polypeptide Conformation and Observation of Microaggregation-Driven, Sudden, Temperature-Dependent Chiral Optical Changes. *Macromolecules* **1990**, *23* (19), 4225–4234. <https://doi.org/10.1021/ma00221a008>.
- (382) Habibi Khorassani, S. M.; Maghsoodlou, M. T.; Ebrahimi, A.; Zakarianejad, M.; Fattahi, M. Kinetics and Mechanism of the Reactions Between Triphenylphosphine, Dialkyl Acetylenedicarboxylates and a NH-Acid, Pyrazole, by UV Spectrophotometry. *J. Solut. Chem.* **2007**, *36* (9), 1117–1127. <https://doi.org/10.1007/s10953-007-9173-y>.
- (383) Hirschmann, M.; Merten, C.; Thiele, C. M. Treating Anisotropic Artefacts in Circular Dichroism Spectroscopy Enables Investigation of Lyotropic Liquid Crystalline Polyaspartate Solutions. *Soft Matter* **2021**, *17* (10), 2849–2856. <https://doi.org/10.1039/D0SM02102D>.
- (384) Block, H. Poly(Γ -benzyl- L -glutamate) and Other Glutamic-acid-containing Polymers. *Gordon Breach Sci. Pub* **1983**.
- (385) Miles, A. J.; Wallace, B. A. Circular Dichroism Spectroscopy of Membrane Proteins. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45* (18), 4859–4872. <https://doi.org/10.1039/C5CS00084J>.
- (386) Zhu, G.; Chen, Z.; Jiang, Q.; Xiao, D.; Cao, P.; Zhang, X. Asymmetric [3 + 2] Cycloaddition of 2,3-Butadienoates with Electron-Deficient Olefins Catalyzed by Novel Chiral 2,5-Dialkyl-7-Phenyl-7-Phosphabicyclo[2.2.1]Heptanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (16), 3836–3837. <https://doi.org/10.1021/ja96444687>.
- (387) Zhou, W.; Chen, P.; Tao, M.; Su, X.; Zhao, Q.; Zhang, J. Enantioselective Intermolecular Cross Rauhut–Currier Reactions of Activated Alkenes with Acrolein. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (48), 7612–7615. <https://doi.org/10.1039/C6CC02742C>.
- (388) Evans, L. A.; Fey, N.; Harvey, J. N.; Hose, D.; Lloyd-Jones, G. C.; Murray, P.; Orpen, A. G.; Osborne, R.; Owen-Smith, G. J. J.; Purdie, M. Counterintuitive Kinetics in Tsuji-Trost Allylation: Ion-Pair Partitioning and Implications for Asymmetric Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (44), 14471–14473. <https://doi.org/10.1021/ja806278e>.
- (389) Fleckenstein, M. Helikal chirale Poly(isocyanide) als asymmetrische Katalysatoren. Dissertation, Technische Universität Darmstadt, 2020.
- (390) Bischoff, Alexander. Novel Piperidine Derivatives as Inhibitors of Stearoyl-CoA Desaturase. *Pat. Coop. Treaty* **2009**, *PCT/US2009/037835*, 24/09/2009.
- (391) Fenollosa, R.; Garcia-Rico, E.; Alvarez, S.; Alvarez, R.; Yu, X.; Rodriguez, I.; Carregal-Romero, S.; Villanueva, C.; Garcia-Algar, M.; Rivera-Gil, P.; de Lera, A. R.; Parak, W. J.; Meseguer, F.; Alvarez-Puebla, R. A. Silicon Particles as Trojan Horses for Potential Cancer Therapy. *J. Nanobiotechnology* **2014**, *12* (1), 35. <https://doi.org/10.1186/s12951-014-0035-7>.
- (392) Dey, S.; Sudalai, A. A Concise Enantioselective Synthesis of Marine Macrolide-Stagonolide E via Organocatalysis. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26* (7), 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2015.03.001>.
- (393) Kessler, H.; Gehrke, M.; Griesinger, C. Two-Dimensional NMR Spectroscopy: Background and Overview of the Experiments. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27* (4), 490–536. <https://doi.org/10.1002/anie.198804901>.
- (394) Bodenhausen, G.; Ruben, D. J. Natural Abundance Nitrogen-15 NMR by Enhanced Heteronuclear Spectroscopy. *Chem. Phys. Lett.* **1980**, *69* (1), 185–189. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(80\)80041-8](https://doi.org/10.1016/0009-2614(80)80041-8).
- (395) Kogler, H.; Sørensen, O. W.; Bodenhausen, G.; Ernst, R. R. Low-Pass J Filters. Suppression of Neighbor Peaks in Heteronuclear Relayed Correlation Spectra. *J. Magn. Reson.* **1983**, *55* (1), 157–163. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(83\)90285-8](https://doi.org/10.1016/0022-2364(83)90285-8).
- (396) Chen, X.; Wu, H.; Yu, R.; Zhu, H.; Wang, Z. Palladium-Catalyzed C–P(III) Bond Formation by Coupling ArBr/ArOTf with Acylphosphines. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (13), 8987–8996. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00937>.
- (397) Hayashi, M.; Matsuura, T.; Tanaka, I.; Ohta, H.; Watanabe, Y. Pd-Catalyzed P–C Cross-Coupling Reactions for Versatile Triarylphosphine Synthesis. *Org. Lett.* **2013**, *15* (3), 628–631. <https://doi.org/10.1021/ol303448j>.
- (398) Hisey, B.; Buddingh, J. V.; Gillies, E. R.; Ragona, P. J. Effect of Counterions on the Self-

