

**Diastereoselektive Synthese von
cycloSal-Nucleotiden**

DISSERTATION

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades

von

Jens Oliver Thomann

aus Vechta

vorgelegt dem Fachbereich Chemie
der Universität Hamburg

Hamburg 2008



Universität Hamburg



1. Gutachter: Prof. Dr. Chris Meier
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Wittko Francke

Tag der Disputation: 04.04.2008

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2003 bis Dezember 2007 im Arbeitskreis von Prof. Dr. Chris Meier am Department für Chemie der Universität Hamburg angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Chris Meier gilt mein Dank für die interessante Themenstellung und den gewährten wissenschaftlichen Freiraum, das stete Interesse und die zahlreichen konstruktiven Diskussionen.

Ich danke Herrn Dipl.-Chem. T. G. Krämer für die Durchführung der DFT-Rechnungen und die spannenden Diskussionen.

Herrn Dr. E. T. K. Haupt und seinem Team danke ich besonders für die Durchführung der unterschiedlichsten und zahlreichen NMR-Experimente (*ein Tag ohne ^{31}P -NMR ist wie ein Tag ohne Sonnenschein*), die anregenden Diskussionen und die ein oder andere Lehrstunde. Dr. V. Sinnwell und seinem Team danke ich für die Durchführung der NMR-Experimente.

Für die Messung der Massenspektren bedanke ich mich bei Frau A. Meiners und Herrn M. Preuße.

Herrn Prof. Dr. J. Kopf und seinem Team danke ich für die Durchführung der Einkristallstrukturuntersuchungen.

Für die tatkräftige Unterstützung möchte ich mich besonders bei meinen Schwerpunkt-Praktikanten der Kochgruppe Diamant Frau K. B. Wallach, Frau M. Jacobsen, Herrn E. H. Rios Morales und Frau T. Zismann bedanken.

Meinen OC-F-Praktikanten der Kochgruppe Graphit Herrn S. Meinke, Herrn R. Kovashvili, Frau N. Deppermann, Herrn A. Schultze, Frau E. Koc, Frau K. B. Wallach, Frau K. Jablonski, Herrn J. Schellenberg, Herrn E. H. Rios Morales, Herrn N. Schreiber, Herrn T. Rieckborn und Herrn K. Bold gilt ebenfalls mein Dank.

Auch den Studenten im ISP danke ich für ihre praktische Unterstützung.

Den aktiven und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises danke ich für die gute Zusammenarbeit, die niveaувollen Mittagsgespräche und die angenehme Atmosphäre.

Mein spezieller Dank gilt der Laborbesetzung des U 515 (*Kniggelabor*) Herrn O. R. *Captain* Ludek, Herrn U. F. *görbstduoder* Görbig, Herrn *Ing* J. Jessen und Frau Sven *JA* Warnecke für den exzellenten Filmgeschmack und das angenehme Arbeitsklima.

Ebenso möchte ich Prof. Dr. W. Maison, Dr. A. H. G. P Prenzel und Dipl.-Chem. E. H. Rios Morales für ihre stete und motivierende Diskussionsbereitschaft danken. Dem Dipl.-Chem. S. Jessel danke ich für die kritische Durchsicht meiner Arbeit. Meiner Kollegin Dr. S. B. Wendicke danke ich für die gemeinsame Inangriffnahme des Fernstudiums.

Ich danke Willi Heinreich (†) für *Das geduldige Fleisch* und James Coburn (†) für seine Interpretation des *Fw. Rolf Steiner*.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meiner Freundin Judith Luckmann für ihre stete Unterstützung während meines Studiums und meiner Promotion.

Meiner Familie und Judith

Das Volk steht auf,
der Sturm bricht los!

aus *Männer und Buben*
(in *Leyer und Schwert*
K. Theodor Körner)

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|----------|
| 1. EINLEITUNG | 1 |
| 2. KENNTNISSTAND | 9 |
| 2.1 Das <i>cycloSal</i> -Konzept | 9 |
| 2.2 Synthese der <i>cycloSal</i> -Pronucleotide führt zu Diastereomeregemischen | 12 |
| 2.3 Optisch aktive Phosphorverbindungen..... | 15 |
| 2.4 Darstellung chiraler Phosphorverbindungen..... | 22 |
| 2.4.1 Asymmetrische Synthesen | 23 |
| 2.4.2 Trennung von Stereoisomeren | 26 |
| 2.4.3 Enzymatische Transformation..... | 29 |
| 3. AUFGABENSTELLUNG..... | 31 |
| 4. RESULTATE UND DISKUSSION | 32 |
| 4.1 Synthesestrategien..... | 32 |
| 4.2 Synthese | 35 |
| 4.3 ³¹ P-NMR-Spektroskopie | 43 |
| 4.4 Wie ist die Induktion am Phosphoratom zu erklären? | 43 |
| 4.4.1 Einkristallstrukturuntersuchungen | 48 |
| 4.4.2 Rotationsbarriere um die P-N-Bindung..... | 50 |
| 4.4.3 Reaktivität des phenolischen vs. benzylichen Sauerstoffatoms | 58 |
| 4.4.4 Reaktionsmechanismus | 63 |
| 4.4.5 Übergangszustand | 65 |
| 4.4.5.1 S _N 1(P)-Mechanismus (Eliminierung-Addition)..... | 66 |
| 4.4.5.2 Addition-Eliminierung- vs. S _N 2(P)- Mechanismus..... | 69 |
| 4.4.6 Größe der Rotationsbarriere | 75 |
| 4.4.7 Aktivierungsenergie | 76 |
| 4.4.8 Rotationsbarriere vs. Aktivierungsenergie..... | 77 |
| 4.4.9 Tieftemperaturmessung..... | 79 |
| 4.4.10 Ergebnisse aus DFT-Rechnungen | 81 |
| 4.4.11 Zusammenfassung der DFT-Rechnungen..... | 89 |
| 4.4.12 Zusammenfassung des Reaktionsmechanismus..... | 90 |
| 4.5 Variation der Reaktionsbedingungen..... | 92 |
| 4.6 Erhöhung der Diastereoselektivität | 95 |
| 4.6.1 Temperaturabhängigkeit der Diastereoselektivität..... | 95 |
| 4.6.2 Solvensabhängigkeit der Diastereoselektivität..... | 97 |

