

Universität
Rostock



Traditio et Innovatio



Untersuchungen zur Selektivitätskontrolle in katalytischen Hydrier- und stöchiometrischen Oxidationsreaktionen

Kumulative Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

an der Universität Rostock

vorgelegt von

Jan-Ole Moritz

Rostock, Juli 2024

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Matthias Beller, Prof. Dr. Paul C. J. Kamer und Prof. Dr. Johannes G. de Vries am Leibniz-Institut für Katalyse e. V. in der Zeit von November 2019 bis Juni 2024 angefertigt.

Gutachter:

Erstgutachter:	Prof. Dr. Matthias Beller Leibniz-Institut für Katalyse e.V., Rostock, Deutschland
Zweitgutachter:	Prof. Dr. Johannes G. de Vries Leibniz-Institut für Katalyse e.V., Rostock, Deutschland
Drittgutachter:	Univ-Prof. Dr. Marko Hapke Johannes Kepler Universität Linz

Datum der Einreichung: 31. Juli 2024

Datum der Verteidigung: 29. Oktober 2024

DANKSAGUNG

Jede wissenschaftliche Erkenntnis fußt auf Zusammenarbeit. So auch die in der vorliegenden Arbeit präsentierten. Nichts davon hätte seinen Weg auf das Papier gefunden ohne Prof. Matthias Beller, der mir die Möglichkeiten gab, nach einigen Irrungen und Wirrungen meine Arbeit in seinem Bereich und unter seiner Betreuung zu beenden. Vielen Dank!

Ich bin ebenfalls Prof. Udo Kragl und Prof. Johannes G. de Vries zu tiefem Dank verpflichtet, die nach dem schweren Verlust von Prof. Kamer dafür gesorgt haben, dass ich meine Projekte weiterführen durfte und einige davon auch beenden konnte.

Ohne Dr. Ralf Jackstell, Dr. Helfried Neumann, Dr. Bernd Müller und Dr. Esteban Mejía wäre das Zurechtfinden im LIKAT und im Labor wesentlich schwieriger gewesen. Danke für die Betreuung im Labor, den offenen Ohren bei Fragen aller Art oder bei der ein oder anderen Idee abseits des eigentlichen Projekts.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Laborkollegen bedanken, mit denen ich die Freude hatte, zusammenarbeiten zu dürfen. Besonders herausheben möchte ich dabei Soumyadeep Chakraborty, Claas Schünemann, Gordon Neitzel, Fairuza Poovan, Katharina Konieczny, Normen Peulecke, Zhusong Cao und Helena Fehrmann. Auch wenn wir uns nicht das Labor geteilt haben, so möchte ich mich dennoch bei Kevin Lindenau, David Decker, Nora Jannsen, Benjamin Andres, Jacqueline Maslack, Adrian Prudlik, Martha Höhne, Tobias Täufer, Vanessa Ziebuhr und vielen anderen für die Unterstützung im Arbeitsalltag danken.

Die erhobenen analytischen Daten sind die Grundlage jeder Arbeit im Bereich der synthetischen Chemie. Mein Dank gilt deswegen insbesondere der analytischen Abteilung im Haus. Ohne die Hilfe von Frau Buchholz, Frau Schareina, Dr. Michalik, Dr. Baumann, Dr. Klahn und Frau Fiedler hätte diese Dissertation keine Datengrundlage und damit keinen Wert. Danke!

Bei Frau Dr. Spannenberg möchte ich mich für die Messung geeigneter Einkristalle und die Lösung und Verfeinerung der hier gezeigten Strukturen bedanken. Es gibt wenige Techniken, die mich mehr faszinieren als die Röntgenstrukturanalyse.

Für die Hilfe bei der Einrichtung des Labors zu Beginn der Promotionsphase möchte ich mich bei Herrn Hutter, Dr. Dwars und Herrn Weiss bedanken.

Ohne meine Familie hätte ich kein Chemiestudium angefangen und erst recht nicht beenden können. Für den Halt, den ihr mir gebt und die Unterstützung, die ich erhalte, gilt Euch mein unendlicher Dank.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei allen, die abseits der Arbeit für Unterstützung gesorgt haben, die mich bei Niederschlägen aufgebaut haben und sich allerlei enthusiastisch vorgetragenen Blödsinn angehört haben. Ohne Euch hätte es diese Arbeit nicht gegeben.

Auch die Pause gehört zur Musik.

Stefan Zweig

PUBLIKATIONEN

Einige Ideen und Abbildungen sind bereits in folgenden Publikationen erschienen bzw. sind aus ihnen adaptiert worden:

- 1.) S. Chakraborty,[§] **J.-O. Moritz**,[§] F. Kallmeier, H. Neumann, S. Tin, M. Beller,^{*} J. G. de Vries^{*}, A Practical Homogeneous Nickel Catalyst for Reductive Amination of Bio-based Keto Acid using Molecular Hydrogenation, *ChemCatChem*, **2024**, e202400987
- 2.) **J.-O. Moritz**, S. Liu, K. Konieczny, D. Michalik, U. Kragl, H. Neumann, M. Beller, Straightforward Synthesis of 1-Aryloxy-1,1-difluoro-3-aminopropan-2-ols – Accessing Fluorinated Derivatives of Commercialized Beta-Blockers, *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, e202400568
- 3.) **J.-O. Moritz**,[§] S. Chakraborty,[§] B. H. Müller, A. Spannenberg, P. C. J. Kamer, P-Chirogenic Diphosphazanes with Axially Chiral Substituents and Their Use in Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 14537-14544
- 4.) S. Chakraborty, K. Konieczny, **J.-O. Moritz**, S. Zheng, S. Tin, B. H. Müller, J. G. de Vries, Rh-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Di- and Tri-Substituted Enamides Enabled by Easily Tunable P-Stereogenic N-Phosphinyl Phosphoramidite Ligands, *ACS Catal.* **2023** *13* (18), 12030-12040

[§]Beide Autoren trugen gleichermaßen zu der veröffentlichten Arbeit bei.

ZUSAMMENFASSUNG

Selektivität ist ein fundamentaler Parameter bei der Optimierung katalytischer Reaktionen und organischer Synthesen. Grundsätzlich unterscheidet man dabei nach *Chemoselektivität*, *Regioselektivität* und *Enantioselektivität*. Die vorliegende Arbeit stellt verschiedene Möglichkeiten vor, chemo-, regio- und enantioselektive Reaktionen zu erreichen, indem jeder dieser Facetten einem Fallbeispiel zugeordnet und diskutiert wird. Der erste Teilaspekt wird am Beispiel der Ni-katalysierten reduktiven Aminierung von Lävulinsäure diskutiert, wobei auf den Unterschied zwischen C-O-Hydrogenolyse und C=C-Hydrierung eingegangen wird. Die im Folgenden vorgestellte Synthese von 1-Aryloxy-1,1-difluoro-3-aminopropan-2-olen ermöglicht einen deutlich vereinfachten Zugang zu einer Klasse an difluorierten β -Blockerderivaten. Dies wird durch die hochgradig regioselektive Iodohydroxylierung von (1,1-Difluoroallyl)oxy)benzenderivaten in Kombination mit geeigneter Folgechemie ermöglicht. Möglichkeiten, Enantioselektivität zu optimieren, werden unter Zuhilfenahme eines Systems für die Rh-katalysierte Hydrierung mit P-chirogenen Diphosphazanen als Liganden aufgezeigt. Der Weg zu der hier vorgestellten detaillierten Optimierungsstudie ist durch einen neuartigen und simplen Zugang zu elementaren Synthesebausteinen freigemacht worden. Dies erlaubt die schnelle Testung einer Reihe an nützlichen Ligandstrukturen.

ABSTRACT

Selectivity is a fundamental parameter in optimization of chemical reactions for organic synthesis. Fundamentally, it is distinguished between *chemoselectivity*, *regioselectivity* and *enantioselectivity*. This thesis showcases different possibilities to achieve chemo-, regio- and enantioselective reactions by discussing case studies assigned to each of these three facets of selectivity. The first aspect is exemplified with the Ni-catalyzed reductive amination of levulinic acid, where attention is paid to the difference between C-O-bond hydrogenolysis vs. C=C-bond hydrogenation. The hereinafter presented synthesis of 1-aryloxy-1,1-difluoro-3-aminopropan-2-ols significantly simplifies the access to a class of difluorinated β -blocker derivatives. This is enabled by highly regioselective iodohydroxylation of (1,1-difluoroallyl)oxy)benzenes combined with suitable follow-up chemistry. Ways to optimize enantioselectivity is demonstrated using Rh-catalyzed hydrogenation employing P-chirogenic diphosphazanes. The in-depth optimization study was facilitated by a novel and simple synthesis of crucial ligand building blocks, allowing easy exploration of a variety of different ligand structures.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Nachhaltigkeit und Selektivität	1
1.2.	Selektivität in biologischen Systemen	3
1.3.	Selektivität in synthetisch-chemischen Systemen	5
1.3.1.	Chemoselektivität	5
1.3.2.	Regioselektivität	9
1.3.3.	Enantioselektivität.....	12
2.	Ergebnisse und Diskussion	15
2.1.	Fallbeispiel 1: Nickel-katalysierte reduktive Aminierung von Lävulinsäure und Analoga.....	15
2.1.1.	Hintergrund	15
2.1.2.	Resultate und Diskussionen	18
2.1.3.	Zusammenfassung und Ausblick	26
2.2.	Fallbeispiel 2: Synthese difluorierter Derivate kommerzialisierter β -Blocker	27
2.2.1.	Hintergrund	27
2.2.2.	Resultate und Diskussionen	28
2.2.3.	Zusammenfassung und Ausblick	30
2.3.	Fallbeispiel 3: Design und Synthese P-chirogener Diphosphazane als Liganden für stereoselektive Hydrierungsreaktionen	31
2.3.1.	Hintergrund	31
2.3.2.	Resultate und Diskussionen	32
2.3.3.	Zusammenfassung und Ausblick	37
3.	Fazit	39
4.	Ausgewählte Publikationen.....	40
4.1.	A Practical Homogeneous Nickel Catalyst for Reductive Amination of Bio-based Keto Acid using Molecular Hydrogenation	40
4.2.	Straightforward Synthesis of 1-Aryloxy-1,1-difluoro-3-aminopropan-2-ols – Accessing Fluorinated Derivatives of Commercialized Beta-Blockers	49
4.3.	P-Chirogenic Diphosphazanes with Axially Chiral Substituents and Their Use in Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation	56
4.4.	Rh-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Di- and Tri-Substituted Enamides Enabled by Easily Tunable P-Stereogenic <i>N</i> -Phosphinyl Phosphoramidite Ligands	65
5.	Anhang: Experimenteller Teil	77
5.1.	In Abschnitt 4.1 genutzte Prozeduren.....	77
5.2.	In Abschnitt 4.2 genutzte Prozeduren.....	77
5.3.	In Abschnitt 4.3 und 4.4 genutzte Prozeduren	78
6.	Anhang: Abbildungsverzeichnis	79

Literaturverzeichnis.....	81
---------------------------	----

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

acac	Acetylacetonat
BINAP	[2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl]
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Chiraphos	2,3-Bis(diphenylphosphino)butan
cod	1,5-Cyclooctadien
D	dextro
DFPA	3,3-Difluoropropen-1-ylammoniumsalz
DIOP	<i>O</i> -Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butan
DIPAMP	1,2-Ethandiylbis[(<i>o</i> -methoxyphenyl)phenylphosphin]
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DSM	Koninklijke DSM N.V.
Et	Ethyl
GC	Gaschromatografie
<i>gem</i>	geminal
GVL	γ -Valerolacton
HPPO	„hydrogen peroxide to propylene oxide“
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
<i>iso</i>	verzweigt
L	levo
L-DOPA	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
MAC	(<i>Z</i>)- <i>N</i> -Acetamidozimtsäuremethylester
MaxPHOS	1,1-Di- <i>tert</i> -butyl- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butyl(methyl)phosphanyl)phosphanamin
MaxPHOX	(<i>R</i>)-1- <i>Tert</i> -butyl-1-methyl- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-methyl-1-((<i>S</i>)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)propyl)phosphanamin
Me	Methyl
Monophos	(3,5-Dioxa-4-phosphacyclohepta[2,1- <i>a</i> :3,4- <i>a'</i>]dinaphthalen-4-yl)dimethylamin
MS	Massenspektrometrie
<i>n</i>	linear
nbd	Norbornadien
NMR	Kernmagnetresonanzspektroskopie
Ph	Phenyl
PHANEPHOS	4,12-Bis(diphenylphosphino)-[2.2]-paracyclophan
QuinoxP*	2,3-Bis(<i>tert</i> -butyl(methyl)phosphanyl)quinoxalin

(R)	rectus
RuBisCO	Ribulose-1,5-bisphosphatcarboxylase/-oxygenase
(S)	sinister
SDP	7,7'-Bis-(diphenylphosphino)-2,2',3,3'-tetrahydro-1,1'-spirobiindan
ThaxPHOS	(2 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i>)-2-(tert-butyl)-3-(di-tert-butylphosphanyl)-3,3 <i>a</i> ,8,8 <i>a</i> -tetrahydro-2 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>d</i>][1,3,2]oxazaphosphole
TCFP	Trichickenfootphos, Di-tert-butyl((tert-butyl(methyl)phosphanyl)-methyl)phosphan
Tetraphos	Tris[2-(diphenylphosphin)ethyl]phosphin
TFE	3,3,3-Trifluorethanol
TFE-<i>d</i>₁	1-Deutero-,3,3,3-trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	1,1,4,4-Tetramethylethylen
Triflat (OTf)	Trifluormethylsulfonat
Triphos (linear)	Bis(2-diphenylphosphinethyl)phenylphosphin
Triphos (tripodal)	1,1,1-Tris(diphenylphosphinmethyl)ethan
TS-1	Titanium silica-1
X	beliebiges Halogen oder Halogenid-Anion
Xantphos	(9,9-Dimethyl-9 <i>H</i> -xanthen-4,5-diyl)bis(diphenylphosphan)

EINHEITENVERZEICHNIS

In dieser Arbeit werden die im Internationalen Einheitensystem (SI) gültigen Maßeinheiten verwendet. Alle davon abweichenden Einheiten und deren Umrechnung in SI-Einheiten sind im Folgenden aufgeführt.

Größe	Symbol	Bezeichnung	Umrechnung in SI-Einheit
Temperatur	°C	Grad Celsius	$\vartheta/^{\circ}\text{C} = T/\text{K} - 273.15$
Volumen	mL	Milliliter	$1 \text{ ml} = 1 \text{ cm}^3 = 10^{-6} \text{ m}^3$
Zeit	d	Tag	$1 \text{ d} = 86400 \text{ s}$
	h	Stunde	$1 \text{ h} = 3600 \text{ s}$
	min	Minute	60 s
Druck	bar	Bar	$1 \text{ bar} = 1 \cdot 10^5 \text{ Pa}$

1. EINLEITUNG

1.1. Nachhaltigkeit und Selektivität

Die Erzeugnisse der Chemieindustrie bilden die Basis für das moderne Wirtschaftsleben. Die Grundlage wiederum für diese Produktionsprozesse bilden fossile – und damit *a priori* endliche – Ressourcen. Um die Grundlage für zukünftige Produktion dieser Erzeugnisse zu sichern, ist also entweder eine Reduzierung des Verbrauchs (und damit längst mögliche Schonung der Vorkommen), und/oder ein Wechsel der Eduktquelle hin zu regenerativen Rohstoffen nötig. Rigorose Reduzierung des Verbrauchs ist vor allem vor dem Hintergrund des steigenden Bedarfs an Chemikalien mit Problemen behaftet.^[1] Der Wandel der chemischen Industrie hin zur Nutzung erneuerbarer Rohstoffe befindet sich immer noch in den Anfängen.^[2] Zusätzlich zu diesen Anstrengungen ist es in jedem Fall zwingend, die vorhandenen Ressourcen bestmöglich zu nutzen. Dies heißt in Bezug auf chemische Stofftransformationen u. a. das Vermeiden von unerwünschten Nebenprodukten und damit von Trennungsproblemen, oder die Verkürzung von Synthesesequenzen, soweit es geht. Die Umsetzung dieser makroskopischen Ansprüche auf mikroskopische, molekulare Ebene kann durch gezielte Optimierung der jeweiligen chemischen Reaktionen gelingen.

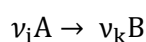
Die triviale Erkenntnis, dass nicht jede chemische Reaktion zwangsläufig vollständig und zu einem definierten Produkt abläuft, sondern zu Produktmischungen führt, zwingt zur Quantifizierung der Produkte anhand sinnvoller Parameter. Um das Problem der *Vollständigkeit* chemischer Reaktionen zu beschreiben, wird der Verbrauch des Edukts über die Größe des Umsatzes X ausgedrückt. Dieser kann mit folgendem mathematischem Zusammenhang beschrieben werden:

$$X_i = \frac{n_{i,0} - n_i}{n_{i,0}}$$

mit $n_{i,0}$ Stoffmenge Edukt zu Beginn der Reaktion

n_i Stoffmenge Edukt nach Zeit t .

Ein weiterer, elementarer Parameter zur Charakterisierung chemischer Reaktionen ist die Ausbeute Y , die das Verhältnis aus Menge an gebildetem Produkt und theoretisch mögliche Menge an gebildetem Produkt ist. Für eine simple Reaktion der Gleichung



ergibt sich daraus folgender Ausdruck

$$Y_{k,i} = \frac{n_k}{n_{i,0}} \cdot \frac{|\nu_i|}{|\nu_k|}$$

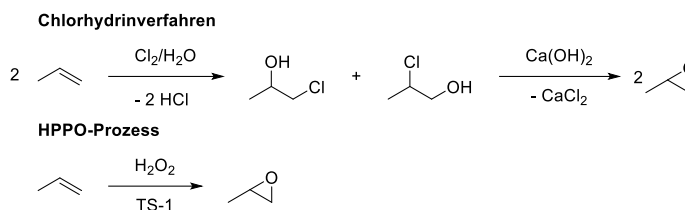
Sofern die betrachtete Reaktion so abläuft, dass jedes umgesetzte Eduktmolekül nur zu einer Art Produkt umgesetzt wird, entspricht die Ausbeute dem Umsatz. In allen anderen Fällen lässt sich aus der Ausbeute und dem Umsatz die Selektivität herleiten.

$$S = \frac{Y_k}{X_i}$$

Die Selektivität beschreibt damit das Verhältnis von gebildetem Zielmolekül zu allen anderen gebildeten Molekülen. Je höher also die Selektivität ist, desto geringer ist die Menge an unerwünschten Nebenprodukten, was zu einer effizienteren Nutzung des Ausgangsmaterials führt und Ressourcen spart sowie u. a. Trennprobleme verringert (und damit zusätzlich Ressourcen spart). Mitunter stehen Nebenprodukte auch nicht mehr der Umwandlung zum gewünschten Produkt zur Verfügung. Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet ergibt sich, dass beispielsweise eine Reaktion mit niedrigem Umsatz und hoher Selektivität einer Reaktion mit hohem Umsatz und niedriger Selektivität vorzuziehen ist, obwohl die gebildete Produktmenge gleich sein kann. Die Erhöhung der Selektivität ist damit bei produktgetriebenen synthetischen Fragestellungen eine zentrale Frage, um Effizienz bei der Nutzung der Rohstoffe zu ermöglichen.

Moderne Synthesemethoden haben die Erzeugung unglaublicher molekularer Komplexität ermöglicht. Vielfach lautet die zu stellende Frage bei synthetischen Problemen nicht, *ob* ein gewünschtes Produkt synthetisiert werden kann, sondern *wie* der Weg dahin aussieht. Allerdings zeichnen sich viele, auch industriell betriebene, Reaktionen durch ineffiziente Nutzung der beteiligten Reaktanden aus. Gerade vor dem Hintergrund immer knapper werdender fossiler Ressourcen stellt dies eine nicht mehr zu ignorierenden Makel dar. Dieses Problem wurde unter anderem prominent von Paul Anastas adressiert mit der Formulierung der Zwölf Prinzipien der Grünen Chemie.^[3] An erster Stelle wird dort die Vermeidung von Abfall genannt. Dies lässt sich einerseits durch die Reduktion der Anzahl an Syntheseschritten erreichen (Prinzip Nummer 8), durch Vermeidung oder Verringerung von Lösemittelnutzung (Prinzip Nummer 5), durch Nutzung atomökonomischer Synthesen (Prinzip Nummer 2) und mittelbar durch Nutzung katalytischer Verfahren (Prinzip Nummer 9). Grundvoraussetzung, obwohl nicht explizit genannt, für die Vermeidung von Abfall bzw. Nebenprodukten ist die Anwendung selektiver Verfahren. Alle genannten Prinzipien sind davon berührt: Wenn eine Reaktion hochselektiv ist, verringert sich *a priori* das Aufkommen von Nebenprodukten und damit Abfall. Zusätzlich wird der nötige Aufwand für die Aufarbeitung geringer, was zu reduzierter Nutzung von Lösemitteln und der Reduktion nötiger Verfahrensschritte führen kann. Ein herausstechendes Beispiel für Verbesserungen von Prozessen unter diesen Gesichtspunkten ist die Propylenoxidproduktion. Durch Abkehr vom Chlorhydrinverfahren hin zur u.a. von Evonik und Uhde entwickelten HPPO-Technologie (der katalytischen Oxidation des

Propylen mit H_2O_2 über dem Zeolith TS-1) wird das stöchiometrische anfallende CaCl_2 vermieden (vgl. Schema 1).^[4]



Schema 1. Gegenüberstellung der Routen des Chlorhydrinverfahrens und dem HPPO-Prozess zur Herstellung von Propylenoxid.

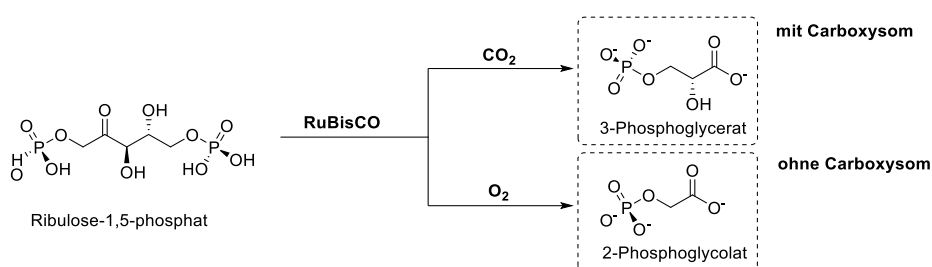
Dies erfüllt Prinzip 2 der von Anastas formulierten Prinzipien. Zusätzlich dazu ist die Anzahl der Syntheseschritte verringert (Prinzip Nr. 8) und es wird Katalyse eingesetzt (Prinzip Nr. 9). Was hier allerdings nur implizit mitschwingt ist dennoch die Grundvoraussetzung für eine wesentliche Verbesserung im Hinblick auf Nachhaltigkeit: Das HPPO-Verfahren muss selektiv sein, da unselektive Reaktionsführung wieder die Produktion von Müll bedeutet. Dies würde den Grundgedanken der Nachhaltigkeit konterkarieren. Selektivität ist also ein grundlegender Parameter, der für die Optimierungsprobleme tiefgehende Bedeutung besitzt.

1.2. Selektivität in biologischen Systemen

Es gibt vielfältige Herangehensweisen an die Optimierung des Parameters Selektivität bei Synthesen. Klassischerweise werden Parameter wie z.B. Lösemittel, Struktur der Reagenzien (z. B. bei der homogenen Katalyse Liganden und Metall, Additive), Temperatur, Reaktionszeit und Konzentrationen iterativ aufeinander abgestimmt, um Umsatz, Selektivität – und damit die Ausbeute – zu erhöhen. Neben anthropogenen Optimierungsproblemen ist die Frage der Selektivität ebenfalls in der belebten Natur von maßgeblicher Bedeutung. Sofort ins Auge fallen Prozesse wie die DNA-Replikation, Proteinbiosynthese oder Stoffwechsel. Obwohl die dort genutzten Enzyme für sich genommen eine hohe intrinsische Selektivität für die Umsetzung bestimmter Biomoleküle zu einem bestimmten Anlass haben, ist die Grundvoraussetzung für das problemlose Funktionieren das Einhalten gewisser chemischer Rahmenbedingungen. Dies kann u.a. die Aufrechterhaltung von Konzentrationsgradienten, die Abwesenheit von Toxinen, der Abtransport von Produkten oder das Bereitstellen von Edukten sein.^[5] Dies bedeutet zwangsläufig die gleichzeitige Präsenz nicht miteinander kompatibler Reaktionsmilieus im selben Organismus. Dieses Problem wird in der Zelle durch örtliche Organisation und Abtrennung dieser Milieus voneinander gelöst.^[6]

Dieses Prinzip wird Kompartimentierung genannt^[7] und erlaubt wesentlich gesteigerte molekulare Komplexität innerhalb eines Organismus, sodass hochkomplexe Abläufe wie ein biologischer Stoffwechsel erst ermöglicht werden.^[5] Ein Beispiel hierfür ist das Enzym Ribulose-1,5-bisphosphatcar-

boxylase/-oxygenase (RuBisCO). RuBisCO katalysiert die Reaktion von CO_2 mit Ribulose-1,5-bisphosphat zum 3-Phosphoglycerat und damit den ersten Schritt der Kohlenstofffixierung im CALVIN-Zyklus.^[8] In Anwesenheit von molekularem Sauerstoff kann Ribulose-1,5-phosphat allerdings zu 2-Phosphoglycolat umgesetzt werden, da RuBisCO auch Sauerstoff als Substrat akzeptiert (vgl. Schema 2).^[9-10] In u.a. Cyanobakterien lässt sich deswegen das Carboxysom finden. Carboxysome sind bakterielle Mikrokompartmente, die in diesem Fall RuBisCO mit einer semipermeablen Membran abtrennen von sauerstoffhaltigen Milieus im Cyanobakterium.^[10] Dadurch wird gewährleistet, dass kein Sauerstoff anwesend ist und die geringe Selektivität des RuBisCOs keine Rolle mehr spielt. Die Selektivität für die Produktion von 3-Phosphoglycerat wird hier durch Kompartimentierung erreicht. Dies geht so weit, dass die Abwesenheit von Carboxysomen für den betreffenden Organismus lethal ist.^[11]

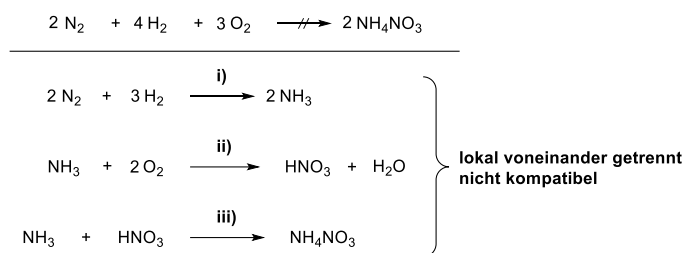


Schema 2. Reaktivität von RuBisCO in Anwesenheit von CO_2 und O_2 .

Kompartimentierung als Grundprinzip ist allerdings nicht nur auf biologische Systeme begrenzt. In abstrahierter Form lässt sich die chemische Industrie als solche als kompartimentiert begreifen: Durch die Aufteilung einer Synthesesequenz in (meistens) örtlich voneinander getrennte Teilschritte und deren Durchführung in verschiedenen Reaktoren bzw. Standorten wird der Zugang zu komplexen Strukturen ermöglicht und das Design des einzelnen Teilschritts vereinfacht. Konkret heißt das, dass z. B. Ammoniumnitrat nicht in einem einzelnen Reaktor aus Stickstoff, Wasserstoff und Sauerstoff gewonnen werden kann. Daher wird die Synthese in Teilschritte aufgespalten und diese räumlich voneinander getrennt, kompartimentiert. Zuerst wird Ammoniak durch das HABER-BOSCH-Verfahren in einem entsprechenden Reaktor unter reduzierenden Bedingungen aus Stickstoff und Wasserstoff gewonnen. Anschließend wird das isolierte Produkt Ammoniak im Rahmen des OSTWALD-Prozesses unter oxidativen Bedingungen zu Salpetersäure verbrannt. Durch Neutralisation von Ammoniak mit Salpetersäure ist das erwähnte Ammoniumnitrat darstellbar (vgl. Schema 3). Ohne die räumliche Trennung der drei Schritte ist die Synthese der beteiligten Substanzen beliebig kompliziert, da die erforderlichen Randbedingungen konträr sind (oxidativ vs. reduktiv).

Kompartimentierung erlaubt also hier simpleren Zugang zu höherer molekularer Komplexität - wie in der Natur. Kompartimentierung allein sorgt allerdings nicht für die erfolgreiche Synthese komplexer Produkte. Dafür sind das Finden, Optimieren und Anwenden passender chemischer Systeme nötig, die

dann in einem dieser einzelnen Reaktoren bzw. Reaktionsräumen das gewünschte (Zwischen)produkt erzeugen.



Schema 3. Synthese von Ammoniumnitrat: Die Direktsynthese aus Stickstoff, Wasserstoff und Sauerstoff in einem Reaktionsgefäß ist nicht möglich. Stattdessen wird die Darstellung in drei Schritte getrennt: i) HABER-BOSCH-Verfahren, ii) OSTWALD-Verfahren und iii) Neutralisation.

1.3. Selektivität in synthetisch-chemischen Systemen

Um das Reaktionsverhalten bei komplexen Edukten – also denen, die zu einer großen Zahl an unterschiedlichen Produkten reagieren können – im Hinblick auf Selektivität zu beschreiben, bietet es sich an, Unterkategorien zu bilden. Chemo-, Regio- und Stereoselektivität sind eingeführte Begrifflichkeiten, um Selektivität als solches greifbarer und einfacher vergleichbar zu machen. Vor allem bei der Ausgangsstoffen mit einer Viel- bzw. Mehrzahl an verschiedenen funktionellen Gruppen ist eine klare begriffliche Unterscheidung zwischen den unterschiedlichen Phänomenen nötig. Im Folgenden soll anhand des Citrals und verwandter Terpene illustriert werden, was unter Chemo-, Regio- und Stereoselektivität zu verstehen ist und warum sie für chemische Systeme von Bedeutung sind. Die folgende Übersicht bedient sich beispielhaft angeführter Publikationen, die selektive Systeme für synthetische Anwendungen beschreiben und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Dafür ist der Reichtum an bekannter Literatur zu groß.

1.3.1. Chemoselektivität

Die Diskriminierung zwischen verschiedenen funktionellen Gruppen in einem Molekül bei einer Reaktion wird mit dem Begriff *Chemoselektivität* erfasst. Die Produkte, die hierzu verglichen werden, gehören anderen Verbindungsklassen an. Illustrieren lässt sich dies am Beispiel der Hydrierung von Neral (Abbildung 1). Die Reaktionspfade A) und B) sind Hydrierungen von C=C-Doppelbindungen und liefern im ersten Fall 3,7-Dimethyl-2-octenal und im zweiten Citronellal. Dagegen ist Reaktionspfad C) eine C=O-Hydrierung zum Nerol. Während die Reaktionsprodukte der erstgenannten Routen immer noch Aldehyde mit ungesättigter Seitenkette sind, ist das Produkt der Route C) ein Alkohol mit ebenfalls ungesättigter Seitenkette. Neben den reduktiven Umwandlungen sind ähnliche Probleme bei oxidativen Transformationen möglich: Unterscheidung zwischen Oxidationen der Carbonylgruppe oder der C=C-Doppelbindungen sind hier zu nennen.

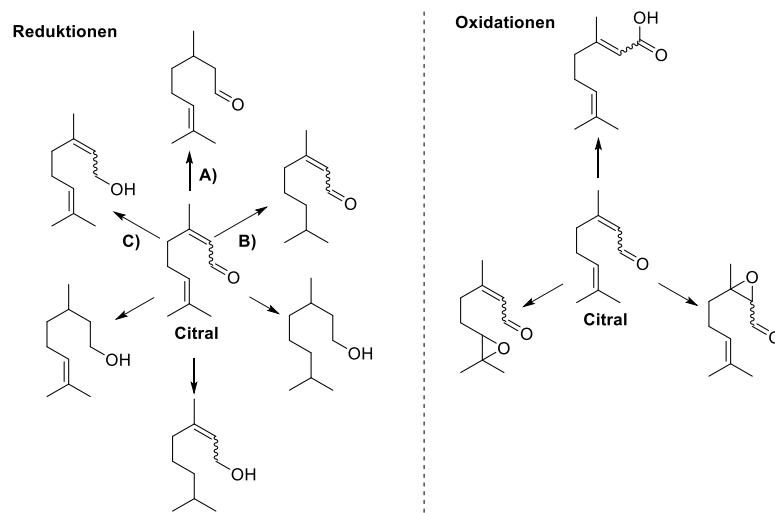
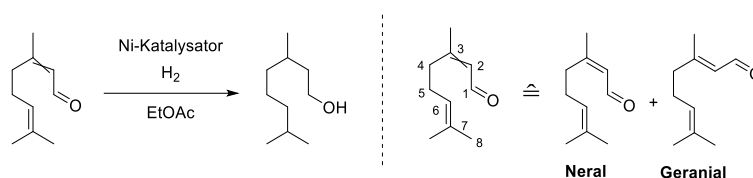


Abbildung 1. Möglichkeiten Citral zu hydrieren und zu oxidieren.

Das simpelste Selektivitätsproblem bei der Hydrierung des Citrals ist die vollständige Hydrierung aller verfügbaren Doppelbindungen im Molekül (Schema 4). Katalysatoren für diese Reaktion wurden seit den ersten Arbeiten von Ipatjew aus dem Jahr 1910 kontinuierlich verbessert. Ein Patent der DSM berichtet von exzellenten Ausbeuten und Selektivitäten jenseits der 99%.^[12] Der Katalysator ist hier trotz der scheinbaren Einfachheit des zu lösenden Problems vor zweierlei Herausforderungen gestellt: Erstens muss er aktiv genug sein, um alle ungesättigten Gruppen in gegebener Zeit zu hydrieren. Zweitens muss er Chemoselektivität für C=C-Doppelbindungen und C=O-Doppelbindungen zeigen. Er darf nicht die C-C-Einfachbindungen reaktiv spalten. Dies hätte einen Abbau des Kohlenstoffgerüsts zur Folge führt nicht zum gewünschten Produkt.

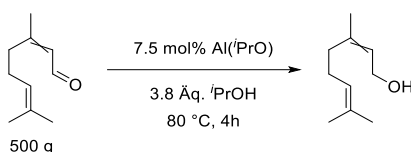


Schema 4. Totalhydrierung des Citrals, Nummerierung des Kohlenstoffgerüsts und die Bestandteile des Citrals: Neral und Geranial.

Um die hohen Umsätze und Selektivitäten zu erreichen, wurde das System umfassend optimiert. Insbesondere der Lösemiteleinfluss ist signifikant. Nutzung von THF statt Ethylacetat reduzierte die Selektivität von 99% auf 70%. Allerdings wurden auch der Druck und die Temperatur als selektivitätsbestimmende Größen identifiziert. Die Selektivität stellt also ein wichtiges Kriterium bei Optimierungsproblemen dar und lässt sich umfassend über Modulation der Parameter verändern.

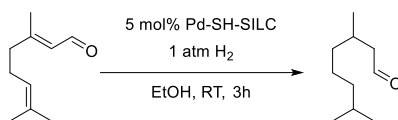
Um diese verschiedenen Zielprodukte chemoselektiv zu erreichen, gilt es passende Systeme anzuwenden. Erste Ergebnisse in die Richtung der nicht-vollständigen Reduktion von Citral (dem Isomerengemisch aus Neral und Geranial) wurden von Skita berichtet.^[13] Es gelang zwar die Reduktion des Edukts, allerdings lag als Produkt eine Mischung aus Citronellal (Hydrierung der 2,3-C=C-Doppelbindung) und

Citronellol (Hydrierung der C=C-Doppelbindung und des Aldehyds) vor. Auch wenn diese destillativ getrennt wurde, hat der verwendete Palladiumkatalysator keine ausreichende Präferenz für entweder die C=C-Doppelbindung oder die C=O-Doppelbindung gezeigt, so dass nur ein Produkt entstanden wäre. Nach destillativer Aufreinigung können zwar die Produkte als Reinstoffe isoliert werden. Allerdings ist dieser Fall nicht optimal, wenn ein bestimmtes Produkt gewünscht ist. Der Feedstock wird nicht so effizient wie möglich genutzt, da Eduktmoleküle zu nicht gewünschten Produkten transformiert werden und somit nicht für einen weiteren Umsatz zum gewünschten Produkt zur Verfügung stehen. Es muss also ein anderes Katalysator- bzw. Reaktionssystem gefunden werden, welches chemoselektiv Zugang zu den jeweiligen Produkten ermöglicht.



Schema 5. Chemoselektive Reduktion der C=O-Doppelbindung in Citral nach Ponndorf.^[14]

Die selektive Reduktion der Aldehydgruppe lässt sich durch eine MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY-Reduktion erreichen.^[14] Dies wurde bereits 1926 von Ponndorf selbst beschrieben (Schema 5). Es wird ebenfalls von Citral ausgegangen und dieses wird mittels Transferhydrierung an 7.8 mol% Aluminiumisopropanolat als Katalysator und Isopropanol als Wasserstoffdonor zu Geraniol und Nerol umgesetzt. Das Produkt konnte mit einer Ausbeute von 69 % isoliert werden. Als einzige Verunreinigung im Rohprodukt wird das Edukt genannt und die Reaktion kann somit als Beispiel für eine chemoselektive Reduktion der C=O-Doppelbindung gelten und stellt vor dem Hintergrund der Selektivität eine Verbesserung im Vergleich zu Skitas System dar. Allerdings ist aufgrund der mechanistischen Besonderheiten die MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY-Reduktion auf die Reduktion von Carbonylgruppen beschränkt. Für die selektive Reduktion von C=C-Doppelbindungen muss also ein anderes System verwendet werden.

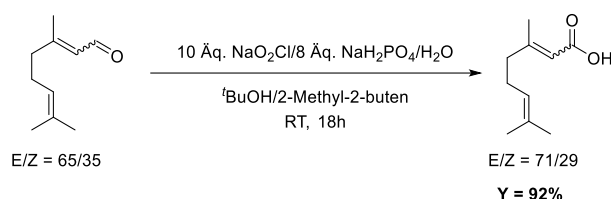


Schema 6. Hydrierung von Geranial zu 3,7-Dimethyl-1-octanal mittels heterogenem Pd-Katalysator nach Hagiwara und Kollegen.^[15]

Die chemoselektive Hydrierung beider C=C-Doppelbindungen gelang neben Anderen der Gruppe um Hagiwara.^[15] Unter Verwendung eines heterogenen Palladiumkatalysators, der durch Immobilisierung des Palladiums zusammen mit einer ionischen Flüssigkeit auf Mercaptopropyl-funktionalisiertem Silica gewonnen wurde (Pd-SH-SILC), konnte 3,7-Dimethyl-1-octanal mit 86%iger Ausbeute dargestellt werden (Schema 6). Da der Umsatz mit 100% angegeben wurde, ergibt sich eine Selektivität für die Doppelhydrierung von 86%. Der genutzte Katalysator ist somit eine deutliche Verbesserung verglichen mit

dem eingangs erwähnten System von Skita, welches ebenfalls auf Palladium beruht. Bemerkenswert ist weiterhin, dass mit hoher Selektivität beide C=C-Doppelbindungen hydriert werden. Der Katalysator zeigt also eine hohe Präferenz für diese Art Bindung ungeachtet der tatsächlichen chemischen Umgebung beider Doppelbindungen. Für diese Art der Unterscheidung muss also ein Katalysatorsystem genutzt werden, dass nicht nur sensitiv in der Frage C=C- vs. C=O-Doppelbindung ist, sondern auch unterscheidet zwischen der Doppelbindung in 2,3-Stellung (als Teil des α,β -ungesättigten Aldehydsystems) und der in 6,7-Stellung (vgl. Nummerierung in Schema 4). Das gewählte System muss also zwischen prinzipiell gleichen funktionellen Gruppen an allerdings unterschiedlichen Orten im Molekül unterscheiden können.

Selbstverständlich stellen sich die gleichen Fragen der Chemoselektivität ebenfalls bei oxidativen Umsetzungen des Citrals. Hier ist das Problem zu lösen, die Aldehydgruppe selektiv zur Carboxylgruppe zu oxidieren ohne dabei die C=C-Doppelbindungen zu verändern oder andersherum. Für die Oxidation der Aldehydgruppe kann dieses Problem mit der PINNICK-Oxidation gelöst werden. Hier werden α,β -ungesättigte Aldehyde selektiv zur Säure oxidiert, ohne dabei die C=C-Doppelbindung zu verändern (Schema 7).^[16]

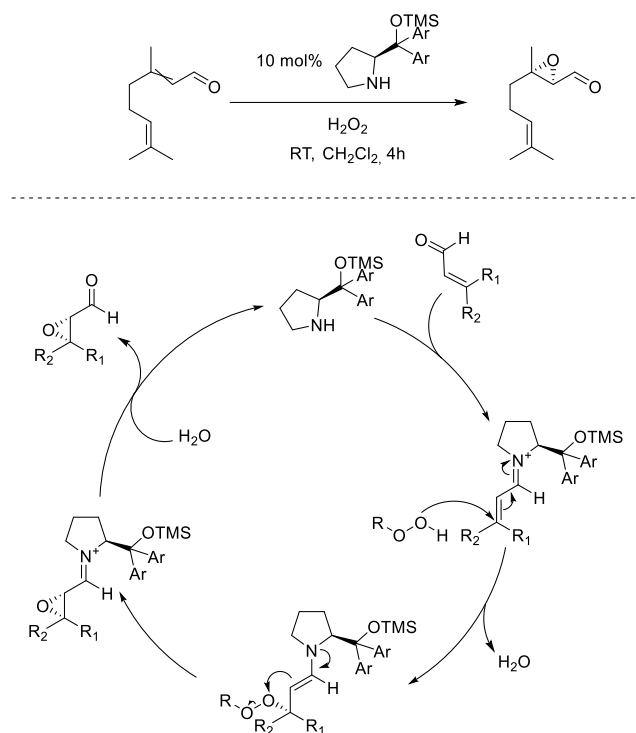


Schema 7. Oxidation der Aldehydgruppe des Citrals zur korrespondierenden Säure nach Pinnick und Kollegen.^[16]

Die hohe Chemoselektivität des Systems basiert auf der Bildung der Chlorigen Säure aus Natriumchlorit im Säuren und deren bevorzugte Reaktion bzw. Protonierung der Aldehydgruppe gefolgt von einem nukleophilen Angriff des Chloritanions auf den elektrophilen Kohlenstoff der Aldehydgruppe. Nach anschließendem perizyklischen Zerfall der entstandenen Spezies wird die korrespondierende Säure und Hypochlorige Säure freigesetzt. An diesem Punkt wird die Zugabe des 2-Methyl-2-butens entscheidend: Dies fängt die Hypochlorige Säure ab und verhindert somit eine Reaktion an den C=C-Doppelbindungen. Das Weglassen dieses Reagenzes führt zu teilweiser Chlorierung dieser Bindungen. Analog zur MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY-Reduktion der Aldehydgruppe ist die hohe Selektivität also eine intrinsische Eigenschaft des Reaktionssystems und kann mit entsprechenden mechanistischen Modellen erklärt werden. Dies heißt allerdings auch, dass dieses System nicht genutzt werden kann, um die C=C-Doppelbindungen im Molekül umzusetzen.

Oxidative Umsetzungen der C=C-Doppelbindungen des Citrals gelangen unter Anderem Karl Anker Jørgensen und Kollegen mittels organokatalytischer Epoxidierung der C=C-Doppelbindung der α,β -

ungesättigten Aldehydgruppe (Schema 8).^[17] Die hohe Selektivität für die C=C-Doppelbindung lässt sich auch hier auf den Reaktionsmechanismus zurückführen: Das als Katalysator verwendete Prolinderivat reagiert in einer Kondensationsreaktion mit der Carbonylgruppe zum entsprechenden Iminium-Kation. Dieses wird am β -Kohlenstoff der C=C-Doppelbindung nukleophil vom Peroxid angegriffen und bildet nach formaler Eliminierung eines Alkoholats das epoxidierte Iminiumion.



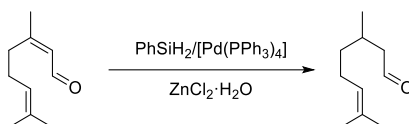
Schema 8. Mechanismusvorschlag für die Prolin-katalysierte Epoxidierung von Citral. Adaptiert aus ^[17]

Dieses wird hydrolysiert und sowohl das Prolinderivat als auch der α,β -Epoxyaldehyd wird freigesetzt. Erneut wird hier klar, dass die intrinsische Reaktivität des Prolinkatalysators (Kondensationsreaktion) die Selektivität des Gesamtsystems bestimmt: Durch die Etablierung eines formal positivgeladenen Stickstoffatoms in dem Molekül wird die C=C-Doppelbindung stärker polarisiert, so dass nucleophile Epoxidierung vom Typ einer WEITZ-SCHEFFER-Reaktion stattfinden kann. Dies dirigiert sozusagen die Epoxidation in die unmittelbare Nähe zur Iminiumeinheit und die Reaktion kann nur dort stattfinden.

1.3.2. Regioselektivität

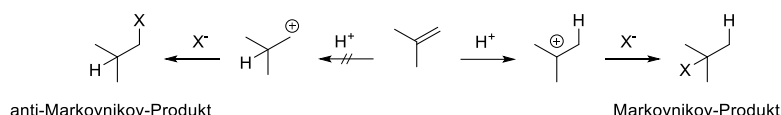
Unterschiedliche Reaktivität an gleichen funktionellen Gruppen, die sich allerdings an verschiedenen Positionen im Edukt befinden, wird über die *Regioselektivität* greifbar gemacht. Dazu zählen auch Reaktionen an funktionellen Gruppen, die verschiedene Stellen der Reaktion zulassen (z. B. Carbonylierungen an C=C-Doppelbindungen). Die entstehenden Produkte, die Regioisomere, gehören prinzipiell der gleichen Stoffklasse an, verhalten sich chemisch allerdings unterschiedlich. In Bezug auf die Hydrierung des Citrals bedeutet dies, dass diese Reaktion regioselektiv abläuft, wenn strikt zwischen den beiden C=C-Doppelbindungen unterschieden wird und nur ein definiertes Produkt gebildet wird.