- Assembly of Polystyrene–Polyphosphonium Block Copolymers. *Langmuir* **2017**, *33* (51), 14738–14747. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.7b03010>.
- (399) Albert, R.; Danklmaier, J.; Hönig, H.; Kandolf, H. A Simple and Convenient Synthesis of β -Aspartates and γ -Glutamates. *Synthesis* **1987**, *1987* (07), 635–637. <https://doi.org/10.1055/s-1987-28030>.
- (400) Ilic, J. Synthese von Homopolyglutamaten Mit Triphenylphosphin-Seitenketten. Bachelor-Thesis, Technische Universität Darmstadt, Darmstadt, 2022.
- (401) Acton, A. L.; Leroux, F.; Feula, A.; Melia, K.; Sambrook, M. R.; Hayes, W.; Russell, A. T. Self-Immolative Systems for the Disclosure of Reactive Electrophilic Alkylating Agents. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (36), 5219–5222. <https://doi.org/10.1039/C8CC09728C>.
- (402) Zhou, B.; Li, X.; Li, Y.; Xu, Y.; Zhang, Z.; Zhou, M.; Zhang, X.; Liu, Z.; Zhou, J.; Cao, C.; Yu, B.; Wang, R. Discovery and Development of Thiazolo[3,2-*a*]Pyrimidinone Derivatives as General Inhibitors of Bcl-2 Family Proteins. *ChemMedChem* **2011**, *6* (5), 904–921. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201000484>.
- (403) Kiriü, M.; Ichikawa, H.; Okumura, Y.; Tanaka, H. Radioaktive Fluormarkierte Vorläuferverbindungen Und Verfahren Zur Herstellung Einer Radioaktiven Fluormarkierten Vorläuferverbindung Damit.
- (404) Sun, Y.; Ahmed, M.; Jackstell, R.; Beller, M.; Thiel, W. R. Phosphine Ligands Bearing Donor Sites for the Binding of Lewis Acids: Synthesis, Characterization, and Application in Homogeneous Catalysis. *Organometallics* **2004**, *23* (22), 5260–5267. <https://doi.org/10.1021/om0495729>.
- (405) Jarvis, A. G.; Sehnal, P. E.; Bajwa, S. E.; Whitwood, A. C.; Zhang, X.; Cheung, M. S.; Lin, Z.; Fairlamb, I. J. S. A Remarkable *Cis*- and *Trans*-Spanning Dibenzylidene Acetone Diphosphine Chelating Ligand (Dbaphos). *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19* (19), 6034–6043. <https://doi.org/10.1002/chem.201203691>.
- (406) Zhao, Y.; Snieckus, V. A Practical in Situ Generation of the Schwartz Reagent. Reduction of Tertiary Amides to Aldehydes and Hydrozirconation. *Org. Lett.* **2014**, *16* (2), 390–393. <https://doi.org/10.1021/ol403183a>.
- (407) McNulty, J.; Keskar, K. Discovery of a Robust and Efficient Homogeneous Silver(I) Catalyst for the Cycloaddition of Azides onto Terminal Alkynes. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012* (28), 5462–5470. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201200930>.
- (408) Lachgar, A.; Bandyopadhyay, U.; Ech-Chariy, M.; Vincendeau, S.; Audin, C.; Daran, J.; Manoury, E.; Poli, R.; Deydier, E. New Protocol for the Synthesis of *S*-Thioesters from Benzylic, Allylic and Tertiary Alcohols with Thioacetic Acid. *Chem. – Eur. J.* **2024**, *30* (1), e202302551. <https://doi.org/10.1002/chem.202302551>.
- (409) Coll, M.; Pàmies, O.; Diéguez, M. Highly Versatile Pd–Thioether–Phosphite Catalytic Systems for Asymmetric Allylic Alkylation, Amination, and Etherification Reactions. *Org. Lett.* **2014**, *16* (7), 1892–1895. <https://doi.org/10.1021/ol500758y>.
- (410) Zhou, W.; Su, X.; Tao, M.; Zhu, C.; Zhao, Q.; Zhang, J. Chiral Sulfinamide Bisphosphine Catalysts: Design, Synthesis, and Application in Highly Enantioselective Intermolecular Cross-Rauhut–Currier Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (49), 14853–14857. <https://doi.org/10.1002/anie.201508108>.
- (411) Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. Spezifikation der molekularen Chiralität. *Angew. Chem.* **1966**, *78* (8), 413–447. <https://doi.org/10.1002/ange.19660780803>.
- (412) Becker, H. G. O.; Berger, W. *Organikum: organisch-chemisches Grundpraktikum*, 24., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2015.
- (413) Svara, J.; Weferling, N.; Hofmann, T. Phosphorus Compounds, Organic. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH, Ed.; Wiley, 2006. https://doi.org/10.1002/14356007.a19_545.pub2.