| | |
|--|-----|
| 4.6.3 Die Abhängigkeit der Diastereoselektivität vom sterischen Anspruch des Substituenten am chiralen Kohlenstoffatom | 100 |
| 4.7 Anwendbarkeit auf Salicylalkohol-Derivate | 109 |
| 4.8 Abkürzung der Syntheseroute | 110 |
| 4.9 Design eines geeigneten chiralen Auxiliars | 116 |
| 4.9.1 Allgemeine Voraussetzungen für Phosphorylierungsreagenzien | 117 |
| 4.9.1.1 Halogenide | 118 |
| 4.9.1.2 Phenolate | 118 |
| 4.9.1.3 Anhydride | 119 |
| 4.9.1.4 Biologischen Phosphorylierungsreagenzien | 120 |
| 4.9.2 Spezielle Voraussetzungen für das ideale Auxiliar | 122 |
| 4.9.3 Stickstoffhaltige Heterocyclen als Auxiliare | 123 |
| 4.9.4 Synthesen und Anwendungen des chiralen Auxiliars | 129 |
| 4.9.4.1 Oxazolidinone | 130 |
| 4.9.4.2 Vergleich mit EVANS-Auxiliaren | 145 |
| 4.9.4.3 Umkehrung der Diastereoselektivität | 150 |
| 4.9.4.4 2-Mercapto-2-thiazoline | 152 |
| | |
| 5 ZUSAMMENFASSUNG | 165 |
| | |
| 6 SUMMARY | 171 |
| | |
| 7 AUSBLICK | 173 |
| | |
| 8 EXPERIMENTELLER TEIL | 179 |
| 8.1 Lösungsmittel | 179 |
| 8.2 Chromatographie | 180 |
| 8.3 Analytik | 181 |
| 8.3.1 Kernresonanzspektroskopie (NMR) | 181 |
| 8.3.2 Massenspektrometrie (MS) | 182 |
| 8.3.3 Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie (FT-IR) | 182 |
| 8.3.4 Polarimeter | 182 |
| 8.3.5 Schmelzpunktbestimmungsapparatur | 183 |
| 8.4 Geräte | 183 |
| 8.5 Präparative Arbeitsvorschriften: | 183 |
| | |
| 9. LITERATUR | 225 |
| | |
| 10 ANHANG | 250 |
| 10.1 Einkristallstrukturdaten | 250 |
| 10.1.1 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (<i>S_C</i>)-75 | 250 |

| | |
|--|-----|
| 10.1.2 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (R_C)-75..... | 251 |
| 10.1.3 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (S_C)-81 | 253 |
| 10.1.4 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (S_C)-187 | 255 |
| 10.1.5 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (S_C , R_P)-189 | 257 |
| 10.2 Gefahrstoffverzeichnis | 260 |

Abkürzungen und Symbole

| | |
|------------------|--|
| AAV | Allgemeine Arbeitsvorschriften |
| Abb. | Abbildung |
| ABC | Abacavir |
| abs. | Absolut |
| AChE | Acetylcholinesterase |
| AIDS | Acquired Immunodeficiency Syndrome |
| Äq. | Äquivalente |
| (AZT) | 2', 3'-Dideoxy-3'-azidothymidin |
| BChE | Butyrylcholinesterase |
| CC ₅₀ | cytotoxische Konzentration |
| d | Dublett |
| δ | chemische Verschiebung |
| dt | Dublett von Triplet |
| DBU | 1,7-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en |
| d4T | 2', 3'-Dideoxy-2'-3'-didehydrothymidin |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| DCM | Dichlormethan |
| dd | Dublett von Dublett |
| ddd | Dublett von Dublett von Dublett |
| DIPEA | Di- <i>iso</i> -propylethylamin |
| DMAP | 4-Dimethylaminopyridin |
| DNA | Desoxyribonucleinsäure |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| <i>d.e.</i> | Diastereomerenüberschuss |
| <i>d.r.</i> | Diastereomerenverhältnis |
| EC ₅₀ | effektive Konzentration |
| <i>e.e.</i> | Enantiomerenüberschuss |
| EE | Ethylacetat |
| EI | Elektronenstoßionisation |
| FAB | fast atom bombardment |

| | |
|----------|--|
| FDA | Food and Drug Administration |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus |
| HPLC | <i>high pressure liquid chromatography</i> |
| IR | Infrarot |
| <i>J</i> | skalare Kern-Kern-Kopplungskonstante |
| M | multipllett |
| M | Molar |
| MeOH | Methanol |
| MS | Massenspektrometrie |
| NMR | Nuclear Magnetic Resonance |
| PE | Petrolether 50/70 |
| ppm | parts per million |
| q | Quartett |
| R_f | Retentionsfaktor |
| RT | Raumtemperatur |
| s | Singulett |
| Sal | Saligenyl |
| Smp. | Schmelzpunkt |
| t | Triplett |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TMS | Tetramethylsilan |