Arbeiten auf diesem Gebiet wurden unter anderem von Keinan und Kollegen veröffentlicht (Schema 9).^[18-19] Es gelang die Darstellung des Citronellals ausgehend von Citral in sehr guter Ausbeute von 96%. Das als (Prä)katalysator genutzte $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ zeigt also ausgezeichnete Regioselektivität bei der Hydrierung der C=C-Doppelbindung. Der Übergang zur Chemoselektivität ist hier fließend, da die zu hydrierende C=C-Bindung in Konjugation zur C=O-Doppelbindung steht und sie somit streng genommen als unterschiedliche funktionelle Gruppen betrachtet werden können.



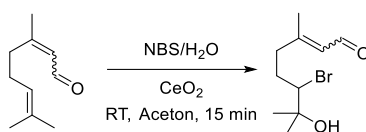
Schema 9. Ortsselektive Hydrierung einer C=C-Doppelbindungen im Citral von Keinan und Kollegen.

Klarere Beispiele für Regioselektivität bei der Umsetzung von Citral lassen sich im Feld der Hydrofunktionalisierungen von C=C-Doppelbindungen finden. Klassische Vertreter dieser Reaktionsklasse sind Addition von Halogenwasserstoffen, konjugierte Additionen, Hydroborierungen, die Hydroformylierung, Carbonylierungsreaktionen und andere. Insbesondere die Addition von Halogenwasserstoffen an C=C-Doppelbindungen ist von herausragender Bedeutung für die Betrachtung von Reaktionen unter dem Gesichtspunkt der Regioselektivität. Die Regel von Markovnikov erlaubt die Rationalisierung der Regioselektivität in diesen Reaktionen.^[20] Diese besagt, dass sich das Nucleophil (bei Additionen von HX das X^-) an das höher substituierte Kohlenstoffatom anlagert bzw. dass das Proton sich am niedriger substituierten Kohlenstoffatom befindet (Schema 10). Dieser generelle Trend kann durch katalytische Verfahren oder die Einführung stark elektronenziehender Gruppen umgekehrt werden.^[21]



Schema 10. Regel von Markovnik illustriert mit HX-Addierung an Isobuten.

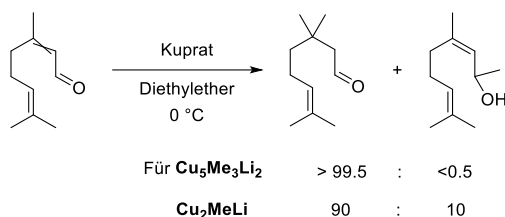
Der formale Austausch des Protons bei dieser Reaktion durch eine Hydroxygruppe (statt HX also HOX) erlaubt Halohydroxylierungen, wie sie u. a. von El Firdoussi und Mitarbeitern mit *N*-Bromsuccinimid und Wasser mit CeO_2 als Katalysator gezeigt wurden (Schema 11).^[22] Hier wurde das Markovnikov-Produkt isoliert.



Schema 11. Synthese von Bromalkoholen via Bromohydroxylierung.

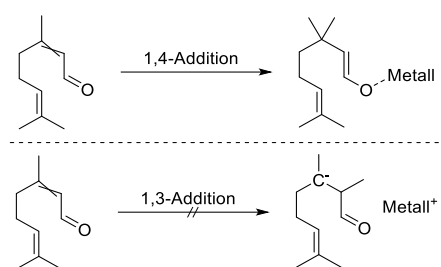
Diese Haloalkohole bzw. Halohydrine sind wertvolle Intermediate für z. B. die Darstellung von Epoxiden und erlauben Syntheserouten abseits der etablierten Oxidationsprotokolle (vgl. Kapitel 2.2).

Im Bereich der konjugierten Additionen ist die Addition von Methylgruppen ein synthetisches Problem, dass sowohl Fragen der Chemo- als auch der Regioselektivität aufwirft.



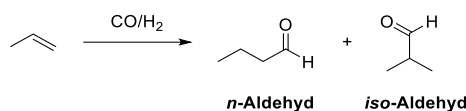
Schema 12. 1,4-Addition gegenüber 1,2-Addition einer Methylgruppe an Citral in Abhängigkeit von der Natur des verwendeten Organokuprats.

Organokupferverbindungen haben gegenüber Alkylolithium- und GRIGNARD-Verbindungen die Eigenschaft, die konjugierte 1,4-Addition an der C=C-Doppelbindung der 1,2-Addition an der Carbonylgruppe vorzuziehen; Anwesenheit katalytischer Mengen an Kupfer kann so die Regioselektivität der Reaktion von z.B. GRIGNARD-Verbindungen ändern.^[23] Hier wurde von Clive und Kollegen u.a. am Beispiel des Citrals ein Unterschied zwischen verschiedenen Organokupferspezies herausgearbeitet: Das klassische GILMAN-Kuprat Cu_2MeLi führt zu fast 20-mal mehr 1,2-Additionsprodukt als die Nutzung von $\text{Cu}_5\text{Me}_3\text{Li}_2$ (vgl. Schema 12).^[24] Abseits dieser die Chemo- und Regioselektivität behandelnde Frage haben beide Reagenzien eine Gemeinsamkeit: Die 1,3-Addition der Methylgruppe an die C=C-Doppelbindung findet nicht statt. Für die Bevorzugung der 1,4-konjugierten Addition lässt sich folgende mögliche Begründung formulieren: Dadurch, dass die C=C-Doppelbindung mit der C=O-Doppelbindung in Konjugation steht, kann durch Addition in 4-Position ein Enolat gebildet werden, wodurch die negative Ladung stabilisiert wird. Addition in 3-Position würde im Fall Citral zur Bildung eines tertiären Carbanions führen, was energetisch nicht vorteilhaft ist (Schema 13).



Schema 13. Schematische Gegenüberstellung von 1,4-Addition und 1,3-Addition mit Metallmethylverbindungen.

Neben den konjugierten Additionen spielt die Optimierung von Regioselektivität u. a. bei Carbonylierungsreaktionen eine wichtige Rolle. Ein häufig verwendetes Substrat für Reaktionen wie Alkoxy-carbonylierungen oder Hydroformylierungen ist das 1-Octen. Von herausragender industrieller Bedeutung im Bereich der Hydroformylierung ist die Umsetzung von Propen. Hier ist prinzipiell die Bildung eines linearen (*n*-) und eines verzweigten (*iso*-) Aldehyds möglich (vgl. Schema 14).



Schema 14. Mögliche Produkte der Hydroformylierung von Propen.

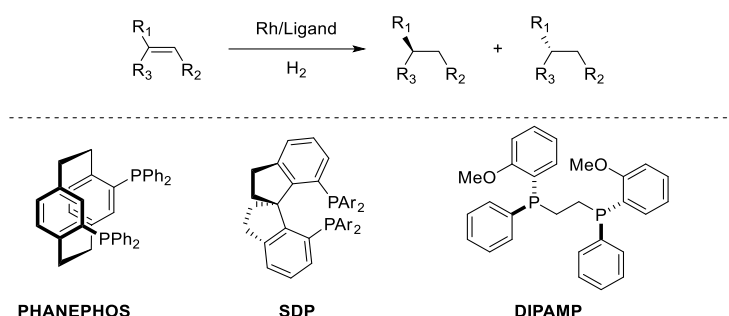
Die Optimierung von Hydroformylierungskatalysatoren hin zu hoher *n*-Selektivität ist für eine Vielzahl an Substraten beschrieben.^[25-26] Hierbei hat sich vor allem für die Rhodium-katalysierte Hydroformylierung der von Casey und Whiteker eingeführte natürliche Bisswinkel von Diphosphinen^[27] als selektivitätsbestimmender Parameter herausgestellt.^[28-33] Besonders Diphosphine mit weiten Bisswinkeln erlauben die Erzielung hoher *n:iso*-Verhältnisse bei der Umsetzung von Substraten wie z. B. 1-Octen. Neben der *n*-selektiven Hydroformylierung gewinnt die *iso*-selektive Hydroformylierung zunehmend an Interesse. Verbesserung der *iso*-Selektivität konnte von Reek und Kollegen u.a. durch Einkapselung des Katalysators erreicht werden,^[34] oder, wie von Bühl, Clarke und Mitarbeitern berichtet, durch subtile CH- π -Interaktionen, die durch Anwendung eines Phosphit-Phospholan-Liganden optimal ausgenutzt werden konnten.^[35] Ein Durchbruch im Gebiet der Isobutanalsynthese mittels Hydroformylierung von Propen konnte von der Gruppe um Dydio erzielt werden, bei der ein Palladium-basiertes System *n:iso*-Verhältnisse von bis zu 1:50 erreichen konnte.^[36] Abseits der Hydroformylierung von Propen erlangt diese Art der Reaktionsführung zunehmend Relevanz, da verzweigte Aldehyde bei entsprechender Wahl des Substrats ein chirales Zentrum aufweist. Der entscheidende Parameter ist hier die *Enantioselektivität*.

1.3.3. Enantioselektivität

Die von van't Hoff^[37] und Le Bel^[38] unabhängig voneinander veröffentlichte Erkenntnis, dass die Substituenten eines Kohlenstoffatoms einen Tetraeder beschreiben, legt die Grundlage für das Verständnis von Stereoisomerie. Die Tatsache, dass die Anwesenheit eines chirogenen Kohlenstoffatoms mit vier unterschiedlichen Substituenten die Existenz von Bild und Spiegelbild einer Verbindung ermöglicht, hat weitreichende Implikationen für Leben und Synthesechemie.^[39] Diese Enantiomere sind in guter Näherung von gleicher Energie^[40] und Verhalten sich in Abwesenheit eines weiteren Stereozentrums gleich. In Kombination mit einem (oder mehreren) chirogenen Zentren wird allerdings ein Unterschied im chemischen Verhalten der Enantiomere messbar. Dies bedeutet für die Synthesechemie, dass die präzise Erzeugung von Produkten mit definierter Stereochemie eine hohe Bedeutung für die Synthese biologisch aktiver Substanzen hat. Es gibt hierbei drei verschiedene Herangehensweisen: Die Nutzung aus dem *Chiral Pool* entnommener, bereits homochiraler, Reagenzien, die Nutzung stöchiometrischer Mengen homochiraler Auxiliare oder die Nutzung eines homochiralen Katalysators. Die beiden letzteren Varianten beruhen auf der energetischen Diskriminierung diastereomerer Intermediate bzw. Übergangszustände. Genauere Diskussionen des Ursprungs von Enantioselektivitäten einiger

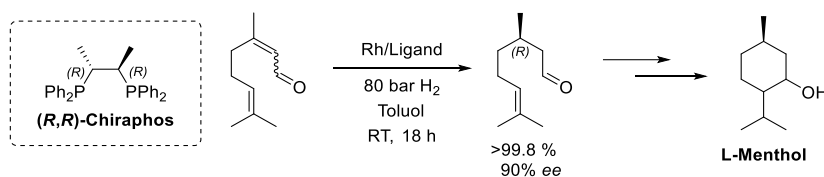
Reaktionsklassen lassen sich bei u.a. Halpern,^[41-42] Landis^[43], Brown^[44], Gridnev^[45] und vielen anderen finden.

Beispiele für enantioselektive Reaktionen sind in der Literatur vielfach zu finden. Neben der bereits angesprochenen asymmetrischen Hydroformylierung^[46] ist ein Klassiker in diesem Bereich die asymmetrische Hydrierung, für die Knowles und Noyori 2001 mit dem Nobel-Preis ausgezeichnet wurden.^[47] Über die Zeit hat sich für das Erreichen von hohen Enantioselektivitäten in asymmetrischen Hydrierungen insbesondere die Entwicklung geeigneter Ligandstrukturen als wichtig erwiesen. Erfolge konnten mit Liganden wie DIPAMP als auch mit komplizierteren neueren Entwicklungen wie PHANEPHOS oder SDP in Kombination mit Metallen wie Rhodium erzielt werden (Schema 15, für weitere Ligandstrukturen vgl. Kapitel 2.3.1).^[48]



Schema 15. Schematische Darstellung der homogenen Rh-katalysierten asymmetrischen Hydrierung und einige dafür genutzte Liganden.

Systeme wie diese wurden auch für die asymmetrische Hydrierung des Citrals entwickelt. Diese Reaktion ist insbesondere für die Synthese von L-Menthol relevant und wurde von der BASF maßgeblich entwickelt. Dafür wird die prochirale Doppelbindung im *cis*-Citral mit einem Rh/(*R,R*)-Chiraphos-System in Anwesenheit von CO mit >99% Ausbeute und einem *ee*-Wert von 90% umgesetzt (Schema 16).



Schema 16. Asymmetrische Synthese von *cis*-Citral.

Durch das gleiche Verhalten der beiden Enantiomere in Abwesenheit anderer chiraler Zentren wird die Aufreinigung bzw. die Entfernung des ungewünschten Enantiomers nur mithilfe anderer homochiraler Substanzen (z.B. chirale Phasen in der Chromatografie oder über Kristallisierung von Diastereomeren) möglich und damit aufwändig und teuer. Hohe Enantioselektivitäten sind in solchen Fällen von entscheidender Bedeutung: Das Folgeprodukt aus dieser Synthese, L-Menthol, riecht dreimal stärker nach Minze als das Enantiomer D-Menthol und ist auch ein schwächerer Wirkstoff in Kühlcremes.^[49]

Enantioselektive Synthese heißt also ganz konkret das Sparen von Ressourcen und erfüllt damit wichtige Kriterien einer „Grünen Chemie“.

2. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

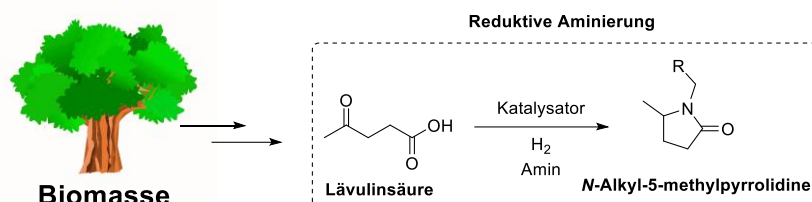
Die in der vorangestellten Einleitung gegebenen Stichwörter *Chemoselektivität*, *Regioselektivität* und *Enantioselektivität* bilden den roten Faden der im folgenden vorgestellten Arbeiten. Anhand dreier Fallbeispiele, denen insgesamt vier Publikationen zugeordnet sind, werden Phänomene aus den Bereichen der Chemo-, Regio- und Enantioselektivität vorgestellt. Fallbeispiel 1 beschäftigt sich mit der chemoselektiven reduktiven Aminierung von Lävulinsäure bzw. der Hydrierung der von Lävulinsäure-abgeleiteten *N*-Heterozyklen. Hier wird neben der Optimierung des Katalysatorsystems auf die Frage eingegangen, ob eine C=C-Doppelbindung oder C-O-Einfachbindung reduktiv umgesetzt wird. Fallbeispiel 2 behandelt die regioselektive Umsetzung von *gem*-difluorierten Allylethern. Die oxidative Transformation der C=C-Doppelbindung mit hypoiodiger Säure aus dem IBX/I₂-System erlaubt in Kombination mit geeigneter Folgechemie die Darstellung einer Reihe an Difluoroderivaten kommerzialisierter β -Blocker. Für die gewählte Syntheseroute ist die hohe Regioselektivität der Iodohydroxylierung der C=C-Doppelbindung entscheidend. Fallbeispiel 3 beschäftigt sich mit der Optimierung der Enantioselektivität bei Rh-katalysierten asymmetrischen Hydrierungsreaktionen. Hohe Enantioselektivität wird durch Entwicklung und Anwendung neuartiger Ligandstrukturen ermöglicht.

2.1. Fallbeispiel 1: Nickel-katalysierte reduktive Aminierung von Lävulinsäure und Analoga

2.1.1. Hintergrund

Transformation chemischer Prozesse zu mehr Nachhaltigkeit bedeutet unter anderem die Veränderung der Rohstoffquelle chemischer Synthesen: Weg von fossilen Rohstoffen hin zu erneuerbaren Rohstoffen. Im Zuge dessen ist die chemische Konversion von Biomasse von grundsätzlicher Bedeutung. Im Gegensatz zur traditionellen Chemie, die für die Valorisierung unfunktionalisierter Edukte entwickelt wurde (wie sie in fossilen Rohmaterialien vorhanden sind), besteht hier die Aufgabe, in Gegenwart einer Vielzahl an bereits vorhandenen funktionellen Gruppen selektive Synthesen zu ermöglichen. Neben diesem grundlegendem Paradigmenwechsel ist die Wahl der verwendeten Biomasse von Relevanz. Die für chemische Prozesse genutzten Eduktquellen sollten nicht in Konkurrenz zur Nahrungsproduktion stehen. Ansonsten wird Nachhaltigkeit gegen Ernährung ausgespielt. Eine elegante Lösung für dieses Problem ist die Nutzung von Chemikalien aus Abfallstoffen. Ein Beispiel für eine solche Chemikalie ist die Lävulinsäure, welche durch sauer katalysierte Dehydrierung von Celluloseabfällen gewonnen werden kann.^[50-53] Lävulinsäure wird aufgrund ihrer Struktur und vielfältigen Folgechemie als Plattformchemikalie im Bereich der Grünen Chemie gehandelt. Neben der Synthese von Polymeren und ihren Monomeren,^[54-55] ist die Synthese sauerstoffhaltiger Heterozyklen wie γ -Valerolacton oder α -Angelicalacton möglich.^[56] Zusätzlich dazu gewann die Darstellung stickstoffhaltiger

Heterozyklen aus Lävulinsäure an Interesse. Eine spannende Stoffklasse stellen in diesem Zusammenhang *N*-funktionalisierte Pyrrolidinone dar. Durch die Kombination von reduktiver Aminierung und intramolekularer Zyklisierung lassen sich aus Lävulinsäure eine Vielzahl an *N*-funktionalisierter 5-Methyl-2-Pyrrolidinone gewinnen (Schema 17). Erste Arbeiten wurden hierzu von Frank und Kollegen veröffentlicht.^[57]

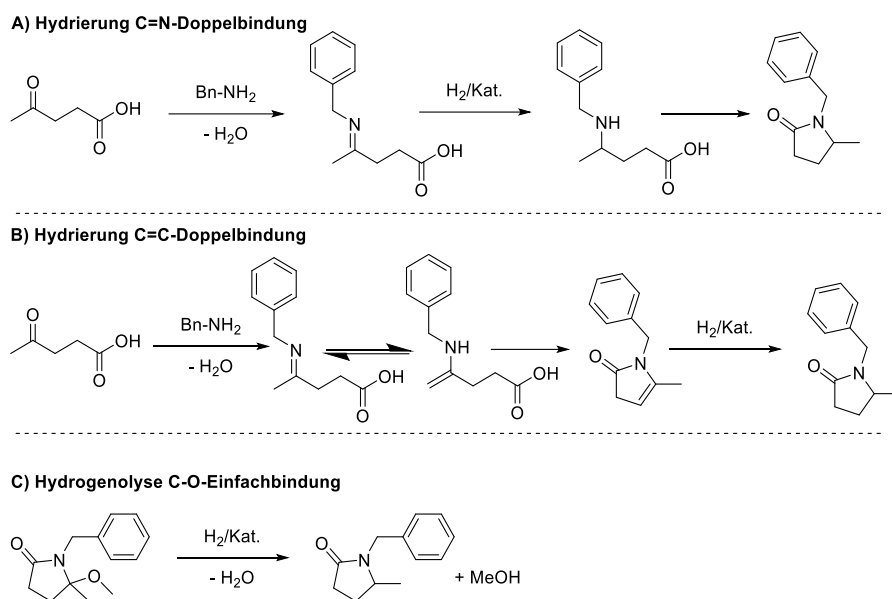


Schema 17. Ablauf der Synthese von *N*-Alkyl-5-methylpyrrolidinonen über Lävulinsäure.

Die Umsetzung von Lävulinsäure mit Methylamin in Präsenz von RANEY-Nickel als Hydrierkatalysator bei Wasserstoffdrücken von 70 bis 140 bar und Temperaturen um die 140 °C führte zur Bildung moderater Mengen an von 1,5-Dimethyl-2-pyrrolidinon. Bedeutende Weiterentwicklungen dieser Route wurden u. a. von Shimizu und Kollegen mit Molybdänoxid-dotiertem Platin auf Titandioxid unter lösemittelfreien Bedingungen erreicht.^[58] Ebenfalls mit Platin auf Titandioxid gelangen Han und Mitarbeitern hohe Umsätze bei dieser Transformation. Hier agieren Platin-Nanoblättchen als aktive Katalysatorspezies.^[59] Die Entwicklung heterogener Katalysatoren für diese Umsetzung wurde unter Nutzung einer Vielfalt an verschiedenen Metallen durchgeführt.^[60-67] Beller und Mitarbeiter nutzten beispielsweise Cobalt-basierte *Single-Atom*-Katalysatoren für die Synthese biobasierter *N*-Heterozyklen.^[68] Im Gegensatz zu derartigen heterogenen Katalysatoren blieb die Nutzung homogener Katalysatorsysteme unterentwickelt. Fu beschrieb in 2011 die Nutzung von Ruthenium-Phosphin-Komplexe als Katalysator,^[69] Garcia und Kollegen entwickelten Mangan-Komplexe für die reduktive Aminierung von Lävulinsäure mit Silanen als Redoxäquivalent,^[70] Shi beschrieb Co-basierte Systeme und Zhang Iridium-Katalysatoren für derartige Transformationen.^[71-72] Die Arbeiten der Gruppe um Darcel ermöglichte die Nutzung Eisen-basierter Katalysatorsysteme.^[73-74] De Vries und Mitarbeitern ermöglichten weiterhin den enantioselektiven Zugang zu 5-Methylpyrrolidinon.^[75] Neben all diesen metallbasierten Ansätzen sind auch andere Synthesekonzepte für die Zielreaktion beschrieben worden.^[76-84]

Insbesondere das von Shi beschriebene, Co-basierte, System inspirierte uns die homogenkatalytischen reduktiven Aminierung von Lävulinsäure in Gegenwart anderer 3d-Metallkomplexe zu untersuchen. Generell sprechen für die Nutzung von 3d-Metallen der niedrigere Preis und die höhere Verfügbarkeit. Für Cobalt im Speziellen spricht die erreichbare chemische Diversität. Ein Metall mit ähnlich reichhaltiger Chemie ist das Nickel, das aus diesem Grund das Metall der Wahl für die folgende Studie geworden ist.

Den Mechanismus der Reaktion betreffend wird angenommen, dass eine Kondensationsreaktion in Kombination mit der Hydrierung des ungesättigten Kondensationsprodukts zu den gewünschten Produkten führt. Dies kann über verschiedene Pfade ablaufen (vgl. Schema 18). Eine Möglichkeit besteht in der Kondensation eines Amins mit der Ketogruppe der Lävulinsäure. Das entstandene Imin wird anschließend vom Katalysator hydriert und das sekundäre Amin wird durch intramolekulare Zyklisierung zum *N*-Alkyl-5-methylpyrrolidon umgesetzt (Pfad A). Ein weiterer Weg zum Zielprodukt beginnt wieder mit der Kondensationsreaktion von Amin und Lävulinsäure. Nun folgt die Tautomerisierung des Imins zum Enamin, welches durch intramolekulare Zyklisierung zu einem ungesättigten Lactam transformiert wird. Dieses Molekül, bzw. seine C=C-Doppelbindung, wird durch den Katalysator zum Zielprodukt hydriert (Pfad B). Eine dritte Möglichkeit wurde von Vinogradov und Kollegen postuliert: Alkoxy lactame werden durch Wasserstoff in Anwesenheit eines heterogenen Palladiumkatalysators hydrogenolytisch gespalten.^[85] Die entsprechenden 2-Alkoxy lactame können beispielsweise aus der Reaktion ungesättigter Lactame mit einem Alkohol erzeugt werden.



Schema 18. Mögliche Hydrierungspfade auf dem Weg zu *N*-Benzyl-5-methylpyrrolidon.

Die verschiedenen Möglichkeiten der Hydrierung zu ein und demselben Zielprodukt sind ein wesentliches Problem für die Katalysatorentwicklung: Es ist von Vorteil zu wissen, welche Bindung reaktiv umgesetzt wird, um den Katalysator passend optimieren zu können. Die Diskriminierung zwischen den verschiedenen funktionellen Gruppen (C=N, C=C, C-O) in diesem System ist ein Problem der *Chemoselektivität*. Im Folgenden wird die Optimierung und Anwendung eines homogenen Nickel-basierten Systems zur reduktiven Aminierung von Lävulinsäure und Analoga beschrieben. In diesem Zusammenhang ist insbesondere die Nutzung eines günstigen und gut verfügbaren Metalls wie Nickel in Kombination mit der synthetisch nützlichen Transformation von Lävulinsäure in *N*-funktionalisierte 5-

Methylpyrrolidinone wichtig. Dabei wird sich unter anderem der Frage der Chemoselektivität des angewendeten Katalysators genähert.

2.1.2. Resultate und Diskussionen

2.1.2.1. Optimierungstudien

Inspiziert durch die Arbeit von Shi und Mitarbeitern, wurde für die Durchführung von Optimierungsstudien die Reaktion von Lävulinsäure mit Benzylamin in 3,3,3-Trifluorethanol (TFE) bei 100 °C über 20 h im Beisein eines Katalysators als Modell genutzt. Die Nickelquelle $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{BF}_4)_2$ wird dabei mit 5 mol% zugesetzt und darauf bezogen ein Äquivalent Bisphosphan ist als Ligand zugegen. Der Aufwand zur Isolation der Produkte ist besonders gering: Einengen der Reaktionslösung, Aufnahme des Rückstands in Ethylacetat und anschließende Filtration, gefolgt von der Entfernung des Lösemittels reicht aus, um analysenreines Produkt zu erhalten. Die Variation der Ligandenstruktur zeigt einen deutlichen Effekt auf das Reaktionsergebnis (Tabelle 1 und Abbildung 2). Gemeinsam ist hier allen Versuchen, dass ein relativ hoher Umsatz der Lävulinsäure erzielt wird unabhängig von der Menge an Hydrierprodukten (γ -Valerolacton (GVL) oder *N*-Benzyl-5-methylpyrrolidon **2a**).

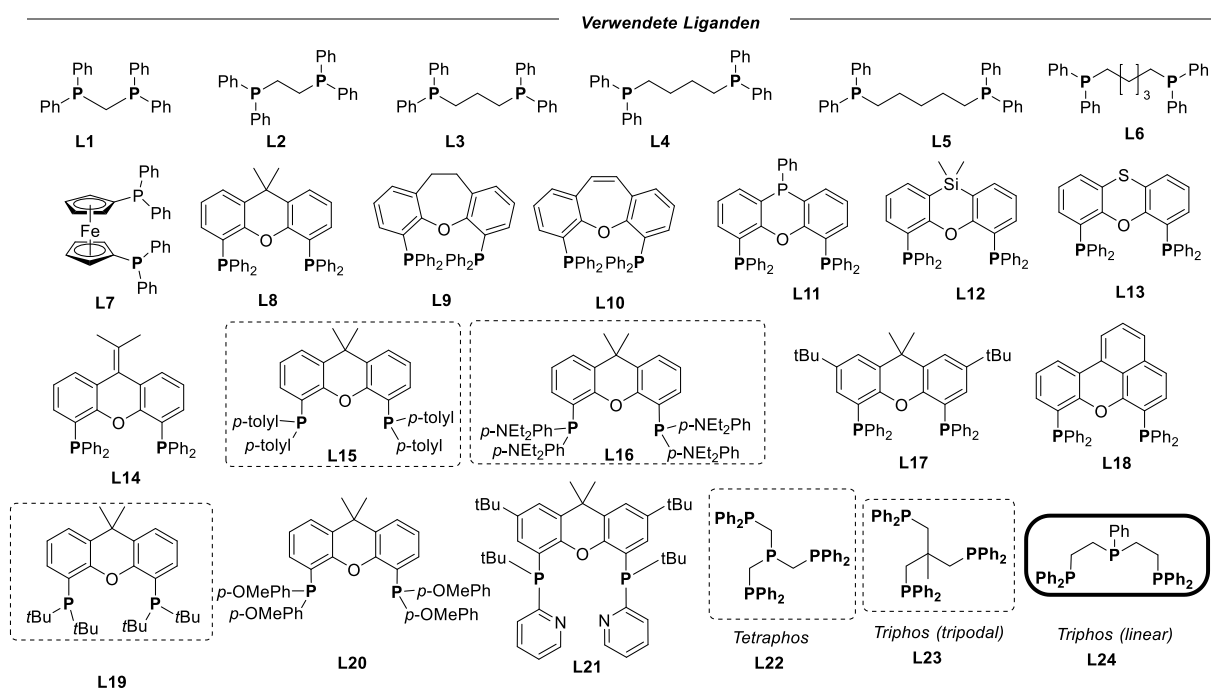


Abbildung 2. Ligandenscreening.

Dies ist auf die Kondensationsreaktion von Lävulinsäure und Benzylamin rückführbar. In allen Fällen, in denen weder **2a** noch GVL in signifikanten Mengen nachweisbar sind, sind das Kondensationsprodukt **2x** und seine Isomere verstärkt vorhanden. Der Einsatz von **L1** führt nur zu wenig **2a** (9%). Die Verwendung von alkylverbrückten Phosphinen **L2** bis einschl. **L6** oder des Ferrocenylderivats **L7** führen zu Mengen an GVL von 25% bis 58%. Dies ist möglicherweise auf Hydrierung und anschließende Zyklisierung von Lävulinsäure selbst zurückzuführen. Einzig **L2** zeigt geringe Aktivität in der Zielreaktion. In

Gegenwart bisswinkelmodulierter Liganden der Xantphosreihe mit Diphenylphosphinosubstituenten (**L8** bis **L14**) wird keinerlei Hydrieraktivität beobachtet. Die Veränderung des natürlichen Bisswinkels der Liganden scheint bei Nutzung von Phenylsubstituenten an der P^{III}-Einheit keinen Einfluss auf die Reaktivität zu haben. Ein anderes Bild ergibt sich im Falle der Xantphos-Liganden mit elektronenschiebenden Substituenten (**L15**, **L16**, **L19**). Hier ist deutliche Hydrieraktivität hin zu **2a** sichtbar und das Zielprodukt wird in Ausbeuten von 69% bis 80% erhalten.

Tabelle 1. Ligandenscreening.

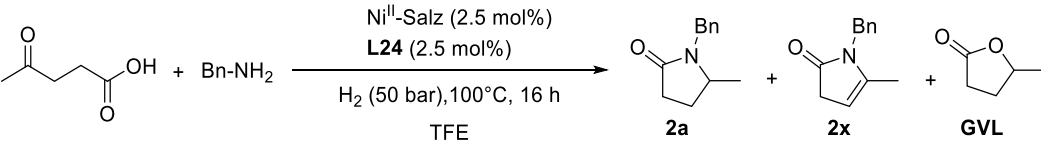
CC(=O)CCC(=O)O + Bn-NH2 $\xrightarrow[\text{TFE}]{\text{[Ni(H}_2\text{O)}_6\text{](BF}_4\text{)}_2 \text{ (5 mol\%)} \text{ P-Ligand (5 mol\%)}, \text{H}_2 \text{ (60 bar), 100}^\circ\text{C, 20 h}}$ CC1CCN(C1)C2=CC=CC=C2 + CC1C=CN(C1)C2=CC=CC=C2 + CC1CCC(=O)OC1
2a **2x** **GVL**

Eintrag	Ligand	% Umsatz	% 2x	% GVL	% 2a
1	L1	75	65	-	9
2	L2	70	-	58	11
3	L3	89	35	45	-
4	L4	70	15	25	-
5	L5	80	10	35	-
6	L6	69	5	55	--
7	L7	50	15	30	-
8	L8	85	80	-	-
9	L9	55	45	-	-
10	L10	60	55	-	-
11	L11	80	72	-	-
12	L12	88	75	-	-
13	L13	85	70	-	-
14	L14	76	68	-	-
15	L15	89	20	-	69
16	L16	95	12	-	75
17	L17	70	68	-	-
18	L18	70	68	-	-
19	L19	96	10	-	80
20	L20	65	60	-	-
21	L21	70	65	-	-
22	L22	85	50	-	10
23	L23	92	-	3	86
24	L24	99	15	-	80

Reaktionsbedingungen: Lävulinsäure (0.5 mmol, 1 Äq.), Bn-NH₂ (0.5 mmol, 1 Äq.), [Ni(H₂O)₆](BF₄)₂ (5 mol%), Bisphosphan (5 mol%), TFE (2 mL); T = 100°C, p(H₂) = 60 bar, t = 22 h. Umsatz und Selektivität wurde via GC und GC-MS mit Dodecan als internem Standard ermittelt.

Neben den genannten Liganden konnte noch mit Tetraphos (**L22**, 10% **2a**), tripodalem Triphos (**L23**, 86% **2a**, 3% GVL) und linearem Triphos (**L24**, 80% **2a**) das Zielprodukt mit ausreichend hoher Selektivität und Aktivität dargestellt werden. Aus Gründen der kommerziellen Verfügbarkeit wurde **L24** der Vorzug gegenüber den anderen, ebenfalls aktiven, Liganden gegeben. Nach Optimierung der Ligandstruktur wurde der Einfluss der Nickelquelle eruiert (Tabelle 2). Deutlich sticht hierbei der Effekt des Anions heraus. NiF₂ führt nur zu 7% **2a**. Bei Nutzung von NiCl₂ und NiBr₂ ist bereits eine Erhöhung des Anteils an **2a** auf 28% bzw. 35% sichtbar.

Tabelle 2. Einfluss der Ni^{II}-Quelle auf das Verhältnis von **2a** und Nebenprodukten.

			
Eintrag	Mol%	Ni ^{II} -Quelle	% 2a
1	5.0	[Ni(H ₂ O) ₆](BF ₄) ₂	51
2	5.0	[Ni(OAc) ₂ (H ₂ O) ₄]	50
3	5.0	NiF ₂	7
4	5.0	NiCl ₂	28
5	5.0	NiBr ₂	35
6	5.0	[Ni(acac) ₂]	61
7	5.0	Ni(OTf) ₂	48
8	5.0 ^a	[Ni(H ₂ O) ₆](BF ₄) ₂	58
9	5.0 ^a	[Ni(OAc) ₂ (H ₂ O) ₄]	63
10	5.0 ^a	[Ni(acac) ₂] (22h)	37
11	5.0 ^b	[Ni(H ₂ O) ₆](BF ₄) ₂	92
12	2.5 ^b	[Ni(H ₂ O) ₆](BF ₄) ₂	93
13	1.25 ^b	[Ni(H ₂ O) ₆](BF ₄) ₂	88
14	0.6 ^b	[Ni(H ₂ O) ₆](BF ₄) ₂	89
15	5.0 ^b	[Ni(OAc) ₂ (H ₂ O) ₄]	91
16	2.5 ^b	[Ni(OAc) ₂ (H ₂ O) ₄]	89
17	1.25 ^b	[Ni(OAc) ₂ (H ₂ O) ₄]	73 ^c
18	0.6 ^b	[Ni(OAc) ₂ (H ₂ O) ₄]	76 ^d

Reaktionsbedingungen: Lävulinsäure (0.5 mmol, 1 Äq.), Bn-NH₂ (0.5 mmol, 1 Äq.), Ni^{II}-Salz (2.5 mol%), **L24** (2.5 mol%), TFE (2 mL); T = 110°C, p(H₂) = 50 bar, t = 16 h. Umsatz und Selektivität wurde via GC und GC-MS mit Dodecan als internem Standard ermittelt. ^a 22 h; ^b 110 °C; ^c 26% **2x**; ^d 23% **2x**

Weitere Steigerungen können durch die Nutzung von schwachkoordinierenden Anionen wie Triflat (Eintrag 7) oder Tetrafluoroborat (Eintrag 1) anstatt von Halogenid-Anionen erreicht werden. Acetat

und Acetylacetonat als Anion lieferten ebenfalls zufriedenstellende Ergebnisse (Eintrag 2 und 6). Bei Verlängerung der Reaktionszeit von 16 h auf 22 h zeigt sich allerdings, dass $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ als Ni^{II} -Quelle keine schlüssigen Ergebnisse liefert und die Ausbeute an **2a** drastisch verringert wird (Eintrag 10). Dies deutet auf Probleme mit der Reproduzierbarkeit hin und disqualifiziert $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ damit als geeignete Ni-Quelle. Im Fall von $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{BF}_4)_2$ und $[\text{Ni}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ ist eine leichte Steigerung der Ausbeute erkennbar (Einträge 8 und 9). Eine leichte Erhöhung der Temperatur auf 110 °C erlaubt auch bei niedrigeren Katalysatorladungen vollen Umsatz und Ausbeuten um die 90% (Tabelle 2). Die Nutzung von $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{BF}_4)_2$ lässt eine Reduzierung der Ni^{II} -Konzentration auf bis zu 0.6 mol% zu. Dies ist mit $[\text{Ni}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ nicht erreichbar. Ab 1.25 mol% Katalysator und weniger sind signifikante Mengen an **2x** messbar. Aus diesem Grund wurde $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{BF}_4)_2$ als Nickelquelle für weitere Optimierungen der Reaktion gewählt.

Tabelle 3. Einfluss des Lösemittels.

Eintrag	Lösemittel	Umsatz [%]	% 2a	% 2x
1	Methanol	>99	2	87
2	Ethanol	>99	-	75
3	Isopropanol	83	-	79
4	Tert-Butanol	80	-	65
5	Tert-Amylalkohol	85	-	60
6	THF	90	-	75
7	1-Butanol	95	-	70
8	Cyclohexanol	75	-	55
9	3,3,3-Trifluoethanol	99	90	-

Reaktionsbedingungen: Lävulinsäure (0.5 mmol, 1 Äq.), Bn-NH₂ (0.5 mmol, 1 Äq.), $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{BF}_4)_2$ (2.5 mol%), **L24** (2.5 mol%), 2 mL Lösemittel; $T = 100\text{ °C}$, $p(\text{H}_2) = 60\text{ bar}$, $t = 22\text{ h}$. Umsatz und Selektivität wurden via GC und GC-MS mit Dodecan als internem Standard ermittelt.

Da die Wahl des Reaktionsmediums einen deutlichen Einfluss auf den ökologischen Fußabdruck chemischer Reaktionen hat und der Einsatz von TFE vor allem vor dem Hintergrund der Biopersistenz von poly- und oligofluorierten Alkylen in der Kritik steht, wurde mit der bereits vorgestellten Kombination aus Ligand **L24** und $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{BF}_4)_2$ in der gewählten Modellreaktion ein ausgiebiges Lösemittelscreening durchgeführt (Tabelle 3). Deutlich lässt sich hier ein Effekt erkennen. In THF (Eintrag 6) lassen sich nur Kondensations- und keine Hydrierprodukte detektieren. Interessanterweise liefert ausschließlich

die Reaktion in TFE (Eintrag 9) gute Ausbeuten an Zielprodukt. In Methanol sind Spuren an **2a** detektiert (Eintrag 1). Der mögliche Grund für diesen deutlichen Effekt wird in Kapitel 2.1.2.3 diskutiert.

Als verbleibender optimierungswürdiger Parameter verbleibt der Wasserstoffdruck. Dies ist in der Regel von technischer Bedeutung, da niedrigere Drücke den Einsatz günstigeren Equipments ermöglicht. In den bereits vorgestellten Teilen der Optimierung wurde der Wasserstoffdruck zwischen 50 bar und 60 bar gehalten. Im Folgenden soll nun das Verhalten des Systems bei Wasserstoffdrücken unter 50 bar diskutiert werden. Aus Tabelle 4 wird deutlich, dass geringerer Wasserstoffdruck (20 bar) eine leichte Verringerung der erzielten Menge an **2a** zur Folge hat (Eintrag 2). Noch deutlicher wird dieser Effekt bei Verringerung des Drucks auf 10 bar. Hier ist nicht nur weniger **2a** (88% vs. 93 %), es tritt auch das nichthydrierte Kondensationsprodukt **2x** auf (Eintrag 3). Da **2x** nur schwierig mit der gewählten Aufarbeitungsmethode von **2a** zu trennen ist und die Einfachheit der Aufarbeitung ein wesentlicher Punkt des experimentellen Protokolls ist, wurde die Verringerung des Drucks auf 10 bar verworfen. Zusätzlich dazu liefert ein höherer Druck eine erhöhte Ausbeute an **2a** und wurde deshalb den anderen Möglichkeiten vorgezogen. Das nun optimierte System wurde auf breitere Anwendbarkeit getestet und die Ergebnisse werden im folgenden Unterkapitel dargestellt.

Tabelle 4. Einfluss des Wasserstoffdrucks.

Eintrag	P_{H_2} [bar]	Lösungsmittel	Ni ^{II} -Salz	Umsatz [%]	% 2x	% 2a
1	30	TFE	$[Ni(H_2O)_6](BF_4)_2$	99	-	93 ^a
2	20	TFE	$[Ni(H_2O)_6](BF_4)_2$	99	-	89
3	10	TFE	$[Ni(H_2O)_6](BF_4)_2$	99	8	88

Reaktionsbedingungen: Lävulinsäure (0.5 mmol, 1 Äq.), Bn-NH₂ (0.5 mmol, 1 Äq.), $[Ni(H_2O)_6](BF_4)_2$ (2.5 mol%), **L24** (2.5 mol%), 2 mL Lösungsmittel; $T = 110\text{ °C}$, $p(H_2)$ variabel, $t = 20\text{ h}$. Umsatz und Selektivität wurde via GC und GC-MS mit Dodecan als internem Standard ermittelt. ^a Mittelwert aus zwei Wiederholungen

2.1.2.2. Generelle Anwendbarkeit – Möglichkeiten und Limitierungen

Um breitere Anwendbarkeit der entwickelten Methodik zu demonstrieren, wurde das optimierte Reaktionssystem im ersten Schritt auf verschiedene Benzylamine angewendet. Dabei wurden gute bis exzellente Ausbeuten erreicht. Es kann kein genereller Trend bzw. Einfluss der elektronischen Eigenschaften der Substituenten am Aromaten auf die Ausbeute ausgemacht werden. In Anwesenheit elektronenschiebender Substituenten (**2b** bis **2e**) kann ein ähnlich gutes Ergebnis erzielt werden, wie im Beisein elektronenziehender Substituenten (**2e** bis **2g**, **2i**). Die einzige Ausnahme bildet die Präsenz

einer 2-Fluorobenzyleinheit. Hier fällt die isolierte Ausbeute auf 82%. Im Fall von Anilinen als Nukleophilen konnte dagegen kein Produkt isoliert werden. Neben der Verwendung von Benzylaminen als Nukleophil wird breitere Anwendbarkeit des Protokolls beim Einsatz von linearen, primären Alkylaminen deutlich. In allen präsentierten Fällen werden Ausbeuten über 90% und bis auf **3c** über 98% erreicht. Unglücklicherweise ist dies nicht auf Amine mit sekundären oder tertiären Alkylgruppen übertragbar. Sowohl bei Nutzung von Isopropylamin als auch von tert-Butylamin konnte kein gewünschtes Produkt isoliert werden. Neben den bereits vorgestellten Benzylaminen konnten Heteroarylamine mit Ausbeuten um die 90% umgesetzt werden. Neben Furylderivaten (**4b**, 90%) ist interessanterweise die Umsetzung von potenziell koordinierenden Einheiten wie Thiophenylderivaten (**4c**, 90%) und Pyridylderivaten (**4a**, 89%) ohne Katalysatorvergiftung möglich. Neben der Variation der Amine ist der Einsatz alternativer Säuren ebenfalls möglich. 2-Acetylbenzoesäure – deren Nutzung ebenfalls zu einem 5-gliedrigen Heterozyklus führt – kann in Anwesenheit von Benzyl- und Alkylaminen einfach in die entsprechenden Derivate überführt werden (**5a** bis **5b**). Eine Erweiterung auf 6-gliedrige Heterozyklen durch die Verwendung von 5-Ketocapronsäure gelang leider nicht.