8. Abbildungs-, Schemata-, Tabellen- und Abkürzungs-verzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Naturstoffe aus den proteinogenen Aminosäuren mit ihren entsprechenden Aminosäurefragmenten in rot.40,48–53.....	13
Abbildung 2: Naturstoffe, die mit Bausteinen der Gruppe der Terpene synthetisiert werden können.40,65–67.....	16
Abbildung 3: Bekannte Auxiliare aus den Stoffgruppen der Aminosäuren (o.l.), Terpenen (o.m.), Kohlenhydraten (o.r.), Alkaloiden (u.l.) und von außerhalb des <i>chiral pools</i> (u.r.). Rot markiert sind die dazugehörigen funktionellen Gruppen zur Verknüpfung des Auxiliars.70–75.....	18
Abbildung 4: Die grundlegenden Schritte eines katalytischen Zyklus in der Übergangsmetallkatalyse. X und A dienen dabei als Abgangsgruppe, während M das Metallzentrum und L die Liganden repräsentiert.205.....	22
Abbildung 5: Veranschaulichung eines simplen Phasentransferkatalysezyklus. Mit K als Katalysator und A + R als Reaktanden. X dient dabei als Abgangsgruppe.412.....	30
Abbildung 6: Wechselwirkungen bei der Addition von HCN an Benzaldehyd unter Verwendung einer chiralen Base. In Rot ist die Gauche-Abstoßung markiert.163.....	31
Abbildung 7: Mögliche Allyl-Palladium-Komplexe für 1,3-symmetrisch substituierte allylische Verbindungen.176.....	34
Abbildung 8: Struktur von kommerziell erhältlichen Polystyrolen zur Immobilisierung von Katalysatoren.....	41
Abbildung 9: Auf Silica immobilisierter Ruthenium-Katalysator zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen. In rot ist das sekundäre Amin markiert.231.....	42
Abbildung 10: Mittels BINAP auf mesoporösen Silica immobilisierter Rutheniumkatalysator.232 <i>N,N</i> -Dimethylformamid (DMF) dient dabei als Coligand.....	42
Abbildung 11: Immobilisiertes BINAP im Polymerrückgrat eines Polyharnstoffderivates.233	43
Abbildung 12: Mit Phosphorsulfid funktionalisierte Serin- und Prolin-Derivate.242–244.....	44
Abbildung 13: Der erste polymere Ligand aus der Gruppe M. Reggelin (l.) und die darauf folgenden optimierten Liganden (m., r.).237.....	48
Abbildung 14: Helikaler chiraler Ligand auf Polychinoxalin-Basis (l.) mit den entsprechenden Monomeren (o.r., u.r.). Der zur Polymerisation verwendete Katalysator ist in der Mitte dargestellt.239,261.....	48
Abbildung 15: Quellvorgang eines anisotrop gequollenen Gels zur Nutzung als <i>Alignment-Medium</i>	51
Abbildung 16: Darstellung des isotropen Zustandes (l.) sowie verschiedener flüssigkristalliner Zustände (m.l., m.r., r.).292.....	52
Abbildung 17: Problemstellungen, welche mit Hilfe von PBLG in CDCl ₃ als <i>Alignment-Medium</i> gelöst werden konnten.305,306.....	54

Abbildung 18: Beispiele für verschiedene Klassen von helikal chiralen Polymeren, die Anwendung als <i>Alignment</i> -Medien in der anisotropen NMR-Spektroskopie finden. Die Wiederholungseinheiten der Polymere sind in rot markiert.275,309–311.....	55
Abbildung 19: Das isotrope Signale (o.) in grün, spaltet sich in zwei Äste auf (u. in rot). Die Veränderung der chemischen Verschiebung durch <i>chemical shift anisotropy</i> wird hier vernachlässigt.....	56
Abbildung 20: Unterschiedliche Polymere zur Untersuchung des themoresponsiven Verhaltens des Ursprungspolymers (l.). Die unterschiedlichen Farben der Deuteronen stehen dabei für jeweils ein Polymer.317,322,323.....	58
Abbildung 21: Dipolare Wechselwirkung zweier Kerne über den Raum sowie die dazugehörige Gleichung mit ihren Naturkonstanten.268,273.....	59
Abbildung 22: Zwei übereinander gelegte schematische CLIP-HSQC-Spektren. Einmal isotrop zur Bestimmung der skalaren Kopplung <i>J</i> (grün) und einmal anisotrop zur Bestimmung der totalen Kopplung <i>T</i> (rot). Die Veränderung der chemischen Verschiebung durch <i>chemical shift anisotropy</i> wird hier vernachlässigt.....	61
Abbildung 23: Polymerer Katalysator auf Polyglutamat-Basis mit Triphenylphosphin als komplexierendes bzw. reaktives Element.....	62
Abbildung 24: Das von S. Jeziorowski hergestellte Polymer zur Verwendung als <i>Alignment</i> -Medium (l.) und das von D. S. Schirra synthetisierte Polymer (r.). In Rot ist die Verknüpfung des Biphenyls markiert.317,323.....	64
Abbildung 25: Zielmoleküle für die Fortsetzung der vorangegangenen Arbeit bezüglich biphenylsubstituierte Polyglutamate als <i>Alignment</i> -Medien.317,323.....	64
Abbildung 26: Triphenylphosphin-Derivate mit den relevanten Schutzgruppen für das freie Phosphin. Die Spektren sind in CDCl ₃ bei 300 K und einer NMR ³¹ P Frequenz von 243 MHz bzw. 283 MHz aufgenommen.....	66
Abbildung 27: ¹ H-NMR-Spektren der beiden aufgereinigten Produkte. In orange ist der Bereich der benzyllischen Protonen vergrößert. In blau (gemessen in CD ₂ Cl ₂) ist das Spektrum des Produktes der säulenchromatographischen Aufreinigung und in rot (gemessen in CDCl ₃) das Spektrum des Produkt, welches mittels Kristallisation aufgereinigt wurde, dargestellt. In Lila sind Verunreinigungen durch Spezies mit oxidierten Phosphinen zu sehen.....	71
Abbildung 28: ¹ H-NMR-Spektrum des TPP-Alkohols. Zur Verdeutlichung der geringen Signaldispersion ist der aromatische Bereich des Spektrums vergrößert dargestellt.....	73
Abbildung 29: ¹ H- ¹³ C-HMBC des phthalylgeschützten Glutaminsäurederivates. Die Spur für ¹ H und ¹³ C sind aus den entsprechenden 1D-Experimenten entnommen (gemessen in CDCl ₃)....	74
Abbildung 30: Das ursprüngliche Motiv (l.), welches über einen benzyllischen Kohlenstoff mit der Glutaminsäure verknüpft ist und das angepasste Motiv (r.), welches über einen Alkyl linker verbunden ist.....	77
Abbildung 31: Die ³¹ P-NMR-Spektren des 2-(Diphenylphosphinyl)ethan-1-ols nach der extraktiven Aufreinigung mit DEE (o.) bzw. der säulenchromatographischen Aufreinigung (u.).413.....	78
Abbildung 32: ¹ H-NMR-Spektren (o.) und ³¹ P-NMR-Spektren (u.) des erhaltenen Glutaminsäureesters in DMSO- <i>d</i> ₆ +DCl (blau) und CDCl ₃ (rot).....	82
Abbildung 33: ¹ H- ¹³ C-HMBC des Rohprodukts aus der Reaktion des Glutaminsäurederivats mit Phosgen. Die Spuren des 2D-Experiments sind aus den entsprechenden 1D-Experimenten	