1. Einleitung

Im Jahr 1903 formulierte CUSHNY erstmals einen Zusammenhang zwischen der biologischen Aktivität und der unterschiedlichen Stereochemie eines Moleküls.^[1] Das Racemat aus (*S*)- und (*R*)-Hyoscyamin (**rac**)-**1** ist bekannt als Atropin (Abb. 1). Es wird aus verschiedenen Nachtschattengewächsen, wie z. B. der Tollkirsche (*Atropa belladonna*), gewonnen und dient unter anderem als Antidot bei Vergiftungen durch organophosphorhaltige chemische Kampfstoffe oder Pestizide. Obwohl die Pflanzen selektiv nur das (*S*)-Hyoscyamin (**S**)-**1** bilden, wird aufgrund der leichten Racemisierbarkeit des Hyoscyamins bei der Isolierung oft das racemische Gemisch erhalten. CUSHNY zeigte durch Verabreichung von (*S*)- und (*R*)-Hyoscyamin an Fröschen, dass nur das (*S*)-Enantiomer (**S**)-**1** für die Giftwirkung verantwortlich ist, während das (*R*)-Enantiomer (**R**)-**1** wirkungslos ist.

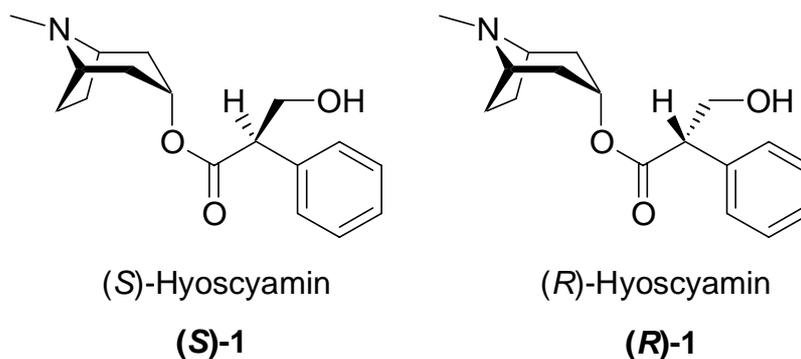


Abb. 1: Strukturen der beiden Enantiomere des Hyoscyamins **1**

Das unter dem Namen Contergan[®] vertriebene racemische Gemisch Thalidomid (**rac**)-**2** (Abb. 2) zeigte Ende der 50er bzw. Anfang der 60er Jahre des 20. Jahrhunderts drastisch, dass Enantiomere völlig differente biologische Aktivitäten aufweisen können.^[2] Das Schwangeren als Sedativum verschriebene Contergan[®] führte zu zahlreichen schweren Schädigungen an ungeborenen Leben. Diese teratogene Wirkung wird dem (*S*)-Enantiomer (**S**)-**2** des Thalidomids zugeschrieben. Durch die Blockade eines Wachstumsfaktors ist die Vaskularisierung in den Extremitäten des Embryos gehindert, so dass es sowohl zu einer verkürzten bzw. zu keiner Ausbildung der Arme und Beine als auch zur Schädigung der inneren Organe kommt. Weltweit wurden 12.000 Opfer gezählt, von denen über 5.000 in Deutschland geboren wurden. Aber auch die Verabreichung des reinen (*R*)-Enantiomers (**R**)-**2** hätte diese Blockade nicht verhindert, da beide Enantiomere des Thalidomids *in vivo* racemisieren.

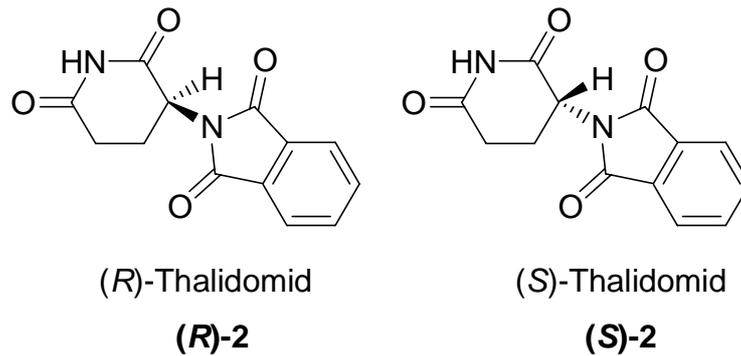


Abb. 2: Strukturen der beiden Enantiomere des Thalidomids **2**

Erst 1984 hob ARIENS die Bedeutung der Stereochemie für die therapeutische Aktivität von chiralen Wirkstoffen wieder hervor.^[3] Er unterschied die beiden Enantiomere nach ihrer Wirksamkeit in ein aktives Isomer, auch Eutomer genannt, und ein weniger aktives bzw. inaktives Isomer, Distomer genannt. Die Wirkung des Distomers wurde von ARIENS vierfach unterteilt:

- Das Distomer besitzt keine therapeutische Aktivität, kann aber Nebenwirkungen verursachen
- Das Distomer hat eine dem Eutomer gegenteilige (antagonistische) Wirkung oder hemmt die biologische Aktivität des Eutomers
- Das Distomer kann durch Racemisierung ganz oder teilweise in das Eutomer überführt werden
- Eutomer und Distomer besitzen mehrere therapeutische Wirkungen, von denen nur eine in Bezug auf die Stereoselektivität eingeschränkt ist

Es sollten deshalb bei pharmakologischen Untersuchungen von chiralen Wirkstoffen stereoisomerenreine Verbindungen mit möglichst wenig „distomeren Ballast“ verwendet werden, da ansonsten die Erkenntnisse, aufgrund der möglichen unterschiedlichen biologischen Aktivitäten von Eutomer und Distomer, nur als, laut ARIENS, „*highly sophisticated pseudoscientific nonsense*“ zu bezeichnen sind und über einen eingeschränkten Nutzen für die weitere Wirkstoffforschung verfügen.

In den 1980er Jahren begann die asymmetrische organische Synthesechemie große Fortschritte zu machen. Durch die beschleunigte Entwicklung sowohl analytischer Methoden (z. B. HPLC an chiraler Phase) zur Charakterisierung chiraler Verbindungen, als auch neuer Trennverfahren von Isomergemischen, rückte die Darstellung enantiomerenreiner

Wirkstoffe nicht nur vermehrt ins akademischen Interesse, sondern fand auch verstärkt im großen Maßstab eine industrielle Anwendung.^[4]

Nachdem die FDA 1992,^[5] und nachfolgend die europäische und die japanische Zulassungsbehörde,^[6] die Zulassungsvorschriften von Wirkstoffen, die als Isomerengemische vorliegen, verschärfte, führte das zu einer erheblichen Ausweitung der durchzuführenden physiologischen Untersuchungen eines racemischen potentiellen Wirkstoffes, da unter anderem die Adsorption, die Distribution, der Metabolismus und die Exkretion beider Enantiomere und des Racemates der neu zu zulassenden Medikamente belegt werden müssen. Es ist zwar weiterhin möglich für Isomerengemische eine Zulassung zu beantragen, doch führt der steigende Aufwand dazu, dass es in jüngster Zeit zu einer prozentualen Zunahme der zugelassenen enantiomerenreinen gegenüber den racemischen Wirkstoffen kommt (Abb. 3).^[7, 8, 9] Zu den isomerenreinen zugelassenen Medikamenten zählen nicht nur *de novo* synthetisierte Wirkstoffe, sondern auch Wirkstoffe, die als Racemate schon zugelassen waren, und nun in enantiomerenreiner Form noch einmal zugelassen werden dürfen (*chiral switch strategy*).^[10]

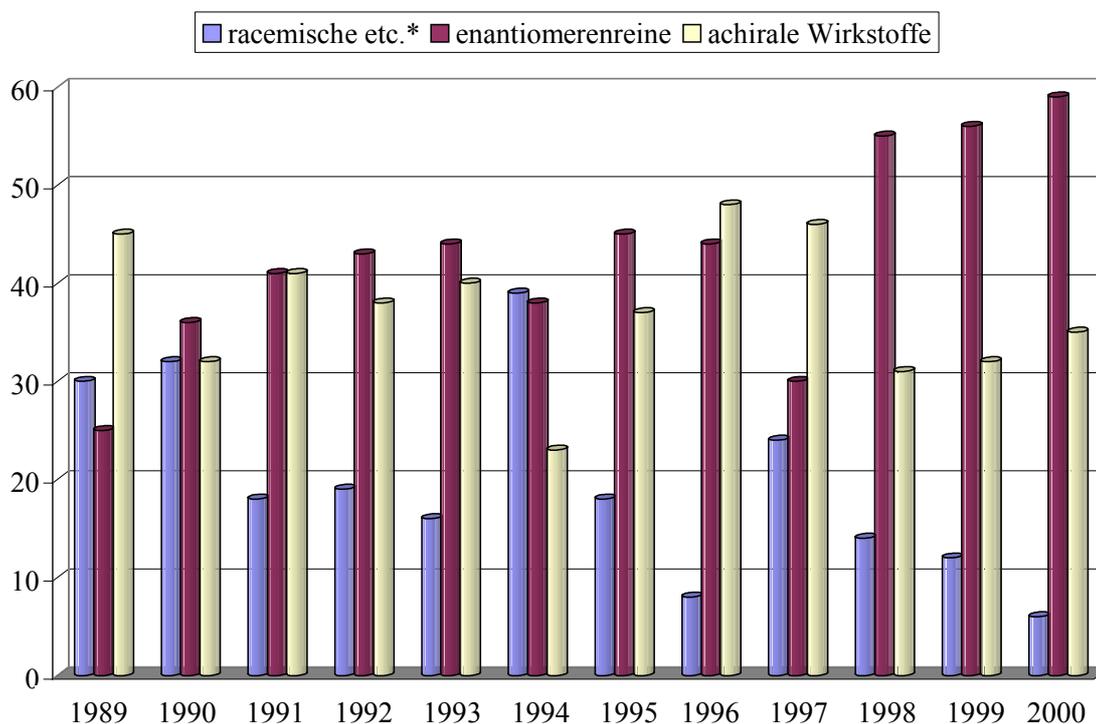


Abb. 3: Weltweite, jährliche prozentuale Verteilung zugelassener Medikamente in Bezug auf ihren chiralen Charakter; (* u. a. Diastereomerengemische)^[11]