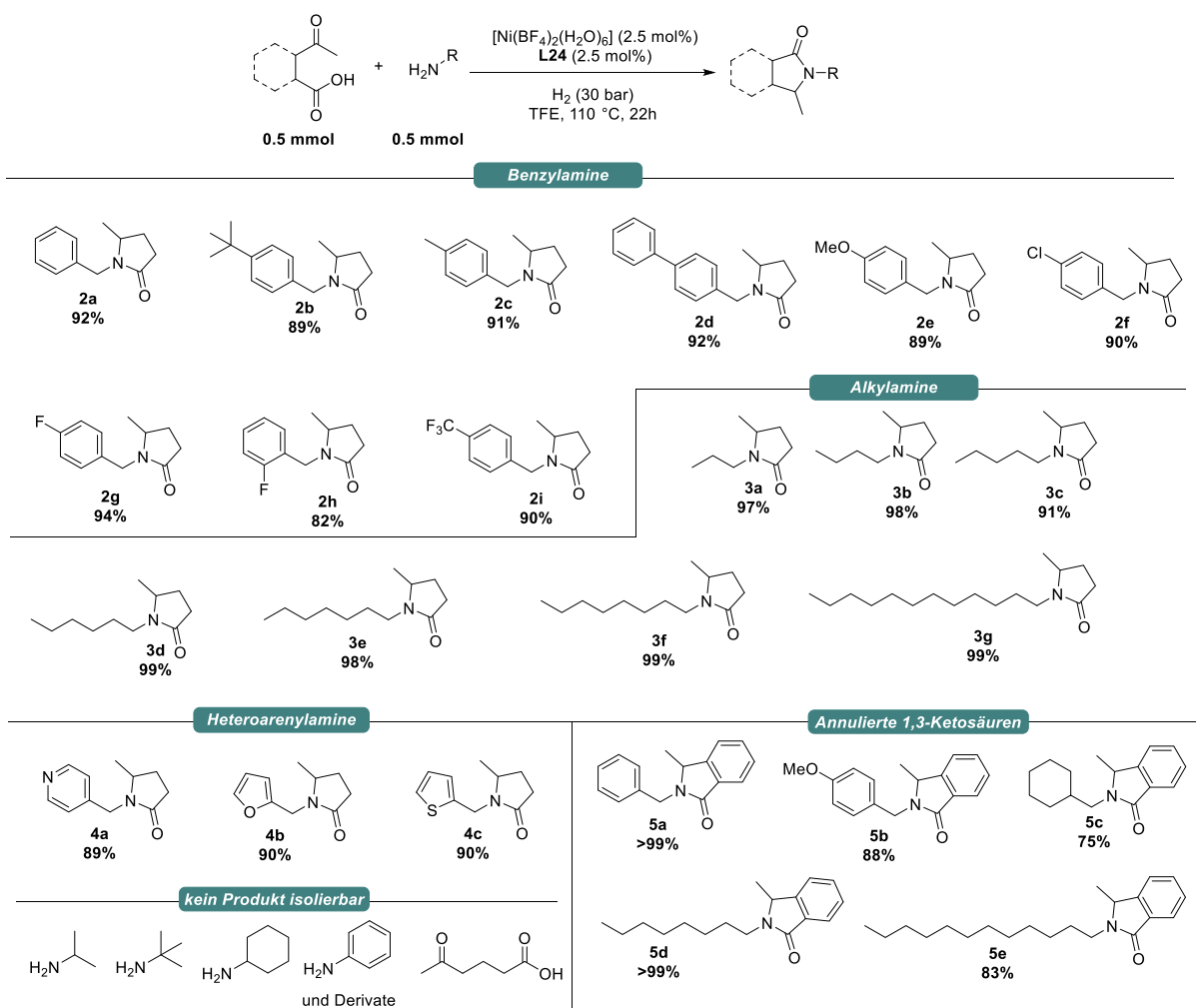
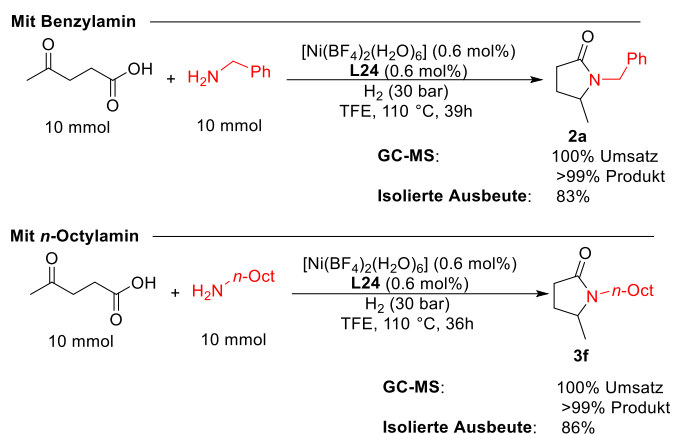


Abbildung 3. Substratbibliothek.

Die Synthese der Substratbibliothek wurde in einem Maßstab von jeweils 0.5 mmol Edukt durchgeführt, da dies eine gut handhabbare Menge darstellt und trotzdem Sparsamkeit bei den genutzten Verbindungen erlaubt. Beispielhaft gelang die Synthese von *N*-Benzyl-5-methylpyrrolidin **2a** und *N*-Octyl-5-methylpyrrolidin **3f** im 10 mmol-Maßstab (Schema 19). In beiden Fällen konnte die Katalysatormenge auf 0.6 mol% verringert werden.



Schema 19. Skalierung auf 10 mmol.

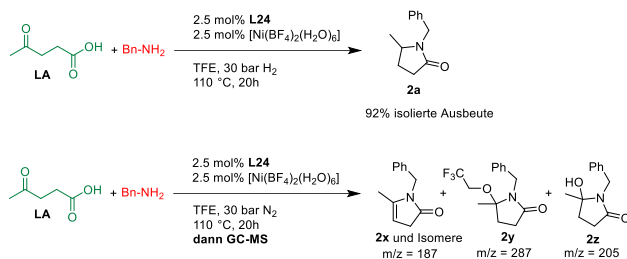
Im Ausgleich dazu wurde die Reaktionszeit auf 36 h bzw. 39 h verlängert. Das Aufarbeitungsprotokoll wurde nicht geändert. Die Produkte fielen analysenrein an in Ausbeuten von 83% bzw. 86 %. GC-MS-Analyse der Rohlösung nach der Reaktion zeigt in beiden Fällen 100% Umsatz und >99% Ausbeute.

2.1.2.3. Mechanistische Annäherungen

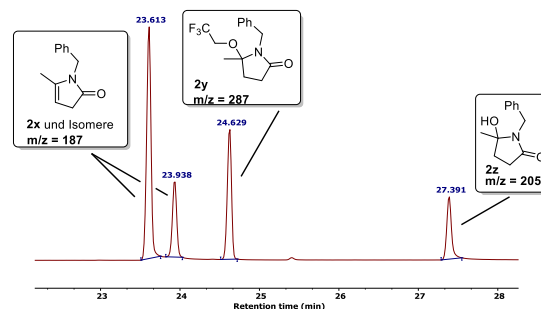
Der in Unterkapitel 2.1.2.1 erwähnte Effekt des Lösungsmittels auf das Ergebnis der Hydrierung wirft die Frage des Mechanismus der behandelten Reaktion auf. Zunächst wurde ein sogenannter Quecksilber-Test durchgeführt, um festzustellen, ob die katalytisch aktiven Spezies überhaupt homogene Komplexe oder heterogene Substanzen sind. In Beisein eines Überschusses an metallischem Quecksilber konnte keine Abnahme der Reaktivität beobachtet werden. Dies weist auf eine Reaktion in homogener Phase hin. Um sich dem genaueren Ablauf der Reaktion zu widmen, wurde die Reaktion unter wasserstofffreien Bedingungen geführt. Der Austausch von 30 bar Wasserstoff durch 30 bar Stickstoff und anschließende Analyse der Reaktionslösung zeigt einerseits, dass das Kondensationsprodukt **2x** als Mischung seiner Isomere gebildet wird. Andererseits konnten anhand ihrer Masse und ihres Fragmentierungsmusters mittels GC-MS Hydroxylactam **2z** und das Alkoxylactam **2y** identifiziert werden. Die Bildung dieser beiden Spezies lässt sich durch MICHAEL-Addition von entweder Wasser oder TFE an die C=C-Doppelbindung von **2x** erklären. Es wird nun die Frage aufgeworfen, welche Bindung genau hydriert wird: Die C=C-Doppelbindung oder die C-O-Einfachbindung. Diese Frage der Chemoselektivität des Katalysators ist wichtig für mögliche weitere Optimierungen des Systems. Um diese Frage zu beantworten, können Isotopenmarkierungsexperimente nützlich sein. Im vorgestellten Fall wurde die Hydrierung in TFE-*d*₁ durchgeführt. Dies kann einerseits Hinweise auf die genaue Herkunft des

Wasserstoffs im Zielmolekül liefern (Lösemittel vs. H₂) und erste Schritte in Richtung der Aufklärung der zu hydrierenden Bindung ermöglichen.

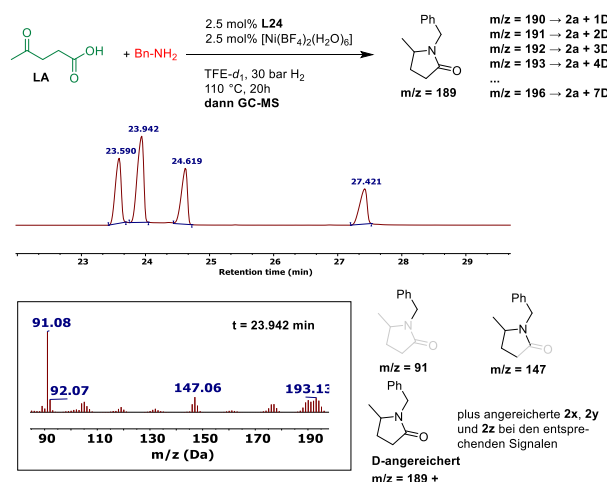
A) Mit Wasserstoff und ohne Wasserstoff



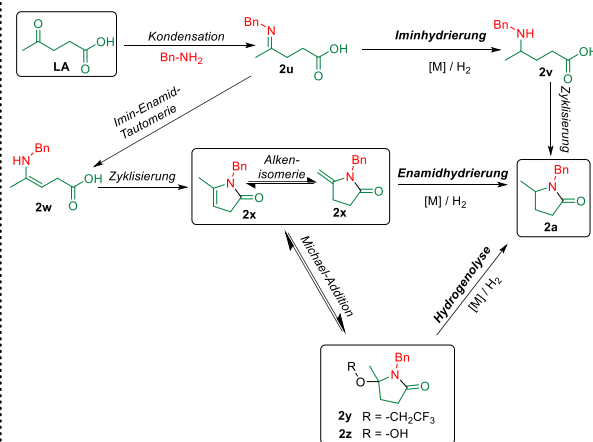
B) GC-MS der Reaktion ohne Wasserstoff



C) Hydrierung in TFE-d₁



D) Postuliertes Reaktionsnetzwerk



Schema 20. Mechanistische Untersuchungen.

Interessanterweise ist eine deutliche Anreicherung an Deuterium *via* GC-MS-Analyse erkennbar. Das erwartete Signal des Zielmoleküls **2a** von m/z = 189 kam nicht vor. Stattdessen waren Signale von bis zu m/z = 189 + 7 erkennbar. Eine vollständige Inkorporation von Deuterium an lediglich der Doppelbindung lässt nur ein Signal von m/z = 189 + 2 zu. Als Erklärung für diesen Befund lässt sich ein stetiges Wechselspiel aus MICHAEL- und Retro-MICHAEL-Addition von TFE-d₁ anführen, bei dem die C=C-Doppelbindung durch den Ring geschoben wird und Deuterium (aufgrund der leicht höheren Bindungsdissoziationsenergie von C-D vs. C-H) im Molekül hinterlassen wird. Dieses deutliche Scrambling-Phänomen macht leider eine Unterscheidung, ob die C=C-Doppelbindung hydriert oder die C-O-Einfachbindung hydrogenolysiert wird, mittels Deuterierungsexperimenten (und damit im Rahmen der vorgestellten Arbeit) unmöglich.

Es lässt sich jedoch zum Reaktionsnetzwerk sagen, dass weder ein offenkettiges Imin noch Imin-Folgeprodukte wie z. B. **2v**, gefunden werden konnten. Aus diesem Grund wird folgender Reaktionsverlauf als Hypothese für weitere Untersuchungen vorgeschlagen: Die Lävulinsäure reagiert mit dem Amin in

einer Kondensationsreaktion zum Imin **2u**, welches tautomerisiert und anschließend intramolekular zyklisiert. Das Produkt **2x** konnte nachgewiesen werden, ebenso wie die Additionsprodukte **2y** und **2z**. Diese können nun hydrogenolysiert werden oder reagieren wieder zu **2x**, welches dann anschließend hydriert wird (Schema 20, Buchstabe D)).

2.1.3. Zusammenfassung und Ausblick

Die nach Inspiration durch Arbeiten auf dem Gebiet der Co-katalysierten reduktiven Aminierung von Lävulinsäure begonnene Optimierung eines Ni-basierten Katalysators führte zu einem aktiven und vor allem selektiven homogenen Katalysatorsystem, das die Umsetzung einer Reihe an Benzyl-, Alkyl- und Heteroarylaminen zu *N*-funktionalisierten 5-Methylpyrrolidonen in guten bis exzellenten Ausbeuten ermöglicht. Neben der Variation der Amine erlaubt das System die Umsetzung von 2-Acetylbenzoesäure mit guten bis exzellenten Ausbeuten. Die Skalierung der Ansatzgröße um den Faktor 20 stellte kein Problem dar und konnte sogar bei verringerter Katalysatorbeladung um den Faktor 4 durchgeführt werden. Der Katalysator zeigt eine Präferenz für am α -Kohlenstoff unsubstituierte Amine. Aniline und Isopropyl- sowie tert-Butylamin können unter den optimierten Bedingungen nicht umgesetzt werden.

Annäherungen an den Mechanismus führten zu der Erkenntnis, dass das Lösemittel mit den zyklischen Enamid **2x** zu Alkoxy lactamen **2y** reagieren. Das bei der Kondensationsreaktion freigesetzte Wasser reagiert ähnlich zu Alkoxy lactamen **2z**. Dies warf die Frage auf, ob eine C-O-Bindung hydrogenolysiert oder eine C=C-Bindung hydriert wird und ob – im Falle der Hydrogenolyse – der sterische Anspruch des Substratamins möglicherweise eine Reaktion an der C-O-Bindung unterdrückt und dies das Substratspektrum erklären könnte. Isotopenmarkierungsexperimente konnten diese Frage nicht eindeutig beantworten, erlaubten aber einen Einblick in die Dynamik der Alkoxy lactame. Deutliche Anreicherung von bis zu sieben Deuteriumatomen im Produktmolekül lassen den Schluss zu, dass der Alkohol durch ein Wechselspiel aus MICHAEL- und Retro-MICHAEL-Kondensationen im gesamten Ring Deuterium anreichert.

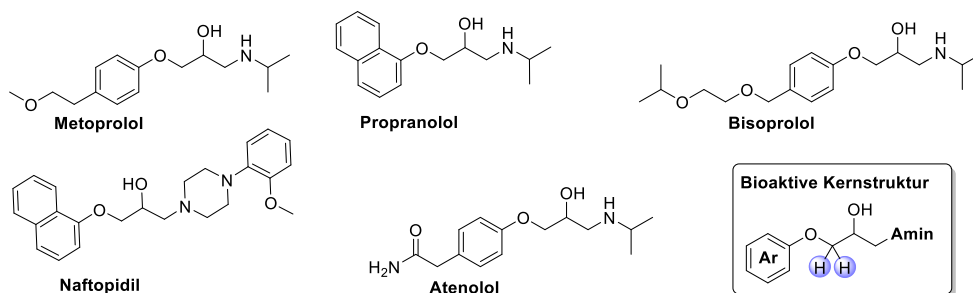
Zukünftige Studien auf diesem Gebiet stehen vor der Herausforderung, den genauen Katalysemechanismus aufzuklären, um damit die deutlichen Unterschiede in der Performance bei der Umsetzung von z. B. Benzylaminen und Anilinen zu erklären. Dies erlaubt möglicherweise das *Rational Design* eines passenden Cokatalysators, der die Rolle des TFEs übernehmen kann und damit die Gesamtreaktion in puncto Nachhaltigkeit deutlich verbessern würde.

2.2. Fallbeispiel 2: Synthese difluorierter Derivate kommerzialisierter β -Blocker

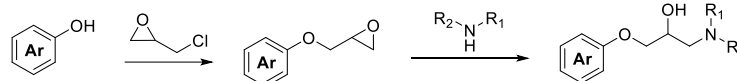
2.2.1. Hintergrund

Selektive Fluorierungsreaktionen bilden ein besonders herausforderndes Gebiet der organischen Synthesechemie. Dies liegt einerseits an der hohen Reaktivität des Fluors selbst, was es in den meisten Fällen als Reaktant disqualifiziert. Das Finden und Anwenden milderer Fluorierungsreagenzien ist deshalb ein wichtiges Forschungsziel. Vor allem in der Medizinischen und Agrochemie ist die Integration von $-\text{CFR}_2-$, $-\text{CF}_2\text{R}-$ und $-\text{CF}_3$ -Gruppen in die Struktur bioaktiver Substanzen von herausragender Bedeutung, da die Interaktion mit dem Organismus in fast allen Bereichen positiv beeinflusst werden kann.^[86] Neben dem weiten Feld der Trifluormethylierung organischer Substanzen (z. B. via RUPPERT-PRAKASH-Reaktion und vielem mehr) steht die Entwicklung geeigneter Methoden zur selektiven Einführung von $-\text{CF}_2\text{R}$ -Gruppen noch vergleichsweise am Anfang, da es besondere Schwierigkeiten bereiten kann.^[87-93] Daher ist in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet zu verzeichnen.^[94-98] Kürzlich wurde von Beller und Kollegen die Stoffklasse der 3,3-Difluoropropen-1-ylammoniumsalze (DFPAs) als selektives *gem*-Difluorierungsreagenzien eingeführt.

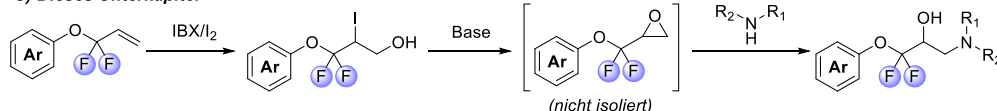
(A) Ausgewählte β -Blocker mit Aryloxypropanolaminstruktur



(B) Epichlorhydrin-basierte Routen



(C) Dieses Unterkapitel



Schema 21. Kommerzialisierter β -Blocker, deren Kernstruktur und die gewählte Syntheseroute zur Darstellung *gem*-difluorierter β -Blocker-Derivate.

DFPAs vereinen Stabilität gegenüber Wasser und Luft, Skalierbarkeit und breite Anwendbarkeit (*O*-, *S*-, *N*-, *Se*-Nucleophile usw. eignen sich als Reaktionspartner).^[95] Im Falle der Umsetzung mit *O*-Nucleophilen lassen sich elegant *gem*-Difluoroallylarylether darstellen. Diese erlauben – sofern gekoppelt mit geeigneter Folgechemie – den Zugang zu difluorierten Aryloxyaminopropanole.

Aryloxyaminopropanole besitzen große Bedeutung im Bereich der β -Andrenorezeptorantagonisten (β -Blocker), welche gewöhnlich im Bereich der Therapie von Herzerkrankungen Anwendung finden und als Antikrebsmittel diskutiert werden.^[99-100] Die Kombination dieser beiden Bereiche ist das Thema der im folgenden Unterkapitel diskutierten Arbeit. Bis auf ein Beispiel gibt es keine Berichte *gem*-difluorierte β -Blocker und auch keine breiter anwendbare Syntheseroute. Als Synthesestrategie wurde dabei die Iodohydroxylierung gefolgt vom Ringschluss zum Epoxid mit anschließender nucleophiler Ringöffnung gewählt (Schema 21). Diese Herangehensweise erlaubt die Diskussion interessanter Regioselektivitätsphänomene, insbesondere die Addition von I und OH an die Doppelbindung sowie die Ringöffnung des Epoxids.

2.2.2. Resultate und Diskussionen

Im Jahr 2009 wurde durch Moorthy und Kollegen die selektive Iodohydroxylierung elektronenarmer Alkene beschrieben.^[101] Das System beruht auf Addition von Hypiodigersäure an C=C-Doppelbindungen, welche durch die Reaktion von 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) mit Iod in DMSO freigesetzt wird. Die Hydroxy-Gruppe wird in β -Position zu der elektronenziehenden Gruppe eingeführt. Dass eine elektrophile und eine nucleophile Gruppe in vicinaler Position eingebaut werden, eröffnet die Möglichkeit regioselektiver Transformationen: Einerseits die direkte Funktionalisierung des Iodohydrins am iodidtragendem Kohlenstoff oder den Ringschluss zum Epoxid mit anschließender Ringöffnung (vgl. Einleitung).

Die Erweiterung Moorthys System auf *gem*-Difluoroallylalkylether gelang mit einem Umsatz von 96% und einer Selektivität zum 2-Iodpropan-1-ol. Da wässrige Aufarbeitung unter leicht basischen Bedingungen nötig war, reduzierten sich die isolierten Ausbeuten auf Werte zwischen 63% und 81% (Abbildung 4). Die analoge Umsetzung von Arylallylaminen und Strukturen mit [Methoxy(ethoxy)]phenylsubstituenten gelang nicht. Die genaue Struktur der erhaltenen Produkte konnte mittels NMR-Spektroskopie belegt werden.

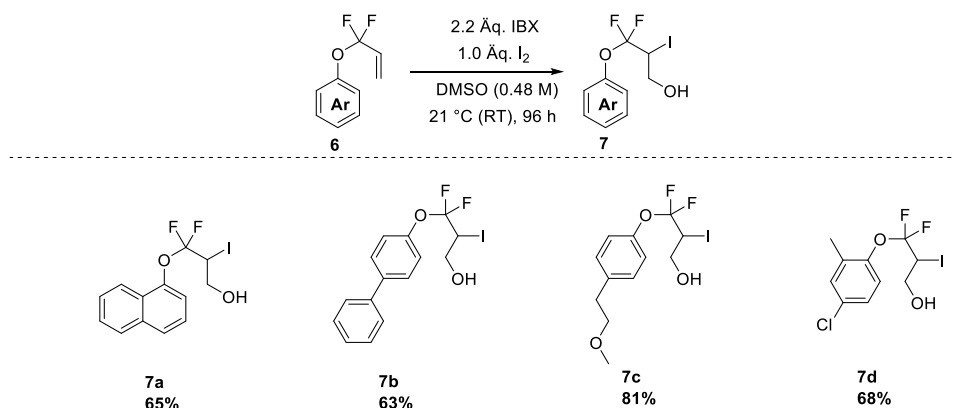


Abbildung 4. Iodohydroxylierung von *gem*-Difluoroallylalkylethern.

Umsetzung der Verbindungen **7** mittels K_2CO_3 in DMSO erlaubte die Synthese der korrespondierenden Epoxide. Diese Verbindungen wurden nicht isoliert und *in situ* mit dem entsprechenden Amin am Ring geöffnet. Die Beobachtung der Änderung der chemischen Verschiebung des gesamten Signalsatzes beider diastereotopen Fluorkerne lässt Rückschlüsse auf eine hochselektive Reaktion zu (Abbildung 5). Dabei wird **7a** zum Epoxid und weiter zu **8f** unter basischen Bedingungen umgesetzt, um die gewünschte bioaktive Kernstruktur mittels 1,2-Shift der OH-Gruppe zu generieren. Dies entspricht dem angedachten Synthesekonzept (Schema 21).^a

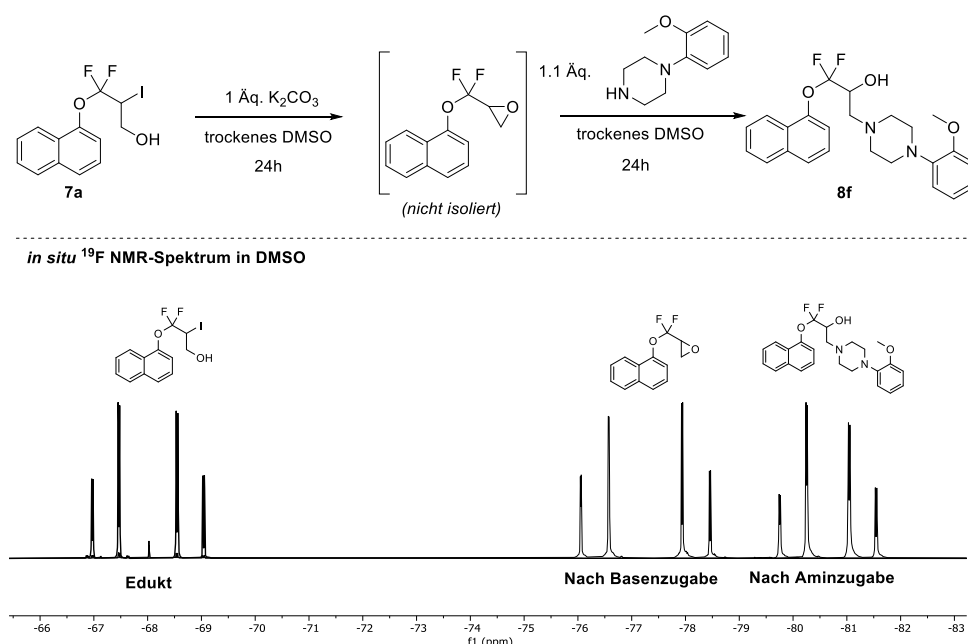


Abbildung 5. Reaktionsverfolgung der sequenziellen Eintopfreaktion mittels *in situ*- ^{19}F NMR.

Die hier analysierte sequenzielle Eintopfreaktion konnte auf die Synthese von zehn unterschiedlichen 1-Aryloxy-1,1-difluoro-3-aminopropan-2-olen angewendet werden und erlaubte Ausbeuten von 70% bis 99%. Darunter waren die *gem*-difluorierten Analoga der weitverbreiteten β -Blocker Naftopidil (**8f**), Propranolol (**8g**) und Metoprolol (**8h**), die in Mengen von bis zu 900 mg erhalten wurden (Abbildung 6). Kristallisation von **8e** und folgende kristallografische Analyse und Untermauerung durch NMR-Studien erlaubte die Bestätigung des gewünschten Sauerstoffshifts von 2- in 1-Position zur CF_2 -Gruppe. Die direkte nucleophile Substitution an Verbindung **7d** ist selbst bei 80°C in DMSO, DMF oder NMP im Beisein von Piperidin nicht möglich. In Isopropanol ist dagegen keine Reaktion mit dem Alkohol als Lösemittel erkennbar. Dies unterstreicht den starken Einfluss des Nachbargruppeneffekts auf die Aktivierung dieser Verbindungen.

^a Ringöffnungen von Epoxiden unter (Lewis-)sauren Bedingungen führt zur Ringöffnung durch Protonierung und das resultierenden Carbokation wird – auf unseren Fall bezogen – am höher substituierten Kohlenstoff (und damit in α -Position zur CF -Gruppe) stabilisiert. Dies würde zum ungewünschten Substitutionsmuster führen.

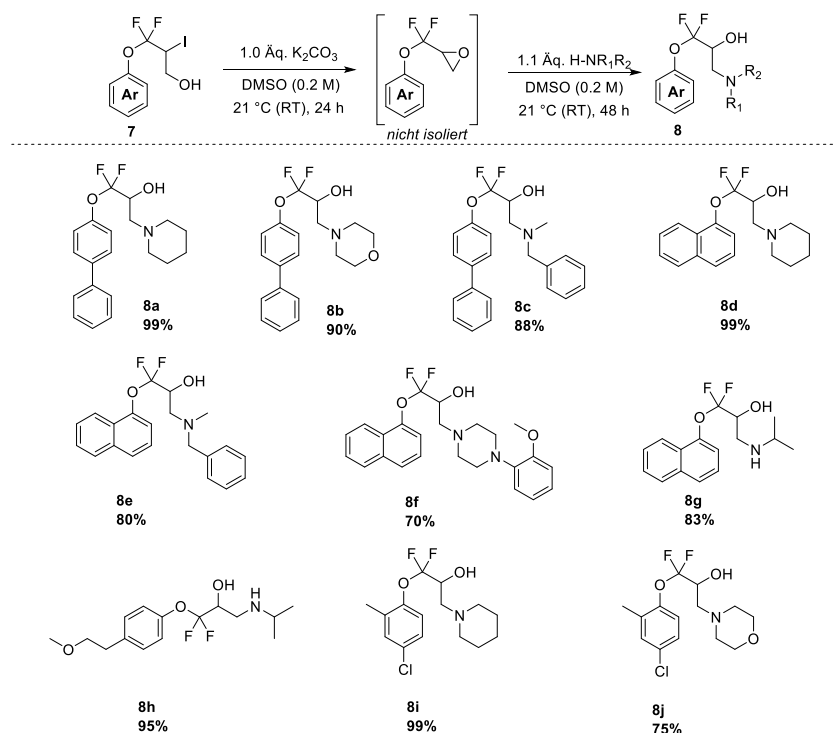


Abbildung 6. Produktbibliothek der sequenziellen Eintopfreaktion.

2.2.3. Zusammenfassung und Ausblick

Die vorgestellte Methodik erlaubt die einfache und selektive Synthese difluorierter Analoga biologisch aktiver Propanolamine. Dabei wurde mittels eines 1,2-Shifts der Hydroxygruppe das gewünschte Substitutionsmuster aufgebaut. Durch die Reaktionsführung als sequenzielle Eintopfreaktion wird der experimentelle Aufwand deutlich reduziert. Dies ist durch die hohe Regioselektivität der jeweiligen Teilschritte im Generellen und der Ringöffnung des *in situ* erzeugten Epoxids im Speziellen ermöglicht worden. Die Synthese von Vertretern der Verbindungsklasse **8** gelang in Mengen bis zu 900 mg und erlaubt somit zukünftige detaillierte Testkampagnen zur Evaluierung der Bioaktivität der neu dargestellten Substanzen. Neben *in silico*-Screening der Produktbibliothek als ersten Schritt kämen auch zellbasierte Assays in Frage. Da Propanolamine neben der Nutzung als β -Blocker auch als potenzielle Chemotherapeutika diskutiert werden, liegt Screening in diesen Gebieten nahe. Sollte eine produktive Bioaktivität etabliert werden, kann mit der hier vorgestellten Methodik die Produktbibliothek im Bedarfsfall schnell und elegant erweitert werden.

2.3. Fallbeispiel 3: Design und Synthese P-chirogener Diphosphazane als Liganden für stereoselektive Hydrierungsreaktionen

2.3.1. Hintergrund

Für den Erfolg enantioselektiver Katalyse im Allgemeinen und der enantioselektiven Hydrierung im Speziellen ist neben der richtigen Wahl des Metalls und der äußeren Bedingungen die Wahl des Liganden von entscheidender Bedeutung (vgl. Kapitel 1.3 und Unterkapitel). Dieser trägt z.B. die chirale Information an einem chirogenen Kohlenstoffatom. Beispiele hierfür sind die Liganden DIOP^[102] oder Chiraphos (Abbildung 7).^[103] Liganden wie BINAP^[104] oder Monophos^[105] nutzen die axiale Chiralität rotationsgeheimerter Rückgrate aus. Das erste Beispiel industriell genutzter asymmetrischer Katalyse ist jedoch die Synthese von L-DOPA mit dem MONSANTO-L-DOPA-Prozess (vgl. Abbildung 7).^[106] Hier wurde der von Knowles entwickelte DIPAMP-Ligand genutzt.^[107] Im Gegensatz zu DIOP, Chiraphos und BINAP ist hier das chirogene Zentrum nicht in der Peripherie des Liganden bzw. des Katalysatorkomplexes, sondern als asymmetrisches Phosphoratom unmittelbar am Metall gebunden. DIPAMP ist P-chirogen.

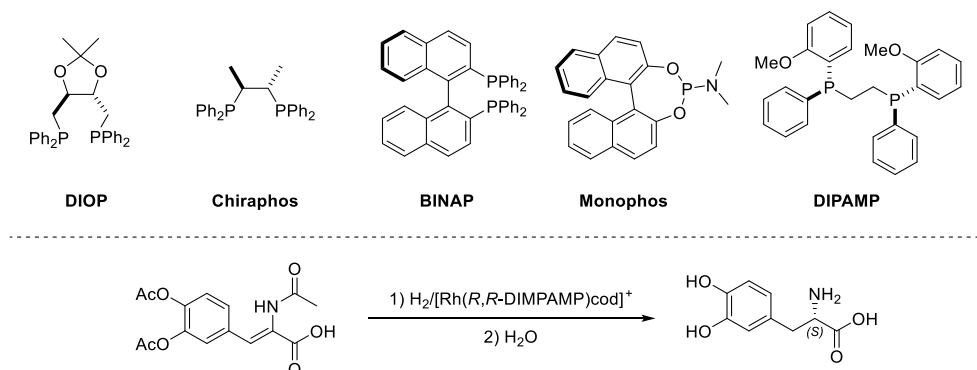


Abbildung 7. Kleine Auswahl chiraler Liganden für die asymmetrische Katalyse und Anwendung von DIPAMP in der L-DOPA-Synthese.

P-chirogene Liganden besitzen hohes Potenzial zur Stereoinduktion eben durch jene Nähe des chiralen Zentrums zum Metallatom des Katalysatorkomplexes und in letzter Zeit ist eine verstärkte Forschungsaktivität auf diesem Gebiet wahrnehmbar. Grundsätzlich stellt die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen – so auch von Liganden – Anwender vor erhöhte synthetische und analytische Herausforderungen. Da sich bei der Synthese P-chirogener Verbindungen nicht oder nur bedingt direkt aus dem chiral Pool bedient werden kann, ist diese besonders herausfordernd. Insbesondere die Gruppen um Imamoto,^[108-109] Jugé,^[110-111] Börner^[112] und Horner^[113] haben dabei grundlegende Arbeiten in diesem Bereich geleistet. Neuere Entwicklungen wie TCFP,^[114] QuinoxP*,^[115] MaxPHOS,^[116] MaxPHOX^[117] und ThaxPHOS^[118] (Abbildung 8) und ihre erfolgreiche Anwendung in der asymmetrischen Katalyse illustrieren das Potenzial dieser Ligandklasse.

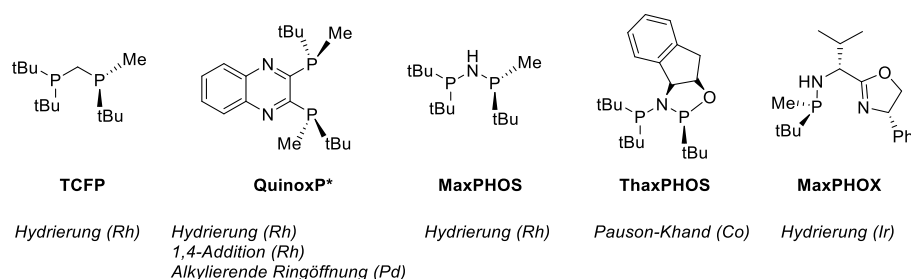


Abbildung 8. Ausgewählte P-chirogene Liganden und einige erfolgreich katalysierte Reaktionen (kursiv, Katalysatormetall in Klammern).

Trotz der kürzlich erzielten Erfolg in der Synthese und Anwendung P-chirogener Phosphine gibt es deutlichen Überhang zugunsten C-chirogener Liganden. Aus diesem Grund bietet die Entwicklung neuer Ligandbibliotheken mit P-chirogenen Strukturen viel Raum und ist grundsätzlich von akademischem Interesse. In den folgenden Unterkapiteln wird die Synthese P-chirogener Diphosphazane und deren Anwendung in homogenen Hydrierungsreaktionen vorgestellt. Dabei liegt der Fokus auf der Optimierung des Systems zur Erreichung hoher Enantiomerenüberschüsse. Fallbeispiel 3 bildet somit den Abschluss der Diskussion des Dreiklangs aus *Chemoselektivität*, *Regioselektivität* und *Enantioselectivität*.

2.3.2. Resultate und Diskussionen

2.3.2.1. Ligandensynthese und Komplexchemie gegenüber Rhodium

Beim Vergleich der oben genannten Liganden fallen insbesondere die strukturellen Gemeinsamkeiten der MaxPHOS-Klasse (MaxPHOS, MaxPHOX, ThaxPHOS) und der Monophos-Klasse auf. Beiden Liganden besitzen P-N-Bindungen und sind durch die Einbindung stickstoffbasierter Fragmente äußerst modular synthetisierbar. Durch die strukturelle Kombination dieser beiden Vertreter zu einem neuen Ligandgrundgerüst, sozusagen ein P-chirogenes, BINOL-substituiertes Diphosphazan, könnten vielversprechende neue Liganden synthetisiert werden.

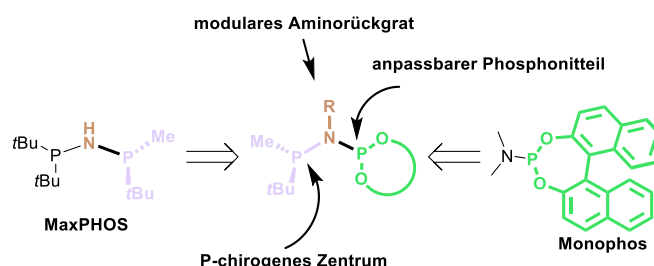
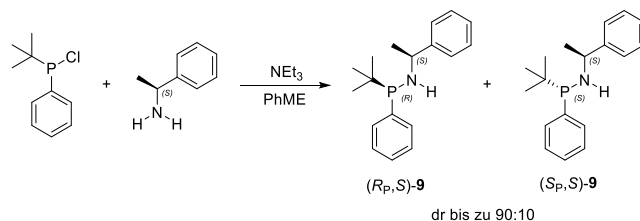


Abbildung 9. Designkonzept hinter P-chirogenen Diphosphazanen.

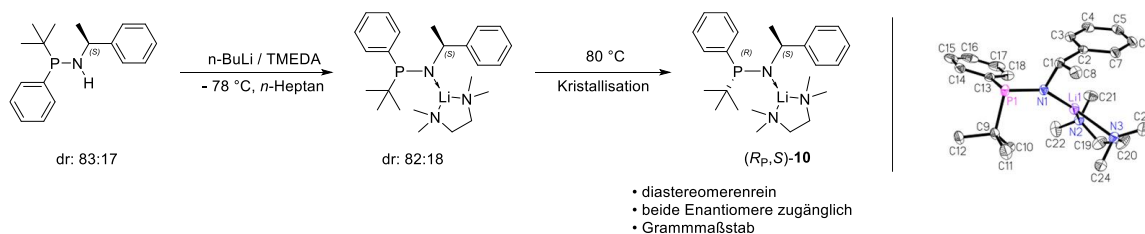
Wie bereits in Abbildung 8 angedeutet, erlaubt dieses Designkonzept die Herstellung einer großen Zahl unterschiedlichster substituierter neuer P-Liganden basierend auf verschiedenen Phosphonit- und Aminfragmenten. Für die Synthese des Ersteren lassen sich eine Vielzahl an kommerziell erhältlichen Diolen einsetzen und zur Erzeugung des Aminoparts sind viele chirale Amine nutzbar. Chirale Amine

sind deswegen nötig, da die Synthese des P-chirogenen Fragments auf der chiralen Induktion eines enantiomerenreinen Amins beruht (Schema 22). Diese zuerst von Gryshkun und Kollegen publizierte Methodik lässt die Erzeugung eines bei Raumtemperatur nicht-epimerisierenden P-chirogenen Zentrums mit Diastereomerenverhältnissen von bis zu 90:10 zu.^[119]



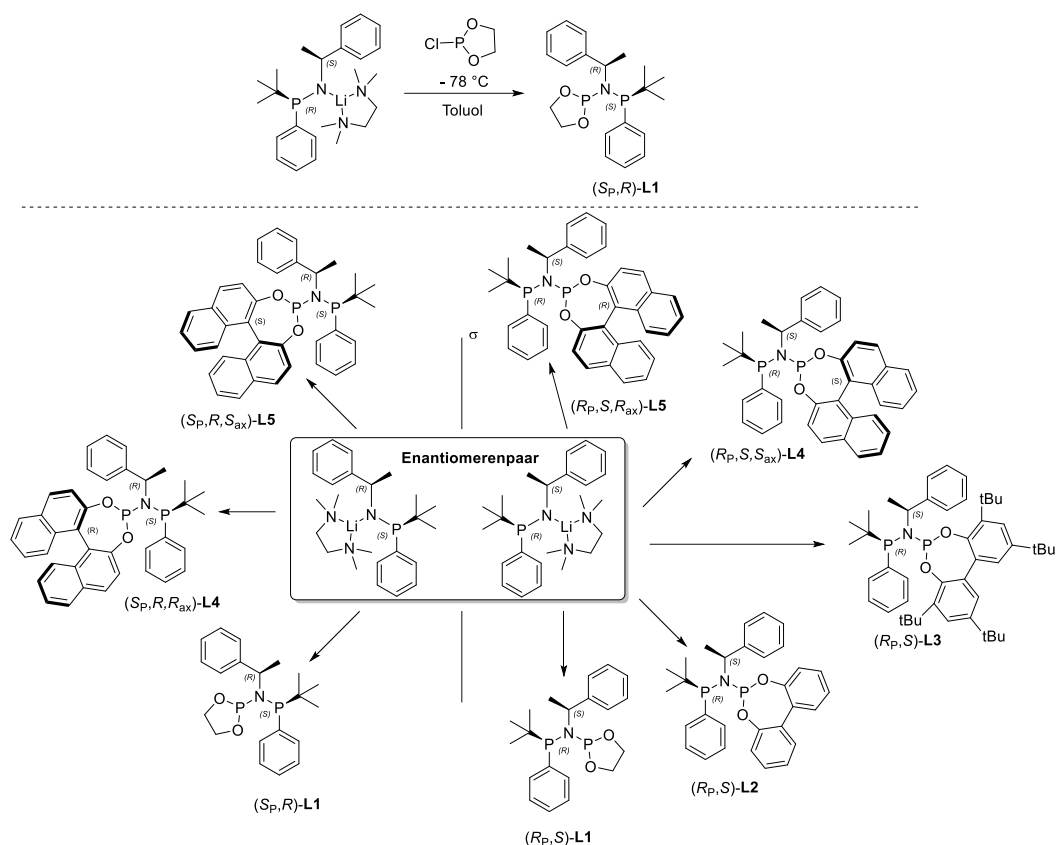
Schema 22. Synthese des P-chirogenen Teils der Liganden.

Für Nutzung in der asymmetrischen Synthese sind diese Werte jedoch zu gering. Aufreinigung erfolgte über Lithiierung der PNH-Verbindungen **9** in Gegenwart von TMEDA in *n*-Heptan bei – 78 °C und anschließender fraktionierte Kristallisation bei 80 °C aus diesem Lösemittel (Schema 23). Der so zugängliche Lithiumkomplex ist monomer (Aggregatbildung wird durch TMEDA erfolgreich unterdrückt) und liegt nach der Kristallisation in der Konfiguration (*R_p*,*S*) vor, wie röntgenografische Analyse der Produkte zeigt. Durch Änderung der Konfiguration des Eduktamins von (*S*) zu (*R*) lässt sich der enantiomere Lithiumkomplex darstellen.



Schema 23. Synthese des optisch reinen Lithiumkomplexes (*R_p*,*S*)-**10**. Die absolute Konfiguration kann anhand der Molekülstruktur im Festkörper erkannt werden (rechts im Bild).

Dieser einfach isolierbare, nukleophile Baustein erlaubt die Synthese einer Reihe an bidentaten Liganden nach dem Baukastenprinzip. (*R_p*,*S*)-**10** reagiert selektiv bei – 78 °C in Toluol mit Chlorophosphoriten. Filtration zur Entfernung von LiCl gefolgt von anschließender Entfernung des Lösemittels liefert die Diphosphazane **L1** bis **L5** analysenrein (Schema 24).



Schema 24. Synthese der P-chirogenen Diphosphazane.

Durch die Auswahl der verschiedenen synthetisierten Liganden wird die Variabilität des Phosphonitfragments deutlich. Durch die Anwesenheit axial-chiraler Reste in **L4** und **L5** kann beim passenden Vergleich mit z.B. **L1** die Wechselwirkung des P-chirogenen Zentrums mit diesem Teil des Liganden herausgearbeitet werden.

Wird (R_p,S) -L1 mit einem Äquivalent $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ in CH_2Cl_2 zur Reaktion gebracht, so wird im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum deutlich, dass mehr als eine Spezies vorliegen. Das dominierende Signal lässt sich auch nach spektroskopischer Analyse der Reaktion von (R_p,S) -L1 mit $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ im Verhältnis M:L von 1:2 finden. Ein simuliertes Spektrum legt ein AA'XX'-Spinsystem nahe, welches mit einem verzerrt quadratisch planaren Rh-Komplexe mit zweimal (R_p,S) -L1 als Ligand erklärt werden kann (Abbildung 10).

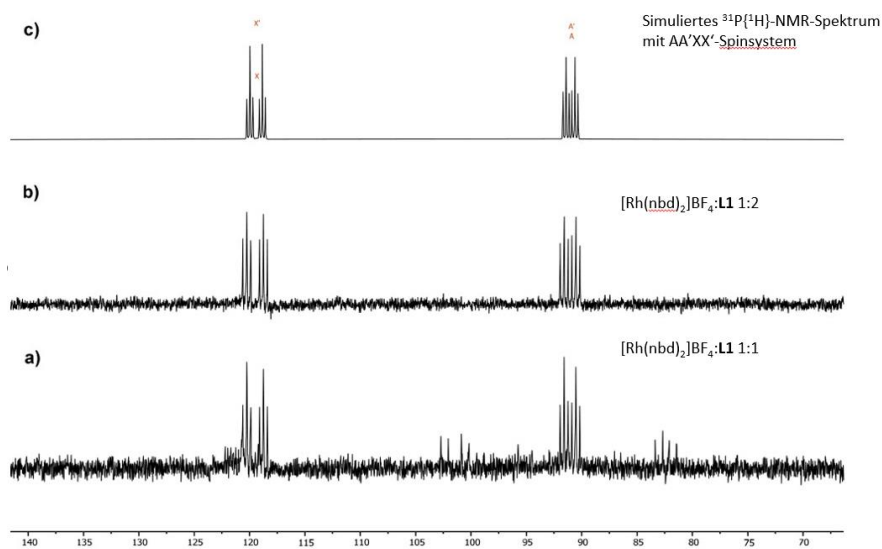


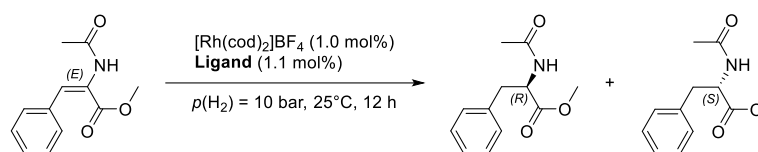
Abbildung 10. a) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum von $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4\cdot\text{L1}$ 1:1 ; b) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4\cdot\text{L1}$ 1:2 ; c) simuliertes $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum mit AA'XX'-Spinsystem eines $[\text{RhL1}_2]\text{BF}_4$ -Komplexes.