entnommen.....	83
Abbildung 34: Vergleich der ^{31}P -NMR-Spektren mit und ohne die BH_3 -Schutzgruppe.....	87
Abbildung 35: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohprodukts von MG03 20 gemessen in CDCl_3 . Die verschiedenen Phosphorspezies sind exemplarisch anhand von TPP-Derivaten gezeigt.....	89
Abbildung 36: Rohprodukte der Veresterung des TPP-Bausteins mit der Glutaminsäure. Die hier durchgeführte Reaktion (r.) sowie eine Reaktion mit dem TPPS Edukt (l.).....	91
Abbildung 37: ^{31}P -NMR-Spektren des Edukts (rot) und des Produkts (orange). Zusätzlich ist das Signal des Oxids (blau) zu sehen.....	92
Abbildung 38: Verschiedene Reaktionsbedingungen für die Halogenierung des TPP-Alkohols.....	93
Abbildung 39: Untersuchung der Entschützung des Phosphorsulfids mittels HMPT und MeOTf über ^{31}P -NMR-Spektren.....	98
Abbildung 40: CD- und UV-Spektren der TPPS-Polymere, gemessen in 0.25 w% Chloroform.....	100
Abbildung 41: Synthese der Copolymere aus dem DPP-PBLG-NCA (l.) und PBLG-NCA (r.).	101
Abbildung 42: ^{31}P -qNMR des Polymers MG04 186 und des internen Standards.....	102
Abbildung 43: CD- (l.) und UV-Spektren (r.) der TPPS (o.) und TPP (u.) modifizierten Copolymere. Die Spektren wurden in 1 w% CHCl_3 gemessen.....	105
Abbildung 44: Bestimmung der Enantiomenüberschüsse für die [3+2] Cycloaddition, sowie die Rauhut-Currier-Reaktion.....	108
Abbildung 45: ^{31}P -NMR-Spektren, welche bei dem Versuch einen Polymer-Pd-Komplex nachzuweisen erhalten wurden.....	113
Abbildung 46: <i>Ortho</i> - und <i>meta</i> -Isomere des ursprünglichen Polymers.....	114
Abbildung 47: ^1H -NMR-Spektren der verschiedenen Vollacetale (o.) und die ^{31}P -NMR-Spektren der TPPS-OH Spezies (u.).....	120
Abbildung 48: ^2H -NMR-Spektren von 15 w% L-TPPS Homopolymer in Chloroform bei Temperaturen von 260 K bis 315 K. Die Probe enthält zusätzlich etwa 12 mg (+)-IPC und wurde an einem 700 MHz Spektrometer gemessen.....	122
Abbildung 49: Vergleich der experimentellen und theoretischen RDCs von (+)-IPC bei 300 K und etwa 17 w% von TPPS-PBLG in CDCl_3	123
Abbildung 50: Eigenvektoren der beiden Enantiomere von IPC bei 300 K. Die Konzentration von TPPS-PBLG beträgt 17.2 w% in CDCl_3 für (+)-IPC und 18.1 w% für (-)-IPC. Gemessen wurden die Spektren für die RDC-Datensätze bei 700 MHz Protonenfrequenz.....	123
Abbildung 51: CD- (l.) und UV (r.)-Spektren der Biphenyl-Polymere. Gemessen wurden die Spektren in THF mit einer Konzentration von etwa 2 mg /10 ml in einer 1 mm Küvette.....	128
Abbildung 52: Polymere zur Untersuchung bezüglich ihrer Eignung als Alignment-Medien.....	129
Abbildung 53: Bestimmung der kritischen Konzentration des C2D Polymers in CDCl_3 mittels ^2H -NMR-Spektroskopie. Gemessen bei 107 MHz ^2H Frequenz.....	130

Abbildung 54: Vollständig anisotropes $^2\text{H-NMR}$ von THF- d_8 bei 13.99 w% des C2D Polymers.	130
Abbildung 55: Verschiedene Struktur motive, um das aktive Zentrum näher an die Helix zu bringen und eine bidentate Alternative (r.).....	134
Abbildung 56: Reaktivere Phosphor Motive, um weitere Anwendungen im Bereich der Organokatalyse zugänglich zu machen.....	135