Ein ähnliches Bild zeichnet sich auch bei der Entwicklung neuer Pflanzenschutzmittel ab. Auch in diesem Bereich der industriellen Chemie werden immer mehr isomerenreine Wirkstoffe verwendet.^[12] Dieses gilt speziell auch für Organophosphorverbindungen.^[13]

Synthetische Nucleosidmimetika haben einen hohen Stellenwert bei der Bekämpfung viraler Erkrankungen. So leiteten sich 2006 50% (17 von 34) aller in Großbritannien zugelassenen antiviralen Wirkstoffe und 15% (9 von 60) aller Krebsmedikamente von nucleosidischen Strukturen ab.^[14]

Die AIDS-Medikamente 2',3'-Dideoxy-3'-azidothymidin (AZT, Retrovir[®]) **3**, 2',3'-Dideoxy-2',3'-didehydrothymidin (d4T, Zerit[®]) **4** und Abacavir (ABC, Ziagen[®]) **5** wirken als Reverse-Transkriptase-Inhibitoren des HI-Virus (Abb. 4).^[15] Die Reverse-Transkriptase (RT) ist ein Schlüsselenzym im Replikationszyklus des Retrovirus HIV. Retroviren besitzen ein RNA-Genom, das, bevor es in das Wirtsgenom integriert werden kann, zuvor in doppelsträngige komplementäre DNA transkribiert werden muss. Die Nucleosidmimetika können durch Inhibition der RT und/oder durch Kettenabbruch des DNA-Stranges die Replikation des HI-Virus unterbinden und so den Ausbruch von Aids verlangsamen.^[16] Bis heute ist es aber noch nicht möglich, HIV-infizierte Menschen zu heilen, so dass etwa weltweit 39 Millionen Menschen das HI-Virus in sich tragen, 4 Millionen sich jährlich neu infizieren und 3 Millionen Menschen pro Jahr sterben.^[17]

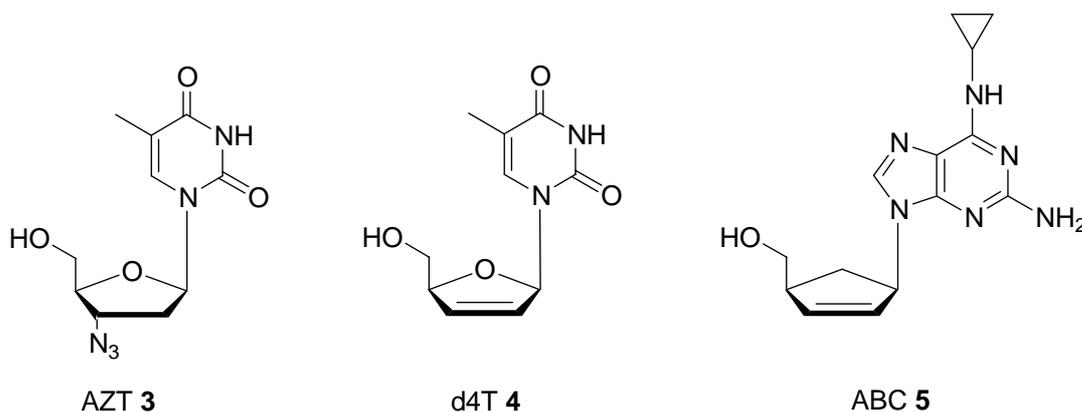


Abb. 4: Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Als Angriffsziel zur Bekämpfung viraler Erkrankungen durch Viren der Herpes-Familie (Herpes-Simplex-Virus HSV, Epstein-Barr-Virus EBV, Varizella-Zoster-Virus VZV und Cytomegalie-Virus CMV) dient die virale DNA-Polymerase. Durch Inhibition dieses Schlüsselenzyms wird der Replikationszyklus des Virus unterbrochen.^[18] Vor allem acyclische

Nucleosidanaloga wie Acyclovir (ACV) **6**, Penciclovir (PCV) **7** und Ganciclovir (GCV) **8** sind gegen Herpes-Viren wirksam (Abb. 5).