Ein homoleptischer $[\text{RhL1}_2]\text{BF}_4$ -Komplex konnte aus einer Lösung mit zwei Äquivalenten (R_p,S)-**L1** kristallisiert werden und die kristallografische Analyse untermauert die oben angestellte Vermutung. Erst ein erhöhter sterischer Anspruch durch den Liganden ermöglicht eine saubere 1:1-Koordination bei einem Metall:Ligand-Verhältnis von 1:1. Dies konnte anhand eines Derivates von **L4** und $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ gezeigt werden.

2.3.2.2. Asymmetrische Hydrierungen

Die Performance der dargestellten Liganden wurde in der asymmetrischen Hydrierung von Dedihydroaminoinsäuren getestet. Das Modellsubstrat (*Z*)-*N*-Acetamidozimtsäuremethylester (MAC) wurde dabei in Anwesenheit eines Rh-Katalysators bei 10 bar Wasserstoffdruck bei Raumtemperatur vollständig zum geschützten Phenylalaninderivat umgesetzt. Es ist ein deutlicher Einfluss der Ligandstruktur auf die Enantiomerenüberschüsse beobachtbar (Tabelle 5). Liganden ohne axialchiralen Phosphonitteil (**L1** bis **L3**) führen zu niedrigen bis moderaten Enantiomerenüberschüssen von 30% bis 46%. Durch die Einführung des BINOL-abgeleiteten Rests kann eine deutliche Steigerung des *ee* auf bis zu 96% erreicht werden (**L4** und **L5**, Einträge 5 bis 8). Wenn die BINOL-abgeleiteten Liganden untereinander verglichen werden, dann lässt sich ein deutlicher *Match-Mismatch*-Effekt zwischen P-chirogener Einheit und axialchiralem Rest erkennen. Die (R_p,S,S_{ax})-Konfiguration erlaubt einen *ee* von bis zu 96%. Die Änderung zur (R_p,S,R_{ax})-Konfiguration lässt den *ee* auf bis zu 78% sinken und die Konfiguration des *major*-Produkts kehrt sich von (*R*) auf (*S*) um (vgl. Einträge 5 und 6 sowie 7 und 8). Die erzielten geringen Enantiomerenüberschüsse können möglicherweise von dem unterschiedlichen Koordinationsverhalten der Liganden abgeleitet werden: **L1** koordiniert selbst in einem M:L-Verhältnis von 2:1 zweimal und bildet einen $[\text{RhL1}_2]\text{BF}_4$ -Komplex (siehe oben).

Tabelle 5. Optimierung der asymmetrischen Hydrierung von (Z)-N-Acetamidozimtsäuremethylester (MAC).



Eintrag	Ligand	ee _{MeOH}	ee _{DCM}
1	(R _P ,S)- L1	46% (R)	46% (R)
2	(S _P ,R)- L1	40% (S)	38% (S)
3	(R _P ,S)- L2	30% (R)	33% (R)
4	(R _P ,S)- L3	51% (R)	50% (R)
5	(R _P ,S,S _{ax})- L4	94% (R)	94% (R)
6	(R _P ,S,R _{ax})- L5	78% (S)	78% (S)
7	(S _P ,R,R _{ax})- L4	96% (S)	94% (S)
8	(S _P ,R,S _{ax})- L5	80% (R)	82% (R)

Reaktionsbedingungen: MAC (0.5 mmol) [Rh(cod)₂]BF₄ (1.0 mol%), **Ligand** (1.1 mol%), 2 mL Löse-
mittel; T 25°C, p(H₂) = 10 bar, t = 12 h. Alle Reaktionen wurden als Duplikat durchgeführt. Der
Umsatz war immer vollständig (bestätigt durch GC). Enantiomerenüberschüsse wurden via chiraler
HPLC ermittelt (Konfiguration in Klammern).

Durch Erhöhung des sterischen Anspruchs im Liganden wird erst die 1:1-Koordination möglich. Neben dem deutlichen Einfluss der Ligandstruktur ist überraschenderweise kein Effekt durch den Wechsel des Lösemittels von Dichlormethan zu Methanol feststellbar. Dies erlaubt einerseits die Nutzung eines chlorfreien Lösemittels und illustriert die Stabilität der P-N-Bindung gegenüber Alkoholen.

Mit dem nun auf die asymmetrische Hydrierung von Dehydroaminosäuren optimierten System wurden weitere Substrate umgesetzt (Abbildung 11). Dabei ist eine deutlich verbesserte Leistung des Systems bei Substraten mit Amido- und Carboxyl-Gruppen (**S1**, **S2**, **S3**) erkennbar. Eine Ausnahme bildet hier **S7**, welches allerdings eine vierfachsubstituierte (und damit schwer zugängliche) C=C-Doppelbindung aufweist. Hier wurde keine Reaktion beobachtet. Das Fehlen der Amidogruppe (**S4**, **S5**, **S8**) reduziert den erzielten ee auf 32% bis sogar 0%. Das zyklische Enamid **S7** konnte zwar hydriert werden, allerdings ohne Enantioselektivität zu erzielen. Die Limitierung in Bezug auf zyklische Enamide kann jedoch durch Optimierung der Ligandstruktur und der Reaktionsbedingungen aufgehoben werden, sodass die asymmetrische Hydrierung hier mit ee-Werten bis zu 98% möglich ist. Für diese Systeme konnte auch eine bedeutend breitere Anwendbarkeit demonstriert werden (vgl. Kapitel 4.4).

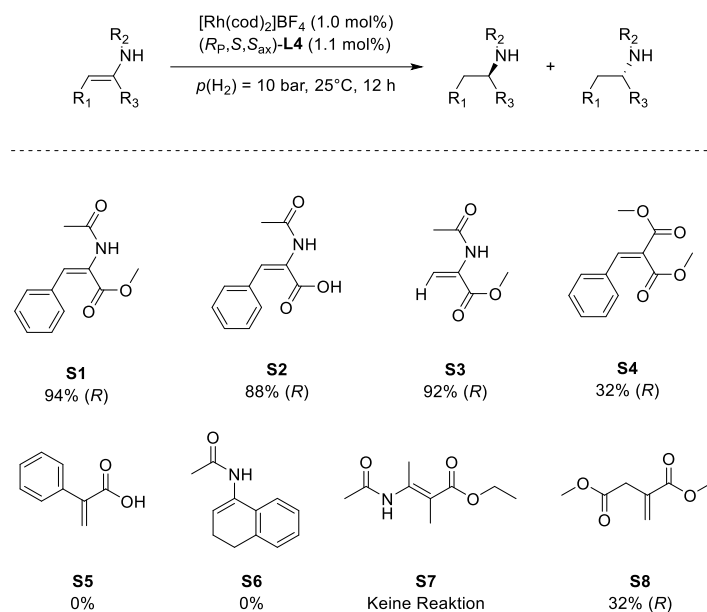


Abbildung 11. Ausgesuchte Substrate für die asymmetrische Hydrierung mit Ligand (R_P, S, S_{ax}) -L4 in Methanol. Soweit nicht anders angegeben, ist der Umsatz vollständig. *ee*-Werte sind unter der Substanzkennung angegeben mit der absoluten Konfiguration des Produkts in Klammern.

2.3.3. Zusammenfassung und Ausblick

Die diskutierten Ergebnisse zeigen, dass P-chirogene Diphosphazane eine wertvolle Ligandklasse für asymmetrische Hydrierungen sein können. Hier sticht insbesondere die Modularität der Grundstruktur und der einfache Zugang zu P-chirogenen Synthesebausteinen heraus. Bei der asymmetrischen Synthese von Phenylalaninderivaten via asymmetrische Hydrierung konnten *ee*-Werte von bis zu 96% erreicht werden. Dies wurde durch die Einführung eines BINOL-Fragments in die Ligandstruktur ermöglicht. Im Zuge dessen kann ein deutlicher *Match-Mismatch*-Effekt zwischen den chiralen Zentren erkannt werden, was die Relevanz des P-chirogenen Teils der Liganden verdeutlicht. Durch sinnvolle Abstimmung der verschiedenen chiralen Zentren ist eine Optimierung der Performance bei Substraten abseits der getesteten Dedihydraminosäurederivate ermöglicht worden. Die Kombination aus Modularität, einfachem Zugang und erfolgreicher Anwendung dieser Liganden konnte bereits von de Vries und Kollegen mit BETTI-Basen-derivatisierten Vertretern gezeigt werden.^[120]

Im Laufe der vorgestellten Arbeiten wurde lediglich der Phosphonitteil variiert. Der Amino- und Phosphin-Teil der Liganden blieb unverändert. Um das volle Potenzial auszuschöpfen, können sich neue Projekte im Bereich der P-chirogenen Diphosphazane sich auf die Erweiterung der bekannten Substitutionsmuster fokussieren. Die vorgestellte Methodik der diastereoselektiven Kristallisation lithierter Intermediate sollte auch auf andere Diphosphazane sowie auch Amine bzw. Phosphin-Fragmente angewandt werden. Neben der Nutzung neuer Substitutionsmuster am P-N-P-Skelett der Liganden können sich zukünftige Entwicklungen im Bereich der Reaktionen abseits asymmetrischer Hydrierungen

bewegen. Interessante Reaktionen sind einerseits Carbonylierungsreaktionen wie z. B. die asymmetrische PAUSON-KHAND-Reaktion oder asymmetrische Cr-katalysierte Oligomerisierung von Propen. Beide Reaktionstypen zwingen zur vorsichtigen Abstimmung der Ligandstruktur und benötigen somit eine für breite Substitutionsmöglichkeiten offene Struktur.

3. FAZIT

Die vorliegende Arbeit beschreibt drei Beispiele wie *Chemo*-, *Regio*- als auch *Enantioselektivität* in chemischen Synthesen erreicht werden können.

Bei der Ni-katalysierten reduktiven Aminierung wurden durch detaillierte Optimierungsstudien hohe Chemoselektivität bei der Synthese *N*-alkylierter 5-Methylpyrrolidinone ermöglicht. Der deutliche Unterschied in der Reaktivität zwischen Benzylaminen und Anilinen auf der einen Seite und Lävulinsäure und ihren homologen Verwandten auf der anderen Seite ist augenscheinlich. Bei experimentellen Annäherungen an den Mechanismus wurde festgestellt, dass das Lösemittel durch Additionsreaktionen aus den beobachteten zyklischen Enamiden Alkoxy lactame bildet und eine hohe Dynamik aufgrund des konstanten Wechselspiels zwischen Lösemitteladdition und -extrusion dem System innewohnt. Dies schafft Raum für die Frage, welche Bindung durch den Katalysator unter Wasserstoffverbrauch gespalten wird: Die C=C-Doppelbindung des zyklischen Enamids oder die C=O-Einfachbindung des Alkoxy lactams. Diese Frage der *Chemoselektivität* konnte leider nicht final geklärt werden.

Mithilfe der stöchiometrischen Iodohydroxylierung von *gem*-difluorierten Allylarylethern gelang es neue *gem*-difluorierte β -Blockerderivate zu synthetisieren. Die oxidative Umsetzung der C=C-Doppelbindung erfolgt in exzellenter *Regioselektivität* zum entsprechenden 2-Iodopropan-1-ol, welches durch einen 1,2-Shift der Hydroxygruppe via intramolekularem Ringschluss zunächst zum Epoxid und gefolgt von einer Ringöffnung durch ein Amin als sequenzielle Eintopfreaktion zur gewünschten Struktur umgesetzt werden kann. Ohne die Anwendung hochgradig regioselektiver Methodiken wäre diese Art der Reaktionsführung nicht möglich.

Die überragende Bedeutung der Ligandstruktur für die Erzielung von *Enantioselektivität* wurde am Beispiel der Rh-katalysierten Hydrierung von Dedihydroaminosäuren und verwandter Verbindungen demonstriert. Dabei konnten durch Optimierung der Katalysatorstruktur Enantiomerenüberschüsse von bis zu 96% realisiert werden. Die dafür nötige Modularität der Ligandstruktur konnte durch die Einbindung eines P-chirogenen Teils und eines axialchiralen BINOL-abgeleiteten Phosphonitteil in Diphosphazane erzielt werden. Ein deutlicher Match-Mismatch-Effekt innerhalb der Ligandklasse illustriert die dauerhafte Notwendigkeit, chirale Zentren in Liganden genau aufeinander Abzustimmen.

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelten Methoden können dabei helfen, zukünftige Reaktionen deutlich selektiver zu gestalten und dabei Abfall und Aufwand in chemischen Reaktionen zu verringern.

4. AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

4.1. A Practical Homogeneous Nickel Catalyst for Reductive Amination of Bio-based Keto Acid using Molecular Hydrogenation

Soumyadeep Chakraborty,[§] Jan-Ole Moritz,[§] Fabian Kallmeier, Helfried Neumann, Sergey Tin, Matthias Beller,* Johannes G. de Vries*

Manuscript eingereicht bei *ChemCatChem* (Manuscript-Nr. cctc.202400987)

[§] Beide Autoren trugen gleichermaßen zu dieser Arbeit bei.

Diese Arbeit wurde in enger Kooperation mit Herrn Chakraborty angefertigt. Ich habe die Hälfte der Produktbibliothek angefertigt und die Reaktion auf die zehnfache Ansatzgröße skaliert. Weiterhin wurden die Experimente zur Untersuchung des Mechanismus bzw. dem Reaktionsnetzwerk von mir gestaltet und durchgeführt. Diese beiden Teile betreffend habe ich die analytischen Daten gesichtet, interpretiert und kuratiert. Weiterhin wurde das Manuskript und die ESI in Gänze von mir verfasst. Im Zuge dessen wurden sämtliche analytischen Daten von mir ein weiteres Mal kuratiert. Dr. Kallmeier half bei der Reaktionsoptimierung. Dr. Tin, Dr. Neumann, Prof. de Vries und Prof. Beller betreuten die Anfertigung dieser Arbeit. Mein Anteil beträgt 45%.

RESEARCH ARTICLE

A Practical Homogeneous Nickel Catalyst for Reductive Amination of γ -Keto Acids using Hydrogen

Soumyadeep Chakraborty,^{a†} Jan-Ole Moritz,^{a†} Fabian Kallmeier,^a Helfried Neumann,^a Sergey Tin,^a Matthias Beller,^{a*} and Johannes G. de Vries^{a*}

[†] Both authors contributed equally to this work.

[a] Dr. Soumyadeep Chakraborty, Jan-Ole Moritz, Dr. Fabian Kallmeier, Dr. Helfried Neumann, Dr. Sergey Tin, Prof. Dr. Matthias Beller, and Prof. Dr. Johannes G. de Vries
Leibniz-Institut für Katalyse e. V.
Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock, Germany
E-mail: Matthias.Beller@catalysis.de, Johannes.deVries@catalysis.de
Supporting information for this article is given via a link at the end of the document.

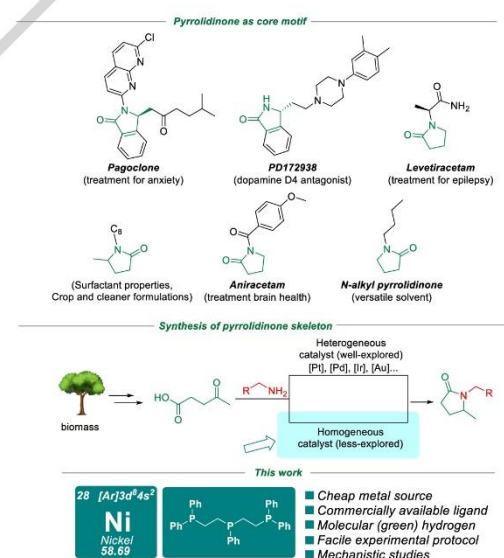
Abstract: The reductive amination of levulinic and 2-acetyl benzoic acids with hydrogen and various amines proceeds efficiently in the presence of a homogeneous Ni/triphos-catalyst. The reaction rate of the overall process is significantly enhanced using 3,3,3-trifluoroethanol (TFE) as solvent. The optimized synthetic protocol allows for a straightforward access of >20 examples of *N*-functionalized pyrrolidinones in high yields (75% and >99%). Upscaling to 10 mmol-scale is demonstrated and mechanistic in situ studies revealed the presence of alkoxy- and hydroxylactams as crucial intermediates.

Introduction

The conversion of biomass or biomass derived molecules into valuable fine chemicals and fuels can play an important role to achieve a sustainable chemical industry.^[1] As an example, catalytic conversion of lignocellulosic biomass has gained considerable attention for the production of bio-based platform molecules.^[2] More specifically, levulinic acid (LA) can be produced from untreated biomass or from mono- or polysaccharides via acid-catalyzed dehydration in high yield.^[3] LA is considered one of the most versatile bio-based key intermediates from which many important chemicals might be produced via various transformations. In fact, monomers of nylons,^[4] polyesters,^[5] and many more have been synthesized from LA.^[6] Due to its bifunctionality stemming from the presence of both an acid and keto group LA is also a valuable substrate for the synthesis of oxygen- and nitrogen-based heterocycles like γ -valerolactone, α -angelicalactone and its isomers, and eventually *N*-functionalized pyrrolidinones.^[7]

Compounds comprising the latter structural motif find applications as psycho-active drugs like Pagoclon and Levetiracetam or solvents and surfactants (cf. Scheme 1).^[8] The first, reductive amination (RA) of LA has already been reported back in 1947 by Frank and coworkers using Raney-Ni under harsh conditions (70–140 bar of H₂, 140°C) producing 1,5-dimethyl-2-pyrrolidinone in moderate yield.^[9] After this original work, many heterogeneous catalysts have been developed and applied for the synthesis of pyrrolidinones from LA via RA. More specifically, Shimizu and co-

workers have developed a Pt-MoO₃/TiO₂ catalyst for RA of LA operating under solvent-free conditions with very high TON.^[10] Han and coworkers also reported a Pt-based catalyst on TiO₂ nanosheets which was successfully applied for the synthesis of *N*-substituted pyrrolidinones.^[11] A highly dispersed cobalt catalyst has recently been reported for the synthesis of *N*-heterocycles from bio-based keto acids by some of us.^[12] In addition, a comparative study regarding the performance of Ir, Pt, Pd, Ru and Rh on polyvinylpyrrolidone (PVP) was conducted by Nagaoka and coworkers, showing that Ir-PVP catalysts allow usage of nitroarenes, nitriles and amines as *N*-source.^[13]



Scheme 1. Applications of selected pyrrolidinones and synthesis of this heterocycle via LA.

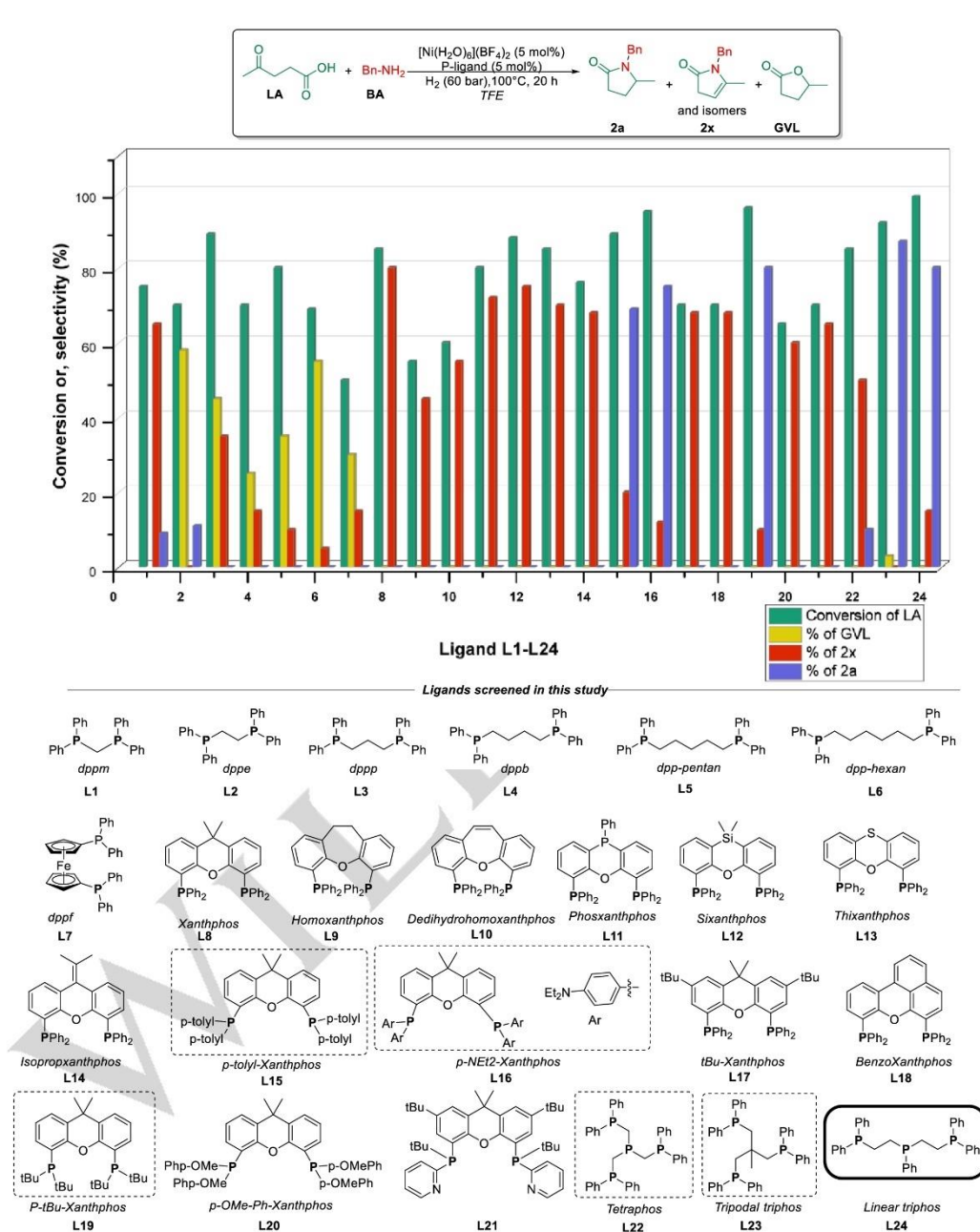


Figure 1. Ni-catalyzed reductive amination of LA with benzyl amine: Effect of ligands.

RESEARCH ARTICLE

Notably, most examples of catalysts for reductive amination of levulinic acid to *N*-heterocycles make use of supported noble metals such as Pd,^[14] Au/Pd,^[15] Ru,^[16] and Ir.^[17] However, due to their availability and price there is a recent trend towards 3d-metal based heterogeneous catalysts particularly those based on Ni,^[18] [19] including FeNi alloys,^[20] and Cu.^[21]

Compared to all these works, systems using homogeneous catalysts for such transformations remain somewhat underdeveloped despite the advantages that such systems could offer, e.g. defined catalytic intermediates, convenient analytical handles, and improved TONs. Here, the first example was disclosed by Fu and coworkers in 2011 using Ru-phosphine based complexes and formic acid as hydrogen donor.^[22] More recently, silanes have been employed as hydrogen donors by Garcia and coworkers using a homogeneous Mn-based catalyst.^[23] Silanes were also applied by Darcel and coworkers for the conversion of LA to both pyrrolidines and pyrrolidinones in the presence of a molecularly defined Fe-catalyst.^[24] Utilization of molecular hydrogen as green reducing agent for the synthesis of pyrrolidinones was independently reported by Shi and coworkers using Co-based catalysts and Zhang and coworkers using Ir-centered complexes.^[25] An enantioselective synthesis of 5-methyl pyrrolidinone was achieved by some of us exploiting Ru-catalysts with chiral phosphines.^[26] Other examples for the conversion of LA to *N*-heterocycles include transfer hydrogenations,^[27] catalyst-free approaches,^[28] borane-catalysis,^[29] modification of chitosan,^[30] dehydrogenation of amine boranes,^[31] and Co-NHC catalysts.^[32] Especially the disclosed works by Shi, Garcia and Darcel paved the way for use of cheap, non-noble metals for homogeneous reductive amination of LA. We hope to contribute to this with the herein presented study.

Results and Discussion

Inspired by Shi's work on Co-catalyzed transformation of LA, we decided to use another non-noble alternative for reductive amination of LA. Hence, reaction optimization was initiated by using nickel and commercial $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{BF}_4)_2$ as metal precursor and several multidentate phosphine ligands with different electronic properties and bite angles (Figure 1). To allow for an efficient screening of potential catalysts, all the experiments were performed by premixing the Ni-salt and phosphine in 3,3,3-trifluoroethanol (TFE) followed by the addition of LA and amine. TFE was chosen as a solvent for initial experiments due to its potentially favorable combination of gas solubility, high polarity and low nucleophilicity.^[33] Interestingly, in all experiments considerable conversion of LA could be detected after 24 h at 100 °C and 60 bar H_2 . Catalyst systems employing ligands **L2** to **L7** showed pronounced hydrogenation activity of LA furnishing γ -valerolactone (GVL) in up to 58% yield (Table S1). The use of Xanthphos-derived ligands bearing electron donating substituents at the phosphorus (**L15**, **L16**, **L19**) led to the formation of the desired product **2a** in the range of 69% to 80% yield (Table S1). Additionally, tri- and tetradentate ligands **L22**, **L23**, and **L24** formed active catalysts. Tetraphos **L22** led to low formation of the desired product **2a**, while tripodal triphos **L23** allowed significantly higher conversion to **2a** (86%). In the latter case 3% of GVL was also formed. High conversion and high selectivity were achieved upon usage of linear triphos (**L24**, 80% yield of **2a**, no GVL detected). The presence of electron-donating residues on the phosphine-part leads

to higher yield of **2a**. The same effect can be observed for ligands with more than two donor sites. Due to its high conversion, high selectivity, and commercial availability, **L24** was chosen over ligands **L15**, **L16** and **L19** from the Xanthphos-class for further development of the catalytic system.

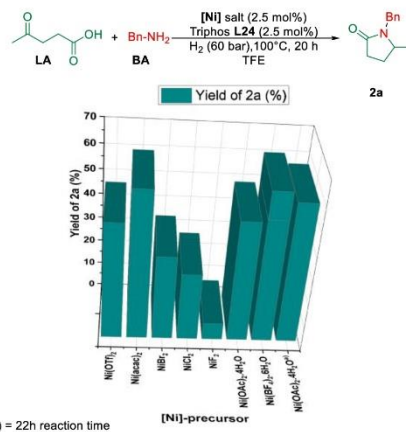


Figure 2. Reductive amination of LA: Effect of different Ni-precursors using **L24**.

Next, alternative Ni-salts were tested in the benchmark reaction, highlighting the significant dependency of catalytic performance on the counter anion of the metal salt. In the presence of halide anions, the yield of **2a** is significantly lowered. The use of NiF_2 yielded just 7% of lactam after 16 h (Figure 2). Formation of **2a** could be boosted to 28% for NiCl_2 and 35% for NiBr_2 . Replacement of halide anions by the less coordinating triflate led to formation of 48% desired product. Best results are obtained with $[\text{Ni}(\text{OAc})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ and $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$, operating in the same range as the initially tested $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{BF}_4)_2$. Yields were improved in the case of $[\text{Ni}(\text{OAc})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ and $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{BF}_4)_2$ by extending the reaction time to 22 h.

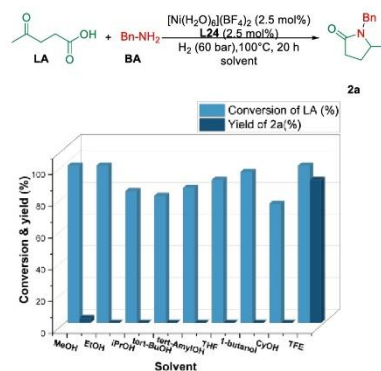


Figure 3. Reductive amination of LA: Effect of solvents using Ni/L24 .

Reduction of the catalyst amount to 1.25 mol% using $[\text{Ni}(\text{OAc})_2] \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ led to incomplete conversion, while $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{BF}_4)_2$ allowed reduction of the catalyst amount down to 0.6 mol% whilst maintaining the initial activity of the system. In general, the choice of an appropriate solvent heavily impacts catalytic reactions. Hence, a range of different alcohols were tested as reaction medium. Under standard conditions, significant formation of the lactam **2a** is only observed in TFE. Upon use of other alcohols or THF the desired product **2a** is not formed or only in traces. The high conversion in these solvents is explained by formation of intermediates (for a discussion see below) (Figure 3).

Next, a reaction of levulinic acid and benzyl amine in the presence of both the Ni-catalyst and two equivalents of mercury in TFE at 110 °C was performed. The reaction proceeded smoothly under these conditions to give 90% yield of **2a**. Similarly, significant amounts of product are formed in mercury tests at 110 °C and 30 bar of hydrogen in methanol or 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP). The reaction in HFIP showed 99% conversion of levulinic acid and 90% of **2a**. In methanol, 99% of levulinic acid was converted and 75% of product accompanied by non-hydrogenated enamides are observed. All these experiments hint at an active homogeneous metal complex.

The optimized system shows broad functional group tolerance in case of benzylic amines as substrates (Figure 4). The impact of electron-donating substituents as present in **2b**, **2c** and **2e** on the yield compared to **2a** is negligible. The same applies for electron-withdrawing substituents as present in **2f**, **2g** and **2i**. Isolated yields ranged between 89% and 94%. The presence of fluorine in *ortho*-position slightly decreased the yield of **2h** to 84%. Benzylic amines containing heteroaryl substituents like pyridyl- (**4a**), furyl- (**4b**) or thiophenyl-groups (**4c**) were converted to the corresponding products in yields of around 90%. Surprisingly, the sulfur-moiety of 2-aminomethylthiophene did not poison the catalyst, furnishing **4c** in 90% yield. Extension of the substrate scope to *n*-alkyl amines is also possible as demonstrated by the synthesis of **3a** to **3g**. The performance of the system is not significantly impacted by chain length.

In addition to levulinic acid, the structural analogue 2-acetylbenzoic acid was readily converted to the corresponding benzopyrrolidinones in excellent yields up to >99% as illustrated by the synthesis of **5a** to **5e**. Use of benzyl as well as aliphatic amines was equally successful. However, a slight drop in yield was observed for the derivative of cyclohexylmethylamine **5c**. Aniline could not be converted in selective fashion.

The synthesis of **2a** and **3f** could easily be upscaled to 10 mmol scale without changing the concentration of starting material. In case of **2a** reduction of the catalyst amount to 0.6 mol% still allowed full conversion of LA (Scheme 2). Reaction at the same temperature as the small-scale reactions (110 °C) in combination with extending reaction time to at least 36 h led to over 99% conversion and over 99% of formed product according to GC-MS. Isolation of **3f** and **2a** succeeded with 86% and 83% yield, respectively (Scheme 2).

Control experiments of the optimized system using TFE as solvent in the absence of hydrogen confirmed the expected formation of the cyclic unsaturated lactam isomers **2x**. Additionally, the presence of the alkoxy- and hydroxy-lactams **2y** and **2z**, respectively, could be detected via GC-MS. Similar products were identified in the same reaction using methanol, ethanol, and *n*-butanol as solvent. Naturally, reaction in THF did not allow detection of the alkoxy lactam. The presence of the Ni-catalyst did not

influence the product distribution of the control experiment (cf. Figure S1). It should be noted that the presence of linear intermediates could not be confirmed, which is different from the work of Han and colleagues, which used butyl levulinate and octyl amine in methanol at room temperature.^[11]

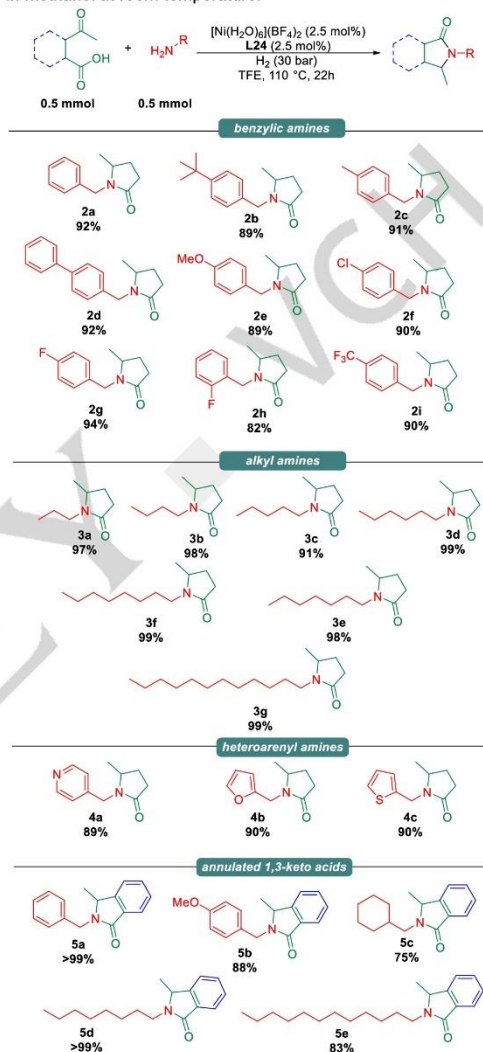
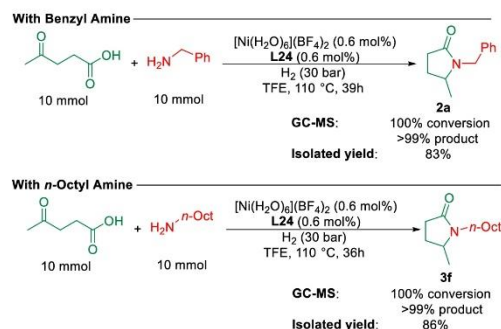


Figure 4. Reductive amination of levulinic acid and related substrates: Substrate scope.

Interestingly, reaction of LA under hydrogen in TFE-*d*₁ furnished products with nominal masses up to 9 Da higher compared to the mass of condensation product (or 7 Da of the hydrogenation product **2a**) showing enrichment of deuterium beyond incorporation of it via mere deuteration. In addition, the alkoxy- and hydroxy-lactam showed significant deuterium enrichment. Also, the addition

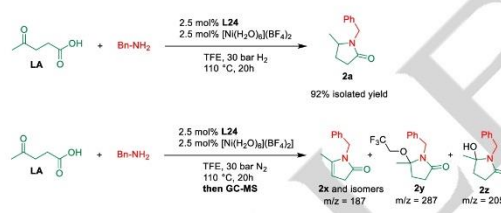
RESEARCH ARTICLE

of D₂O to the condensation reaction in THF after one hour at 110 °C led to enrichment of deuterium in the cyclic enamides **2x**. Together with the reaction outcome in TFE-*d*₁, these findings imply the constant presence of alternating Michael-addition/retro-Michael-addition of water or the alcoholic solvent to the cyclic enamide **2x**, thereby enriching the compound in deuterium. In addition, Ni-catalyzed isomerizations and base catalyzed deprotonation in *a*-position to the carbonyl group might take place.

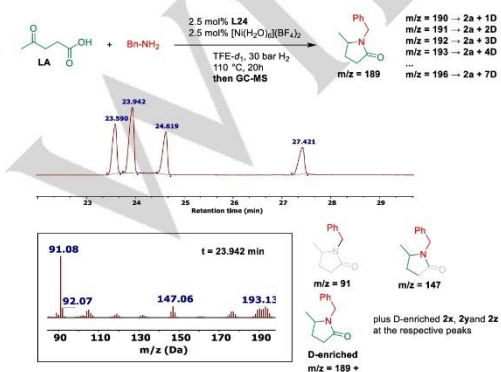


Scheme 2. Synthesis of **2a** and **3f** on 10 mmol-scale.

A) Condensation and Hydrogenation



C) Hydrogenation in TFE-*d*₁

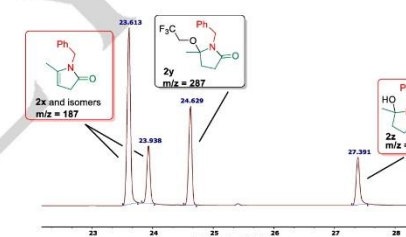


These observations do not allow a clear determination of the reaction's mechanism by simple deuteration experiments. Nevertheless, they indicate a pronounced interplay between hydrogenation and shift of the C=C double bond via Michael-addition/retro-Michael-addition of TFE. Since the hydrogenation reaction in TFE-*d*₁ is not finished after 22h, which contrasts the behavior of the similar system in TFE, a severe effect of the TFE beyond effects on physical constants like gas-solubility is suggested. Hydrogenation of the pre-formed condensation products consisting of **2x** isomers and the hydroxy-lactam **2z** in TFE, methanol, ethanol, THF and toluene at 100 °C underpinned findings of the initial solvent screening (Figure 3).

Conclusion

A homogeneous Ni-catalyst is presented for the general reductive amination of levulinic acid and related 2-acetyl benzoic acid. The active catalyst is easily formed in situ by reaction of [Ni(H₂O)₆](BF₄)₂ with commercial linear triphos (**L24**). An array of *N*-substituted 5-methyl pyrrolidinones derived from different primary benzylic, alkyl and heteroarenyl could be synthesized with yields ranging between 75% and >99%. Notably, the synthetic protocol shows a strong influence of the applied solvent.

B) GC-MS of Control Reaction



D) Proposed Reaction Network

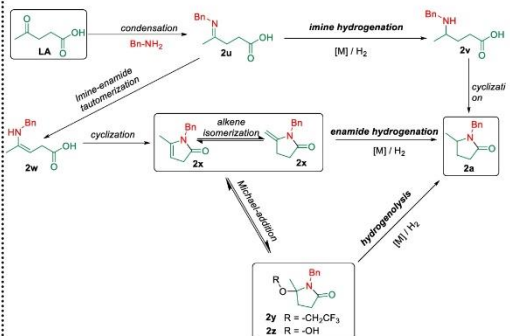


Figure 5. A) Conversion of LA in presence of 30 bar of H₂ vs. presence of 30 bar N₂. B) Gas chromatogram of reaction in presence of 30 bar of N₂. C) Hydrogenation of LA in presence of benzyl amine in TFE-*d*₁ with gas chromatogram of reaction mixture after 20h plus mass trace of the peak at 23.94 min. D) Proposed reaction

RESEARCH ARTICLE

network of reductive amination of LA. Identified compounds are shown in boxes (**2x**, **2y**, and **2z** have been identified via GC-MS (cf. B)). Hydrogen-consuming steps are written in bold letters.

In general, the use of TFE gave best yields and other alcoholic solvents were not suitable. Examination of the reaction mixture in absence of hydrogen revealed the co-existence of cyclic enamides **2x**, the Michael-addition product of **2x** and alcohol as well as the hydroxy-lactam **2z**. Deuteration studies suggest dynamic interconversion of these compounds. Hydrogenation in TFE-*d*₁ leads to incorporation of up to seven deuterium-atoms, hinting at constant addition of TFE-*d*₁ or deuterated water and extrusion of non-deuterated species.

Experimental Section

Details of experimental procedures and characterization data of the products can be found in the Supporting Information.

Supporting Information

The authors have cited additional references within the Supporting Information.^[10, 25a, 34]

Acknowledgements

We thank the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) for financial support (project number 411421782). We also want to thank the Leibniz Association's strategic networking program Leibniz ScienceCampus ComBioCat for funding. The authors thank Prof. Eszter Baráth for some use of the facilities.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available in the supplementary material of this article.

Keywords: levulinic acid • reductive amination • nickel • triphos • alkoxy lactam

[1] F. Cherubini, *Energy Convers. Manage.* **2010**, *51*, 1412-1421.

[2] J.-P. Lange, *Biofuels, Bioprod. Biorefin.* **2007**, *1*, 39-48.

[3] a) D. J. Hayes, S. W. Fitzpatrick, M. H. B. Hayes in *Biorefineries-Industrial Processes and Products: Status Quo and Future Directions*, Vol. 1, Vol. 1 Eds.: B. Kamm, P. R. Gruber and M. Kamm, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, pp. 139-163; b) A. M. Raspolli Galletti, C. Antonetti, V. De Luise, D. Licursi, N. NassiBiores **2012**, *7*, 1824-1835; c) J. J. Bozell, L. Moens, D. C. Elliott, Y. Wang, G. G. Neuenschwander, S. W. Fitzpatrick, R. J. Bilski, J. L. Jamefeld, *Resour., Conserv. Recycl.* **2000**, *28*, 227-239; d)

Y. Muranaka, T. Suzuki, H. Sawanishi, I. Hasegawa, K. Mae, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, *53*, 11611-11621.

[4] A. Marckwordt, F. El Ouahabi, H. Amani, S. Tin, N. V. Kalevaru, P. C. J. Kamer, S. Wohlrab, J. G. de Vries, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3486-3490.

[5] N. G. Valsange, M. N. Garcia Gonzalez, N. Warlin, S. V. Mankar, N. Rehnberg, S. Lundmark, B. Zhang, P. Jannasch, *Green Chem.* **2021**, *23*, 5706-5723.

[6] a) B. M. Stadler, C. Wulf, T. Werner, S. Tin, J. G. de Vries, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 8012-8067; b) R. H. Leonard, *Ind. Eng. Chem.* **1956**, *48*, 1330-1341; c) G. C. Hayes, C. R. Becer, *Polym. Chem.* **2020**, *11*, 4068-4077.

[7] M. V. Bukhtiyarova, G. A. Bukhtiyarova, *Renewable Sustainable Energy Rev.* **2021**, *143*, 110876.

[8] Z. Hosseinzadeh, A. Ramazani, K. Hosseinzadeh, N. Razzaghi-Asl, F. Gouranlou, *Curr. Org. Synth.* **2018**, *15*, 166-178.

[9] R. L. Frank, W. R. Schmitz, B. Zeidmann, *Org. Synth.* **1947**, *27*, 28-29.

[10] A. S. Touchy, S. M. A. Hakim Siddiki, K. Kon, K.-i. Shimizu, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3045-3050.

[11] C. Xie, J. Song, H. Wu, Y. Hu, H. Liu, Z. Zhang, P. Zhang, B. Chen, B. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4002-4009.

[12] J. Gao, L. Feng, R. Ma, B.-J. Su, A. M. Alenad, Y. Liu, M. Beller, R. V. Jagadeesh, *Chem Catal.* **2022**, *2*, 178-194.

[13] C. Chaudhari, M. Shiraishi, Y. Nishida, K. Sato, K. Nagaoka, *Green Chem.* **2020**, *22*, 7760-7764.

[14] a) J. Zhang, B. Xie, L. Wang, X. Yi, C. Wang, G. Wang, Z. Dai, A. Zheng, F.-S. Xiao, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 2661-2667; b) Y. Liu, Y. Wang, Y. Cheng, Z. Wei, *ChemistrySelect* **2022**, *7*.

[15] M. Muzzio, C. Yu, H. Lin, T. Yom, D. A. Boga, Z. Xi, N. Li, Z. Yin, J. Li, J. A. Dunn, S. Sun, *Green Chem.* **2019**, *21*, 1895-1899.

[16] Y. Wang, H. Wu, J. Wang, K. Zhang, Y. Liu, Z. Wei, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2022**, *10*, 17274-17285.

[17] J. J. Martinez, L. Silva, H. A. Rojas, G. P. Romanelli, L. A. Santos, T. C. Ramalho, M. H. Brijaldo, F. B. Passos, *Catal. Today* **2017**, *296*, 118-126.

[18] G. Gao, P. Sun, Y. Li, F. Wang, Z. Zhao, Y. Qin, F. Li, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4927-4935.

[19] Y. Wang, A. L. Nuzhdin, I. V. Shamanaev, G. A. Bukhtiyarova, *Mol. Catal.* **2021**, *515*, 111884.

[20] G. Chieff, M. Braun, D. Esposito, *ChemSusChem* **2015**, *8*, 3590-3594.

[21] a) M. Mafokoane, J. Seguel, R. Garcia, J. N. Diaz de León, C. Sepúlveda, N. Escalona, *Catal. Today* **2021**, *367*, 310-319; b) P. Cao, T. Ma, H.-Y. Zhang, G. Yin, J. Zhao, Y. Zhang, *Catal. Commun.* **2018**, *116*, 85-90; c) L. Zhang, J. Mao, S. Li, J. Yin, X. Sun, X. Guo, C. Song, J. Zhou, *Appl. Catal. B* **2018**, *232*, 1-10; d) Y. Wang, M. Chen, K. Zhang, H. Wu, J. Wang, Y. Cheng, Y. Liu, Z. Wei, *ACS Catal.* **2023**, *13*, 12601-12616; e) Y. Zeng, B. Wang, F. Yan, W. Xu, G. Bai, Y. Li, X. Yan, L. Chen, *ChemCatChem* **2022**, *14*; f) Z. Xie, B. Chen, H. Wu, M. Liu, H. Liu, J. Zhang, G. Yang, B. Han, *Green Chem.* **2019**, *21*, 606-613.

[22] Y.-B. Huang, J.-J. Dai, X.-J. Deng, Y.-C. Qu, Q.-X. Guo, Y. Fu, *ChemSusChem* **2011**, *4*, 1578-1581.

[23] D. A. Roa, J. J. Garcia, *Inorg. Chim. Acta* **2021**, *516*, 120167.

[24] a) D. Wei, C. Netkaew, C. Darcel, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1781-1786; b) J. Wu, S. Tongdee, Y. Ammaiappan, C. Darcel, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3859-3865.

[25] a) Y. Pan, Z. Luo, J. Yang, J. Han, J. Yang, Z. Yao, L. Xu, P. Wang, Q. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 2830-2836; b) Z. Xu, P. Yan, H. Jiang, K. Liu, Z. C. Zhang, *Chin. J. Chem.* **2017**, *35*, 581-585.

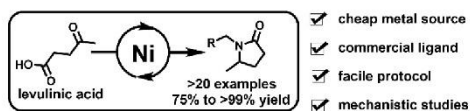
[26] S. Chakraborty, S. Zheng, F. Kallmeier, E. Barath, S. Tin, J. G. de Vries, *ChemSusChem* **2023**, *16*, e202202353.