Schemataverzeichnis

Schema 1: Verschiedene einfach zu erhaltene Derivate der D-Glukose und zwei Naturstoffe, welche aus Kohlenhydraten gewonnen werden können.40,49,60.....	14
Schema 2: Bausteine aus der Gruppe der Terpene und die Derivatisierung einiger dieser.27,40	15
Schema 3: Übliche Syntheseroute zur Überführung von Aminosäuren in Evans' Auxiliare.40	18
Schema 4: Die ersten Testsysteme der Evans Auxiliare bei Aldolreaktionen. Die Enolat bedingte Selektivität ist in grün dargestellt, während die bevorzugte Stellung des Aldehyden in Pink zu sehen ist. Der durch das Auxiliar bevorzugte Übergangszustand ist in blau gezeigt. Gauche-Abstoßungen sind mit einer roten Linie markiert.78,80 Der Rest R' am Aldehyd erhält die niedrigste Priorität nach CIP411.....	19
Schema 5: Reaktion von Coreys Auxiliar mit dem Edukt für die Synthese von Prostaglandin und die selektive Umsetzung zu dem gewünschten Produkt.44.....	20
Schema 6: Die von L. Rosenthaler durchgeführte Biokatalyse von Benzaldehyd und Blausäure zu R-Mandelonitril.22.....	23
Schema 7: Modell-Reaktion von A. Zaks und A. M. Klivanov zur Untersuchung der Stabilität von Enzymen in organischen Lösungsmitteln bei verschiedenen Temperaturen und Wasseranteilen.98.....	24
Schema 8: Der biokatalysierte Schritt des von DSM-Andeno patentierten Wirkstoffes Diltiazem (oben), und die Herstellung von Pregabalin mittels der gleichen Lipase (unten). Es handelt sich dabei um eine Racematspaltung.100,101.....	25
Schema 9: Enzymatische Kaskadenreaktion zur Synthese von Islatravir. Das Produkt wird dabei ausgehend von der Kaskadenreaktion mit einer Ausbeute von 76 % erhalten werden.120.....	26
Schema 10: Die von Breeding und Fiske 1912 durchgeführten organokatalysierten Reaktionen mit Benzaldehyd und Blausäure.21.....	27
Schema 11: Reaktivitäten verschiedener Organokatalysatoren nach der Aktivierung von Carbonylverbindungen.134.....	28
Schema 12: Modell-Reaktion für die Pionierarbeit von MacMillan im Bereich der Diels-Alder-Reaktionen mit Organokatalysatoren.145.....	29
Schema 13: Mittels eines Thioharnstoffderivates katalysierte Mannich-Reaktion aus der Gruppe von E. N. Jacobsen.166 In rot markiert sind die Protonen zur Ausbildung einer	

Wasserstoffbrücke, durch welche Einfluss auf die Selektivität der Reaktion genommen wird.	32
Schema 14: Die von B. M. Trost 1985 eingeführte Modellreaktion zur Untersuchung von Katalysatoren in der AAA.191 Rechts ist die allgemeine Struktur eines PHOX-Liganden gezeigt.....	35
Schema 15: Zusätzliche regiochemische Möglichkeiten bei der Verwendung von racemischen asymmetrischen 1,3-Allyl-Substraten. L repräsentiert dabei die Liganden und Nu das entsprechende Nukleophil. Die beiden Allyl-Palladium-Spezies (in rot) können in manchen Fällen mittels eines Palladium-Austausches ineinander überführt werden. 176.....	36
Schema 16: Allyl-Palladium-Spezies in Abhängigkeit von der Regioselektivität des Katalysators bei zyklischen <i>meso</i> -Substraten in der allylischen Alkylierung.176.....	37
Schema 17: Katalysezyklus mit allen grundlegenden Schritten für eine allylische Alkylierung (orange) und eine oxidative allylische Alkylierung (blau). X dient dabei als Fluchtgruppe.205.....	37
Schema 18: Pionierarbeit im Bereich der asymmetrischen oxidativen allylischen Alkylierung mit einem Diketon-basierten Nukleophil (grün) und Pyroglutaminsäurederivaten als Liganden.205.....	38
Schema 19: Zwei verschiedene Herangehensweisen zur Herstellung von Polystyrol-geträgerten Liganden. Der Ligand L* kann dabei direkt oder über einen <i>linker</i> mit dem Polymer verknüpft sein.209.....	40
Schema 20: Optimierung des Katalysators bei einer AAA über das Variieren von Aminosäuren.246.....	45
Schema 21: Addition eines Thiols an 3-Methylbut-3-en-2-on mit PBLG als Katalysator.249. .	46
Schema 22: Allgemeine Synthesestrategie für die Herstellung des polymeren Katalysators. FG dient dabei als funktionelle Gruppe zur Verknüpfung mit der Glutaminsäure, während PG eine undefinierte Schutzgruppe darstellt.....	65
Schema 23: Geplante Synthese zur Herstellung des NCAs für den Katalysator ohne die Verwendung einer Schutzgruppe für den Phosphor.....	69
Schema 24: Nebenreaktion des Phosphins mit Phosgen vs. Reaktion des Amins mit Phosgen.	69
Schema 25: Schützung des Benzaldehyds mit Ethylenglykol.....	70
Schema 26: Synthese des Triphenylphosphin-Gerüsts über die Kupplung von ClDPP mit dem Vollacetal aus der ersten Stufe.....	71
Schema 27: Entfernung der Schutzgruppe in einem THF/Wasser Gemisch.....	72
Schema 28: Reduktion des TPP-Benzaldehyds zum Alkohol.....	72
Schema 29: Verknüpfung der TPP-Einheit mit einer geschützten Glutaminsäure.....	74
Schema 30: Versuch zur Entfernung der Phthalylgruppe mit Phenylhydrazin. In rot ist der elektrophile Kohlenstoff des Eduktes markiert, während in grün die elektrophilen Kohlenstoffe der Schutzgruppe markiert sind.....	75
Schema 31: Mit Methylamin einfach umgesetzte Phthalylschutzgruppe.....	76
Schema 32: Verknüpfung des alkylischen Linkers mit dem Phosphin.....	77