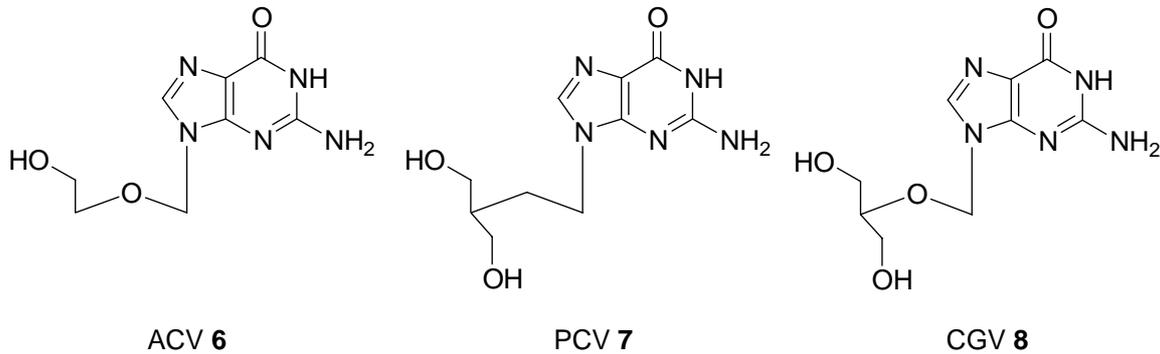


Abb. 5: DNA-Polymerase-Inhibitoren

Cytosin-Arabinose^[19] (1- β -D-Arabinofuranosylcytosin, ara-C) **9** und Clofabrin^[20] (2-Chloro-2'-fluoro-deoxy-9- β -D-arabinofuranosyladenin) **10** sind Stellvertreter anticancerogener Nucleosidmimetika (Abb. 6). Sie wirken gegen die akute lymphoide Leukämie (ALL) und gegen die akute myeloide Leukämie.

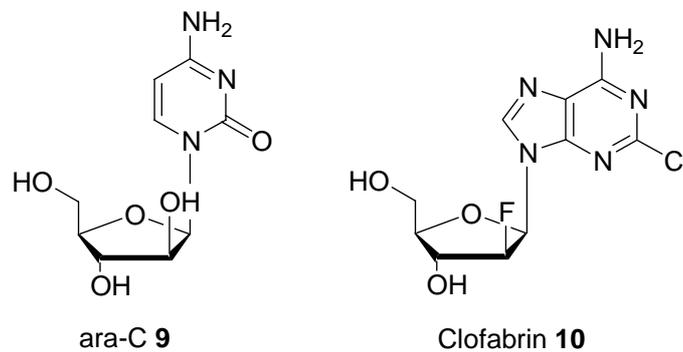


Abb. 6: Anticancerogene Nucleosidmimetika

Allen diesen oben beschriebenen nucleosidischen Wirkstoffen ist gemein, dass sie nach Penetration der Zellmembran durch zelleigene Kinasen in die 5'-Triphosphate phosphoryliert werden müssen, bevor sie biologische Aktivität erlangen. Insgesamt müssen drei Phosphorylierungsreaktionen katalysiert werden. d4T **4** beispielsweise wird von der zellulären Thymidin-Kinase (TK), einem Enzym des „salvage pathways“ für Thymidin, zunächst zum 2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydrothymidylat (d4TMP) phosphoryliert (Abb. 7). Dieses wird nun wiederum durch die Thymidylat-Kinase zum 2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydrothymidindiphosphat (d4TDP) umgesetzt. Die Nucleosiddiphosphat-Kinase katalysiert schließlich die Reaktion von d4TDP zum biologisch aktiven 2',3'-Didesoxy-2',3'-

didehydrothymidintriphosphat (d4TTP). Erst das Triphosphat dient zum Einbau von Nucleotiden in die DNA-Stränge.^[21, 22]