[27] a) Y. Wei, C. Wang, X. Jiang, D. Xue, J. Li, J. Xiao, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5408-5410; b) T. Jurado - Vázquez, A. Arévalo, J. J. García, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, *2021*, 445-450.

[28] a) Y. Wei, C. Wang, X. Jiang, D. Xue, Z.-T. Liu, J. Xiao, *Green Chem.* **2014**, *16*, 1093-1096; b) T. Ma, H.-Y. Zhang, G. Yin, J. Zhao, Y. Zhang, *J. Flow Chem.* **2018**, *8*, 35-43; c) H. Wu, Z. Yu, Y. Li, Y. Xu, H. Li, S. Yang, *J. Supercrit. Fluids* **2020**, *157*, 104698.

- [29] T. Wang, H. Xu, J. He, Y. Zhang, *Tetrahedron* **2020**, *76*.
- [30] Y. Kurita, A. Isogai, *Int. J. Biol. Macromol.* **2010**, *47*, 184-189.
- [31] A. V. Bhujbal, T. A. Gokhale, B. M. Bhanage, *Waste Biomass Valorization* **2022**, *13*, 443-451.
- [32] A. Luque-Gómez, P. García-Orduña, F. J. Lahoz, M. Iglesias, *Dalton Trans.* **2023**, *52*, 12779-12788.
- [33] a) I. A. Shuklov, N. V. Dubrovina, A. Bömer, *Synthesis* **2007**, *2007*, 2925-2943; b) M. B. Krüger, C. Selle, D. Heller, W. Baumann, *J. Chem. Eng. Data* **2012**, *57*, 1737-1744.
- [34] a) F. A. Luzzio, D. P. Zacherl, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2285-2288; b) Z. R. Sagirova, E. V. Starodubtseva, O. V. Turova, M. G. Vinogradov, *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 1032-1037; c) C. Xie, J. Song, H. Wu, Y. Hu, H. Liu, Z. Zhang, P. Zhang, B. Chen, B. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4002-4009; d) P. V. Ramachandran, S. Choudhary, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 15956-15963; e) Y. Wei, C. Wang, X. Jiang, D. Xue, Z.-T. Liu, J. Xiao, *Green Chem.* **2014**, *16*, 1093-1096; f) Z. Sun, J. Chen, T. Tu, *Green Chem.* **2017**, *19*, 789-794; g) A. Ledoux, L. Sandjong Kuigwa, E. Framery, B. Andrioletti, *Green Chem.* **2015**, *17*, 3251-3254; h) A. Pawełczyk, L. Zaprutko, *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 586-591; i) S. Wang, H. Huang, C. Bruneau, C. Fischmeister, *ChemSusChem* **2017**, *10*, 4150-4154.

Entry for the Table of Contents



Nickel in the presence of linear triphos allows smooth reductive amination of levulinic acid and 2-acetylbenzoic acid using molecular hydrogen for over 20 different substrates. The kind of alcohol used as solvent tremendously impacts the performance of the system. Detailed investigations of the reaction revealed pronounced interplay of said alcohols with reaction intermediates.

4.2. Straightforward Synthesis of 1-Aryloxy-1,1-difluoro-3-aminopropan-2-ols – Accessing Fluorinated Derivatives of Commercialized Beta-Blockers

Jan-Ole Moritz, Shuang Liu, Katharina Konieczny, Dirk Michalik, Udo Kragl, Helfried Neumann*, Matthias Beller*

Eur. J. Org. Chem. **2024**, e202400568

DOI: 10.1002/ejoc.202400568

Die Oxidationsreaktion zur Herstellung der Zielprodukte wurde von mir gefunden und optimiert. Der überwiegende Teil der Substanzen wurde von mir synthetisiert und sämtliche analytischen Daten gesichtet, interpretiert und kuratiert. Zusätzlich dazu habe ich den Entwurf für das Manuskript und das ESI in Gänze geschrieben. Dr. Liu half bei der Herstellung der Substanzbibliothek und Dr. Michalik sowie Dr. Spannenberg bei der Erhebung analytischer Daten. Dr. Neumann und Prof. Beller betreuten die Anfertigung dieser Arbeit. Mein Anteil beträgt 80%.

This article was published with a Creative Commons license and, thus, can be archived and shared without restrictions.

Accepted Article

Title: Straightforward Synthesis of 1-Aryloxy-1,1-difluoro-3-aminopropan-2-ols – Accessing Fluorinated Derivatives of Commercialized Beta-Blockers

Authors: Jan-Ole Moritz, Shuang Liu, Katharina Konieczny, Dirk Michalik, Udo Kragl, Helfried Neumann, and Matthias Beller

This manuscript has been accepted after peer review and appears as an Accepted Article online prior to editing, proofing, and formal publication of the final Version of Record (VoR). The VoR will be published online in Early View as soon as possible and may be different to this Accepted Article as a result of editing. Readers should obtain the VoR from the journal website shown below when it is published to ensure accuracy of information. The authors are responsible for the content of this Accepted Article.

To be cited as: *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, e202400568

Link to VoR: <https://doi.org/10.1002/ejoc.202400568>

RESEARCH ARTICLE

Straightforward Synthesis of 1-Aryloxy-1,1-difluoro-3-aminopropan-2-ols – Accessing Fluorinated Derivatives of Commercialized Beta-Blockers

Jan-Ole Moritz,^a Shuang Liu,^{a,b} Katharina Konieczny,^a Dirk Michalik,^{a,c} Udo Kragl,^{a,c} Helfried Neumann,^{*a} and Matthias Beller^{*a}

[a] Jan-Ole Moritz, Dr. Shuang Liu, Katharina Konieczny, Dr. Dirk Michalik, Prof. Dr. Udo Kragl, Dr. Helfried Neumann, Prof. Dr. Matthias Beller, Leibniz-Institut für Katalyse e.V.

Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock, Germany

E-mail: Helfried.Neumann@catalysis.de, Matthias.Beller@catalysis.de

[b] Dr. Shuang Liu

School of Chemistry and Chemical Engineering

Shanghai University of Engineering Science

333 Longteng Road, Songjiang District, Shanghai 201620, China

[c] Dr. Dirk Michalik, Prof. Dr. Udo Kragl

Institut für Chemie

Universität Rostock

Albert-Einstein-Straße 3a, 18059 Rostock, Germany

Supporting information for this article is given via a link at the end of the document.

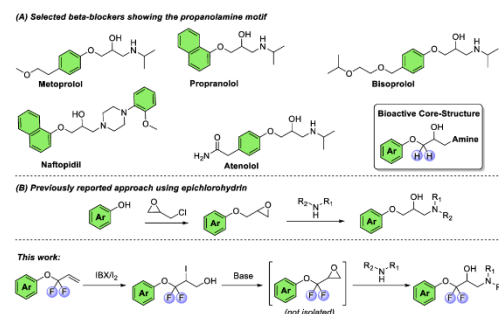
Abstract: The efficient synthesis of an array of 1-aryloxy-1,1-difluoro-3-aminopropan-2-ols in a one-pot epoxidation/nucleophilic ring-opening *via* the corresponding iodohydrins is described. This methodology permits the construction of 1,1-difluorinated derivatives of commercialized beta-blockers in addition to unprecedented members of this compound class.

Introduction

β -Adrenergic receptor blockers (so-called beta-blockers) are commonly applied to tackle many cardiac diseases.^[1] Moreover, they are in discussion for cancer-treatment.^[2] On a molecular level, several of the most prescribed beta-blockers exhibit a propanolamine motif as the key structure (Scheme 1).^[3] Careful selection of the aryl and amino part substantially impacts the interaction of these bioactive compounds with the human body. Another well-applied strategy to positively impact the properties of drugs in terms of e.g. membrane permeability, binding to receptors, metabolic degradation, and pharmacokinetic properties is the selective introduction of fluorine.^[4]

Although a plethora of propanolamines have been synthesised in the past 50 years,^[5] future development of (improved) synthetic methodologies still allows to access new derivatives of this interesting class of compounds, which might have improved medicinal properties. In this respect, the introduction of fluorine-containing moieties into these molecules is of interest, however, represents a serious synthetic problem. Especially implementation of -CF₂ groups imposes obstacles due to the lack of simple and generally applicable reagents or suitable

building blocks.^[6] Nevertheless, this field experienced a considerable amount of attention in recent years, leading to major advances allowing the synthesis of valuable difluorinated intermediates.^[7] More specifically, one example of a difluorinated propanolamine was described by Shibasaki and colleagues utilizing a 6-step synthesis.^[8]



Scheme 1. Selected beta-blockers and their core structure in addition to synthetic approach to the CF₂-analogues.

Recently, we have presented 3,3-difluoropropen-1-yl ammonium salts (DFPAs) as new, stable, and scalable gem-difluoromethylation reagents, which allow for the direct reaction with a wide range of nucleophiles. For example, DFPAs smoothly react with O-nucleophiles under mild conditions (room temperature, water) without necessity of (precious) metal catalysts or sophisticated ligands with unique regioselectivity to give the corresponding 1,1-difluoroaryl ethers.^[7b] Utilizing

RESEARCH ARTICLE

these latter products for selective oxidation reactions, should permit the construction of sophisticated and well-tailored molecular structures. To the best of our knowledge, so far CF₂-bearing structures of type **1** have been subjected only to dihydroxylation, hydroformylation and Wacker-type oxidation reactions.^[7b] Not yet described are further functionalizations to epoxides or a synthetic equivalent like halohydrins. Hence, we attempted to close this gap. In this study, we describe the iodohydroxylation of *gem*-difluoroalkyl aryl ethers followed by *in situ* epoxidation/nucleophilic ring-opening in one-pot fashion to access 1,1-difluoro-3-aminopropan-2-ols (cf. Scheme 1). In contrast to well-known methods based on epichlorohydrin as building block,^[9] our route starts with readily available 1,1-difluoro-1-aryloxyallyl compounds.

Results and Discussion

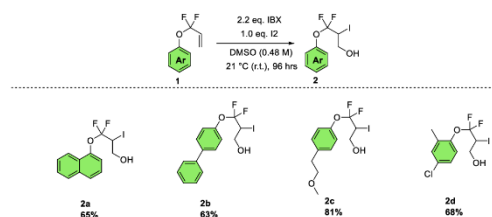
In 2009, Moorthy and co-workers disclosed utilization of 2-iodoxybenzoic acid (IBX) in combination with molecular iodine for the synthesis of iodohydrins starting with a broad variety of different alkenes.^[10] In case of present electron-deficient residues, the iodine is introduced in α -position to the electron-withdrawing group making a 1,2-migration of the hydroxy-group necessary to access the desired products. In this study, this system was extended to *gem*-difluoroalkyl aryl ethers of type **1** and combined with suitable follow-up chemistry to access the structures of type **3** (Scheme 1).

Reaction of **1a** with IBX and I₂ in DMSO after 4h furnished 54% of **2a**. Increasing reaction time to 96h led to an excellent yield (96%) of **2a** with a selectivity of 94% (Table 1). Replacement of IBX by 2-iodobenzoic acid (IBA) and Oxone® to reduce the amount of IBX necessary by its *in-situ* formation was not successful. Notably, the reaction proceeds with complete regioselectivity to the 2-iodopropan-1-ol **2a** instead of the 3-iodopropan-2-ol as confirmed by NMR spectroscopy.^[11]

Table 1. Iodohydroxylation of *gem*-difluorinated aryl allyl ethers.

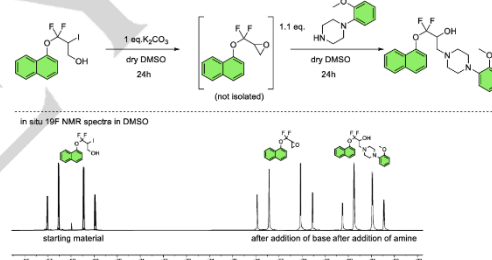
No.	Variation from conditions above	Conv. [%]	Select. [%]
1	none	96	94
2	4h instead of 96h	54	90
3	No I ₂	/	/
4	No IBX	20	n.d.
5	2.2 eq. Oxone®, no IBX	8	0
6	2.2 eq. Oxone® / 20 mol% IBA, no IBX	8	0
7	2.2 eq. Oxone® / 20 mol% IBA / 5 eq. H ₂ O, no IBX	14	0

This reaction system allowed the synthesis of iodohydrins **2a – 2d** in moderate to good yields (Scheme 2) on gram-scale.



Scheme 2. Prepared iodohydrins. Presented yields are isolated yields. Experimental conditions: 2.2 eq. IBX, 1.0 eq. I₂, DMSO (0.48 M alkene), 96 hrs, 21 °C (room temperature). Scale of up to 6 mmol.

To access the bioactive core-structure (as mentioned in Scheme 1), a 1,2-shift of the hydroxyl group is necessary. Formation of the epoxide and nucleophilic ring-opening by an amine under basic regime provides the needed reactivity (Scheme 3). The *in-situ* ¹⁹F NMR spectrum after addition of 1.0 equivalents of K₂CO₃ shows a high field-shift of the set of signals indicating the formation of the corresponding epoxide. NMR analysis of an isolated residue also proves the formation of the corresponding epoxide. After addition of 1.1 equivalents of 1-(2-methoxyphenyl)piperazine to the crude mixture of epoxide and base the set of signals is again shifted to a more high field region of the spectrum. After aqueous work-up the isolation of the Naftopidil derivative **3f** with 70% yield could be achieved.



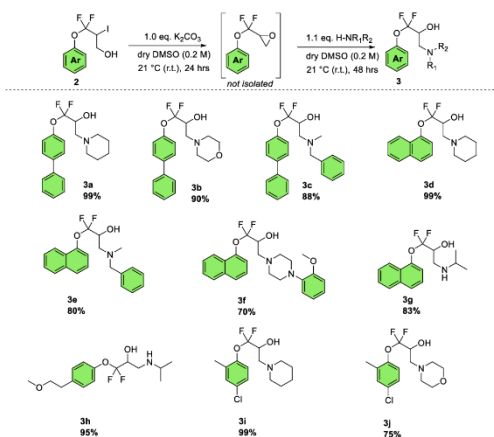
Scheme 3. Two-step / One-pot reaction furnishing propanolamine **3f** in addition to superimposed *in-situ* ¹⁹F NMR spectra in DMSO-*d*₆.

The ¹H NMR spectrum of product **3c** shows a doublet instead of a (pseudo) triplet for the signal of the hydroxy group indicating the formation of the secondary alcohol.^[12] This interpretation is confirmed by the molecular structure in the solid state, clearly revealing the desired core structure.^[13]

The developed reaction sequence allowed the synthesis of the difluorinated analogues of Naftopidil (**3f**), Propranolol (**3g**) and Metoprolol (**3h**) in good to very good yields (70–95%) on scale of up to >900 mg (Scheme 4). Additionally, unique potentially bioactive molecules of this class compounds were successfully accessed by simple variation of the amino part. Both, primary and secondary amines can be used as nucleophile for the ring-opening step. To avoid double alkylation of primary amines, five equivalents of the primary amine were used. The reactions starting from **2b** and employment of piperidine, morpholine and methyl benzylamine for ring opening furnished **3a**, **3b** and **3c**, respectively, again with very good to excellent yields ranging

RESEARCH ARTICLE

between 88% and 99%. No qualitative difference for the syntheses of **3d** and **3e**, starting from **2a**, could be observed and yields of the desired products range between 80% to 99%. Furthermore, the same approach allowed syntheses of the derivatives of 2-chloro-4-methyl phenol **3i** and **3j** with good to excellent yields.



Scheme 4. Scope of one-pot/two-step epoxidation/nucleophilic ring-opening reaction. Presented yields are isolated yields. Experimental conditions: 1.) 1 eq. K_2CO_3 , DMSO (0.2 M iodoalcohol), 24 hrs, 21 °C (room temperature); 2.) 1.1 eq. amine, 48 hrs, 21 °C (room temperature).

The vicinal positioning of an electrophilic (iodo-) and nucleophilic (hydroxy-group) entity in iodoalcohols suggest that changes in the sequence of the reaction enable targeting of the different potential leaving groups. Following this thought, first addition of amine should lead to nucleophilic substitution at the iodine-bearing carbon and form the corresponding ammonium iodide which in turn can be set free by addition of K_2CO_3 . Interestingly, **2d** remains unaltered after three hours at 80 °C in the presence of three equivalents of piperidine in DMF and NMP. In DMSO, slight formation of the ring-opening product of the epoxide can be detected judged by analysis of the *in-situ* ^{19}F NMR spectra. In isopropyl alcohol, the starting material is also unreactive towards both piperidine and the solvent. This remarkable stability towards external nucleophiles underlines the severe impact of the hydroxy-group in α -position on replacement of the iodine.

Conclusion

1,1-difluoroallyl aryl ethers **1**, which are easily accessible from 3,3-difluoropropen-1-yl ammonium salts (DFPAs), can be transformed to the corresponding iodoalcohols **2** by a straightforward iodohydroxylation with the IBX/ I_2 system. The presented iodoalcohols exhibit remarkable stability and can be conveniently handled. They serve as versatile platform molecules for nucleophilic functionalization reactions enabled by intramolecular nucleophilic substitution reaction furnishing the corresponding epoxides. Nucleophilic ring-opening under basic

regime with various kinds of amines allows to access a variety of 1-aryloxy-1,1-difluoro-3-aminopropan-2-ols **3**. This two-step process can be straightforwardly conducted in one-pot fashion. In general, the herein disclosed methodology not only allows a simple and facile synthesis of difluorinated analogues of relevant pharmaceutical beta-blockers, but also opens the door to prepare further unprecedented members of this class of compounds.

Supporting Information

The authors have cited additional references within the Supporting Information.^[7b, 14]

Acknowledgements

The authors acknowledge financial support of this project by the Strategic Network Funding Programme of the Leibniz Association, within the project "Leibniz-WissenschaftsCampus-ComBioCat-Rostock". The authors thank Dr. Anke Spannberg for SC-XRD analysis.

Keywords: amino alcohols • DFPA • difluorinated beta-blockers • epoxidation • iodohydroxylation

- [1] A. K. Malakar, D. Choudhury, B. Halder, P. Paul, A. Uddin, S. Chakraborty, *J. Cell. Physiol.* **2019**, *234*, 16812-16823.
- [2] S. W. Cole, A. S. Nagaraja, S. K. Lutgendorf, P. A. Green, A. K. Sood, *Nat. Rev. Cancer* **2015**, *15*, 563-572.
- [3] T. L. Lemke, D. A. Williams in *FOYE'S Principles of Medicinal Chemistry*, Vol. Wolters Kluwer Health, Philadelphia, PA, **2001**.
- [4] E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315-8359.
- [5] M. Ernst, J.-P. Melder, F. I. Berger, C. Koch in *Ethanolamines and Propanolamines*, pp. 1-30.
- [6] a) V. P. Reddy, R. Alleti, M. K. Perambuduru, U. Welz-Biermann, H. Buchholz, G. K. S. Prakash, *Chem. Commun.* **2005**, 654-656; b) D. Zhang, P. Li, Z. Lin, H. Huang, *Synthesis* **2014**, *46*, 613-620; c) G. S. Sinclair, R. Tran, J. Tao, W. S. Hopkins, G. K. Murphy, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 4603-4606; d) Z. Wang, C.-Y. Guo, C. Yang, J.-P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5617-5622; e) P.-P. Lin, L.-L. Huang, S.-X. Feng, S. Yang, H. Wang, Z.-S. Huang, Q. Li, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3088-3093; f) W.-X. Lv, Y. Li, Y.-H. Cai, D.-H. Tan, Z. Li, J.-L. Li, Q. Li, H. Wang, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 2981-2984; g) X. Dong, X. Liu, L. Wang, Y. Zhang, J. Li, L. Tian, Y. Zhao, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 8771-8776.
- [7] a) S. Sakamoto, T. W. Butcher, J. L. Yang, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 25746-25752; b) F. Ye, Y. Ge, A. Spannberg, H. Neumann, L. W. Xu, M. Beller, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 3257; c) W.-X. Lv, Q. Li, J.-L. Li, Z. Li, E. Lin, D.-H. Tan, Y.-H. Cai, W.-X. Fan, H. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 16544-16548; d) S. Holovach, K. P. Melnykov, A. Skreminsky, M. Herasymchuk, O. Tavlii, D. Alosyn, P. Borysko, A. B. Rozhenko, S. V. Ryabukhin, D. M. Volochnyuk, O. O. Grygorenko, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202200331; e) Q. Li, X.-B. Liu, H. Wang, *Chem. Rec.* **2023**, *23*, e202300231.
- [8] K. Iseki, S. Oishi, H. Sasai, M. Shibasaki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1273-1274.
- [9] F. A. Saddique, A. F. Zahoor, M. Yousaf, M. Irfan, M. Ahmad, A. Mansha, Z. A. Khan, S. A. R. Naqvi, *Turk. J. Chem.* **2016**, *40*, 193-224.

RESEARCH ARTICLE

[10] J. N. Moorthy, K. Senapati, S. Kumar, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6287-6290.

[11] For all members of this class of compounds presented in this study, the (non decoupled) ^{19}F NMR spectrum shows an ABX system attributed to the diastereotopic fluorine nuclei. The ^1H NMR spectrum of **2b** in dry $\text{DMSO}-d_6$ exhibits a sharp (pseudo) triplet for the OH-signal at 5.49 ppm with $J = 6.0$ Hz. This signal does not change in the $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ experiment, indicating the presence of the OH-group not in α - but in β -position to the CF_2 -group. Additionally, in the $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC spectrum no correlation between the triplet at 5.49 ppm and the signal corresponding to the CF_2 -group could be found.

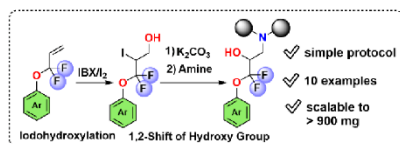
[12] All members of the compound class **3** exhibit a distinct ABX system in the (non-decoupled) ^{19}F NMR spectra. The chemical shifts of these signals are for all compounds of these class around -82 ppm. In the ^1H NMR spectrum of **3c** recorded in dry DMSO a doublet for the OH-signal appears at 5.90 ppm with a coupling constant of $J = 6.6$ Hz and an integral of 1H. If CDCl_3 is used as solvent, this resonance vanishes completely indicating a readily exchangeable proton.

[13] Deposition number 2342179 (for **3e**) contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data are provided free of charge by the joint Cambridge Crystallographic Data Centre and Fachinformationszentrum Karlsruhe Access Structures service www.ccdc.cam.ac.uk/structures. Further details and discussion of the structure are provided in the Supplementary Information.

[14] a) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, *71*, 3-8; b) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3-8; c) E. Bassan, R. T. Ruck, E. Dienemann, K. M. Emerson, G. R. Humphrey, I. T. Raheem, D. M. Tschäen, T. P. Vickery, H. B. Wood, N. Yasuda, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1611-1616; d) F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, S1-S19.

RESEARCH ARTICLE

Entry for the Table of Contents



An array of 1-aryloxy-1,1-difluoro-3-aminopropan-2-ols were synthesized using iodohydroxylation of *gem*-difluorinated allyl aryl ethers followed by epoxidation and ring-opening with an amine in a one-pot/two-step fashion. This approach allows the synthesis of a set of *gem*-difluorinated derivatives of commercialized beta-blockers.

4.3. P-Chirogenic Diphosphazanes with Axially Chiral Substituents and Their Use in Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation

Jan-Ole Moritz,[§] Soumyadeep Chakraborty,[§] Bernd H. Müller, Anke Spannenberg, Paul C. J. Kamer*

J. Org. Chem. **2020**, *85*, 14537–14544.

DOI: 10.1021/acs.joc.0c01108

[§] Beide Autoren trugen gleichermaßen zu dieser Arbeit bei.

Diese Arbeit wurde in enger Kooperation mit Herrn Chakraborty verfasst. Ich habe die Ligandsynthese entwickelt, optimiert und auf Teile der Ligandbibliothek angewendet. Weiterhin wurde von mir das Komplexierungsverhalten der Liganden untersucht. Zusätzlich dazu wurden sämtliche röntgengeeignete Kristalle von mir gezüchtet. Die den element- und metallorganischen Teil betreffenden analytischen Daten wurden von mir gesichtet, ausgewertet und kuratiert. Ich habe die Hälfte des Manuskripts geschrieben sowie des ESI. Dr. Spannenberg fertigte die Röntgenstrukturanalyse an, Dr. Müller und Prof. Kamer betreuten die Anfertigung dieser Arbeit. Mein Anteil beträgt 45%.

Reprinted (adapted) with permission from *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 14537–14544. Copyright 2024 American Chemical Society.

P-Chirogenic Diphosphazanes with Axially Chiral Substituents and Their Use in Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation

Jan-Ole Moritz,[‡] Soumyadeep Chakraborty,[‡] Bernd H. Müller, Anke Spannenberg, and Paul C. J. Kamer*Cite This: *J. Org. Chem.* 2020, 85, 14537–14544

Read Online

ACCESS |



Metrics & More

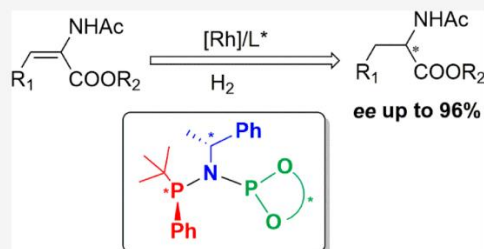


Article Recommendations



Supporting Information

ABSTRACT: A convenient synthesis of enantiopure P-chirogenic diphosphazanes incorporating bulky bisphenol and 1,1'-bi-2-naphthol-derived substituents via the functionalization of a readily accessible enantiopure lithium phosphinoamide with chlorophosphoridites was developed. Since the product requires no subsequent deprotection, the protocol provides an easy, convenient synthesis of P-chirogenic ligands on the gram scale. The ligands were applied in the Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of benchmark substrates furnishing enantiomeric excess values up to 96%.



INTRODUCTION

Chiral diphosphines are ubiquitous in asymmetric catalysis. The incorporation of a chiral center or axially chiral fragments into ligand scaffolds is well-described in the literature.^{1,2} However, in most of the catalysts used in this field, the chiral information is located on a carbon and not on the coordinating phosphorus. After the success of Knowles and co-workers in the asymmetric hydrogenation with PAMP and DiPAMP,³ P-chirogenic ligands have gathered more attention. The work of Jugé,⁴ Imamoto,⁵ Horner,⁶ Börner,⁷ and others have set milestones in the synthesis of P-chirogenic compounds. In the last two decades, examples like (*t*-Bu)₂P(NH)P(*t*-BuMe) (MaxPHOS),⁸ MaxPHOX,^{9a} ThaxPHOS,^{9b} QuinoxP*,¹⁰ or TCFP¹¹ shined light on the potential of ligands incorporating P-chirogenic moieties in asymmetric catalysis. In addition, the development of ligands like BINAP by Noyori¹² and the phosphoramidite MonoPhos by De Vries and Feringa^{13a} gave rise to the use of axially chiral ligands in asymmetric catalysis. Another family of P-stereogenic N-phosphine-phosphinite ligands have been developed by Diéguez et al. based on readily available (1*R*,2*S*)-(-)-ephedrine and applied in asymmetric hydrogenation with very promising enantioselectivities up to more than 99%.^{13b} To the best of our knowledge, the potential of the incorporation of P-chirogenic components in combination with axially chiral motifs has not been well-explored. The design concept described herein takes this into account (Figure 1), where we combine the successful application of MaxPHOS with the powerful performance of axially chiral 1,1'-bi-2-naphthol (BINOL)-based phosphites.^{13a,c} This concept is based on the work by Krishnamurthy and co-workers, who described the synthesis of diphosphazanes with an axially chiral BINOL-derived P-component.¹⁴

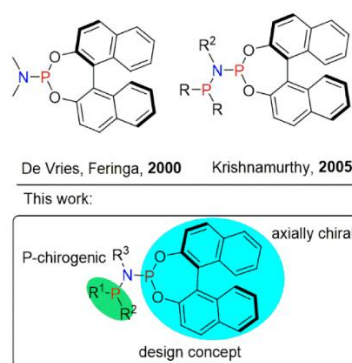


Figure 1. General structure of a PNP ligand incorporating a P-chirogenic center as well as an axially chiral structure compared to previous work by De Vries, Feringa, and Krishnamurthy.

To gain simple access to this motif, a convenient synthesis of an enantiopure and easily functionalizable nucleophilic PN-synthon is needed. Two such PN building blocks were described by Riera and Verdager.^{8,15}

Herein, we report a convenient two-step synthesis of both enantiomers of an enantiopure lithium phosphinoamide, usable

Special Issue: The New Golden Age of Organophosphorus Chemistry

Received: May 7, 2020

Published: September 14, 2020

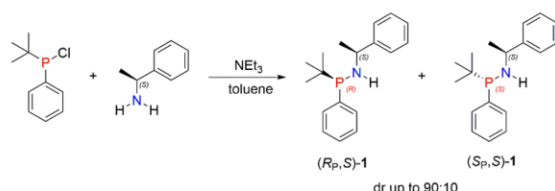


as a nucleophilic PN-synthon, on a multigram scale and its functionalization toward diphosphazanes. The ligands were applied in the Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of alkenes, and the cooperativity between the two chiral modules was investigated.

RESULTS AND DISCUSSION

Preparation of the PN-Synthon. Kolodyazhnyi et al. described that the base-assisted nucleophilic substitution of (*tert*-butyl)phenylchlorophosphine with enantiopure (*S*)-1-phenylethylamine furnishes a diastereomeric mixture of the corresponding phosphazane **1** with diastereomeric ratios up to 90:10 (Scheme 1). The use of (*R*)- instead of (*S*)-1-phenylethylamine leads to the corresponding opposite diastereomeric mixture.¹⁶

Scheme 1. Synthesis of P-Chirogenic Phosphazanes as a Diastereomeric Mixture^a



^aAccording to the method of Gryshkun and co-workers.¹⁶

Reaction of the diastereomeric mixture of (*R_p*,*S*)-**1** (major) and (*S_p*,*S*)-**1** (minor) with *n*-BuLi in the presence of tetramethylethylenediamine (TMEDA) in *n*-heptane at -78°C furnished a bright yellow precipitate, which can be dissolved completely upon being heated immediately to 80°C . After this cooled to recrystallize the compound, diastereomerically pure crystals of (*R_p*,*S*)-**2** were obtained (Scheme 2).

The molecular structure of (*R_p*,*S*)-**2** in the solid state revealed the (*R*)-configuration of the phosphorus atom (Figure S63, for thermal ellipsoid plots of all molecular structures, crystal parameters, and refinement metrics, see the Supporting Information). As intended with the addition of TMEDA, no aggregates were observed, and the lithium phosphinoamide forms a well-defined monomeric species (for comparison of lithiation with TMEDA and without, see Figure S48 vs S49).

To access the enantiomer of (*R_p*,*S*)-**2**, namely, (*S_p*,*R*)-**2**, the diastereomeric mixture consisting of (*S_p*,*R*)-**1** (major) and (*R_p*,*R*)-**1** (minor) is used as the starting material for the previously described reaction sequence.

Synthesis of PNP-Ligands and Coordination Behavior.

Generally, **2** can provide easy access to a wide variety of bidentate ligands and was reacted with phosphorochloridites containing bisphenol and BINOL moieties. Additionally, reaction with 2-chloro-1,3,2-dioxaphospholane was also performed to study the interaction of the P-chirogenic center and the axially chiral BINOL fragment (Scheme 3). All further modifications in the ligand backbone run smoothly at -78°C in toluene, and the desired product is obtained in high purity after separation from LiCl and the removal of the solvent. All the PNP ligands (**L1**–**L5**) are characterized by NMR and mass spectrometry. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR of the ligands shows two signals (doublets) for the phosphine within the range of 55–58 ppm and for the $\text{P}(\text{OR})_2$ of 141–147 ppm (Figure S45). The coupling constant is also in accordance to the $^2J_{\text{P-P}}$ constant in the range of 32–38 Hz. Additionally, the thermal stability of the ligands was also investigated. The P-chirogenic moiety is stable at room temperature but tends to epimerize above 80°C , which results in the formation of the other diastereomer, as the $\text{P}(\text{OR})_2$ moiety and the substituent at the amine remain stereochemically fixed (Figures S46 and S47).

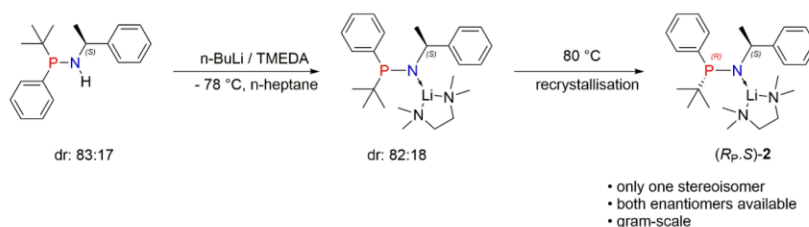
The crystal structure of (*R_p*,*S*)-**L1** reveals the (*R*)-configuration of P1 (Figure S 64). Crystals suitable for X-ray analysis of (*S_p*,*R*)-**L1** (Figure S 65) were obtained applying the synthetic procedure with (*S_p*,*R*)- instead of (*R_p*,*S*)-**2** and were used for confirmation of the configuration. As expected, the molecular structures of (*R_p*,*S*)-**L1** and (*S_p*,*R*)-**L1** are enantiomeric, and bond lengths and angles differ just slightly. Hence, only the structure of (*R_p*,*S*)-**L1** is discussed herein.

The geometrical environment of N1 is planar as indicated by the sum of the relevant bond angles ($\Sigma\text{N1} = 359.6(2)^{\circ}$). Additionally, the P1–N1 bond distance (1.7304(16) Å) is longer than the P2–N1 bond (1.6860(16) Å).

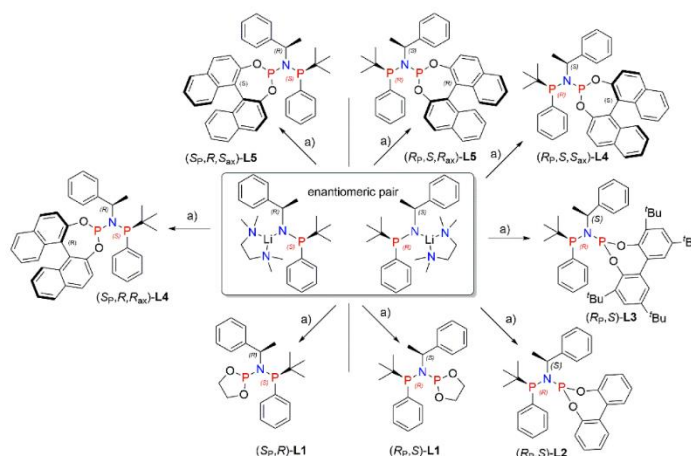
The $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of the mixture of 1 equiv of (*R_p*,*S*)-**L1** (dissolved in CH_2Cl_2) and 1 equiv of $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ (also dissolved in CH_2Cl_2) indicates a 2:1 complex with an AA'XX' spin system in which $J(\text{AX})$ and $J(\text{AX}')$ are almost equal as main components (Figure 2). A similar behavior was observed by Vidal-Ferran and co-workers for Rh(I) species ligated by two P-OP ligands.¹⁷ An experiment with a 2:1 ligand-to-Rh ratio furnished an almost identical NMR spectrum, and the AA'XX' spin system was confirmed by simple spin-system simulation with coupling constants $J(\text{AX})$ and $J(\text{AX}')$ of 43.1 and 45.0 Hz, respectively.

Crystals suitable for X-ray diffraction were obtained from the reaction mixture with a $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ /(*R_p*,*S*)-**L1** ratio of 1:2 in CH_2Cl_2 via gas diffusion of Et_2O into the solution. The crystal structure reveals a homoleptic bis-diphosphine complex of rhodium exhibiting a distorted square-planar complex

Scheme 2. Synthesis of Enantiopure Lithium Phosphinoamide^a



^aBoth enantiomers are available.

Scheme 3. Synthesized Set of Optically Pure Ligands^a

^aSynthesized set of optically pure ligands for Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation utilizing stereopure lithium phosphinoamide as a PN building block. Reaction conditions: (a) (1) -78°C , 1 equiv of chlorophosphoridite dissolved in toluene is added to 1 equiv of (*R_p*,*S*)-2 or (*S_p*,*R*)-2 (crude) dissolved in toluene; (2) filtration and removal of solvent.

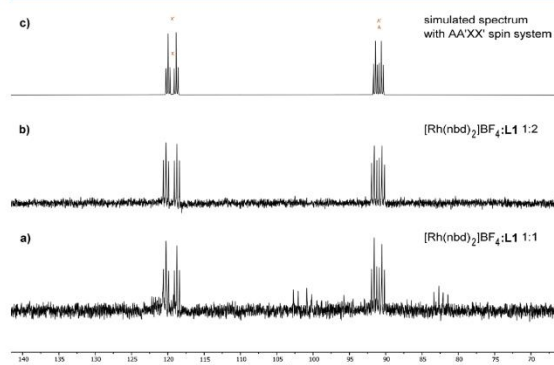


Figure 2. In situ $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra of reaction mixtures with $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$: (*R_p*,*S*)-L1 ratios of 1:1 (a) and 1:2 (b) in CH_2Cl_2 and simulated $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR AA'XX' spectrum (MestReNova 14, spectrometer frequency: 161 MHz) (c).

geometry (Figure S66). The ligand bite angles in the complex are $69.63(3)^{\circ}$ and $69.91(3)^{\circ}$, respectively, and in good accordance with the bite angles enforced by examples of similar PNP ligands coordinated to Rh(I) in a 1:1 fashion^{8c,18} or 2:1 fashion.⁹

However, the coordination chemistry of ligand and metal described here does not necessarily reflect the actual situation during the catalytic reaction, as solvents and concentrations are different.²⁰

APPLICATION IN Rh-CATALYZED ASYMMETRIC HYDROGENATION

We evaluated the catalytic activity of these P-chirogenic PNP ligands in the asymmetric hydrogenation of alkenes. In general, the complexes were prepared in situ by the addition of corresponding PNP ligands to the metal precursor, $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$, prior to the catalysis.

Tables 1 and 2 show the results of the asymmetric hydrogenation of substrates 1 to 4 using chiral PNP ligands.

Table 1. *ee* (%) in Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation using L1–L5 and S1 in MeOH and CH_2Cl_2

entry	ligand	S1 (MeOH)	S1 (CH_2Cl_2)
1	(<i>R_p</i> , <i>S</i>)-L1	46% (<i>R</i>)	46% (<i>R</i>)
2	(<i>S_p</i> , <i>R</i>)-L1	40% (<i>S</i>)	38% (<i>S</i>)
3	(<i>R_p</i> , <i>S</i>)-L2	30% (<i>R</i>)	33% (<i>R</i>)
4	(<i>R_p</i> , <i>S</i>)-L3	51% (<i>R</i>)	50% (<i>R</i>)
5	(<i>R_p</i> , <i>S</i> , <i>S_{ax}</i>)-L4	94% (<i>R</i>)	94% (<i>R</i>)
6	(<i>S_p</i> , <i>R</i> , <i>R_{ax}</i>)-L4	96% (<i>S</i>)	94% (<i>S</i>)
7	(<i>R_p</i> , <i>S</i> , <i>R_{ax}</i>)-L5	78% (<i>S</i>)	78% (<i>S</i>)
8	(<i>S_p</i> , <i>R</i> , <i>S_{ax}</i>)-L5	80% (<i>R</i>)	82% (<i>R</i>)

^aReaction condition: In a stainless steel autoclave, Rh/substrate = 1:100, Rh/L = 1:1.1, $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (0.005 mmol) as metal precursor, H_2 (10 bar), 12 h, appropriate solvent (2 mL), $T = 25^{\circ}\text{C}$, all reactions are performed in duplicate, and full conversion was achieved in all cases as determined by GC. Enantiomeric excess of the product was determined by chiral HPLC (absolute configuration drawn in parentheses).

L1–L5 were tested in the Rh-catalyzed enantioselective hydrogenation of the benchmark substrate methyl (*Z*)-α-acetamidocinnamate (S1) in a series of catalytic experiments. Hydrogenation of the C–C double bond occurred in MeOH at 10 bar of H_2 pressure (catalyst/substrate = 1:100) at room temperature (25°C) with complete conversion but with moderate enantiomeric excess (*ee*) up to 46% (Table 1, entries 1 and 2, S1, MeOH).

MeOH can be a detrimental solvent for P–N as well as P–O bonds.²¹ However, when mimicking the conditions of the catalyst formation in MeOH, only minor decomposition of the ligand was observed (based on the $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum, Figure S50). In addition, the reactions with S1 were performed in dichloromethane in order to check whether there is any notable solvent effect or not. No significant differences in *ee*

Table 2. *ee* (%) in Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation using L1–L5 and S2–S4 in MeOH

S2: R ₁ = Ph, R ₂ = H, R ₃ = NHAc S3: R ₁ = H, R ₂ = Me, R ₃ = NHAc S4: R ₁ = H, R ₂ = Me, R ₃ = CH ₂ COOMe				
entry	ligand	S2	S3	S4
1	(R _p ,S)-L1	23% (R)	20% (R)	
2	(S _p ,R)-L1	16% (S)	10% (S)	
3	(R _p ,S)-L2	14% (R)	14% (R)	nd ^b
4	(R _p ,S)-L3	22% (R)	32% (R)	nd ^b
5	(R _p ,S,S _{ax})-L4	88% (R)	92% (R)	32% (R)
6	(S _p ,R,S _{ax})-L4	92% (S)	92% (S)	28% (S)
7	(R _p ,S,R _{ax})-L5	84% (S)	60% (S)	
8	(S _p ,R,S _{ax})-L5	80% (R)	72% (R)	

^aReaction condition: In a stainless steel autoclave, Rh/substrate = 1:100, Rh/L = 1:1.1, [Rh(cod)₂][BF₄] (0.005 mmol) as metal precursor, H₂ (10 bar), 12 h, MeOH (2 mL), T = 25 °C, all reactions are performed in duplicate, and full conversion was achieved in all cases as determined by GC. Enantiomeric excess of the product was determined by chiral HPLC (absolute configuration drawn in parentheses). ^bNot determined.

values were observed (Table 1, entries 1 and 2, S1, CH₂Cl₂). As we could afford to use MeOH, since the ligands are unexpectedly stable in this environmentally more benign solvent, further experiments were performed in MeOH.

To investigate the influence of chirality in the ligand backbone atropoisomerically flexible biphenyl ligands (R_p,S)-L2 was applied in the hydrogenation of S1 leading to moderate enantiomeric excess (Table 1, entry 3). The stereoselectivity of the hydrogenation could be increased to 20% upon modification of the biaryl part. The *ortho*-disubstituted biphenyl (R_p,S)-L3 ligand gave rise to 51% *ee* (Table 1, entry 4) following the same reaction condition. Finally, the effect of a fixed axial (ax) chirality in the P(OR)₂ motif was studied in the catalytic performance using the (S) and (R)-BINOL moieties. (R_p,S,S_{ax})-L4 was applied in the hydrogenation of S1 leading to a high enantiomeric excess of 94% (entry 5, Table 1). As expected, the application of (S_p,R,R_{ax})-L4 resulted in the formation of the opposite *S*-enantiomer of the product with similar *ee* of 96% (Table 1, entry 6). Changing the configuration of the BINOL moiety, forming the diastereomeric ligand (R_p,S,R_{ax})-L5, resulted in the formation of the *S*-product albeit in a lower *ee* of 78%. Clearly, L4 is the matched diastereomer for the asymmetric hydrogenation of S1, where L5 represents the mismatched combination of chiral entities.²²

Similarly, (Z)- α -acetamido cinnamic acid (S2) and methyl 2-acetamidoacrylate (S3) were also asymmetrically hydrogenated (Table 2, entries 1–8). The enantiomeric pairs of (R_p,S)-L1/(S_p,R)-L1 and the PNP-BINOL ligands (R_p,S,S_{ax})-L4/(S_p,R,R_{ax})-L4 and (R_p,S,R_{ax})-L5/(S_p,R,S_{ax})-L5 were tested. Again, both enantiomers of L1 resulted in low *ee* for S2 and even lower for S3. In comparison, enantioselectivity was also increased in the cases of S2 and S3 using (R_p,S)-L2 and (R_p,S)-L3 (Table 2, entry 3 vs entry 4). The (S_{ax})-BINOL derivatives ((R_p,S,S_{ax})-L4 and (S_p,R,S_{ax})-L5) give rise to the (R)-enantiomer (entries 5 and 8, Tables 1 and 2), and the (R_{ax})-BINOL moiety ((R_p,S,R_{ax})-L5 and (S_p,R,R_{ax})-L4) produces

the (S)-enantiomer (entries 6 and 7, Tables 1 and 2) in the asymmetric hydrogenations of both S2 and S3. A similar matched-mismatched effect²² as for S1 was observed for these substrates, as the degree of enantioselection again largely depends on the chiral information in the BINOL moiety. The matched combinations gave up to 30% higher *ee* than the mismatched ones, as illustrated by (R_p,S,S_{ax})-L4 and (R_p,S,R_{ax})-L5 for S3. In addition to that, the match effect has also been observed in the hydrogenation of dimethyl itaconate (S4) under the same reaction condition (Table 2, entries 5 and 6 vs 7 and 8). The intrinsic additional chirality (axially chiral BINOL moiety) in the PNP-ligand backbone apparently plays a pivotal role to achieve high enantioselectivity in asymmetric hydrogenation.

From the results of the present set of ligands it is clear that steric bulk on the diol part of the phosphoramidite moiety contributes to improved enantioselectivity, but fixing the biaryl axis in the matched position has the highest impact. An obvious next step is to introduce bisnaphthol moieties with increasing steric bulk at *ortho* positions. This approach has been reported previously²³ and is currently being pursued by us (for further testing of substrates cf. ref 26).