Schema 33: Verknüpfung des Diphenylbausteins mit einer phthalylgeschützten Glutaminsäure.....	79
Schema 34: Entschützung des Diphenylphosphoglutaminsäure-Derivats mit verschiedenen Reagenzien.....	80
Schema 35: Reaktion des Glutaminsäurederivats mit Phosgen.....	82
Schema 36: Überblick zur Syntheseroute des mit BH ₃ geschützten Phosphins.....	85
Schema 37: Schützung des Benzylalkohols mit einem <i>tert</i> -Butyldimethylsilylether (o.) und Synthese des TPP-Gerüsts mit n-BuLi und ClDPP (u.).....	86
Schema 38: Einführung der BH ₃ -Schutzgruppe für das freie Phosphin.....	87
Schema 39: Entfernen der TBDMS-Schutzgruppe mit TBAF als Fluoridquelle.....	88
Schema 40: Synthese des TPP-Halogenids mittels Thionylchlorid.....	89
Schema 41: Kupplung des BH ₃ geschützten TPP-Halogenids mit einem Kupfer-Glutaminsäure-Komplex.....	90
Schema 42: Oxidation des Phosphins mit elementarem Schwefel.....	92
Schema 43: Synthese des Glutaminsäureesters über die beiden zuvor hergestellten Halogenide.....	94
Schema 44: Umsetzung des Glutaminsäureesters mit Phosgen zu einem NCA. Das Phosgen wird dabei als Lösung in Toluol eingesetzt.....	94
Schema 45: Polymerisation des TPPS-(S)-Glu-NCAs mit DMEA.....	95
Schema 46: Entschützung des Phosphorsulfids über verschiedene Reagenzien.....	96
Schema 47: Geplante Entschützung des Phosphorsulfids über die Bildung eines Phosphorborans.....	97
Schema 48: Entschützung des Phosphorsulfids über die Aktivierung mit MeOTf und der darauffolgenden Übertragung auf HMPT.....	98
Schema 49: Getestete Modellreaktionen im Bereich der Organokatalyse.....	106
Schema 50: Die mit den Copolymeren getesteten Übergangsmetall-Katalysen. Oben die Hydrosilylierung und unten die allylische Alkylierung.....	109
Schema 51: Reaktionsbedingungen für das <i>Screening</i> mit den Copolymeren.....	110
Schema 52: Kupplung des Chlorodiphenylphosphins mit dem entsprechenden Arylhalogenid und die darauffolgende Entschützung des Aldehyds.....	115
Schema 53: Reduktion des Aldehydes mit NaBH ₄ (o.) und die Oxidation des Phosphors mit elementarem Schwefel (m.). Zuletzt ist die Halogenierung mit NBS und TPP dargestellt (u.).....	115
Schema 54: Selektive Veresterung der γ -Position der Glutaminsäure über einen Kupferglutaminsäure-Komplex.....	116
Schema 55: Bildung des NCAs mittels Phosgen. Es wird hierfür eine Lösung in Tol. verwendet.....	116

Schema 56: Copolymerisation des <i>meta</i> -NCAs mit dem BLG NCA. Als Initiator wird DMEA verwendet.....	117
Schema 57: Synthese des <i>o</i> -TPPS-OH über vier Stufen. Zuerst wird das entsprechende Vollacetal mit ClDPP gekoppelt. Danach wird die Schutzgruppe mit <i>p</i> -Ts-OH als Katalysator entfernt. In den letzten beiden Schritten wird das Keton mit NaBH ₄ reduziert und der Phosphor mit Schwefel oxidiert.....	119
Schema 58: Testreaktionen für die Halogenierung des <i>ortho</i> -TPPS-OH.....	120
Schema 59: Zusammenfassung der ersten vier Stufen der jeweiligen Derivate.....	125
Schema 60: Synthese des C2D-NCAs mit darauf folgender Polymerisation. Das Initiator-Monomer-Verhältnis beträgt 1:400.....	126
Schema 61: Optimierte Synthese des TPPS-Glutaminsäure NCAs zu Herstellung des polymeren Katalysators.....	132
Schema 62: Modell-Reaktion für die Übergangsmetall-Katalyse mit den polymeren Liganden.	133

Abkürzungsverzeichnis

Allgemeine Abkürzungen

r.	rechts
l.	links
m.	mitte
o.	oben
u.	unten
o.Ä.	oder Ähnliches
z.B.	zum Beispiel
bzw.	Beziehungsweise
DNA	Desoxyribonukleinsäure
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
CIP	Cahn-Ingold-Prelog
AAA	Asymmetrische allylische Alkylierung
ÜM	Übergangsmetall
Äq.	Äquivalente
Quant.	Quantitativ
CD	Circulardichroismus
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
RT	Raumtemperatur
RDC	Residuale dipolare Kopplung
CLIP	<i>clean in-phase</i>
HSQC	<i>Heteronuclear single quantum coherence</i>
HMBC	<i>Heteronuclear multiple bond correlation</i>
SAG	Anisotrop gequollene Gele
LLC	<i>lyotropic liquid crystal</i>
Nu	Nukleophil
L	Ligand
KI	Künstliche Intelligenz