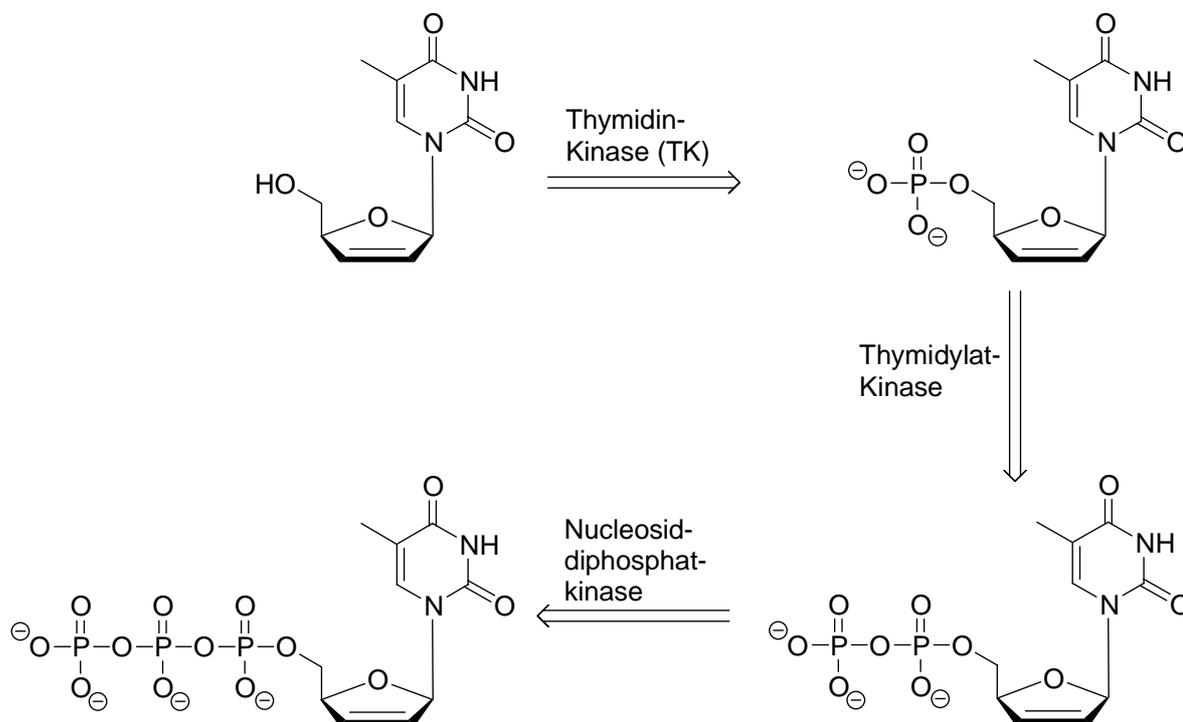


Abb. 7: Metabolisierung von d4T **4**

Zum Problem bei der Penetration der Zellmembran kann es kommen, wenn die entsprechenden Nucleosidanaloga keine Substrate für die Enzyme des Nucleosid-Zellmembrantransport-Systems bzw. zu polar für einen passiven Membrantransport sind. Auch sind die zelleigenen Kinasen substratspezifisch, so dass der Anabolismus der nucleosidischen Wirkstoffe gehemmt oder komplett unterbrochen sein kann. Im Fall von d4T **4** z. B. ist der erste Phosphorylierungsschritt gehemmt, während der zweite und dritte Schritt zum Di- und Triphosphat gut verlaufen.^[21, 23, 24]

Ein Lösungsansatz für das geschilderte Problem besteht in der intrazellulären Freisetzung der Nucleosid-5'-Monophosphate (Nucleotide) aus Wirkstoffvorläufern, so genannten „Prodrugs“. Ein Pronucleotid sollte generell lipophil genug sein, um passiv durch Zellmembranen und die Blut-Hirnschranke diffundieren zu können. Außerdem muss der Wirkstoff durch enzymatische oder hydrolytische Abspaltung einer so genannten „Maske“ freigesetzt werden, wobei die Maske natürlich nicht toxisch sein darf.

In der Folge wurde eine Reihe von Pronucleotidsystemen entwickelt.^[25, 26, 27] Erste Versuche mit Dialkylphosphateestern waren jedoch erfolglos, da nach der ersten Hydrolyse der neutralen Phosphatdiester die resultierenden geladenen Phosphatdiester häufig extrem persistent

gegenüber einer weiteren chemischen Hydrolyse sowie einer enzymatischen Spaltung waren. Das Nucleotid konnte somit nicht freigesetzt werden.

Neuere so genannte dreiteilige Prodrug-Systeme^[28] enthalten hingegen ein zusätzliches Brückenglied (Linker), das die Maske mit dem Wirkstoff verbindet. Auch in diesem Fall liegt der Wirkstoff in seiner inaktiven Form vor. Die Freisetzung erfolgt hier in zwei voneinander abhängigen Schritten. Im ersten Schritt erfolgt die Abspaltung der Maske durch eine chemisch oder enzymatisch induzierte Reaktion. Durch diese Reaktion wird der Linker aktiviert und spaltet sich spontan vom eigentlichen Wirkstoff ab.

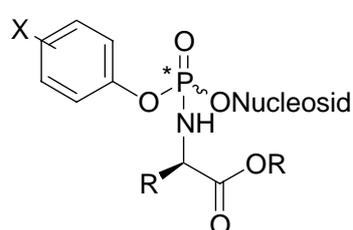
Als Beispiele für enzymatisch gesteuerte Pronucleotid-Systeme seien genannt:

- Bis-(POM)-Nucleotide [Bis-(**P**ivaloyloxymetyl)-] ^[29, 30, 31]
- Bis-(POC)-Nucleotide [Bis-(*iso*-**P**ropyloxycarbonyloxymetyl)-] ^[32, 33]
- Bis-(DTE)-Nucleotide [Bis-(**D**ithioethyl)-] ^[34, 35]
- Bis-(SATE)-Nucleotide [Bis-(**S**-Acyl-2-**t**hioethyl)-] ^[36, 26]
- mixed-(SATE)-Nucleotide [Aryl-(**S**-Acyl-2-**t**hioethyl)- oder (**S**-Acyl-2-**t**hioethyl)phosphor-amidatdiester] ^[37, 38]
- Bis-(SGTE)-Nucleotide [Bis-(**S**-(β -**G**lucopyranosidyl)-2-**t**hioethyl)-] ^[39]
- Bis-(AB)-Nucleotide [Bis-(4-**A**cyloxy**b**enzyl)-] ^[40, 41]
- APA-Nucleotide [**A**ryl**p**hosphor**a**midat-] ^[42, 43, 44]
- Phosphoramidatnucleosidmonoester ^[45, 46]
- Phosphoramidatnucleosiddiester ^[47, 48,]
- HepDirect-Pronucleotid System ^[49]

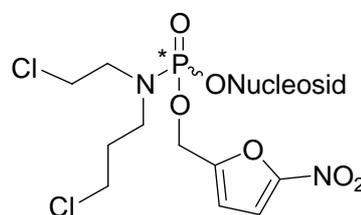
All diese enzymatisch gesteuerten Systeme setzen intrazellulär die Monophosphate der in diesem Fall verwendeten Nucleoside bzw. deren Analoga frei. Die Mehrzahl der genannten Konzepte wird dabei durch eine Carboxyesterase aktiviert, die an der Maske eine Esterbindung spaltet. Die gebildete Hydroxygruppe ihrerseits aktiviert den Linker, wodurch dessen spontane Abspaltung eingeleitet wird. Die am Phosphat auftretende negative Ladung im intermediären Phosphatdiester kann hier die Spaltung der zweiten Phosphatdiesterbindung nicht mehr behindern, da die enzymatische Reaktion in genügend großer Distanz zur ihr stattfindet.