CONCLUSIONS

A series of P-chirogenic diphosphazanes incorporating diol, bisphenol, and BINOL-derived substituents has been prepared on a gram scale. The incorporation of a bulky, axially chiral BINOL-derived moiety into the ligand structure leads to a significant increase of the enantioselectivity of the catalyst. Additionally, the sole change from (R_{ax})- to (S_{ax})-configured BINOL-fragments is sufficient to invert the stereoselectivity of the reaction, which reveals a dominant role of the axially chiral part of the ligand in the presented cases. However, the P-chirogenic fragment is still of importance in this matter, indicated by the observed match-mismatched interaction. Careful arrangement of both chirogenic sites of the presented system is required to achieve high enantioselectivity.

EXPERIMENTAL SECTION

All synthetic work was performed under oxygen- and moisture-free conditions using standard Schlenk and glovebox techniques. All reagents were purchased from commercial sources and used as received, unless otherwise stated. TMEDA, NEt₃, (S)-1-phenylethylamine, (R)-1-phenylethylamine, CD₃Cl, and CD₂Cl₂ were dried over CaH₂, distilled prior to use, and degassed with three freeze–pump–thaw cycles. Tetrahydrofuran (THF) was distilled from Na/benzophenone. Toluene and CH₂Cl₂ (amylene stabilized (50 ppm)) were bought from Acros Organics with 99.85% purity, less than 0.005% water content, and stored under inert atmosphere over molecular sieves. *n*-Heptane and C₆D₆ were dried over Na/benzophenone and tetraglyme and distilled prior to use. *n*-Pentane was purified using the Grubbs-type column system Pure Solv MD-5.²⁴ 2-Chloro-1,3,2-dioxaphospholidine was bought from TCI and degassed via freeze–pump–thaw cycles. (R)- and (S)-BINOL were bought from Merck and used as received. Samples for mass spectrometry were prepared in the glovebox and measured on a Finnigan MAT 95-XP (Thermo Electron) or Kratos MS-50 spectrometer, and measurements were performed in high-resolution mass spectrometry (HRMS) (electrospray ionization (ESI)-time-of-flight (TOF)) mode. Fragment signals are given in mass per charge number (*m/z*). NMR spectra were recorded on Bruker Avance 300 (¹H: 300, ¹³C: 75, ³¹P: 121 MHz), Bruker Fourier 300 (¹H: 300, ¹³C: 75, ³¹P: 121 MHz) or Avance 400 (¹H: 400, ¹³C: 100, ³¹P: 161 MHz) instruments operating at the denoted spectrometer frequency given in megahertz for the specified nucleus. Samples for the measurement of

melting points were prepared under argon in a capillary tube sealed with grease. The measurements were conducted on a Mettler-Toledo MP-70 melting point apparatus. Optical rotations were measured on an Anton Paar MCP 200. Experimental details of the X-ray single-crystal analysis are described in the [Supporting Information](#).

Synthesis of (*R_pS*)-1/(*S_pS*)-1 (Diastereomeric Mixture). A 50 mL Schlenk tube was filled with (*S*)-1-phenylethylamine (0.9 mL, 7.07 mmol), which was subsequently dissolved in toluene (20 mL). After the addition of NEt₃ (1.0 mL, 7.17 mmol), *tert*-butylphenylchlorophosphine (1.3 mL, 6.90 mmol) was added dropwise into the mixture. When heated in an oil bath to 90 °C (16 h), a white precipitate was formed. The supernatant was filtered off, and the precipitate was washed with toluene (2.5 mL). The solvent was completely removed from the filtrate, yielding **1** as a colorless oil (1.8 g, 6.31 mmol). Yield: 91%. ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.51–7.18 (m, 10H, ArH), 4.32–4.16 (m, 1H, CH), 2.16 (m, 1H, NH), 1.56 (major) and 1.47 (minor) (d, ²J_{HH} = 6.6 Hz, 3H [integrated as one signal], CH₃), 0.99 (major) and 0.95 (minor) (d, ³J_{PH} = 12.8 Hz, 9H [integrated as one signal], (CH₃)₃). ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 147.9 (d, ³J_{PC} = 3.8 Hz, *ipso*-NPh, major), 147.6 (d, ³J_{PC} = 5.2 Hz, *ipso*-NPh, minor), 140.9 (d, ¹J_{PC} = 28.5 Hz, *ipso*-PPh, minor), 140.4 (d, ¹J_{PC} = 25.0 Hz, *ipso*-PPh, major), 131.5, 131.2, 128.6, 128.4, 127.9 (d, J = 6.6 Hz, ArC), 127.8 (d, J = 6.7 Hz, ArC), 127.1–126.5 (m, ArC), 57.4 (d, ²J_{PC} = 26.7 Hz, CH, major), 57.1 (d, ²J_{PC} = 25.6 Hz, CH, minor), 31.5 (d, J = 7.4 Hz), 31.3 (d, J = 6.0 Hz), 26.2 (d, ¹J_{PC} = 14.9 Hz, C(CH₃)₃), 25.8 (d, ³J_{PC} = 8.1 Hz, NCH₃). ³¹P{¹H} (121 MHz, CD₂Cl₂): δ 48.22 (minor, 17%), 47.58 (major, 83%).

Analytical data match previously reported data.¹⁶

The opposite product (*S_pR*)-1/(*R_pR*)-1 (diastereomeric mixture) was obtained in the same way: ³¹P{¹H} (121 MHz, CD₂Cl₂): δ = 48.21 (minor, 17%), 47.58 (major, 83%). The analytical data match the previously reported data.¹⁶

Synthesis of Phosphorochloridites. The synthesis was performed according to the general procedure for phosphorochloridite formation, and the analytical data matched with that of the reported procedure.²⁵

2,2'-Biphenol Phosphochloridite. A solution of 2,2'-biphenol (1.61 g, 8.75 mmol) in THF (25 mL) was slowly added to a mixture of PCl₃ (1.0 mL, 11.4 mmol) and Et₃N (2.7 mL, 19.25 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C. After 22 h, the reaction mixture was filtered under inert atmosphere, and the solvent was evaporated to yield the white-yellowish powder (1.75 g, 80%).

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ 7.1–7.0 (m, 2H), 6.9–6.8 (m, 6H). ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, C₆D₆): δ 149.8, 131.4, 130.8, 129.7, 126.3, 122.5. ³¹P{¹H} NMR (122 MHz, C₆D₆): δ 180.1.

3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyl-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diol phosphochloridite. A solution of 3,3',5,5'-tetra-*tert*-butyl-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diol (3.5 g, 8.75 mmol) in THF (25 mL) was slowly added to a mixture of PCl₃ (1.0 mL, 11.4 mmol) and Et₃N (2.7 mL, 19.25 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C. After 22 h, the reaction mixture was filtered under inert atmosphere, and the solvent was evaporated to yield the white-yellowish powder (3.30 g, 82%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.4 (s, 2 H), 7.1 (s, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.3 (s, 18 H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 147.7, 145.7, 140.6, 133.7, 128.2, 128.0, 127.7, 126.9, 124.5, 35.7, 34.9, 31.7. ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 171.6.

(*S*)/(*R*)-BINOL-Phosphorochloridites. A solution of (*S*) or (*R*)-1,1'-bi-2-naphthol (2.5 g, 8.75 mmol) in THF (25 mL) was slowly added to a mixture of PCl₃ (1.0 mL, 11.4 mmol) and Et₃N (2.7 mL, 19.25 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C. After 22 h, the reaction mixture was filtered under inert atmosphere, and the solvent was evaporated to yield the white-yellowish powder (2.60 g, 85%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.07–7.98 (m, 4H), 7.58–7.30 (m, 8H) ppm. ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148.0, 147.5, 132.3, 131.7, 131.1, 130.2, 128.6, 128.2, 127.9, 127.6, 127.2, 127.1, 126.7, 126.6, 125.9, 125.6, 121.8, 121.3 ppm. ³¹P{¹H} NMR (121 MHz, CDCl₃): δ 178.4 ppm.

Synthesis of PNP Ligands. (*R_pS*)-L1. (*R_pS*)-1/(*S_pS*)-1 (diastereomeric mixture (83:17); 1.74 g; 6.09 mmol) was dissolved in heptane (38 mL). TMEDA (1.00 mL, 6.70 mmol) was added, and

subsequently the solution was cooled to –78 °C. Next, *n*BuLi (2.5 M in *n*-hexane; 2.44 mL) was added dropwise into the mixture. Immediately after addition, a yellow precipitate occurred, and the cooled bath was removed, allowing the solution to reach room temperature. When heated in an oil bath to 80 °C, the yellow solid was dissolved and recrystallized at room temperature overnight. Afterward, the supernatant was removed via cannula followed by drying of the yellow crystals in vacuo, and the solid was weighed (1.64 g, 4.02 mmol). The yellow solid was dissolved in toluene (30 mL) and brought to reaction with 2-chloro-1,3,2-dioxaphospholidine (536 mg, 4.20 mmol) leading to formation of a white precipitate. The solid was filtered off, and the solvent was removed in vacuo. The obtained white solid was dissolved again in toluene (35 mL) to remove the last percentage of insoluble compounds. Again, the solids were filtered off, and the solvent was completely removed in vacuo. A white powder was obtained, which was washed with *n*-pentane at –78 °C. When dried, 1.09 g (2.90 mmol) of the optically pure product (*R_pS*)-L1 was received as a colorless powder. Crystals suitable for X-ray analysis were collected from the washing solution at 6 °C. Yield: 48% (1.09 g). mp 121 °C. [α]_D²⁰ = +28.2° (c 0.5, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ 8.02–7.95 (m, 2H), 7.63–7.55 (m, 2H), 7.28–7.18 (m, 4H), 7.14–7.02 (m, 2H), 4.76–4.64 (m, 1H), 3.87–3.76 (m, 1H), 3.69–3.60 (m, 1H), 3.52–3.36 (m, 2H), 1.5 (dd, 3H, ³J_{HH} = 7.02 Hz, J = 0.86 Hz), 1.06 (d, 9H, ³J = 13.77 Hz). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, C₆D₆): δ 142.6 (d, J = 3.5 Hz), 140.5 (dd, J = 30.3 Hz), 132.9–132.0 (m), 129.4 (d, J = 2.8 Hz), 128.3–126.9 (m), 126.8, 64.4, 64.0 (d, J = 8.5 Hz), 53.0 (dd, J = 27.0 Hz, J = 2.1 Hz), 32.7 (dd, J = 18.6 Hz, J = 4.3 Hz), 29.0 (dd, J = 17.5 Hz, J = 9.7 Hz), 20.2 (d, J = 14.5 Hz); ¹⁵N (30 MHz, C₆D₆): δ = –279.6 (m); ³¹P{¹H} (161 MHz, C₆D₆): δ 146.30 (d, ²J = 33 Hz), 54.38 (d, ²J = 33 Hz). HRMS (ESI-TOF): *m/z* calculated for C₂₀H₂₇NO₂P₂: 376.1595 [M + H]⁺; observed 376.1595. Anal. Calcd. for C₂₀H₂₇NO₂P₂: C: 63.99, H: 7.25, N: 3.73. Found: C: 63.93, H: 7.46, N: 3.79%.

(*S_pR*)-L1. (*S_pR*)-L1 was synthesized according to the procedure described for (*R_pS*)-L1. Crystals suitable for X-ray analysis were collected from the washing solution at 6 °C. Yield: 37% (0.84 g). mp 121 °C. [α]_D²⁰ = –28.2° (c 0.5, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ 8.03–7.96 (m, 2H), 7.64–7.55 (m, 2H), 7.28–7.18 (m, 4H), 7.14–7.01 (m, 2H), 4.76–4.64 (m, 1H), 3.85–3.76 (m, 1H), 3.69–3.60 (m, 1H), 3.52–3.36 (m, 2H), 1.5 (dd, 3H, ³J_{HH} = 7.06 Hz, J = 0.88 Hz), 1.06 (d, 9H, ³J = 13.80 Hz); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, C₆D₆): δ 142.6, 140.5, 132.5, 129.8, 125.7, 64.4, 64.0, 53.0, 32.7, 29.0, 20.2; ³¹P{¹H} NMR (161 MHz, C₆D₆): δ 146.22 (d, ²J = 32.9 Hz), 54.38 (d, ²J = 32.8 Hz). HRMS (ESI-TOF): *m/z* calculated for C₂₀H₂₇NO₂P₂: 376.1595 [M + H]⁺; observed 376.1596. Anal. Calcd. for C₂₀H₂₇NO₂P₂: C: 63.99, H: 7.25, N: 3.73. Found: C: 64.06, H: 7.26, N: 3.85%.

(*R_pS*)-L2. Optically pure (*R_pS*)-2 was prepared according the previously mentioned protocol and used as crude material. A solution of pure 2,2'-biphenol phosphochloridite (0.36 mmol, 90 mg) dissolved in toluene (10 mL) was slowly added to (*R_pS*)-2 (0.36 mmol, 150 mg) in toluene (10 mL) at –78 °C. The mixture was allowed to reach room temperature and was stirred for 10 h. The resulting solution was filtered, and the solvent was removed in vacuo. A white solid was formed, which was again washed with *n*-pentane to obtain (*R_pS*)-L2 in optically pure form. Yield: 54% (0.098 g). mp 153 °C. [α]_D²⁰ = +90.8° (c 0.5, CH₂Cl₂). ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ 8.11 (m, 2H), 7.67 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.31–7.19 (m, 8H), 7.12–6.92 (m, 6H), 5.30–5.23 (m, 1H), 1.58 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.09 (d, 9H, J = 14 Hz). ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, C₆D₆): δ 133.6 (ArC), 133.3 (ArC), 132.7 (ArC), 130.6 (ArC), 130.4 (ArCH), 130.1 (ArCH), 129.8 (ArC), 129.7 (ArC), 129.4 (ArCH), 129.0 (ArCH), 127.3 (ArCH), 125.4 (ArCH), 124.4 (ArCH), 122.9 (ArCH), 120.7 (ArCH), 53.9 (NCCH₃), 34.0 (PC(CH₃)₃), 29.2 (PC(CH₃)₃), 20.8 (NCCH₃). ³¹P{¹H} NMR (122 MHz, C₆D₆): δ 142.7 (d, ²J = 37.9 Hz), 54.9 (d, ²J = 37.9 Hz). HRMS (ESI-TOF): *m/z* calculated for C₃₀H₃₁NO₂P₂: 500.1908 [M + H]⁺; observed 500.1900.

(*R_pS*)-L3. This was synthesized following the same protocol as mentioned for (*R_pS*)-L2 using 3,3',5,5'-tetra-*tert*-butyl-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diol phosphochloridite and crude (*R_pS*)-2. Yield: 53% (0.138

g). mp 175 °C. $[\alpha]_D^{298} = +124.5^\circ$ (c 0.5, CH₂Cl₂) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.91 (m, 2H), 7.35–7.29 (m, 3H), 7.24–7.20 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 7.07–6.94 (m, 5H), 4.70 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.24 (s, 9H), 1.17 (s, 9H), 1.14 (d, 3H, *J* = 8 Hz), 0.89 (s, 9H), 0.72 (d, 9H, *J* = 14 Hz). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 148.0 (ArC), 147.9 (ArC), 147.5 (ArC), 146.1 (ArC), 145.8 (ArC), 144.1 (ArC), 140.6 (ArC), 139.5 (ArC), 133.3 (ArCH), 132.2 (ArCH), 130.2 (ArCH), 129.6 (ArC), 129.2 (ArC), 128.4 (ArCH), 128.2 (ArCH), 128.0 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.0 (ArCH), 125.8 (ArCH), 125.5 (ArCH), 124.4 (ArCH), 124.3 (ArCH), 55.6 (NCCH₃), 35.3 C(CH₃)₃, 34.8 (PC(CH₃)₃), 33.6 (C(CH₃)₃), 31.7 (C(CH₃)₃), 31.1 (C(CH₃)₃), 28.3 (PC(CH₃)₃), 21.6 (NCCH₃). ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 145.9 (d, ²*J* = 34.1 Hz), 53.9 (d, ²*J* = 36.5 Hz). HRMS (ESI-TOF): *m/z* calculated for C₄₆H₆₃NO₂P₂: 724.4412 [M + H]⁺; observed 724.4419.

(*R_pS_pS_{ax}*)-L4. Optically pure (*R_pS*)-2 was prepared according to the previously mentioned protocol and was used as a crude material. A solution of optically pure (*S*)-BINOL phosphochloridite (0.36 mmol, 133 mg) dissolved in toluene (10 mL) was slowly added to (*R_pS*)-2 (0.36 mmol, 150 mg) in toluene (10 mL) at –78 °C. The mixture was allowed to reach room temperature and was stirred for 10 h. The resulting solution was filtered, and the solvent was removed in vacuo. A white solid was formed, which was again washed with pentane to obtain (*R_pS_pS_{ax}*)-L4 in an optically pure form. Yield: 49% (0.105 g). mp 147 °C. $[\alpha]_D^{298} = +188.1^\circ$ (c 0.5, CH₂Cl₂) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, 1H, *J* = 8.74 Hz), 7.99–7.93 (m, 3H), 7.88 (d, 1H, *J* = 8.97), 7.81 (d, 1H, *J* = 8.29 Hz), 7.57–7.28 (m, 16H), 4.90 (m, 1H), 1.51 (d, 3H, *J* = 6.12 Hz), 1.00 (d, 9H, *J* = 14.04 Hz) ppm. ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 151.0 (ArC), 149.0 (ArC), 143.3 (ArC), 133.3 (ArC), 133.1 (ArC), 132.6 (ArC), 130.8 (ArCH), 130.5 (ArCH), 129.9 (ArC), 129.2 (ArC), 128.7 (ArCH), 128.5 (ArCH), 128.3 (ArCH), 128.2 (ArCH), 128.0 (ArCH), 128.0 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.0 (ArCH), 126.5 (ArCH), 126.4 (ArCH), 126.1 (ArCH), 125.1 (ArCH), 124.6 (ArCH), 122.5 (ArC), 122.2 (ArC), 54.6 (NCCH₃), 34.2 (PC(CH₃)₃), 29.4 (PC(CH₃)₃), 21.9 (NCCH₃) ppm. ³¹P{¹H} NMR (161 MHz, CDCl₃): δ 144.63 (d, ²*J* = 37 Hz), 58.64 (d, ²*J* = 37 Hz) ppm. HRMS (ESI-TOF): *m/z* calculated for C₃₈H₃₅NO₂P₂: 600.2221 [M + H]⁺; observed 600.2236.

(*S_pR_pR_{ax}*)-L4. (*S_pR_pR_{ax}*)-L4 was synthesized following the same protocol as mentioned for (*R_pS_pS_{ax}*)-L4 using (*R*)-BINOL phosphochloridite and crude (*S_pR*)-2. Yield: 39% (0.083 g). mp 148 °C. $[\alpha]_D^{298} = -188.7^\circ$ (c 0.5, CH₂Cl₂) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (d, 1H, *J* = 8.08 Hz), 7.84–7.75 (m, 3H), 7.71 (d, 1H, *J* = 7.70 Hz), 7.65 (d, 1H, *J* = 9.33 Hz), 7.42–7.07 (m, 16H), 4.73 (m, 1H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.02 Hz), 1.01 (d, 9H, *J* = 12.91 Hz) ppm. ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 151.2 (ArC), 149.4 (ArC), 142.8 (ArC), 134.4 (ArC), 133.0 (ArC), 131.6 (ArC), 130.8 (ArCH), 130.5 (ArCH), 129.9 (ArC), 129.2 (ArC), 128.7 (ArCH), 128.5 (ArCH), 128.2 (ArCH), 128.0 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127. Five (ArCH), 127.0 (ArCH), 126.4 (ArCH), 125.1 (ArCH), 124.6 (ArCH), 122.5 (ArCH), 122.2 (ArC), 120.1 (ArC), 54.4 (NCCH₃), 34.3 (PC(CH₃)₃), 29.3 (PC(CH₃)₃), 21.8 (NCCH₃) ppm. ³¹P{¹H} NMR (161 MHz, CDCl₃): δ 144.63 (d, ²*J* = 36.96 Hz), 58.64 (d, ²*J* = 37.05 Hz) ppm. HRMS (ESI-TOF): *m/z* calculated for C₃₈H₃₅NO₂P₂: 600.2221 [M + H]⁺; observed 600.2223.

(*R_pS_pR_{ax}*)-L5. (*R_pS_pR_{ax}*)-L5 was synthesized following the same protocol as mentioned for (*R_pS_pS_{ax}*)-L4 using (*R*)-BINOL phosphochloridite and crude (*R_pS*)-2 adduct. Yield: 50% (0.107 g). mp 156 °C. $[\alpha]_D^{298} = -167.2^\circ$ (c 0.5, CH₂Cl₂) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (d, 1H, *J* = 8.56 Hz), 7.87–7.83 (m, 3H), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.56 Hz), 7.61 (d, 1H, *J* = 9.10 Hz), 7.40–7.05 (m, 16H), 4.65 (m, 1H), 1.53 (d, 3H, *J* = 6.73 Hz), 1.00 (d, 9H, *J* = 13.04 Hz) ppm. ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.4 (ArC), 149.5 (ArC), 142.2 (ArC), 133.01 (ArC), 133.0 (ArC), 132.9 (ArC), 131.5 (ArCH), 131.4 (ArCH), 129.7 (ArC), 129.6 (ArC), 129.1 (ArCH), 128.6 (ArCH), 128.4 (ArCH), 128.2 (ArCH), 128.1 (ArCH), 127.9 (ArCH), 127.2 (ArCH), 126.9 (ArCH), 126.3 (ArCH), 126.2 (ArCH), 125.0 (ArCH), 124.7 (ArCH), 122.2 (ArC), 122.0 (ArC), 53.8 (NCCH₃), 33.4 (PC(CH₃)₃), 28.8 (PC(CH₃)₃), 21.0 (NCCH₃) ppm. ³¹P{¹H}

NMR (161 MHz, CDCl₃): δ 141.83 (d, ²*J* = 38 Hz), 55.33 (d, ²*J* = 38 Hz) ppm. HRMS (ESI-TOF): *m/z* calculated for C₃₈H₃₅NO₂P₂: 600.2221 [M + H]⁺; observed 600.2232.

(*S_pR_pS_{ax}*)-L5. (*S_pR_pS_{ax}*)-L5 was synthesized following the same protocol as mentioned for (*R_pS_pS_{ax}*)-L4 using (*S*)-BINOL phosphochloridite and crude (*S_pR*)-2. Yield: 40% (0.085 g). mp 155 °C. $[\alpha]_D^{298} = +167.9^\circ$ (c 0.5, CH₂Cl₂) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (d, 1H, *J* = 9.02 Hz), 7.99 (m, 3H), 7.93–7.90 (m, 1H), 7.62 (d, 1H, *J* = 7.76 Hz), 7.53–7.17 (m, 16H), 1.52 (d, 3H, *J* = 8.05 Hz), 1.00 (d, 9H, *J* = 14.81 Hz) ppm. ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 151.0 (ArC), 149.2 (ArC), 141.8 (ArC), 138.6 (ArC), 134.5 (ArC), 132.9 (ArC), 131.5 (ArCH), 130.7 (ArCH), 129.8 (ArC), 129.7 (ArC), 128.7 (ArCH), 128.5 (ArCH), 128.3 (ArCH), 128.2 (ArCH), 128.0 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.0 (ArCH), 126.4 (ArCH), 126.2 (ArCH), 125.5 (ArCH), 125.1 (ArCH), 124.8 (ArCH), 122.3 (ArC), 122.1 (ArC), 53.8 (NCCH₃), 33.7 (PC(CH₃)₃), 29.2 (PC(CH₃)₃), 21.2 (NCCH₃) ppm. ³¹P{¹H} NMR (161 MHz, CDCl₃): δ 141.83 (d, ²*J* = 38 Hz), 55.33 (d, ²*J* = 38 Hz) ppm. HRMS (ESI-TOF): *m/z* calculated for C₃₈H₃₅NO₂P₂: 600.2221 [M + H]⁺; observed 600.2228.

General Procedure for Asymmetric Hydrogenation. All the hydrogenation experiments were performed in a stainless steel autoclave charged with an insert suitable for up to eight reaction vessels (4 mL) with Teflon mini stirring bars. In a typical experiment, a reaction vessel is charged with [Rh(cod)₂]BF₄ (1.9 mg, 5 μmol) and ligand (5.5 μmol, M/L = 1/1.1) and stirred for 10–15 min in the appropriate solvent (2 mL). Then the desired substrates (0.5 mmol) were added to the reaction vessel maintaining the inert atmosphere, and the vessels were placed in a high-pressure autoclave. First the autoclave was purged two times with nitrogen and three times with hydrogen. Finally it was pressurized at 10 bar of H₂ pressure at 25 °C for 12 h. After the desired reaction time, the autoclave was depressurized, and the reaction vessels were diluted with ethyl acetate (EtOAc) and filtered through a short pad of silica. The conversion was determined by gas chromatography (GC) measurement, and the enantiomeric excess was measured by chiral high-performance liquid chromatography (HPLC).

In Situ ³¹P{¹H} NMR Experiments of (*R_pS*)-L1 and [Rh-(nbd)₂]BF₄. To a solution of (*R_pS*)-L1 (0.20 mmol, 70 mg) in CH₂Cl₂ (10 mL) a solution of [Rh(nbd)₂]BF₄ (0.05 M) in CH₂Cl₂ (1.8 mL for M/L ratio 1:2; 3.4 mL for 1:1 ratio) was added at room temperature. After 1 h, a sample was taken (0.4 mL) and submitted for NMR measurement (solvent: 0.2 mL CD₂Cl₂).

■ ASSOCIATED CONTENT

④ Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.0c01108>.

NMR spectra, detailed structural information of the synthesized compounds and HPLC traces, thermal ellipsoid plots, crystal data, and refinement metrics of reported crystal structures (PDF)

X-ray crystallographic information (CIF)

X-ray crystallographic information (CIF)

X-ray crystallographic information (CIF)

X-ray crystallographic information (CIF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

Paul C. J. Kamer – Leibniz-Institut für Katalyse e.V., 18059 Rostock, Germany; orcid.org/0000-0002-9115-8844; Email: Paul.Kamer@catalysis.de

Authors

Jan-Ole Moritz – Leibniz-Institut für Katalyse e.V., 18059 Rostock, Germany; orcid.org/0000-0001-6951-0445

Soumyadeep Chakraborty – Leibniz-Institut für Katalyse e.V., 18059 Rostock, Germany; orcid.org/0000-0001-6043-4722

Bernd H. Müller – Leibniz-Institut für Katalyse e.V., 18059 Rostock, Germany

Anke Spannenberg – Leibniz-Institut für Katalyse e.V., 18059 Rostock, Germany

Complete contact information is available at:
<https://pubs.acs.org/10.1021/acs.joc.0c01108>

Author Contributions

[‡]J.-O.M. and S.D.C. contributed equally.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank Deutsche Forschungsgemeinschaft e.V. (KA 2936/1-1) for financial support. We also thank Prof. Johannes G. de Vries for fruitful discussions and LIKAT for the analytical facilities.

■ DEDICATION

Dedicated to Prof. Dr. Uwe Rosenthal on the occasion of his 70th birthday.

■ REFERENCES

- (1) Börner, A., Ed. *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis - Synthesis and Application*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008.
- (2) McCarthy, M.; Guiry, P. J. Axially chiral bidentate ligands in asymmetric catalysis. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809.
- (3) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. Asymmetric hydrogenation with a complex of rhodium and a chiral bisphosphine. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567.
- (4) (a) Jugé, S.; Stephan, M.; Laffitte, J. A.; Genet, J. P. Efficient asymmetric synthesis of optically pure tertiary mono and diphosphine ligands. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6357. (b) Dutartre, M.; Bayardon, J.; Jugé, S. Applications and stereoselective syntheses of P-chirogenic phosphorus compounds. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5771.
- (5) (a) Imamoto, T.; Oshiki, T.; Onozawa, T.; Kusumoto, T.; Sato, K. Synthesis and reactions of phosphine-boranes. Synthesis of new bidentate ligands with homochiral phosphine centers via optically pure phosphine-boranes. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5244. (b) Imamoto, T.; Watanabe, J.; Wada, Y.; Masuda, H.; Yamada, H.; Tsuruta, H.; Matsukawa, S.; Yamaguchi, K. P-Chiral Bis-(trialkylphosphine) Ligands and Their Use in Highly Enantioselective Hydrogenation Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1635.
- (6) Horner, L.; Jordan, M. Zur Stereochemie und zum chemischen Verhalten optisch aktiver Amidophosphoniumsalze und optisch aktiver Phosphinoglycoside. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1980**, *8*, 225.
- (7) Dubrovina, N. V.; Börner, A. Enantioselective Catalysis with Chiral Phosphine Oxide Preligands. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5883.
- (8) (a) Revés, M.; Ferrer, C.; León, T.; Doran, S.; Etayo, P.; Vidal-Ferran, A.; Riera, A.; Verdaguer, X. Primary and Secondary Aminophosphines as Novel P-Stereogenic Building Blocks for Ligand Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9452. (b) Grabulosa, A.; Doran, S.; Brandariz, G.; Muller, G.; Benet-Buchholz, J.; Riera, A.; Verdaguer, X. Nickel(II) and Palladium(II) Complexes of the Small-Bite-Angle P-Stereogenic Diphosphine Ligand MaxPHOS and Its Monosulfide. *Organometallics* **2014**, *33*, 692. (c) Cristóbal-Lecina, E.; Costantino, A. R.; Grabulosa, A.; Riera, A.; Verdaguer, X. Rhodium-Catalyzed Pauson–Khand Reaction Using a Small-Bite-Angle P-Stereogenic C₁-Diphosphine Ligand. *Organometallics* **2015**, *34*, 4989. (d) Cabré, A.; Riera, A.; Verdaguer, X. P-Stereogenic Amino-Phosphines as Chiral Ligands: From Privileged Intermediates to Asymmetric Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 676 the MaxPHOS-family was recently reviewed in.
- (9) (a) Orgué, S.; Flores-Gaspar, A.; Biosca, M.; Pàmies, O.; Dieguez, M.; Riera, A.; Verdaguer, X. Stereospecific S(N)₂@P reactions: novel access to bulky P-stereogenic ligands. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 17548. (b) Orgué, S.; León, T.; Riera, A.; Verdaguer, X. Asymmetric Intermolecular Cobalt-Catalyzed Pauson–Khand Reaction Using a P-Stereogenic Bis-Phosphane. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 250.
- (10) Imamoto, T.; Sugita, K.; Yoshida, K. An Air-Stable P-Chiral Phosphine Ligand for Highly Enantioselective Transition-Metal-Catalyzed Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11934.
- (11) Hoge, G.; Wu, H.-P.; Kissel, W. S.; Pflum, D. A.; Greene, D. J.; Bao, J. Highly Selective Asymmetric Hydrogenation Using a Three Hindered Quadrant Bisphosphine Rhodium Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5966.
- (12) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. Synthesis of 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), an atropisomeric chiral bis(triaryl)phosphine, and its use in the rhodium(I)-catalyzed asymmetric hydrogenation of α -(acylamino)acrylic acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
- (13) (a) van den Berg, M.; Minnaard, A. J.; Schudde, E. P.; van Esch, J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. Highly Enantioselective Rhodium-Catalyzed Hydrogenation with Monodentate Ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539. (b) Biosca, M.; de la Cruz-Sánchez, P.; Pàmies, O.; Dieguez, M. P-Stereogenic N-Phosphine–Phosphite Ligands for the Rh-Catalyzed Hydrogenation of Olefins. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (7), 4730. (c) Etayo, P.; Núñez-Rico, J. L.; Vidal-Ferran, A. Chiral Rhodium Complexes Derived From Electron-Rich Phosphine-Phosphites as Asymmetric Hydrogenation Catalysts. *Organometallics* **2011**, *30*, 6718.
- (14) Mandal, S. K.; Nagana Gowda, G. A.; Krishnamurthy, S. S.; Stey, T.; Stalke, D. Chiral “P–N–P” ligands, (C₂O₂H₁₂O₂)PN(R)₂ [R = CHMe₂, Y = C₆H₅, OC₆H₅, OC₆H₄-4-Me, OC₆H₄-4-OMe or OC₆H₄-4-tBu] and their allyl palladium complexes. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 742.
- (15) León, T.; Riera, A.; Verdaguer, X. Stereoselective Synthesis of P-Stereogenic Aminophosphines: Ring Opening of Bulky Oxazaphospholides. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5740.
- (16) (a) Kolodyazhnyi, O. I.; Andrushko, N. V.; Grishkun, E. V. Stereoselective Reactions of Optically Active Derivatives of α -Methylbenzylaminophosphine. *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, *74*, 515. (b) Andrushko, N. V.; Kolodyazhnyi, O. I.; Gryshkun, E. V. Stereoselective reactions of chiral amines with racemic chlorophosphines. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, *179*, 1027.
- (17) Fernandez-Perez, H.; Donald, S. M.; Munslow, I. J.; Benet-Buchholz, J.; Maseras, F.; Vidal-Ferran, A. Highly Modular P–OP Ligands for Asymmetric Hydrogenation: synthesis, Catalytic Activity, and Mechanism. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 6495.
- (18) Simón-Manso, E.; Valderrama, M. Group VIII transition metal complexes with the chiral diphosphazane ligand (S)- α -(Ph₂P)₂N-(CHMePh): Synthesis and structural characterization. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 380.
- (19) Ganesamoorthy, C.; Mague, J. T.; Balakrishna, M. S. Synthesis and structural studies of Rh^I, Pd^I, Ni^{II} complexes and one-pot synthesis of binuclear Ru^{II} complex [(η^6 -p-cymene)Ru(μ -Cl)₃Ru{PhN(P(OC₆H₄OMe-o)₂)₂Cl}]. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3400.
- (20) Alberico, E.; Möller, S.; Horstmann, M.; Drexler, H.-J.; Heller, D. Activation, Deactivation and Reversibility Phenomena in Homogeneous Catalysis: A Showcase Based on the Chemistry of Rhodium/Phosphine Catalysts. *Catalysts* **2019**, *9*, 582.
- (21) Baker, M. J.; Harrison, K. N.; Orpen, A. G.; Pringle, P. G.; Shaw, G. Chelating diphosphite complexes of nickel(0) and platinum(0): their remarkable stability and hydrocyanation activity. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 803.
- (22) Burk, M. J.; Pizzano, A.; Martin, J. A.; Liable-Sands, L. M.; Rheingold, A. L. Bis(phospholane) Ligands Containing Chiral

Backbones. Matching and Mismatching Effects in Enantioselective Hydrogenation of α -Keto Esters. *Organometallics* **2000**, *19*, 250.

(23) Buisman, G. J. H.; van der Veen, L. A.; Klootwijk, A.; de Lange, W. G. J.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Vogt, D. Chiral Cooperativity in Diastereomeric Diphosphite Ligands: Effects on the Rhodium-Catalyzed Enantioselective Hydroformylation of Styrene. *Organometallics* **1997**, *16*, 2929.

(24) Pangborn, A. B.; Giardello, M. A.; Grubbs, R. H.; Rosen, R. K.; Timmers, F. J. Safe and Convenient Procedure for Solvent Purification. *Organometallics* **1996**, *15*, 1518.

(25) Scherer, J.; Huttner, G.; Büchner, M.; Bakos, J. Chirale tripod-rhodium-komplexe: Ligandsynthese, komplexchemie, katalyse. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *520*, 45.

(26) Further testing with the presented set of ligands under the same reaction conditions as described yielded following results: Hydrogenation of atropic acid: ($R_{p,S}$)-**L1**: >99% conv, 0% ee; ($S_{p,R,R_{ax}}$)-**L4**: >99% conv, 0% ee; ($R_{p,S,S_{ax}}$)-**L4**: >99% conv, 0% ee; Hydrogenation of *N*-(3,4-dihydronaphthalen-1-yl)acetamide: ($R_{p,S}$)-**L1**: >99% conv, 0% ee; ($S_{p,R}$)-**L1**: >99% conv, 0% ee; ($R_{p,S,S_{ax}}$)-**L4**: >99% conv, 0% ee; Hydrogenation of (*E*)-3-acetylamino-2-methyl-2-butenic acid ethyl ester: ($R_{p,S}$)-**L1**: NR (no reaction); ($S_{p,R}$)-**L1**: NR; ($R_{p,S,S_{ax}}$)-**L4**: NR; Hydrogenation of dimethyl itaconate: ($R_{p,S}$)-**L1**: >99% conv, 0% ee; ($S_{p,R}$)-**L1**: >99% conv, 0% ee; ($S_{p,R,R_{ax}}$)-**L4**: >99% conv, 28% ee (*S*); ($R_{p,S,S_{ax}}$)-**L4**: >99% conv, 32% ee (*R*); ($R_{p,S,R_{ax}}$)-**L5**: >99% conv, 0% ee; ($S_{p,R,S_{ax}}$)-**L5**: >99% conv, 0% ee.

4.4. Rh-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Di- and Tri-Substituted Enamides Enabled by Easily Tunable P-Stereogenic *N*-Phosphinyl Phosphoramidite Ligands

Soumyadeep Chakraborty, Katharina Konieczny, Jan-Ole Moritz, Shasha Zheng, Sergey Tin, Bernd H. Müller, Johannes G. de Vries*

ACS Catal. **2023** *13* (18), 12030-12040

DOI: 10.1021/acscatal.3c03336

Ich unterstützte die Synthese von Ligandenbausteinen und die Synthese eines Enantiomerenpaares eines der genutzten Liganden. Durchsicht, Korrektur und Freigabe des Manuskripts zur Publikation fand von allen genannten Autoren statt. Mein Anteil beträgt 10%.

Reprinted (adapted) with permission from *ACS Catal.* **2023** *13* (18), 12030-12040. Copyright 2024 American Chemical Society.

Rh-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Di- and Tri-Substituted Enamides Enabled by Easily Tunable P-Stereogenic N-Phosphinyl Phosphoramidite Ligands

Soumyadeep Chakraborty,* Katharina Konieczny, Jan-Ole Moritz, Shasha Zheng, Sergey Tin, Bernd H. Müller, and Johannes G. de Vries*

Cite This: *ACS Catal.* 2023, 13, 12030–12040

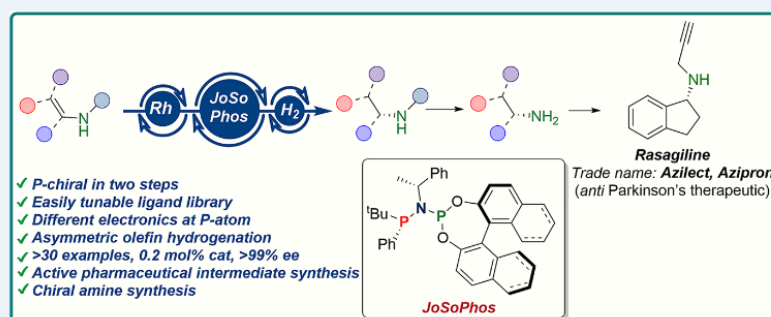
Read Online

ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information



ABSTRACT: A modular mixed donor P-stereogenic narrow bite angle N-phosphinyl phosphoramidite ligand library (*JoSoPhos*) was synthesized. The *JoSoPhos* ligand library was applied to the asymmetric synthesis of the anti-Parkinson therapeutic Rasagiline in >99% ee and 79% yield via the Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of 1-indanone derived enamide as the key step. The Rh/*JoSoPhos* catalyst also demonstrated high catalytic performance in the asymmetric hydrogenation of vinyl enamides with a broad functional group tolerance up to >99% ee. Other challenging trisubstituted vinylic olefins were also reduced with excellent enantioselection. A range of trisubstituted carbocyclic olefins bearing different functional groups were also reduced delivering products with >99% ee's. Pharmaceutically important chiral primary amines have also been prepared using the hydrogenation/hydrolysis method in close to enantiopure form. Isotope labeling studies showed the Rh/*JoSoPhos* catalyzed enantioselective hydrogenation of di- and trisubstituted enamide is an isomerization-free direct asymmetric hydrogenation process.

KEYWORDS: P-stereogenic ligand, Rh catalysis, enamide, asymmetric direct hydrogenation, active pharmaceutical

INTRODUCTION

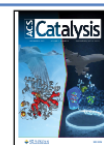
The synthetic challenges associated with the preparation of enantiopure molecules have spurred the development of asymmetric catalysis over the past five decades in academic and industrial research.¹ Metal complex catalyzed addition of dihydrogen (H_2) across a carbon–carbon or carbon–heteroatom double bond in an enantio-specific fashion has been proven to be one of the cleanest, atom-economic, and most efficient processes for the preparation of chiral molecules.^{2,3} Chiral phosphorus ligands have been at the basis of this development.^{4,5} Many industrial-scale processes such as the production of *L*-menthol (BASF process) from Neral, the synthesis of Rozerem or Ramelteon (Takeda process), production of an Aliskirin intermediate (DSM process),⁶ synthesis of Imagabalin hydrochloride (Pfizer process), and many more, rely on transition metal catalyzed asymmetric hydrogenation as the key step.^{2,7} The key to achieving high enantioselectivity lies in the chiral information

located in the active catalyst. As we know now, there is no general ligand/catalyst that can be applied ubiquitously to perform asymmetric olefin hydrogenation even within similar classes of substrates; thus, ligand variation is always required to achieve the optimal activity and selectivity. Hence, the search for new and efficient chiral ligands remains an active and important area of research.⁴ In most reported reactions, the backbone chiral or axially chiral phosphine ligands have dominated over the phosphorus chiral (P^* : often called P-chiral or P-chirogenic or P-stereogenic) ligand class due to the

Received: July 20, 2023

Revised: August 13, 2023

Published: August 29, 2023



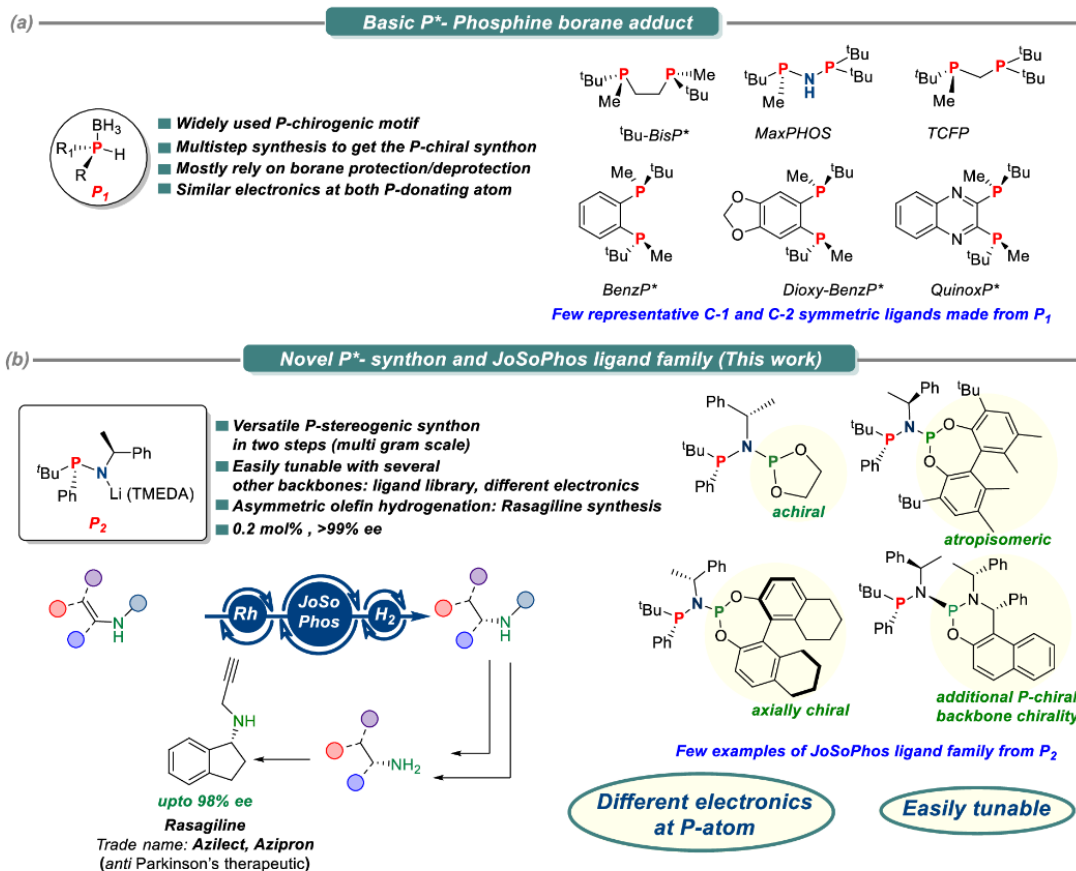


Figure 1. State of the Art for the synthesis of P*-bidentate ligands.