Abkürzungen für Chemikalien

LDA	Lithiumdiisopropylamid
TFA	Trifluoressigsäure
BSA	Bis(trimethylsilyl)acetamid
DPEN	Diphenylethylendiamin
BINAP	[2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1-binaphthyl]
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TPP	Triphenylphosphin
CIDPP	Chlorodiphenylphosphin
BuLi	Butyllithium
IPC	Isopinocampheol
EE	Essigester
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Tol.	Toluol
THF	Tetrahydrofuran
DEE	Diethylether
PBLG	Poly(γ -benzyl-L-glutamat)
PBPMLG	Poly- γ -biphenylmethyl-L-glutamat
PBPELG	Poyl- γ -biphenylethoxy-L-glutamat
PBPHLG	Poly- γ -biphenylhexoxy-L-glutamat
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
DPPS	Diphenylphosphinsulfid
TBDMS	tert-Butyldimethylsilylether
Hex	<i>n</i> -Hexan

Abkürzungen für chemische Formeln

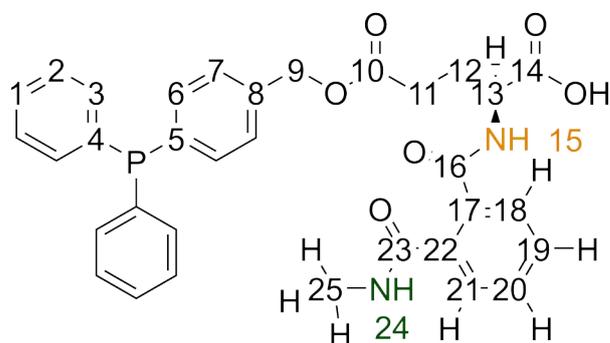
TBDMS	tert-Butyldimethylsilylether
Boc	Tert-Butyloxycarbonyl
Piv	Pivaloyl
Bn	Benzyl
Ph	Phenyl
Me	Methyl
Ac	Acetyl
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
Pr	Propyl
Ts	Tosyl
PhG	Phenylglycin
Ala	Alanin
Pro	Prolin
Oic	Octahydroindolcarbonylsäure
Val	Valin
Leu	Leucin
Tle	Tert-Leucin
Tf	Triflat

9. Anhang

Tabelle mit den fehlgeschlagenen Testreaktionen, die im Laufe der verschiedenen Optimierungsprozesse durchgeführt wurden.

Entschützung TPP-Ester	Reagenz	Halogenierung TPPs	Reagenz	Veresterung TPP-BH₃	Reagenz
MG03 13	MeNH ₂	MG03 15	SOCl ₂	MG03 21	/
MG04 47	N(<i>n</i> -Bu) ₃	MG03 18	SOBr ₂		
Entschützung TPPs		Entschützung DPPs-Ester		DPP-NCA	
MG04 26- MG04 30	Raney Nickel	MG04 49- MG04 52, MG04 56, MG04 63, MG04 64, MG04 66-68	MeNH ₂	MG04 87, MG04 94-97	/
MG04 84	Trimethylsilylsilan				
MG04 101, MG04 103, MG04 107, MG04 117, MG04 121- MG04 123, MG04 130, MG04 131, MG04 145, MG04 153	Cp ₂ ZrCl ₂ H	MG04 57, MG04 58, MG04 61, MG04 62	Ethylendiamin	Halogenierung Orthoisomer	
		MG04 69-74	Phenylhydrazin	MG04 260	SOBr ₂
MG04 104, MG04 126, MG04 127, MG04 129	Oxalylchlorid/ NABH ₄	MG04 75- MG04 78, MG04 86, MG04 88-93, MG04 175	Hydrazin	MG04 261	Hbr
MG04 151, MG04 152 MG04 154	HMPPT			MG04 281	PBr ₅
		Allylische Alkylierung		MG04 284	Cyanurchlorid
Organokatalyse Cycloaddition		MG04 200, MG04 201, MG04 205, MG04 206, MG04 210- MG04 213, MG04 244- MG04 253, MG04 255, MG04 256, MG04 275, MG04 276, MG04 285, MG04 286, MG04 290- MG04 292			
MG04 192- MG04 196	/				

Auswertung der Zwischenstufe, welche bei der versuchten Entschützung des TPP-Esters aufgetreten ist.



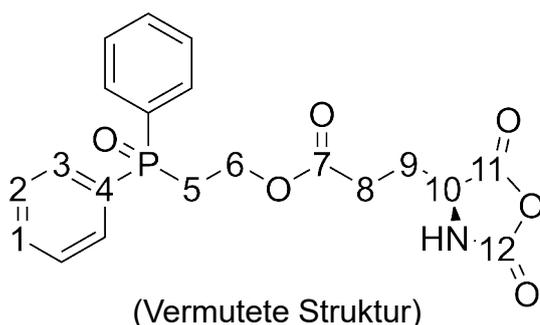
$^1\text{H-NMR}$ **MG03 13** (300 K; 600 MHz; DMSO-d_6): $\delta = 8.30$ (q $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, 1H_{24}); 7.67 (d $^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz, 1H_{15}); 7.48 - 7.42 (m, $4\text{H}_{21,20,19,18}$); 7.42 - 7.19 (m, $14\text{H}_{1,2,3,6,7}$); 5.09 (s 2H_9); 4.01 (ddd $^3J_{\text{HH}} = 11.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = \text{nd.}$, 1H_{13}); 2.64 (d $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, 3H_{25}); 2.57 - 2.28 (m, 2H_{11} überlagert von DMSO-d_6 +Wasser); 2.16 - 1.82 (m, 2H_{12})

$\{^1\text{H}\}$ $^{13}\text{C-NMR}$ **MG03 13** (300K; 151 MHz; DMSO-d_6): $\delta = 173.0$ ($\text{C}_{10/14}$); 172.0 ($\text{C}_{10/14}$); 168.5 (C_{23}); 167.0 (C_{16}); 137.0 - 125.9 ($\text{C}_{1,2,3,4,5,6,7,8,17,18,19,20,21,22}$); 64.7 (C_9); 53.5 (C_{13}); 30.3 (C_{11}); 27.6 (C_{12}); 26.2 (C_{25})

$\{^1\text{H}\}$ $^{31}\text{P-NMR}$ **MG03 13** (300 K; 243 MHz; DMSO-d_6): $\delta = -7.2$

Bestimmte Masse(EI): 583.2 m/z; Simulierte Masse: 583.2 m/z [M+H]

Auswertung des entstandenen Produktes bei der Synthese des DPP-NCAs.