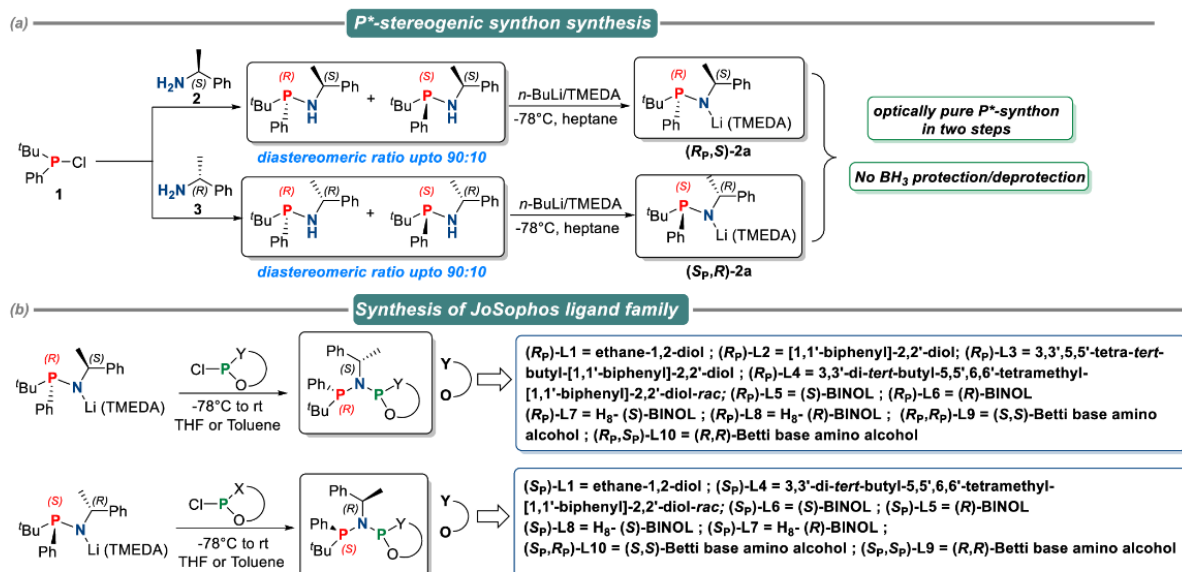
synthetic challenges of the P*-motif.⁸ Thus, there is a clear need for synthetically simple access to new P*-ligands.⁹ After the pioneering work of Knowles and co-workers on the development of phenyl anisyl methyl phosphine (PAMP) and (ethane-1,2-diyl)bis[(2-methoxyphenyl)(phenyl)phosphane] (DiPAMP) in asymmetric hydrogenation (applied in the DOPA process),¹⁰ P*-ligands have gathered much attention in the synthesis and catalysis communities. The seminal contributions in the area of P*-ligands of Mislou,¹¹ Knowles,^{10,12} Horner,¹³ Jugé,¹⁴ Hoge,¹⁵ van Leeuwen and Kamer,¹⁶ and Börner¹⁷ is worth mentioning. The P-stereogenic phosphine borane¹⁸ adduct reported by Imamoto and co-workers has paved the way for the synthesis of several outstanding P*-bidentate chelating ligand such as BisP*,¹⁹ MaxPhos,²⁰ MiniPhos,²¹ QuinoxP*,²² and BenzP*,²³ those are quite stereoselective and efficient in several asymmetric hydrofunctionalization reactions. However, the P* fragment present in most of these ligands (abbreviated as P₁ in Figure 1a) relies on a multistep synthetic procedure. Recently, we have disclosed the straightforward synthesis of C₁-symmetric P*-small bite angle PNP ligand family.²⁴ In contrast to the frequently used phosphine-borane protection/deprotection route (for the preparation of P*-motifs), the P*-synthon (abbreviated as P₂ in Figure 1b) can easily be synthesized without phosphorus protection/deprotection, just in two steps on a multigram scale. The highly nucleophilic P*-synthon (P₂) can be easily reacted with another electrophilic P/ P*-atom in

a stereospecific manner that enables us to synthesize highly modular small bite-angle chelating bidentate electronically divergent P-ligands.

Based on our continuing interest in the synthesis and application of these P*-ligands, we report an extended ligand library (abbreviated as JoSoPhos²⁵) with commutable chiral backbones and their application in asymmetric hydrogenation of challenging olefins. The Rh/JoSoPhos catalyst successfully delivered high enantio-control in the asymmetric synthesis of Rasagiline (anti-Parkinson's therapeutic) in excellent yield and ee where enamide hydrogenation is the key step for enantiocontrol. The methodology was further extended to the preparation of several challenging di- and trisubstituted chiral amides via enantioselective enamide hydrogenation. A number of cyclic amides have also been prepared with a high degree of enantioselectivity. Furthermore, the chiral amides have been hydrolyzed to their corresponding chiral amines, which are key building blocks for several active pharmaceutical ingredients (APIs).

RESULTS AND DISCUSSION

Ligand Synthesis. The JoSoPhos ligands were synthesized following our previously reported methods ((R_P)-L4, (R_P)-L7, (R_P)-L8, (S_P)-L4, (S_P)-L8 and (S_P)-L7 are new ligand pairs).²⁴ Enantiomerically pure phenyl ethyl amine (R and S) was reacted with *rac*-chlorophosphine, which resulted in the formation of P*- phosphazane (PN-H), with up to a 90:10

Scheme 1. General Description of Ligand Synthesis^a

^aThe structure of Betti Base amino alcohol can be found in Scheme S3, for L-9, L-10 pair configuration: (*R*_P/*S*_P,*R*_P/*S*_P) = (amino phosphine-P (red), diamidophosphite-P (green)).

diastereomeric ratio in 92% yield (Scheme 1, top). Next, the enantiopure P*-N synthons (*R*_P,*S*-2a and *S*_P,*R*-2a) were synthesized upon recrystallization from *n*-heptane as their corresponding Li-TMEDA (TMEDA = tetramethylethylenediamine) salt from the diastereomeric mixtures in 42–46% yield (Scheme 1, top). Reaction of the nucleophilic P*-N Li amide with electrophilic chlorophosphines was used for the synthesis of the entire JoSoPhos ligand library. In order to investigate the effect on the enantio-induction in the product, the P*-N synthons (*R*_P,*S*-2a and *S*_P,*R*-2a) have been functionalized with possible achiral, atropisomeric, axially chiral as well as C-chirality in the ligand backbone possessing ((*S*_P)/(*R*_P))-L1-L10) phosphorus electrophiles, resulting in enantio- and diastereomeric ligand pairs in 45–65% yields. All the ligands have been fully characterized by nuclear magnetic resonance (NMR) and high-resolution mass spectrometry (HRMS) analysis. A single crystal of JoSoPhos-(*R*_P)-L6 was also obtained where the P1–N1 bond distance (1.7372(1) Å) is larger than the P2–N1 bond (1.6692(1) Å) (Figure 2).²⁶ The ligands are fairly stable and can be handled under air (see ESI Figure S-60 for stability tests).

Coordination Behavior with Rh. During the ligand optimization for the hydrogenation reaction, we observed a

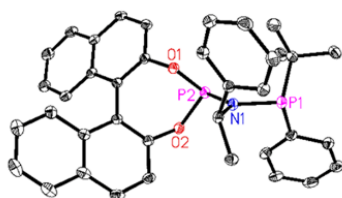
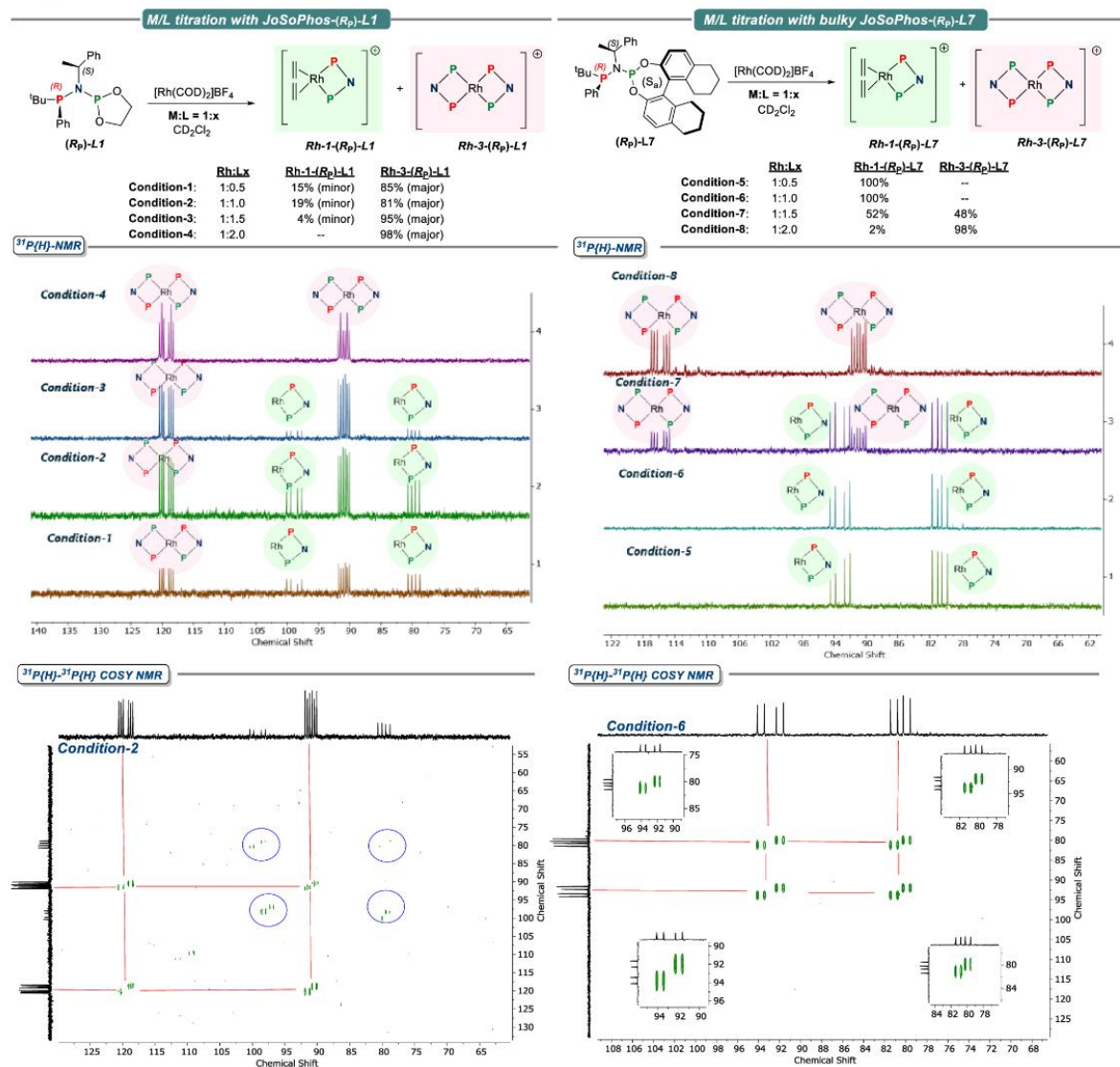


Figure 2. ORTEP representation of JoSoPhos-(*R*_P)-L6. Displacement ellipsoids correspond to a 30% probability. Hydrogen atoms have been omitted for clarity.

difference in conversion of **1a** with (*R*_P)-L1 and (*R*_P)-L7 as a bidentate ligand (Table S9, ESI) in both MeOH and dichloromethane. Use of Rh/(*R*_P)-L7 resulted in full conversion in the hydrogenation of **1a** whereas use of Rh/(*R*_P)-L1 led to only 45% conversion of **1a** in the same reaction time (entries 1 and 2 vs entries 5 and 6, Table S9, ESI). Intrigued by this, we decided to study these two systems in more details. We hypothesized that the formation of nonidentical [Rh] species could be the most probable reason behind the difference in conversion, even under the same reaction conditions. Thus, we checked the chelating behavior of these two ligands (*R*_P)-L1 and (*R*_P)-L7 with [Rh(COD)₂]-BF₄ in multiple experiments by varying the metal to ligand ratio with the aid of ³¹P{H} NMR spectroscopy as described in Scheme 2. Interestingly, the ³¹P{H} NMR spectrum of the mixture of 0.5 eq. of (*R*_P)-L1 and 1 eq. of [Rh(cod)₂]-BF₄ (condition-1, Scheme 2) indicates the formation of a homoleptic 1:2 (M:L) complex (abbreviated as **Rh-3**-(*R*_P)-L1 as the major species with a spin system of AA'XX', where *J*(AX) and *J*(AX') are identical (43 Hz).²⁷ Figure S5 (ESI) shows a similar distribution even in the 1:1 (M:L) reaction mixture (condition-2, Scheme 2). Formation of the 1:2 (M:L) complex was further confirmed by mixing 2 equiv of (*R*_P)-L1 and 1 equiv of [Rh(cod)₂]-BF₄ in chloroform-*d*₃, where the ³¹P{H}NMR spectrum shows two doublets of triplets (dt) resonating at 119.3 (¹*J*_{Rh-P} = 182 Hz, ²*J*_{P-P} = 43 Hz) and 90.9 ppm (¹*J*_{Rh-P} = 128 Hz, ²*J*_{P-P} = 43 Hz) respectively. The ³¹P{H}-³¹P{H} correlated spectroscopy (COSY) NMR (following condition-2) correlates two different [Rh]-species, where the homoleptic 2:1 complex is the major one along with a minor amount of catalytically active 1:1 complex (blue circles in Scheme 2, COSY NMR). Figure S10 (¹H NMR) also shows a stepwise substitution of Rh-bonded COD to the free COD from the 1:1 Rh complex to the 1:2 complex by the (*R*_P)-L1 chelating ligand. However, a different scenario was observed

Scheme 2. Difference in Coordination Behavior between the Ligands (R_P)-L1 and (R_P)-L7 Ligand with Rh Following the Catalytic Condition^a



^aRh species distribution in the solution has been determined by quantitative proton decoupled ³¹P-NMR measurement.

with Rh/(R_P)-L7, and only the desired 1:1 complex was observed (as described in condition-5 and -6 in Scheme 2). The ³¹P{H} NMR spectrum of 0.5 eq. (R_P)-L7/1 eq. [Rh] and 1 eq. (R_P)-L7/1 equiv of [Rh] shows two characteristic doublets of doublets (dd) of the desired 1:1 complex resonating at 93.2 (¹J_{Rh-P} = 219 Hz, ²J_{P-P} = 81 Hz) and 80.7 (¹J_{Rh-P} = 146 Hz, ²J_{P-P} = 81 Hz), which was further confirmed by ³¹P{H}-³¹P{H} COSY NMR. Moreover, the 1:2 (M:L) complex formation was also observed in the presence of excess (R_P)-L7 (Figure S14 and S15, ESI), where a similar AA'XX' pattern was noticed with identical J(A'X, 45 Hz) and J(A'X', 45 Hz) values. It is quite evident from these experiments that (R_P)-L1 (bearing ethylene glycol) tends to form the homoleptic 1:2 complex irrespective of the ligand eq used, whereas (R_P)-L7 (bearing H₈-BINOL; BINOL = 1,1'-bi-

2-naphthol) formed stoichiometric complexes (1:1 or 1:2). To understand the difference in conversion, we performed a set of hydrogenation experiments using (R_P)-L1 and (R_P)-L7 with varying M/L ratio (Table S9, ESI). Based on these experiments, it is quite evident that the formation of the undesired homoleptic complex 1:2 (M:L) in the case of (R_P)-L1 caused the lower conversion even at M/L = 1:1 ratio, which was further confirmed by the experiment with M/L = 1:2 ratio, where no hydrogenation activity was observed at all. The hydrogenation activity could also be arrested using Rh/(R_P)-L7 = 1:2 ratio (Table S9, ESI). A similar behavior was observed by Pizzano and co-workers using a Rh/POP catalyst (POP = phosphine-phosphite).²⁸ Most likely, the steric bulk present at the phosphoramidite P-atom (ethylene glycol vs H₈-BINOL) in these two JoSoPhos ligands determines the

nonidentical coordination behavior of (*R_p*)-**L1** and (*R_p*)-**L7** (condition-2 vs condition-6). As a result, the hydrogenation activity was diminished in similar reaction condition.

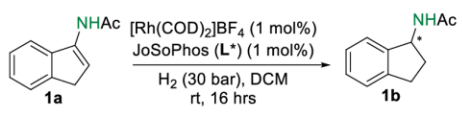
Synthesis of Rasagiline via Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation. Next, the catalytic activity of the *JoSoPhos* ligand family was thoroughly investigated in the Rh catalyzed asymmetric hydrogenation using **1a** as a target substrate because of the importance of the chiral amine derivative as a pharma intermediate. A handful of homogeneous catalysts are known for the production of the chiral amine²⁹ (2,3-dihydro-1H-inden-1-amine) or amine-derivatives³⁰ with high optical purity.

We started our optimization by premixing of [Rh(COD)₂]₂-BF₄ (1 mol %) and *JoSoPhos* ligand (1 mol %) library in methanol using 30 bar of hydrogen pressure using **1a** (as described in Table S10, ESI). Moderate ee's (up to 60%) were observed using the ((*S_p*)/(*R_p*))-**L1-L10** ligand library, where full conversion was observed in all cases except when using Rh/(*R_p*)-**L1** or Rh/(*S_p*)-**L1**. Next, we screened our ligand library in the hydrogenation of **1a** in dichloromethane (Table 1). With the ligands (*R_p*)-**L1** and (*S_p*)-**L1** (which are an

enantioselectivity was improved significantly to 50% when the ligand pair (*R_p*)-**L4** and (*S_p*)-**L4** (bearing *rac*-3,3'-di-*tert*-butyl-5,5',6,6'-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diol backbone) were used. The presence of two bulky *tert*-butyl groups at the ortho position in the diol fragment supports the formation of a chiral pocket upon coordination with the Rh metal center which helps to induce the chirality in the hydrogenated product.³¹ To our delight, excellent ee values were observed when the axially chiral diols (H₈-BINOL and BINOL) were introduced in the ligand backbone. A *match-mismatch* effect³² was also noticed with the enantiomeric and diastereomeric ligand pair of the *JoSoPhos* ligand family. The matched pair (*R_p*)-**L5** and (*S_p*)-**L5** (with *S*- and *R*-BINOL) delivered excellent ee (up to 98%), whereas 84% ee was observed using the mismatch pairs (*R_p*)-**L6** and (*S_p*)-**L6**. A similar observation was also made with (*R_p*)-**L7**/*(S_p)*-**L7** (matched pair) and (*R_p*)-**L8**/*(S_p)*-**L8** (mismatched pair) pair of ligands with axially chiral H₈-BINOL (both *R* and *S*). Betti base derived *P*-stereogenic ligands *JoSoPhos*-(*R_p*,*R_p*)-**L9**, (*R_p*,*S_p*)-**L10**, (*S_p*,*R_p*)-**L10** and (*S_p*,*S_p*)-**L9** were also active in the asymmetric hydrogenation of **1a** albeit with moderate enantioselectivity (up to 45% ee). Based upon these results, (*R_p*)-**L7** was chosen for further optimization. Next, different protic and aprotic solvents were screened in the asymmetric hydrogenation of **1a** using Rh/(*R_p*)-**L7** as a catalytic system, and the results are summarized in Table S11 (ESI). The hydrogenation proceeds with full conversion in polar protic solvent such as MeOH, EtOH, and *i*PrOH with moderate ee (up to 70%, entries 1–3, Table S11, see Supporting Information), whereas no conversion of **1a** occurred in *tert*-amyl alcohol and *n*-butanol. Full conversion was observed in TFE with 98% enantioselectivity (entry 8, Table S11, see the Supporting Information) of **1b**. The Rh/(*R_p*)-**L7** catalyst was also quite active in THF resulting in >99% conversion and 52% ee. Up to 90% ee was achieved using ethyl acetate as a solvent at the cost of 5% conversion of **1a**. Next, the partial pressure of hydrogen was also optimized with Rh/(*R_p*)-**L7** as catalyst (*S*/*C* = 100) in dichloromethane. The hydrogenation of **1a** proceeded smoothly even at 5 bar of H₂ pressure in 16 h at room temperature (Table S12). The effect of catalyst concentration was also further examined for the formation of **1b** using Rh/(*R_p*)-**L7** (Table S13, see ESI). The hydrogenation of **1a** can be performed with as little as 0.2 mol % of catalyst (entry 3, Table S13, Supporting Information) maintaining the same enantiocontrol with 99% conversion of **1a** at 10 bar of H₂. Reducing the hydrogen pressure to 5 bar did not affect the ee with 65% conversion (entry 5, Table S13, ESI). Comparing these results with those obtained with other *P**-biphosphines, such as Rh/(*R,R*)-QuinoxP* (91.7% ee, *S*/*C* = 200), Rh/(*R,R*)-BenzP* (74% ee, *S*/*C* = 200) and Rh/(*R,R*)-DioxyBenzP* (82% ee, *S*/*C* = 200)³³ (Scheme S4, ESI) we conclude that Rh/*JoSoPhos*-(*R_p*)-**L7** showed a superior activity and selectivity in the hydrogenation of **1a** even at *S*/*C* = 500 at 10 bar in 5 h reaction time with 98% ee in almost quantitative yield.

Frequently, the alkyl/aryl group at the amide part becomes an important factor that affects the enantioselective outcome in enamide hydrogenation.^{34,35} Hence, we also screened two additional indanone-enamides with an alkyl and aryl (*i*-Pr, Ph) substituent at the amide functionality (**1a-iPr** and **1a-Ph**) to examine the effect on the ee. A quantitative yield was obtained in the hydrogenation of both **1a-iPr** and **1a-Ph** using Rh/*JoSoPhos*-(*S_p*)-**L7** in dichloromethane (Scheme 3) with a small reduction in enantioselectivity (*i*-Pr: 94% and Ph: 92% ee).

Table 1. Ligand Optimization for Rh-Catalyzed Hydrogenation of **1a^a**

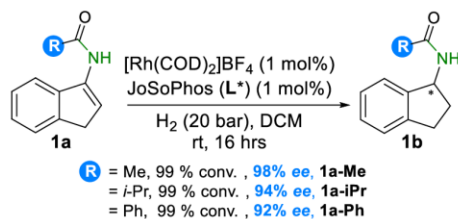


Entry	Ligand	Conversion (%)	Enantiomeric excess (%)
1	(<i>R_p</i>)- L1	45	20 (<i>R</i>)
2	(<i>R_p</i>)- L2	>99	22(<i>R</i>)
3	(<i>R_p</i>)- L3	>99	17(<i>R</i>)
4	(<i>R_p</i>)- L4	>99	47(<i>R</i>)
5	(<i>R_p</i>)- L5	>99	94(<i>R</i>)
6	(<i>R_p</i>)- L6	>99	80(<i>R</i>)
7	(<i>R_p</i>)- L7	>99	98(<i>R</i>)
8	(<i>R_p</i>)- L8	>99	84(<i>R</i>)
9	(<i>R_p</i> , <i>R_p</i>)- L9	>99	12(<i>R</i>)
10	(<i>R_p</i> , <i>S_p</i>)- L10	>99	42(<i>R</i>)
11	(<i>S_p</i>)- L1	48	16(<i>S</i>)
12	(<i>S_p</i>)- L4	>99	50(<i>S</i>)
13	(<i>S_p</i>)- L6	>99	82(<i>S</i>)
14	(<i>S_p</i>)- L5	>99	94(<i>S</i>)
15	(<i>S_p</i>)- L8	>99	86(<i>S</i>)
16	(<i>S_p</i>)- L7	>99	98(<i>S</i>)
17	(<i>S_p</i> , <i>R_p</i>)- L10	>99	10(<i>S</i>)
18	(<i>S_p</i> , <i>S_p</i>)- L9	>99	40(<i>S</i>)

^aReaction conditions: [Rh(COD)₂]₂BF₄/Lx (1:1), *S*/*C* = 100, [substrate] = 0.2 mmol, H₂ (30 bar), solvent = dichloromethane, room temperature, time = 16 h. Conversion was measured by GC and NMR analysis. Enantiomeric ratio determined by GC and HPLC using chiral column (see Supporting Information for details). The absolute configuration was determined by the optical rotation value of the amide and corresponding chiral amine product by comparing with the literature.

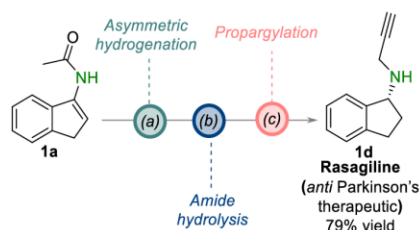
enantiomeric pair), 20% enantioselectivity was achieved with 45% conversion of the starting enamide in dichloromethane using 30 bar of hydrogen pressure (entries 1, 11). Altering the ligand backbone from ethylene glycol ((*R_p*)-**L1** and (*S_p*)-**L1**) to atropisomeric bisphenol (*JoSoPhos*-(*R_p*)-**L2**, (*R_p*)-**L3**, (*R_p*)-**L4** and (*S_p*)-**L4**) boosted the ee (Table 1) to some extent. The

Scheme 3. Effect of Amide Substituent in the Rh/*JoSoPhos*-(*S_P*)-L7 Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Indanone-Derived Enamides



Next, we performed the asymmetric synthesis of (*R*)-Rasagiline via the Rh/*JoSoPhos*-(*R_P*)-L7 catalyzed enantioselective hydrogenation of **1a** (Scheme 4). *N*-(2,3-Dihydro-1*H*-

Scheme 4. Rasagiline Synthesis via Asymmetric Hydrogenation^a



^aReaction conditions: (a) Asymmetric hydrogenation: Rh/(*R_P*)-L7 (1 mol %), H₂ (5 bar), DCM, room temperature, 10 h, 2 mmol scale, 98% isolated yield, 98% ee. (b) Amide hydrolysis: K₂CO₃ (2 equiv), MeOH/H₂O (1:1), 30 h, 95% isolated yield, 99% ee. (c) Propargylation: K₂CO₃ (1.2 equiv.), Propargyl bromide (1 equiv.), acetonitrile, 30°C, 14 h, 79% isolated yield, >99% ee.

inden-1-yl)-acetamide (**1b**) was synthesized via hydrogenation employing the Rh/(*R_P*)-L7 catalyst in dichloromethane in quantitative yield. Then (*R*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-amine (**1c**) was synthesized via hydrolysis of **1b**-amide in 95% yield with 99% ee. Next, we performed the *N*-propargylation of **1c** using propargyl bromide and base (1.2 equiv) in acetonitrile. (*R*)-Rasagiline was synthesized in 79% isolated yield with 99% ee. The opposite enantiomer (*S*)- can also be synthesized using the Rh/(*S_P*)-L7 (enantiomeric ligand) catalyst.

Asymmetric Hydrogenation of Di- and Trisubstituted Olefins Using the *JoSoPhos* Ligand Library. Chiral α -alkyl or α -aryl amines/amine derivatives are often used as a chiral auxiliary, intermediates for the synthesis of pharmaceuticals, and even as resolving agents. Asymmetric hydrogenation of α -substituted enamides has been considered to be one of the most efficient routes for the preparation of α -chiral amine derivatives with a high degree of enantioselectivities. Keeping this in mind, we applied the Rh/*JoSoPhos* catalysts in the asymmetric hydrogenation of several α -enamides (Figure 3). All hydrogenation experiments were performed in dichloromethane using 10 bar hydrogen pressure at S/C = 100 by premixing the Rh/*JoSoPhos* in a 1:1 ratio. The model compound *N*-(1-phenylvinyl)-acetamide **2a** was successfully hydrogenated to the corresponding amide **2b** in quantitative yield with 98% ee. Different *para*-substituted alkyl *N*-(1-phenylvinyl)-acetamides such as *N*-(1-(4-isopropylphenyl)-vinyl)acetamide (**4a**) and *N*-(1-(4-*tert*-butylphenyl)-vinyl)-

acetamide (**5a**) were hydrogenated with up to 98% ee in 95% yield. Substrates carrying substituents (Me and OMe) at the *ortho*- or *meta*-position such as *N*-(1-(*o*-tolyl)vinyl)acetamide (**6a**) and *N*-(1-(3-methoxyphenyl)vinyl)acetamide (**7a**) were hydrogenated to their corresponding saturated amides with 98% ee. Different halogenated enamides have also been screened following the optimized reaction conditions. 4-Fluoro- (**8a**), 4-chloro- (**10a**) and 4-bromo- (**11a**) phenyl-ethylacetamide were prepared from their corresponding enamides in up to 98% ee and 98% yield. No dehydrohalogenation was observed. *N*-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)-acetamide (**9a**) was also hydrogenated to obtain the saturated amide in 96% yield with 97% ee. Exclusive reduction of the olefin was observed in the hydrogenation of 4-nitro (**12a**) and 4-cyano (**13a**) enamides in 94% ee and 99% yield. *N*-(1-(thiophen-2-yl)ethyl)acetamide (**14b**) was prepared in 95% yield and 94% ee by hydrogenating sulfur-containing enamide **14a**. Two regio-isomeric naphthyl derivatives were subjected to the optimized conditions, where *N*-(1-(naphthalen-2-yl)ethyl)-acetamide (**15b**) and *N*-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)acetamide (**16b**) were prepared in >99% ee. An aliphatic enamide bearing a cyclohexyl substituent (**3a**) was also subjected to the optimized conditions, resulting in an excellent yield of the product (99%) and 98% ee.

Next, we tested Rh/*JoSoPhos*-(*R_P*)-L7 in the hydrogenation of trisubstituted olefins (E:Z = 30:70). *N*-(1,2-Diphenylethyl)-acetamide (**17b**) was obtained in 94% ee and 95% yield from the corresponding enamide. Similarly, two other trisubstituted olefins bearing alkyl groups *N*-(1-phenylbut-1-en-1-yl)-acetamide (**18a**) and *N*-(1-phenylpent-1-en-1-yl)acetamide (**19a**) were also subjected to the hydrogenation reaction, resulting in 98% ee in both cases. Since, the Rh/*JoSoPhos* catalysts were found to be so efficient for the asymmetric hydrogenation of *N*-(1*H*-inden-3-yl)acetamide (**1a**) we examined a few other synthetically important indanone derived regio-isomeric enamides (**20a-24a**) with different substituents in the hydrogenation reaction (Figure 3). As previously observed, the degree of enantioselection in the asymmetric hydrogenation of cyclic enamides can be greatly affected (from 34% to 91% ee) by the selection of the correct regio-isomer.³⁴

Thus, we prepared two regioisomeric methoxy-indanone-derived enamides *N*-(6-methoxy-1*H*-inden-3-yl)acetamide (**20a**) and *N*-(5-methoxy-1*H*-inden-3-yl)acetamide (**21a**) which were subjected to the optimized conditions. To our delight, the high enantioselectivity was unaffected by the presence of these substituents, and **20b** (96% ee) and **21b** (98% ee) were obtained in excellent yield. Other functionalized indenyl-acetamides such as the fluoro (**23b**) and bromo (**24b**) derivatives were also reduced in high yield and with excellent enantioselectivity (>99%).

Furthermore, (*R*)-*N*-(5-bromo-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-acetamide (**24b**) was synthesized on gram scale as this compound is one of the key intermediates for the synthesis of Aficamten (Phase II candidate for cardiomyopathy)³⁶ in >99% conversion and >99% ee at S/C = 500 (Figure 4).

A handful of catalysts are known for the asymmetric synthesis of 1-tetralone derived chiral amines with high enantio-control.^{37,38} Beside asymmetric direct reductive amination (ADRA) of the cyclic ketone, one of the commonly used methods to prepare these amines is the hydrogenation of the corresponding enamide followed by acid/base hydrolysis. We also used the cyclic enamide derived from 1-tetralone as substrate. These enamides can be reduced under high

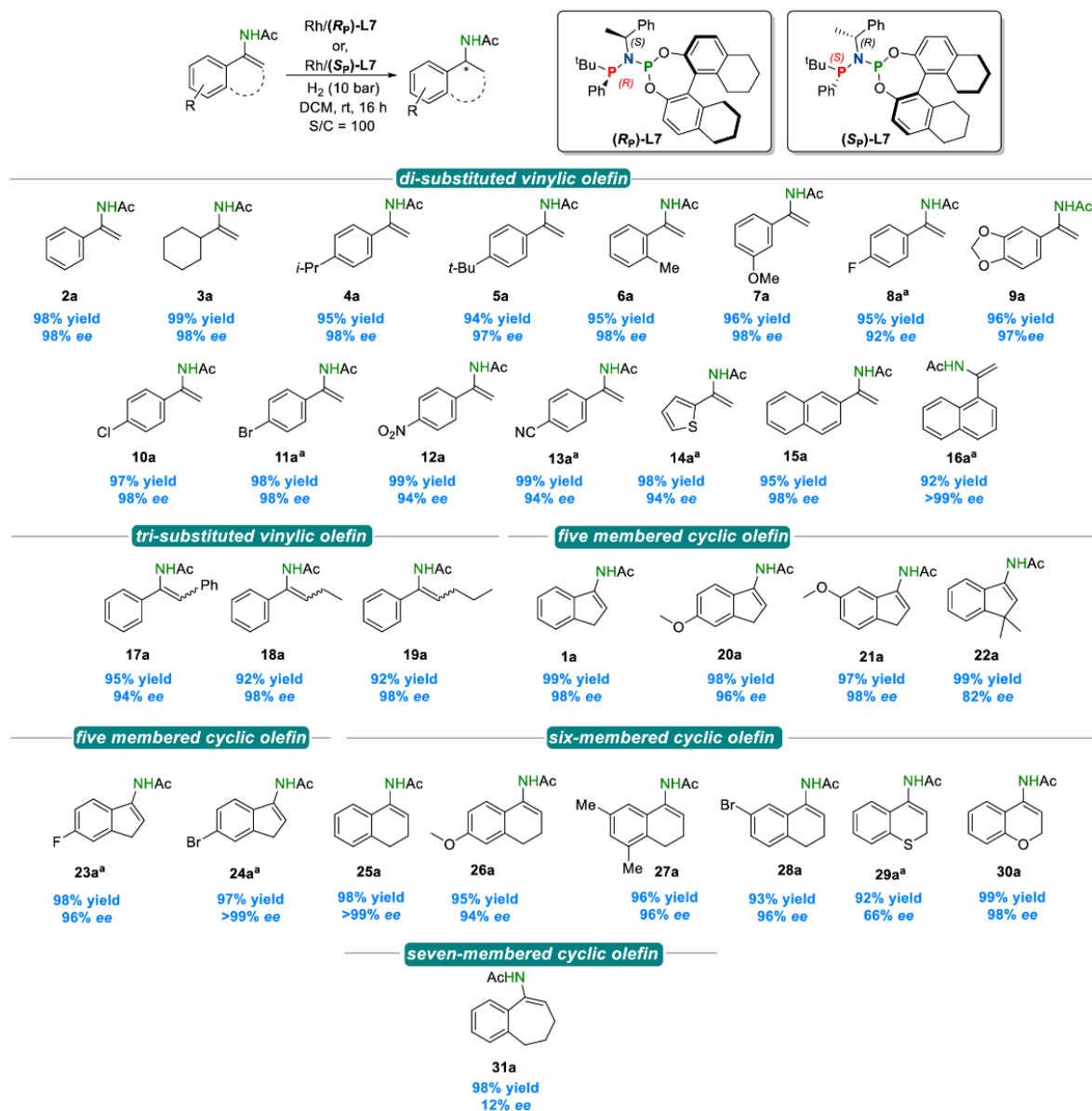


Figure 3. Scope of enamide hydrogenation using Rh/(*R_P*)-L7. Reaction conditions: [Rh(COD)₂BF₄]/(*R_P*)-L7 (1:1), S/C = 100, [substrate] = 0.5 mmol, H₂ (10 bar), solvent = dichloromethane, room temperature, time = 12 h. Conversion was measured by GC and NMR analysis. Enantiomeric ratio was determined by GC and HPLC using chiral columns (see Supporting Information for details). ^a using (*S_P*)-L7 as ligand. The trisubstituted enamides (17a–19a) have been used as a 30:70 E/Z mixture.

hydrogen pressure but excellent enantioselectivities are rarely obtained with few exceptions.³⁸ *N*-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-yl)acetamide (25b) was prepared with >99% ee in excellent yield using 1 mol % catalyst (Figure 3). Following this, several other olefins: *N*-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)acetamide (26a), *N*-(5,7-dimethyl-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)acetamide (27a), and the bromo derivative *N*-(7-bromo-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)acetamide (28a) were also hydrogenated with up to 96% ee in excellent yields. Other six-membered heterocycles such as *N*-(2*H*-thiochromen-4-yl)acetamide (29a) and *N*-(2*H*-chromen-4-yl)acetamide (30a) were also reduced in high yield, yielding

the product up to 99% ee. Additionally, the seven-membered enamide (31a) was hydrogenated in high yield albeit with poor ee (Figure 3).

Next, we performed an isotope labeling experiment using D₂, the hydrogenation of 1a produced the corresponding 1,2-*bis*-deuterated product with >99% conversion and >99% deuterium incorporation (Scheme 5). Deuteration was also studied using vinylenamide (2a) and six-membered (25a) enamides as substrates. Similar to 1a, the *bis*-deuterated products of 2b and 25b were synthesized using Rh/*JoSoPhos*-(*R_P*)-L7 with >99% deuteration. D-incorporation was analyzed by ¹H, ¹³C (C–D coupling), and ²H NMR and

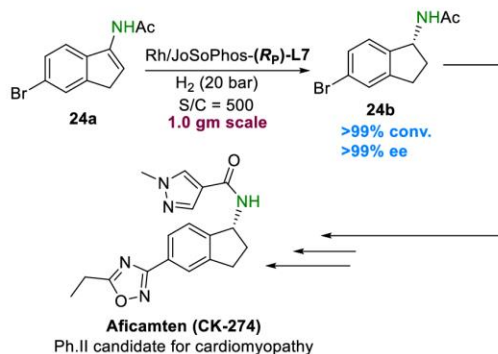
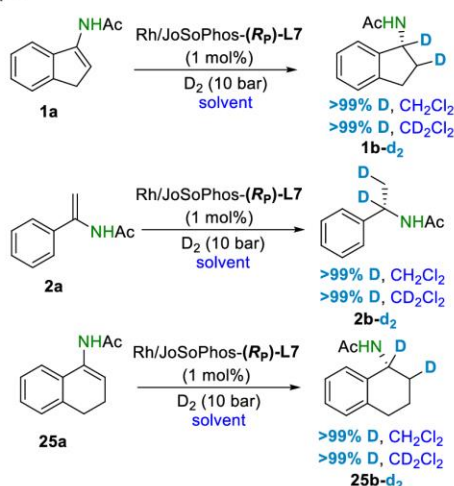


Figure 4. Gram scale synthesis of potential intermediate of Aficamten (CK-274).

Scheme 5. Isotope Labeling Experiment Using Rh/L7 as Catalyst^a



^aReaction conditions: [Rh(COD)₂BF₄]/(R_p)-L7 (1:1), S/C = 100, [substrate] = 0.5 mmol, D₂ (10 bar), solvent, room temperature, time = 12 h. Conversion was measured by GC and d-incorporation was determined by NMR and mass analysis.

mass spectrometry (see ESI for detailed analytics). The incorporation of deuterium in the olefinic position establishes that the Rh/JoSoPhos catalyzed asymmetric hydrogenation of **1a** is an isomerization (imide-enamide tautomerization) free asymmetric direct hydrogenation (ADH) process with molecular hydrogen.

To further establish the practical use of the present catalyst, we evaluated two ligands (R_p)-L5 and (R_p)-L7 in the Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of several vinyl enamides for the preparation of chiral intermediates that are important chiral building blocks for active pharmaceuticals. At first, we focused our attention on the preparation of enantiopure *N*-(1-phenylethyl)acetamide (**2b**) at different catalyst concentrations. The compound **2a** was chosen as the corresponding 1-phenylethylamine backbone is found in the drug *Mavacamten* (approved by FDA in 2022 to improve the heart function in adults with rare heart conditions),³⁹ and the results are shown in Figure 5. The hydrogenation smoothly proceeds with complete conversion in 5 h, maintaining the high enantiose-

lectivity (99%) at room temperature up to S/C 500 in 10 bar of H₂ using both ligands ((R_p)-L5 and (R_p)-L7). *N*-(1-(3-Methoxyphenyl)ethyl)acetamide is a core backbone in *Rivastigmine* (treatment for Alzheimer's disease). It was prepared by hydrogenation of **7a** using Rh/(R_p)-L5 and Rh/(R_p)-L7 as catalysts in dichloromethane as solvent in 2 h reaction time of up to 98% ee. In a similar manner, *N*-(1-(naphthalen-2-yl)ethyl)acetamide (**15b**) can be prepared in quantitative yield and excellent enantioselectivity (98%) using Rh/JoSoPhos catalyst at S/C = 500 in 5 h reaction time. This compound is also present as a key component in several therapeutic agents (such as *PLpro* inhibitor), as shown in Figure 5. The ligands (R_p)-L5 and (R_p)-L7 were also applied in the hydrogenation of *N*-(1-(naphthalen-1-yl)-*N*-vinylacetamide **16a** to synthesize *N*-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)acetamide, which is a key intermediate for *Cinacalcet hydrochloride* (a drug used to treat hyperparathyroidism and hypercalcemia). As shown in Figure 5, the chiral amide (**16b**) can be prepared with excellent enantioselectivity (>99%) even at S/C = 500 using 10 bar of H₂ in 5 h. The molecule shown in Figure 5 CGP 55845 (which contains dichloro-substituents at the aryl part of the vinyl amide **32b**) is a GABA_B receptor antagonist which has been investigated by Novartis as a treatment for epilepsy. Asymmetric hydrogenation of *N*-(1-(3,4-dichlorophenyl)vinyl)acetamide (**32a**)³³ is one of the best protocols to prepare a chiral building block for this drug. Hence, we also examined the present catalyst in the enamide (**32a**) hydrogenation reaction. Excellent enantioselectivity (98%) was observed using Rh/(R_p)-L5 and Rh/(R_p)-L7 as catalysts in dichloromethane using 10 bar of hydrogen pressure, and **32b** was isolated with quantitative yield (Figure 5).

Considering the importance of chiral amines³⁷ we have also applied our Rh/JoSoPhos catalyst for the synthesis of a few cyclic and acyclic chiral primary amines (in both enantiomers) via hydrogenation/hydrolysis. 1-Phenylethyl amine (**2c**), 1-naphthyl- (**16c**) and 2-naphthyl (**15c**) ethylamines, 2,3-dihydro-1*H*-inden-1-amine (**1c**) and 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine (**25c**) have been synthesized with excellent ee's (>99%) in both enantiomers (Figure S33, ESI).

CONCLUSION AND OUTLOOK

We have shown that a library of mixed donor *P*-chirogenic ligands can be easily prepared by using an operationally simple synthetic method. The ligand backbone can easily be tuned with different chiral/achiral backbones as desired. Interestingly, it was found that the ligand with smaller substituents can slow down the rate of the hydrogenation by forming a homoleptic [Rh]-complex. The JoSoPhos ligand library has been applied for the asymmetric synthesis of Rasagiline via Rh-catalyzed asymmetric enamide hydrogenation pathway as the key step with >99% ee and 79% isolated yield. Several other chiral α -alkyl and aryl amides with various functional groups have also been prepared using the Rh/JoSoPhos catalyst with excellent enantioselectivities (>99%) and yields. The Rh/JoSoPhos catalyst can also be applied for the synthesis of a number of chiral amides that are used for the production of pharmaceuticals even at S/C = 500 maintaining the high degree of enantioselectivity (>99%). Several five- and six-membered cyclic amides have also been prepared with excellent yields and ee's. A number of chiral primary amines were also synthesized via hydrogenation/hydrolysis with up to >99% ee in both enantiomers. Thus, the Rh/JoSoPhos ligand

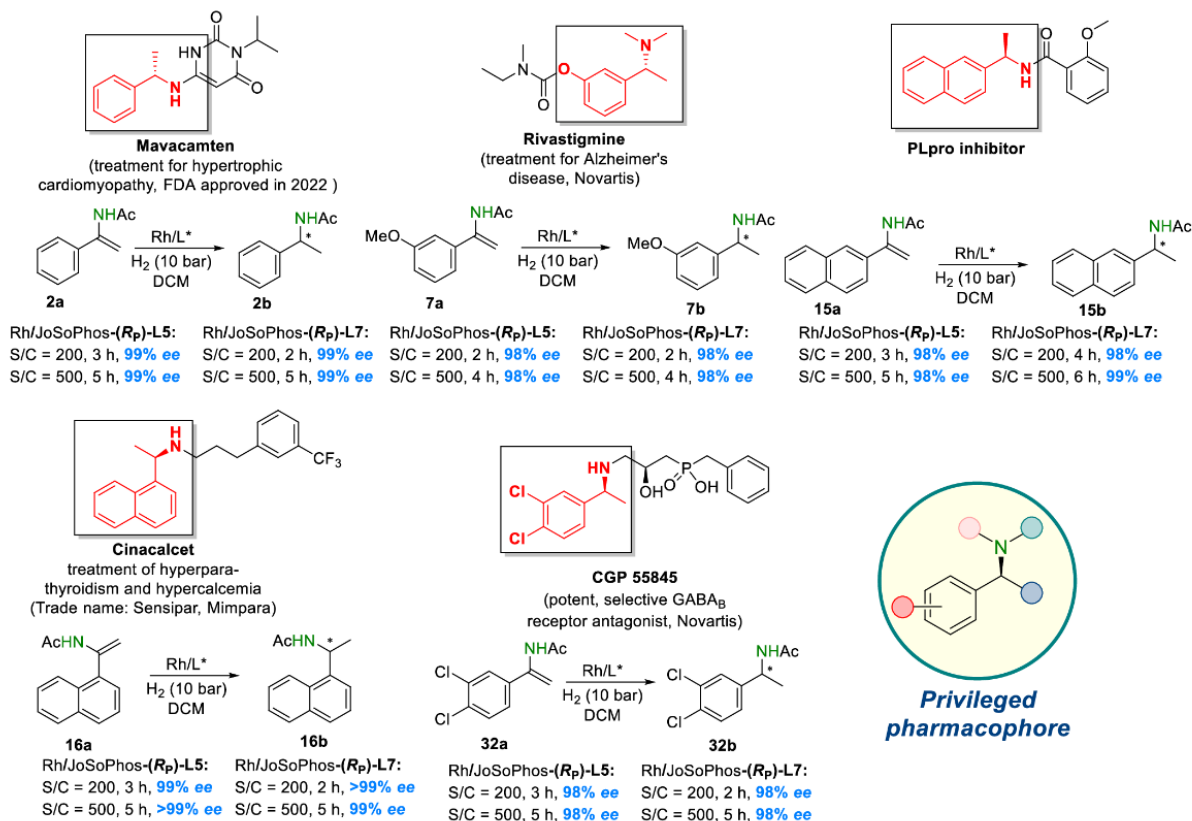


Figure 5. Asymmetric hydrogenation of enamides **2a**, **7a**, **15a**, **16a**, and **32a** (important chiral amine motifs present in commercial drugs or pharmaceuticals). Reaction conditions: [Rh(COD)₂BF₄]/JoSoPhos-(R_P)-L7 (1:1), S/C = 200 and 500, [substrate] = 0.5 mmol, H₂ (10 bar), solvent = dichloromethane, room temperature, time = 2–5 h. Conversion was measured by GC and NMR analysis. Enantiomeric ratio determined by GC and HPLC using chiral column (see Supporting Information for details)

library has expanded the possibility of utilizing *P*-chirogenic mixed donor ligands in the asymmetric hydrogenation of challenging olefins for the preparation of important pharmacophores. To date, we have synthesized the *P**-substituted only with (^tBu)PhP*-N(R) because of the easy accessibility of the corresponding precursor (*rac*-^tBuPhPCl), and we have exploited the structural variance of the JoSoPhos ligand family mostly at the phosphoramidite part of the ligand. Structural variation at the *P** atom by introducing different alkyl or aryl groups could lead to an even wider array of ligands. However, it needs to be established first whether these reactions occur with sufficient diastereoselectivity and if the products can be obtained diastereomerically pure in the same fashion. This research is currently ongoing.

■ ASSOCIATED CONTENT

Data Availability Statement

All the synthetic procedures and analytical data can be found in the Supporting Information.

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscatal.3c03336>.

Experimental details, characterization data, ¹H and ¹³C NMR spectra, HPLC and chiral GC traces and crystal data (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

Soumyadeep Chakraborty – Leibniz Institut für Katalyse e.V., 18059 Rostock, Germany; orcid.org/0000-0001-6043-4722; Email: Soumyadeep.Chakraborty@katalysis.de

Johannes G. de Vries – Leibniz Institut für Katalyse e.V., 18059 Rostock, Germany; orcid.org/0000-0001-5245-7748; Email: Johannes.deVries@katalysis.de

Authors

Katharina Konieczny – Leibniz Institut für Katalyse e.V., 18059 Rostock, Germany

Jan-Ole Moritz – Leibniz Institut für Katalyse e.V., 18059 Rostock, Germany; orcid.org/0000-0001-6951-0445

Shasha Zheng – Leibniz Institut für Katalyse e.V., 18059 Rostock, Germany

Sergey Tin – Leibniz Institut für Katalyse e.V., 18059 Rostock, Germany

Bernd H. Müller – Leibniz Institut für Katalyse e.V., 18059 Rostock, Germany

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscatal.3c03336>

Author Contributions

S.C. conceptualized the project. S.C. and H.d.V. outlined the final project. S.C. performed most experiments. K.K. synthesized substrates. J.M. synthesized two ligands. S.Z. screened a number of substrates. B.M. and S.T. assisted with analyzing the results. S.C. wrote the manuscript. S.C. and H.d.V. finalized the manuscript. All authors have given approval to the final version of the manuscript.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) for financial support (project number 411421782). We also thank Dr. Eszter Baráth for use of the facilities. The analytical facilities at LIKAT are highly acknowledged. We also thank Dr. Anke Spannenberg for the single crystal structure determination of the ligand.

DEDICATION

Dedicated to Prof. Dr. Evamarie Hey-Hawkins on the occasion of her 66th birthday.

REFERENCES

- (1) (a) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*; Springer: Berlin, Heidelberg, 2000. (b) Blaser, H. U.; Schmidt, E., Eds.; *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*; Wiley-VCH: Weinheim, 2004. (c) Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. The Growing Impact of Catalysis in the Pharmaceutical Industry. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1825–1864. (d) Lefort, L.; Boogers, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G. High throughput screening of Monophos instant ligand library leads to a ton-scale asymmetric hydrogenation process. *Top. Catal.* **2006**, 40, 185–191.
- (2) (a) Federsel, H.-J. Asymmetry on large scale: the roadmap to stereoselective processes. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, 4, 685–697. (b) Ager, D. J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G. Asymmetric homogeneous hydrogenations at scale. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3340–3380. (c) Etayo, P.; Vidal-Ferran, A. Rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation as a valuable synthetic tool for the preparation of chiral drugs. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 728–754.
- (3) (a) Sen, A.; Chikkali, S. H. C 1-Symmetric diphosphorus ligands in metal-catalyzed asymmetric hydrogenation to prepare chiral compounds. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 9095–9137. (b) Seo, C. S. G.; Morris, R. H. Catalytic Homogeneous Asymmetric Hydrogenation: Successes and Opportunities. *Organometallics* **2019**, 38, 47–65. (c) de Vries, J. G.; Elsevier, C. J., Eds.; *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Vols. 1–3; Wiley-VCH: Weinheim, 2007.
- (4) de Vries, J. G. Homogeneous catalysis for bulk and fine chemicals. Adventures with phosphorus ligands. *Organophosphorus Chem.* **2021**, 50, 243–270.
- (5) Börner, A., Ed.; *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis: Synthesis and Applications*; Wiley-VCH, 2008. Kamer, P. C.; van Leeuwen, P. W., Eds.; *Phosphorus (III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*; John Wiley & Sons, 2012.
- (6) Boogers, J. A. F.; Felfer, U.; Kotthaus, M.; Lefort, L.; Steinbauer, G.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G. A Mixed-Ligand Approach Enables the Asymmetric Hydrogenation of an α -Isopropylcinnamic Acid en Route to the Renin Inhibitor Aliskiren. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 585–591.
- (7) Cui, X.; Burgess, K. Catalytic Homogeneous Asymmetric Hydrogenations of Largely Unfunctionalized Alkenes. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3272–3296.
- (8) Dutartre, M.; Bayardon, J.; Jugé, S. Applications and stereoselective syntheses of P-chirogenic phosphorus compounds. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 5771–5794.
- (9) Cabré, A.; Riera, A.; Verdaguer, X. P-Stereogenic Amino-Phosphines as Chiral Ligands: From Privileged Intermediates to Asymmetric Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 676–689.
- (10) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. Asymmetric hydrogenation with a complex of rhodium and a chiral bisphosphine. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567–2568.
- (11) (a) Korpiun, O.; Mislow, K. New route to the preparation and configurational correlation of optically active phosphine oxides. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 4784–4786. (b) Korpiun, O.; Lewis, R. A.; Chickos, J.; Mislow, K. Synthesis and absolute configuration of optically active phosphine oxides and phosphinates. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4842–4846.
- (12) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. Asymmetric hydrogenation. Rhodium chiral bisphosphine catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946–5952.
- (13) Horner, L.; Jordan, M. Phosphororganische Verbindungen 921. Zur Stereochemie und zum chemischen Verhalten optisch aktiver Amidophosphoniumsalze und optisch aktiver Phosphinigsäureamide. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1980**, 8, 225–234.
- (14) Jugé, S.; Stephan, M.; Laffitte, J. A.; Genêt, J. P. Efficient asymmetric synthesis of optically pure tertiary mono and diphosphine ligands. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6357–6360.
- (15) Hoge, G.; Wu, H.-P.; Kissel, W. S.; Pflum, D. A.; Greene, D. J.; Bao, J. Highly Selective Asymmetric Hydrogenation Using a Three Hindered Quadrant Bisphosphine Rhodium Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5966–5967.
- (16) Nettekoven, U.; Kamer, P. C. J.; Widhalm, M.; van Leeuwen, P. W. N. M. Phosphorus-Chiral Diphosphines as Ligands in Hydroformylation. An Investigation on the Influence of Electronic Effects in Catalysis. *Organometallics* **2000**, 19, 4596–4607.
- (17) Dubrovina, N. V.; Börner, A. Enantioselective Catalysis with Chiral Phosphine Oxide Preligands. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 5883–5886.
- (18) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Suzuki, N.; Sato, K. Phosphine oxides and lithium aluminum hydride-sodium borohydride-cerium(III) chloride: synthesis and reactions of phosphine-boranes. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5301–5303.
- (19) Gridnev, I. D.; Yasutake, M.; Imamoto, T.; Beletskaya, I. P. Asymmetric hydrogenation of α,β -unsaturated phosphonates with Rh-BisP* and Rh-MiniPHOS catalysts: Scope and mechanism of the reaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, 101, 5385–5390.
- (20) (a) Revés, M.; Ferrer, C.; León, T.; Doran, S.; Etayo, P.; Vidal-Ferran, A.; Riera, A.; Verdaguer, X. Primary and Secondary Aminophosphines as Novel P-Stereogenic Building Blocks for Ligand Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 9452–9455. (b) Grabulosa, A.; Doran, S.; Brandariz, G.; Muller, G.; Benet-Buchholz, J.; Riera, A.; Verdaguer, X. Nickel(II) and Palladium(II) Complexes of the Small-Bite-Angle P-Stereogenic Diphosphine Ligand MaxPHOS and Its Monosulfide. *Organometallics* **2014**, 33, 692–701.
- (21) Gridnev, I. D.; Imamoto, T.; Hoge, G.; Kouchi, M.; Takahashi, H. Asymmetric Hydrogenation Catalyzed by a Rhodium Complex of (R)-(tert-Butylmethylphosphino)(di-tert-butylphosphino)methane: Scope of Enantioselectivity and Mechanistic Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2560–2572.
- (22) Imamoto, T.; Sugita, K.; Yoshida, K. An Air-Stable P-Chiral Phosphine Ligand for Highly Enantioselective Transition-Metal-Catalyzed Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11934–11935.
- (23) Tamura, K.; Sugiya, M.; Yoshida, K.; Yanagisawa, A.; Imamoto, T. Enantiopure 1, 2-Bis(tert-butylmethylphosphino) benzene as a Highly Efficient Ligand in Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4400–4403.
- (24) (a) Moritz, J.-O.; Chakraborty, S.; Müller, B. H.; Spannenberg, A.; Kamer, P. C. J. P-Chirogenic Diphosphazanes with Axially Chiral Substituents and Their Use in Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 14537–14544. (b) Chakraborty, S.; Konieczny, K.; Müller, B. H.; Spannenberg, A.; Kamer, P. C. J.; de

Vries, J. G. Betti base derived P-stereogenic phosphine-diamidophosphite ligands with a single atom spacer and their application in asymmetric catalysis. *Catal. Sci. Technol.* **2022**, *12*, 1392–1399.

(25) The name of the ligand library was derived using the first two letters of Johannes and Soumyadeep. 2023.

(26) Crystal data of JoSoPhos-L6 can be found at Cambridge Crystallographic Data Centre with CCDC 2242084.

(27) (a) Rubio, M.; Vargas, S.; Suarez, A.; Alvarez, E.; Pizzano, A. Tuning of the structures of chiral phosphane-phosphites: application to the highly enantioselective synthesis of α -acyloxy phosphonates by catalytic hydrogenation. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1821–1833. (b) Wassenaar, J.; Reek, J. N. H. INDOLPhos: novel hybrid phosphine-phosphoramidite ligands for asymmetric hydrogenation and hydroformylation. *Dalton Trans.* **2007**, 3750–3753. (c) Eusamio, J.; Medina, Y. M.; Córdoba, J. C.; Vidal-Ferran, A.; Sainz, D.; Gutiérrez, A.; Font-Bardia, M.; Grabulosa, A. Rhodium and ruthenium complexes of methylene-bridged, P-stereogenic, unsymmetrical diphosphanes. *Dalton Trans.* **2023**, *52*, 2424–2439.

(28) Rubio, M.; Vargas, S.; Suárez, A.; Alvarez, E.; Pizzano, A. Tuning of the Structures of Chiral Phosphane-Phosphites: Application to the Highly Enantioselective Synthesis of α -Acyloxy Phosphonates by Catalytic Hydrogenation. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1821–1833.

(29) Gallardo-Donaire, J.; Hermesen, M.; Wysocki, J.; Ernst, M.; Rominger, F.; Trapp, O.; Hashmi, A. S. K.; Schäfer, A.; Comba, P.; Schaub, T. Direct Asymmetric Ruthenium-Catalyzed Reductive Amination of Alkyl-Aryl Ketones with Ammonia and Hydrogen. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 355–361.

(30) (a) Zhang, Z.; Zhu, G.; Jiang, Q.; Xiao, D.; Zhang, X. Highly Enantioselective Hydrogenation of Cyclic Enamides Catalyzed by a Rh-PennPhos Catalyst. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1774–1775. (b) Bernsmann, H.; van den Berg, M.; Hoen, R.; Minnaard, A. J.; Mehler, G.; Reetz, M. T.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. PipPhos and MorfPhos: Privileged Monodentate Phosphoramidite Ligands for Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 943–951.

(31) Diéguez, M.; Pàmies, O.; Moberg, C. Self-Adaptable Tropos Catalysts. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 3252–3263.

(32) Burk, M. J.; Pizzano, A.; Martin, J. A.; Liable-Sands, L. M.; Rheingold, A. L. Bis(phospholane) Ligands Containing Chiral Backbones. Matching and Mismatching Effects in Enantioselective Hydrogenation of α -Keto Esters. *Organometallics* **2000**, *19*, 250–260.

(33) Imamoto, T.; Tamura, K.; Zhang, Z.; Horiuchi, Y.; Sugiya, M.; Yoshida, K.; Yanagisawa, A.; Gridnev, I. D. Rigid P-Chiral Phosphine Ligands with tert-Butylmethylphosphino Groups for Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Functionalized Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1754–1769.

(34) Wu, Z.; Ayad, T.; Ratovelomanana-Vidal, V. Efficient Enantioselective Synthesis of 3-Aminochroman Derivatives Through Ruthenium-Synphos Catalyzed Asymmetric Hydrogenation. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3782–3785.

(35) Royal, T.; Dudognon, Y.; Berhal, F.; Bastard, Y.; Boudet, B.; Ayad, T.; Ratovelomanana-Vidal, V. Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of N-(1-benzylpiperidin-3-yl)-enamides: An Efficient Access to Valuable Enantioenriched 3-Aminopiperidine Derivatives. *Synlett* **2016**, *27*, 2009–2013.

(36) Chuang, C.; Collibee, S.; Ashcraft, L.; Wang, W.; Vander Wal, M.; Wang, X.; Hwee, D. T.; Wu, Y.; Wang, J.; Chin, E. R.; Cremin, P.; Zamora, J.; Hartman, J.; Schaletzky, J.; Wehri, E.; Robertson, L. A.; Malik, F. I.; Morgan, B. P. Discovery of Aficamten (CK-274), a Next-Generation Cardiac Myosin Inhibitor for the Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 14142–14152.

(37) Cabré, A.; Verdaguer, X.; Riera, A. Recent Advances in the Enantioselective Synthesis of Chiral Amines via Transition Metal-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 269–339.

(38) Zhang, Z.; Butt, N. A.; Zhang, W. Asymmetric Hydrogenation of Nonaromatic Cyclic Substrates. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14769–14827.

(39) (a) Tsukamoto, O. Direct Sarcomere Modulators Are Promising New Treatments for Cardiomyopathies. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 226. (b) Green, E. M.; Wakimoto, H.; Anderson, R. L.; Evanchik, M. J.; Gorham, J. M.; Harrison, B. C.; Henze, M.; Kawas, R.; Oslob, J. D.; Rodriguez, H. M.; Song, Y.; Wan, W.; Leinwand, L. A.; Spudich, J. A.; McDowell, R. S.; Seidman, J. G.; Seidman, C. E. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science* **2016**, *351*, 617–621.

5. ANHANG: EXPERIMENTELLER TEIL

5.1. In Abschnitt 4.1 genutzte Prozeduren

Reduktive Aminierung von Lävulinsäure

Ein 4-mL-Vial mit Rührfisch wird unter Inertbedingungen in einer Glovebox mit 4.25 mg $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{BF}_4)_2$ (0.0125 mmol, 2.5 mol%) beladen. Dies ist gefolgt von der Zugabe von 6.68 mg **L24** (0.0125 mmol, 2.5 mol%). Nach Entnahme des Vials aus der Glovebox wird dieses mit 2 mL getrocknetem und entgastem TFE versetzt. Unter Rühren ändert sich die Farbe von grünlich über grau zu dunklem violett und anschließend Rot. Nach 5 min Rührzeit werden 51 μL vorher aufgeschmolzener Lävulinsäure (58 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Nach abschließender Zugabe von 55 μL Benzylamin (54 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) wird das Septum des Vials mit einer kleinen Kanüle durchstoßen und zügig in einen mit einer Vialplatte versehenen, argongespülten, 300 mL-Autoklaven verbracht. Dieser wird anschließend für 5 min mit Argon gespült. Die Reaktion wird initiiert durch Aufpressen von 30 bar Wasserstoff mit anschließendem Erhitzen auf 110 °C. Nach 20 h wird das Reaktionsgefäß gekühlt und entspannt. Die resultierende rote Lösung wird aus dem Vial entnommen, am Rotationsverdampfer eingengt (40 °C Wasserbadtemperatur, 100 mbar Druck). Der verbleibende Rückstand wird in 2 mL Ethylacetat aufgenommen und durch einen Silicakuchen in einer Pasteurpipette filtriert. Die gereinigte Lösung wird gesammelt und bis zur Trockne eingengt. Es bleibt das Produkt als analysenreines, gelbliches Öl zurück.

5.2. In Abschnitt 4.2 genutzte Prozeduren

Iodohydroxylierung von *gem*-Difluorallylarylethern

Zu einer Lösung von *gem*-Difluorallylarylether in DMSO (0.48 M) wird 1.0 Äq. I_2 gegeben und 2.2 Äq. IBX-Blend (45 wt%, stabilisiert mit Isophthalsäure und Benzoesäure). Die entstandene Suspension wird über 96 h bei RT (21 °C) gerührt, in denen eine partielle Entfärbung der Mischung von dunkelbraun zu hellbraun erkennbar ist. Anschließend wird die Reaktion unter Kühlung auf 0 °C durch Zugabe 10%iger wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gestoppt. Dies ist erkennbar durch vollständige Entfärbung der Mischung. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit 3x20 mL EtOAc werden die vereinigten organischen Phasen mit 3x20 mL verdünnter NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Nach finaler Aufreinigung mittels Säulenchromatografie wird das Produkt analysenrein erhalten.

Sequenzielle Eintopfreaktion zur Synthese der 1-Aryloxy-1,1-difluoro-3-aminopropan-2-ole

Das Iodohydrin wird zusammen mit 1.0 Äq. K_2CO_3 in einen Schlenk Kolben passender Größe eingewogen und dieser anschließend drei Mal sekuriert. Nun wird trockenes DMSO hinzugefügt, so dass eine Iodohydrinkonzentration von 0.2 M erreicht wird. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird 1.1 Äq. Piperidin zügig der Reaktion zugeführt. Nach weiteren 24h wird die Reaktion durch Addition

von 1 mL Wasser und 10 mL EtOAc gequenchet. Die nun zweiphasige Mischung wird gerührt, bis sie klar ist. Auffüllen der wässrigen Phase mit 10 mL Wasser und der organischen Phase mit 20 mL EtOAc ist gefolgt von Phasentrennung und Extraktion mit 2x20 mL EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 3x10 mL Brine gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Sofern das Produkt noch nicht analysenrein anfällt, wird mittels Säulenchromatografie final aufgereinigt.

Bei der Ringöffnung mit Isopropylamin wird wegen der hohen Volatilität und zur Vermeidung von Bisalkylierung des Amins ein Überschuss von 5 Äq. eingesetzt.

5.3. In Abschnitt 4.3 und 4.4 genutzte Prozeduren

Synthese von (*R_p*,*S*)-L1

1.74 g (6.09 mmol) einer Diastereomerenmischung (83:17) aus den korrespondierenden (*R_p*,*S*)- und (*S_p*,*S*)-Phosphazanen wird in 38 mL *n*-Heptan gelöst, mit TMEDA (1.00 mL, 6.70 mmol) versehen und auf -78 °C gekühlt. Nun wird 2.44 mL *n*-Butyllithium-Lösung (2.5 M in *n*-Hexan) hinzugegeben. Sofortige Bildung eines gelben Niederschlags ist erkennbar. Nun wird das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung lässt man sich auf Raumtemperatur erwärmen. Ist dies geschehen, wird so lange unter Rühren auf 80 °C erwärmt, bis sämtlicher Feststoff gelöst ist. Bei Abkühlung auf Raumtemperatur bildet sich ein kristalliner Feststoff. Nach Abfiltrieren des Lösemittels und anschließender Trocknung im Vakuum, wird der Feststoff gewogen (1.64 g, 4.02 mmol).

Der gelbe Feststoff wird nun in Toluol (30 mL) gelöst und mit 2-Chloro-1,3,2-dioxaphospholidin (536 mg, 4.20 mmol) versehen. Es bildet sich ein weißer Niederschlag. Nach erfolgter Reaktion lässt man den Niederschlag absitzen und entfernt den Überstand mittels Kanülenfiltration. Dieser wird bis zur Trockne eingengt und es wird optisch sauberes (*R_p*,*S*)-L1 erhalten (48% Ausbeute).

Typisches Protokoll für die Hydrierungsexperimente

Ein 4 mL-Vial mit Rührfisch wird in einer Glovebox mit $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (1.9 mg, 5 μmol) und Ligand (5.5 μmol , M/L = 1/1.1) versehen. Anschließend werden 2 mL Lösemittel hinzugegeben und es wird 10-15 min gerührt. Nun wird das gewünschte Substrat (0.5 mmol) hinzugegeben und das Vial mit einem Teflon-Septum und einer Kappe verschlossen aus der Glovebox entfernt. Nun wird es in einen Edelstahlinsatz gesetzt und das Septum wird mit einer kurzen Kanüle durchstoßen. Der Einsatz wird mit dem Vial in einen 300 mL-Edelstahlautoklaven der Fa. Parr Instruments gesetzt und dieser wird verschlossen. Nach dreimaliger Spülung des Reaktionsgefäß mit Stickstoff wird 10 bar Wasserstoff aufgepresst und es wird bei 25 °C 12 h lang gerührt. Anschließend wird der Autoklav entspannt und die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat verdünnt, mit Standard versehen und gaschromatographisch vermessen.

6. ANHANG: ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildungen.....	
Abbildung 1. Möglichkeiten Citral zu hydrieren und zu oxidieren.....	6
Abbildung 2. Ligandenscreening.	18
Abbildung 3. Substratbibliothek.....	23
Abbildung 4. Iodohydroxylierung von <i>gem</i> -Difluoroallylkylethern.....	28
Abbildung 5. Reaktionsverfolgung der sequenziellen Eintopfreaktion mittels <i>in situ</i> - ¹⁹ F NMR.	29
Abbildung 6. Produktbibliothek der sequenziellen Eintopfreaktion.....	30
Abbildung 7. Kleine Auswahl chiraler Liganden für die asymmetrische Katalyse und Anwendung von DIPAMP in der L-DOPA-Synthese.	31
Abbildung 8. Ausgewählte P-chirogene Liganden und einige erfolgreich katalysierte Reaktionen (kursiv, Katalysatormetall in Klammern).	32
Abbildung 9. Designkonzept hinter P-chirogenen Diphosphazanen.	32
Abbildung 10. a) ³¹ P{ ¹ H}-NMR-Spektrum von [Rh(nbd) ₂]BF ₄ :L1 1:1 ; b) ³¹ P{ ¹ H}-NMR-Spektrum [Rh(nbd) ₂]BF ₄ :L1 1:2 ; c) simuliertes ³¹ P{ ¹ H}-NMR-Spektrum mit AA'XX'-Spinsystem eines [RhL1 ₂]BF ₄ -Komplexes.	35
Abbildung 11. Ausgesuchte Substrate für die asymmetrische Hydrierung mit Ligand (<i>R_P</i> , <i>S</i> , <i>S_{ax}</i>)-L4 in Methanol. Soweit nicht anders angegeben, ist der Umsatz vollständig. <i>ee</i> -Werte sind unter der Substanzkennung angegeben mit der absoluten Konfiguration des Produkts in Klammern.	37
Schemata.....	
Schema 1. Gegenüberstellung der Routen des Chlorhydrinverfahrens und dem HPPO-Prozess zur Herstellung von Propylenoxid.	3
Schema 2. Reaktivität von RuBisCO in Anwesenheit von CO ₂ und O ₂	4
Schema 3. Synthese von Ammoniumnitrat: Die Direktsynthese aus Stickstoff, Wasserstoff und Sauerstoff in einem Reaktionsgefäß ist nicht möglich. Stattdessen wird die Darstellung in drei Schritte getrennt: i) HABER-BOSCH-Verfahren, ii) OSTWALD-Verfahren und iii) Neutralisation.....	5
Schema 4. Totalhydrierung des Citrals, Nummerierung des Kohlenstoffgerüsts und die Bestandteile des Citrals: Neral und Geranial.	6
Schema 5. Chemoselektive Reduktion der C=O-Doppelbindung in Citral nach Ponndorf. ^[14]	7
Schema 6. Hydrierung von Geranial zu 3,7-Dimethyl-1-octanal mittels heterogenem Pd-Katalysator nach Hagiwara und Kollegen. ^[15]	7
Schema 7. Oxidation der Aldehydgruppe des Citrals zur korrespondierenden Säure nach Pinnick und Kollegen. ^[16]	8

Schema 8. Mechanismusvorschlag für die Prolin-katalysierte Epoxidierung von Citral. Adaptiert aus ^[17]	9
Schema 9. Ortsselektive Hydrierung einer C=C-Doppelbindungen im Citral von Keinan und Kollegen.	10
Schema 10. Regel von Markovnik illustriert mit HX-Addierung an Isobuten.	10
Schema 11. Synthese von Bromalkoholen via Bromohydroxylierung.	10
Schema 12. 1,4-Addition gegenüber 1,2-Addition einer Methylgruppe an Citral in Abhängigkeit von der Natur des verwendeten Organokuprats.	11
Schema 13. Schematische Gegenüberstellung von 1,4-Addition und 1,3-Addition mit Metallmethylverbindungen.	11
Schema 14. Mögliche Produkte der Hydroformylierung von Propen.	12
Schema 15. Schematische Darstellung der homogenen Rh-katalysierten asymmetrischen Hydrierung und einige dafür genutzte Liganden.	13
Schema 16. Asymmetrische Synthese von <i>cis</i> -Citral.	13
Schema 17. Ablauf der Synthese von <i>N</i> -Alkyl-5-methylpyrrolidinonen über Lävulinsäure.	16
Schema 18. Mögliche Hydrierungspfade auf dem Weg zu <i>N</i> -Benzyl-5-methylpyrrolidon.	17
Schema 19. Skalierung auf 10 mmol.	24
Schema 20. Mechanistische Untersuchungen.	25
Schema 21. Kommerzialisierte β -Blocker, deren Kernstruktur und die gewählte Syntheseroute zur Darstellung <i>gem</i> -difluorierter β -Blocker-Derivate.	27
Schema 22. Synthese des P-chirogenen Teils der Liganden.	33
Schema 23. Synthese des optisch reinen Lithiumkomplexes (<i>R_P</i> , <i>S</i>)-10. Die absolute Konfiguration kann anhand der Molekülstruktur im Festkörper erkannt werden (rechts im Bild).	33
Schema 24. Synthese der P-chirogenen Diphosphazane.	34

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *Chemicals*, **2024**, Accessed: 14.06.2024.
- [2] *2024 chemical industry outlook*, **2024**, Accessed: 14.06.2024.
- [3] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301-312.
- [4] V. Russo, R. Tesser, E. Santacesaria, M. Di Serio, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, 52, 1168-1178.
- [5] A. H. Chen, P. A. Silver, *Trends Cell Biol.* **2012**, 22, 662-670.
- [6] S. Hurtley, *Science* **2009**, 326, 1205-1205.
- [7] B. Alberts, A. Jonson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *The Compartmentalization of Cells in Molecular Biology of the Cell*, Garland Science, New York, **2002**.
- [8] B. Alberts, A. Jonson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Chloroplasts and Photosynthesis in Molecular Biology of the Cell*, Garland Science, New York, **2002**.
- [9] H. W. Heldt, B. Piechulla, *6 Der Calvin-Cyclus ist Reaktionsweg für die photosynthetische CO₂-Assimilation in Pflanzenbiochemie*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2015**, pp. 157-183.
- [10] T. O. Yeates, C. S. Crowley, S. Tanaka, *Annu. Rev. Biophys.* **2010**, 39, 185-205.
- [11] D. F. Savage, B. Afonso, A. H. Chen, P. A. Silver, *Science* **2010**, 327, 1258-1261.
- [12] D. I. A. B.V., **2014**.
- [13] A. Skita, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42, 1627-1636.
- [14] W. Ponndorf, *Angew. Chem.* **1926**, 39, 138-143.
- [15] H. Hagiwara, T. Nakamura, T. Hoshi, T. Suzuki, *Green Chem.* **2011**, 13, 1133-1137.
- [16] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091-2096.
- [17] M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6964-6965.
- [18] E. Keinan, N. Greenspoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7314-7325.
- [19] E. Keinan, P. A. Gleize, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 477-480.
- [20] W. Markownikoff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1870**, 153, 228-259.
- [21] M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3368-3398.
- [22] S. Oubaassine, A. Köckritz, R. Eckelt, A. Martin, M. Ait Ali, L. El Firdoussi, *Journal of Chemistry* **2019**, 2019, 1-8.
- [23] G. H. Posner, *Conjugate Addition Reactions of Organocopper Reagents in Organic Reactions*, pp. 1-114.
- [24] D. L. J. Clive, V. Farina, P. Beaulieu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 643-644.
- [25] L. Wu, Q. Liu, A. Spannenberg, R. Jackstell, M. Beller, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3080-3082.
- [26] M. Kranenburg, Y. E. M. van der Burgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, K. Goubitz, J. Fraanje, *Organometallics* **1995**, 14, 3081-3089.
- [27] C. P. Casey, G. T. Whiteker, *Isr. J. Chem.* **1990**, 30, 299-304.
- [28] D. Rivillo, H. Gulyás, J. Benet-Buchholz, E. C. Escudero-Adán, Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7247-7250.
- [29] P. D. Achord, P. Kiprof, B. Barker, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2008**, 849, 103-111.
- [30] P. Meessen, D. Vogt, W. Keim, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 551, 165-170.
- [31] M. Schreuder Goedheijt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1998**, 134, 243-249.
- [32] L. A. van der Veen, M. D. K. Boele, F. R. Bregman, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, K. Goubitz, J. Fraanje, H. Schenk, C. Bo, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11616-11626.
- [33] L. A. van der Veen, P. H. Keeven, G. C. Schoemaker, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, M. Lutz, A. L. Spek, *Organometallics* **2000**, 19, 872-883.
- [34] V. F. Slagt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1526-1536.
- [35] P. Dingwall, J. A. Fuentes, L. E. Crawford, A. M. Z. Slawin, M. Bühl, M. L. Clarke, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 15921-15932.
- [36] M. Sigrist, Y. Zhang, C. Antheaume, P. Dydio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61, e202116406.

- [37] J. H. van't Hoff, *Voorstel tot uitbreiding der tegenwoordig in de scheikunde gebruikte structuur-formules in de ruimte; benevens een daarmee samenhangende opmerking omtrent het verbandtusschen optisch actief vermogen en chemische constitutie van organische verbindingen*, Utrecht, **1874**.
- [38] J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337-347.
- [39] M. Quack, *Nova Acta Leopold.* **2016**, 412, 119-166.
- [40] M. Quack, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4618-4630.
- [41] J. Halpern, D. P. Riley, A. S. C. Chan, J. J. Pluth, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8055-8057.
- [42] J. Halpern, *Science* **1982**, 217, 401-407.
- [43] C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1746-1754.
- [44] J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3040-3048.
- [45] G. Ilya A., D. Pavel A., *Enantioselection in Asymmetric Catalysis*, CRC Press, Boca Raton, **2019**.
- [46] S. Chakraborty, A. A. Almasalma, J. G. de Vries, *Catal. Sci. Technol.* **2021**, 11, 5388-5411.
- [47] *All Nobel Prizes in Chemistry*, **2019**, Accessed: April 30, 2019.
- [48] T. Imamoto, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **2021**, 97, 520-542.
- [49] *The cool freshness of menthol*, **2024**, Accessed: 11.06.2024.
- [50] D. J. Hayes, S. W. Fitzpatrick, M. H. B. Hayes, *Biorefineries-Industrial Processes and Products: Status Quo and Future Directions, Vol. 1, Vol. 1* (Eds.: B. Kamm, P. R. Gruber, M. Kamm), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, pp. 139-163.
- [51] A. M. Raspolli Galletti, C. Antonetti, V. De Luise, D. Licursi, N. Nassi, *BioResources; Vol 7, No 2* (2012) **2012**.
- [52] J. J. Bozell, L. Moens, D. C. Elliott, Y. Wang, G. G. Neuenschwander, S. W. Fitzpatrick, R. J. Bilski, J. L. Jarnefeld, *Resour., Conserv. Recycl.* **2000**, 28, 227-239.
- [53] Y. Muranaka, T. Suzuki, H. Sawanishi, I. Hasegawa, K. Mae, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, 53, 11611-11621.
- [54] A. Marckwordt, F. El Ouahabi, H. Amani, S. Tin, N. V. Kalevaru, P. C. J. Kamer, S. Wohlrab, J. G. de Vries, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 3486-3490.
- [55] N. G. Valsange, M. N. Garcia Gonzalez, N. Warlin, S. V. Mankar, N. Rehnberg, S. Lundmark, B. Zhang, P. Jannasch, *Green Chem.* **2021**, 23, 5706-5723.
- [56] M. V. Bukhtiyarova, G. A. Bukhtiyarova, *Renewable Sustainable Energy Rev.* **2021**, 143, 110876.
- [57] R. L. Frank, W. R. Schmitz, B. Zeidmann, *Org. Synth.* **1947**, 27, 28-29.
- [58] A. S. Touchy, S. M. A. Hakim Siddiki, K. Kon, K.-i. Shimizu, *ACS Catal.* **2014**, 4, 3045-3050.
- [59] C. Xie, J. Song, H. Wu, Y. Hu, H. Liu, Z. Zhang, P. Zhang, B. Chen, B. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 4002-4009.
- [60] M. Muzzio, C. Yu, H. Lin, T. Yom, D. A. Boga, Z. Xi, N. Li, Z. Yin, J. Li, J. A. Dunn, S. Sun, *Green Chem.* **2019**, 21, 1895-1899.
- [61] J. Zhang, B. Xie, L. Wang, X. Yi, C. Wang, G. Wang, Z. Dai, A. Zheng, F.-S. Xiao, *ChemCatChem* **2017**, 9, 2661-2667.
- [62] G. Chieffi, M. Braun, D. Esposito, *ChemSusChem* **2015**, 8, 3590-3594.
- [63] G. Gao, P. Sun, Y. Li, F. Wang, Z. Zhao, Y. Qin, F. Li, *ACS Catal.* **2017**, 7, 4927-4935.
- [64] Y. Wang, H. Wu, J. Wang, K. Zhang, Y. Liu, Z. Wei, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2022**, 10, 17274-17285.
- [65] Y. Liu, Y. Wang, Y. Cheng, Z. Wei, *ChemistrySelect* **2022**, 7.
- [66] J. J. Martínez, L. Silva, H. A. Rojas, G. P. Romanelli, L. A. Santos, T. C. Ramalho, M. H. Brijaldo, F. B. Passos, *Catal. Today* **2017**, 296, 118-126.
- [67] Y. Wang, A. L. Nuzhdin, I. V. Shamanaev, G. A. Bukhtiyarova, *Mol. Catal.* **2021**, 515, 111884.
- [68] J. Gao, L. Feng, R. Ma, B.-J. Su, A. M. Alenad, Y. Liu, M. Beller, R. V. Jagadeesh, *Chem Catal.* **2022**, 2, 178-194.
- [69] Y.-B. Huang, J.-J. Dai, X.-J. Deng, Y.-C. Qu, Q.-X. Guo, Y. Fu, *ChemSusChem* **2011**, 4, 1578-1581.
- [70] D. A. Roa, J. J. Garcia, *Inorg. Chim. Acta* **2021**, 516, 120167.
- [71] Y. Pan, Z. Luo, J. Yang, J. Han, J. Yang, Z. Yao, L. Xu, P. Wang, Q. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364, 2830-2836.

- [72] Z. Xu, P. Yan, H. Jiang, K. Liu, Z. C. Zhang, *Chin. J. Chem.* **2017**, *35*, 581-585.
- [73] D. Wei, C. Netkaew, C. Darcel, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1781-1786.
- [74] J. Wu, S. Tongdee, Y. Ammaiyappan, C. Darcel, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3859-3865.
- [75] S. Chakraborty, S. Zheng, F. Kallmeier, E. Barath, S. Tin, J. G. de Vries, *ChemSusChem* **2023**, *16*, e202202353.
- [76] Y. Wei, C. Wang, X. Jiang, D. Xue, J. Li, J. Xiao, *Chem. Commun. (Camb.)* **2013**, *49*, 5408-5410.
- [77] T. Jurado-Vázquez, A. Arévalo, J. J. García, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, *2021*, 445-450.
- [78] Y. Wei, C. Wang, X. Jiang, D. Xue, Z.-T. Liu, J. Xiao, *Green Chem.* **2014**, *16*, 1093-1096.
- [79] T. Ma, H.-Y. Zhang, G. Yin, J. Zhao, Y. Zhang, *J. Flow Chem.* **2018**, *8*, 35-43.
- [80] H. Wu, Z. Yu, Y. Li, Y. Xu, H. Li, S. Yang, *J. Supercrit. Fluids* **2020**, *157*, 104698.
- [81] T. Wang, H. Xu, J. He, Y. Zhang, *Tetrahedron* **2020**, *76*.
- [82] Y. Kurita, A. Isogai, *Int. J. Biol. Macromol.* **2010**, *47*, 184-189.
- [83] A. V. Bhujbal, T. A. Gokhale, B. M. Bhanage, *Waste Biomass Valorization* **2022**, *13*, 443-451.
- [84] A. Luque-Gómez, P. García-Orduña, F. J. Lahoz, M. Iglesias, *Dalton Trans.* **2023**, *52*, 12779-12788.
- [85] O. V. Turova, V. G. Berezhnaya, E. V. Starodubtseva, V. A. Ferapontov, M. G. Vinogradov, *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 859-863.
- [86] E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315-8359.
- [87] V. P. Reddy, R. Alleti, M. K. Perambuduru, U. Welz-Biermann, H. Buchholz, G. K. S. Prakash, *Chem. Commun.* **2005**, 654-656.
- [88] D. Zhang, P. Li, Z. Lin, H. Huang, *Synthesis* **2014**, *46*, 613-620.
- [89] G. S. Sinclair, R. Tran, J. Tao, W. S. Hopkins, G. K. Murphy, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 4603-4606.
- [90] Z. Wang, C.-Y. Guo, C. Yang, J.-P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5617-5622.
- [91] P.-P. Lin, L.-L. Huang, S.-X. Feng, S. Yang, H. Wang, Z.-S. Huang, Q. Li, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3088-3093.
- [92] W.-X. Lv, Y. Li, Y.-H. Cai, D.-H. Tan, Z. Li, J.-L. Li, Q. Li, H. Wang, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 2981-2984.
- [93] X. Dong, X. Liu, L. Wang, Y. Zhang, J. Li, L. Tian, Y. Zhao, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 8771-8776.
- [94] S. Sakamoto, T. W. Butcher, J. L. Yang, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 25746-25752.
- [95] F. Ye, Y. Ge, A. Spannenberg, H. Neumann, L. W. Xu, M. Beller, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 3257.
- [96] W.-X. Lv, Q. Li, J.-L. Li, Z. Li, E. Lin, D.-H. Tan, Y.-H. Cai, W.-X. Fan, H. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 16544-16548.
- [97] S. Holovach, K. P. Melnykov, A. Skreminskiy, M. Herasymchuk, O. Tavlui, D. Alosyn, P. Borysko, A. B. Rozhenko, S. V. Ryabukhin, D. M. Volochnyuk, O. O. Grygorenko, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202200331.
- [98] Q. Li, X.-B. Liu, H. Wang, *Chem. Rec.* **2023**, *23*, e202300231.
- [99] A. K. Malakar, D. Choudhury, B. Halder, P. Paul, A. Uddin, S. Chakraborty, *J. Cell. Physiol.* **2019**, *234*, 16812-16823.
- [100] S. W. Cole, A. S. Nagaraja, S. K. Lutgendorf, P. A. Green, A. K. Sood, *Nat. Rev. Cancer* **2015**, *15*, 563-572.
- [101] J. N. Moorthy, K. Senapati, S. Kumar, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6287-6290.
- [102] H. B. Kagan, T.-P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429-6433.
- [103] M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262-6267.
- [104] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934.
- [105] M. van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. van Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539-11540.
- [106] W. S. Knowles, *Asymmetric Hydrogenations – The Monsanto L-Dopa Process in Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, **2003**, pp. 21-38.

- [107] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946-5952.
- [108] T. Imamoto, J. Watanabe, Y. Wada, H. Masuda, H. Yamada, H. Tsuruta, S. Matsukawa, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1635-1636.
- [109] T. Imamoto, T. Oshiki, T. Onozawa, T. Kusumoto, K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5244-5252.
- [110] M. Dutartre, J. Bayardon, S. Jugé, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5771-5794.
- [111] S. Juge, M. Stephan, J. A. Laffitte, J. P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6357-6360.
- [112] N. V. Dubrovina, A. Börner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5883-5886.
- [113] L. Horner, M. Jordan, *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1980**, *8*, 225-234.
- [114] G. Hoge, H.-P. Wu, W. S. Kissel, D. A. Pflum, D. J. Greene, J. Bao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5966-5967.
- [115] T. Imamoto, K. Sugita, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11934-11935.
- [116] M. Revés, C. Ferrer, T. León, S. Doran, P. Etayo, A. Vidal-Ferran, A. Riera, X. Verdaguer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9452-9455.
- [117] S. Orgué, A. Flores-Gaspar, M. Biosca, O. Pàmies, M. Diéguez, A. Riera, X. Verdaguer, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 17548-17551.
- [118] S. Orgué, T. León, A. Riera, X. Verdaguer, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 250-253.
- [119] O. I. Kolodyazhnyi, N. V. Andrushko, E. V. Grishkun, *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, *74*, 515-522.
- [120] S. Chakraborty, K. Konieczny, B. H. Müller, A. Spannenberg, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, *Catal. Sci. Technol.* **2022**, *12*, 1392-1399.

LEBENS LAUF

von Jan-Ole Moritz, geb. am [REDACTED] in [REDACTED].

Bildungsweg

- | | |
|-------------|--|
| Seit 2019 | Promotionsstudium mit Arbeiten zu homogenen Hydrierreaktionen und der Synthese difluorierter β -Blockerderivate
Betreuer: Prof. Dr. Matthias Beller, Prof. Dr. Johannes G. de Vries,
Prof. Dr. Paul C. J. Kamer (+)/alle LIKAT |
| 2017 – 2019 | Masterstudium Chemie mit Abschlussnote 1,3 und einer Abschlussarbeit zur Basen-induzierten asymmetrischen Synthese von Phosphazanen (Note 1.3, Betreuer: Prof. Dr. Paul C. J. Kamer/LIKAT) |
| 2014 – 2017 | Bachelorstudium Chemie mit Abschlussnote 2,3 und einer Abschlussarbeit zur Synthese von 1,2,4,3,5-Triazadiphospholidinen und ihre Eigenschaften als Liganden in Chrom-Komplexen für die homogen katalysierte Oligomerisierung von Ethylen (Note: 1.3, Betreuer: Prof. Dr. Uwe Rosenthal/LIKAT) |
| 2006 – 2014 | Abitur [REDACTED] |

Publikationsliste

Fachartikel (Peer Review)

J.-O. Moritz, S. Liu, K. Konieczny, D. Michalik, U. Kragl, H. Neumann, M. Beller, Straightforward Synthesis of 1-Aryloxy-1, 1-difluoro-3-aminopropan-2-ols—Accessing Fluorinated Derivatives of Commercialized Beta-Blockers, *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, e202400568

S. Chakraborty[§], **J.-O. Moritz**[§], F. Kallmeier, H. Neumann, S. Tin, M. Beller, J. G. de Vries, A Practical Homogeneous Nickel Catalyst for Reductive Amination of γ -Keto Acids using Hydrogen, *ChemCatChem*, **2024**, e202400987

S. Chakraborty, K. Konieczny, **J.-O. Moritz**, S. Zheng, S. Tin, B. H. Müller, J. G. de Vries, Rh-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Di-and Tri-Substituted Enamides, *ACS Catal.* **2023**, *13*, 12030-12040

A. Kutuzova, **J.-O. Moritz**, N. G. Moustakas, T. Dontsova, T. Peppel, J. Strunk, Performance of Sm-doped TiO₂ in photocatalytic antibiotic degradation and photocatalytic CO₂ reduction, *Appl. Nanosci.* **2023**, 10.1007/s13204-023-02832-3

J.-O. Moritz[§], S. Chakraborty[§], B. H. Müller, A. Spannenberg, P. C. J. Kamer: P-Chirogenic Diphosphazanes with Axially Chiral Substituents and Their Use in Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 14537-14544

B. H. Müller, K. Konieczny, M. Höhne, A. Spannenberg, N. Peulecke, **J.-O. Moritz**, M. Winterberg, U. Rosenthal, Synthesis of 1,2,4-triaza-3,5-diphospholidines, *Monatsh. Chem.* **2018**, 149, 765-771

[§]geteilte Erstautorenschaft

Konferenzbeiträge

Homogeneous Ni-catalyzed Reductive Amination of Bio-Based Keto Acids (Poster, 57. Jahrestreffen Deutscher Katalytiker/Weimar **2024**, Weimar, DE)

Synthesis of Pyrrolidones from Levulinic Acid Using a Homogeneous Ni/Triphos-based System (Poster, XIV INTERNATIONAL SCHOOL OF ORGANOMETALLIC CHEMISTRY **2023**, Camerino, IT)

Towards artificial metalloenzymes for C-C-coupling reactions (Poster, ACS Fall **2021**, virtuell)

Towards an Artificial Ethene Oligomerase (Poster, 54. Jahrestreffen Deutscher Katalytiker/Weimar **2021**, virtuell)