100 mg (*S*)-2-Amino-5-(2-(diphenylphosphinyl)ethoxy)-5-oxopentansäure (0.28 mmol, 1 Äq.) werden in 5 ml abs. THF suspendiert und mit 0.16 ml Phosgen-Lösung (20 % in Toluol, 0.31 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Nach 2 h wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt untersucht.

¹H-NMR **MG04 95** (300 K; 600 MHz; THF-d₈): δ= 7.89- 7.79 (m 4H_{2/3}); 7.56- 7.39 (m, 6H_{1,2/3}); 4.42 (m, 1H₁₀); 4.37 (m, 2H₆); 2.78 (dt ³J_{HH}= 6.5 Hz, ²J_{PH}= 11.4 Hz, 2H₅); 2.35- 2.22 (m, 2H₈); 2.15- 1.82 (m, 2H₉)

{¹H} ¹³C-NMR **MG04 95** (300K; 151 MHz; THF-d₈): δ= 171.9 (C_{7/11}); 171.6 (C_{7/11}); 152.5 (C₁₂); 134.6 (d ¹J_{PC}= 100 Hz, C₄); 132.4 (d C₁); 131.4 (d C_{2/3}); 129.3 (d C_{2/3}); 58.9 (d ²J_{PC}= 4 Hz, C₆); 51.4 (C₁₀); 29.9 (C₈); 29.6 (d ¹J_{PC}= 70 Hz, C₅); 27.3 (C₉)

Bei den aromatischen Kohlenstoffen C₁₋₄ ist ein zusätzlicher Signalsatz zu sehen. Es wird vermutet, dass dies zu beobachten sein wird, da die Kohlenstoffe diastereotop sind. Dieser zusätzliche Signalsatz ist in den Spektren nicht von der Aufspaltung durch die Kopplung mit dem ³¹P-Kern zu unterscheiden. Daher können die entsprechenden Kopplungskonstanten nicht extrahiert werden.

{¹H} ³¹P-NMR **MG03 95** (300 K; 243 MHz; THF-d₈): δ= 27.9

RDC-Daten von IPC mit DPPS-PBLG als Alignmentmedium.

Extrahierte Kopplungskonstanten für (+)-IPC mit ~17w% MG04 158 in CDCl₃ bei 300 K.

MG04 158 (+)-IPC	Isotrope Kopplung*	Totale Kopplung	RDC/ Hz	Fehler/ Hz
C1-H1	141.35	180.47	19.56	1.26
C2-H2	126.64	114.35	-6.14	0.47
C3-H3	142.02	169.82	13.90	0.70
C4-H4s	126.73	164.86	19.06	1.81
C4-H4a	126.94	106.46	-10.24	1.11
C5-H5	141.61	95.34	-23.14	0.99
C7-H7s	135.27	167.13	15.93	0.93
C7-H7a	136.95	104.48	-16.24	0.56
C8-H8	124.69	123.65	-0.52	0.24
C9-H9	123.67	/	/	/
C10-H10	124.82	135.36	5.27	0.71
C8-C6	/	/	0.15	0.07
C9-C6	/	/	/	/
C10-C2	/	/	-1.51	0.20

*Die isotropen Kopplungskonstanten wurden der Literatur entnommen.³⁶²

Die C-C RDCs wurden aus C-H RDCs berechnet.

Extrahierte Kopplungskonstanten für (-)-IPC mit ~18w% MG04 158 in CDCl₃ bei 300 K.

MG04 158 (-)-IPC	Isotrope Kopplung*	Totale Kopplung	RDC/ Hz	Fehler/ Hz
C1-H1	141.35	170.65	14.64	1.06
C2-H2	126.64	108.69	-8.98	0.59
C3-H3	142.02	155.92	6.95	0.46
C4-H4s	126.73	138.84	6.06	1.06
C4-H4a	126.94	117.38	-4.78	0.41
C5-H5	141.61	102.53	-19.54	0.74
C7-H7s	135.27	171.82	18.27	0.61
C7-H7a	136.95	119.11	-8.92	0.58
C8-H8	124.69	119.31	-2.69	0.50
C9-H9	123.67	120.36	-1.66	0.46
C10-H10	124.82	132.10	3.64	0.58
C8-C6	/	/	0.77	0.14
C9-C6	/	/	0.47	0.13
C10-C2	/	/	-1.04	0.17

*Die isotropen Kopplungskonstanten wurden der Literatur entnommen.³⁶²

Die C-C RDCs wurden aus C-H RDCs berechnet.

	(+)-IPC	(-)-IPC
Anzahl RDCs	10	11
RMSD/ Hz	0.3899	0.3028
Q-Faktor	0.0269	0.0290
Q-Da	0.0081	0.0082
q-Baltzar	0.0269	0.0484
Euler α	75.42	-94.69
Euler β	153.65	35.58
Euler γ	99.26	-63.78
Konditionszahl	1.87	1.87