Um die enzymabhängige Aktivierung der Prodrugs zu umgehen, wurde 1996 von C. MEIER ein neuartiges Pronucleotid-Konzept entwickelt: die *cycloSaligenyl-Nucleosidmonophosphate* (*cycloSal-NMPs*).^[50]

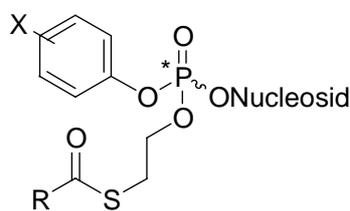
Vielen dieser Pronucleotid-Systeme ist ein asymmetrisches Substitutionsmuster am Phosphoratom immanent. Da es bis jetzt noch keine stereoselektive Synthesemethode für diese Pronucleotide gibt, fallen die Prodrugs in allen Fällen als Diastereomergemische an, die sich oftmals nur schwer bzw. überhaupt nicht voneinander chromatographisch trennen lassen (Abb. 8).^[51, 52] Somit ist eine pharmakologische Anwendung, aufgrund der hohen Zulassungsbeschränkungen für diese Pronucleotide erschwert.



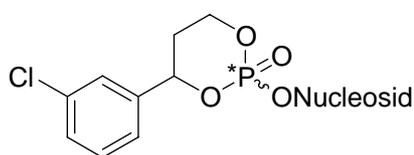
Phosphoramidat-Pronucleotid
(nach McGUIGAN)



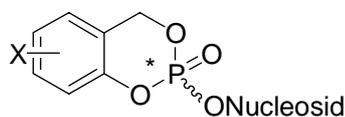
Phosphoramidat-Pronucleotid
(nach BORCH)



mixed-SATE-Pronucleotid



HepDirect-Pronucleotid



cycloSal-Pronucleotid

Abb. 8: Pronucleotid-Konzepte

2. Kenntnisstand

2.1 Das *cycloSal*-Konzept^[53, 54, 55]

Bei *cycloSal*-Nucleotiden, deren allgemeine Struktur in Abbildung 9 dargestellt ist, handelt es sich um Pronucleotide, welche intrazellulär durch eine einfache chemische Reaktion aktiviert werden.

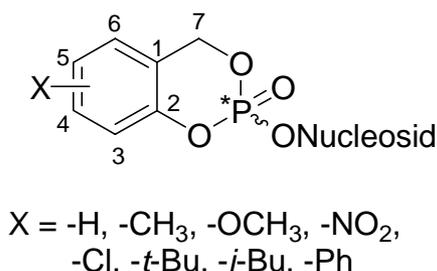


Abb. 9: Grundstruktur eines *cycloSal*-Nucleotids mit der Nummerierung der Kohlenstoffatome

Der hochselektive Freisetzungsmechanismus des Nucleotids beruht auf einer pH-Wert abhängigen chemischen Reaktion, der ein selektiver Kaskadenmechanismus zugrunde liegt. Dabei ist die Kombination zweier Hydrolyseschritte von entscheidender Bedeutung, da die chemische und häufig auch die enzymatische Hydrolyse der intermediär gebildeten Phosphatdiester große Schwierigkeiten bereitet. Durch die Einführung der unterschiedlich stabilen Phenyl-, Benzyl-, und Alkyl-Phosphatester in die *cycloSal*-Grundstruktur gelingt es jedoch, chemisch zwischen den einzelnen Phosphatesterbindungen zu unterscheiden und so eine kontrollierte Hydrolyse des Pronucleotid-System zu ermöglichen. Im Gegensatz dazu konnte gezeigt werden, dass Bis-Phenyl- und Bis-Benzylphosphatdiester lediglich zu den Phenyl- bzw. Benzylphosphatdiestern hydrolysieren. Der Grund hierfür liegt in der negativen Ladung am Phosphoratom, die einen weiteren nucleophilen Angriff unterbindet. Beide Hydrolysen zeigen eine Abhängigkeit vom Substitutionsmuster am aromatischen Ring: Während elektronenziehende Gruppen Bis-Phenylphosphatdiester labilisieren, nimmt die Stabilität von Bis-Benzylphosphatdiestern mit steigender Donorstärke der Substituenten ab. Die Mechanismen der Hydrolyse unterscheiden sich grundlegend. Im Fall der Bis-Phenylphosphatdiester erfolgt ein nucleophiler Angriff auf das Phosphoratom, gefolgt von der Spaltung der P-O_{Phenyl}-Bindung. Die Hydrolyse der elektronenreichen Bis-Benzylphosphatdiester wird dagegen von einem spontanen C_{Benzyl}-O-Bindungsbruch eingeleitet. Das resultierende Benzylkation wird von Wasser zum Benzylalkohol abgefangen.

Durch Kombination beider Hydrolysemechanismen wurde der hochselektive Freisetzungsmechanismus der *cycloSal*-NMPs konzipiert (Abb. 10).

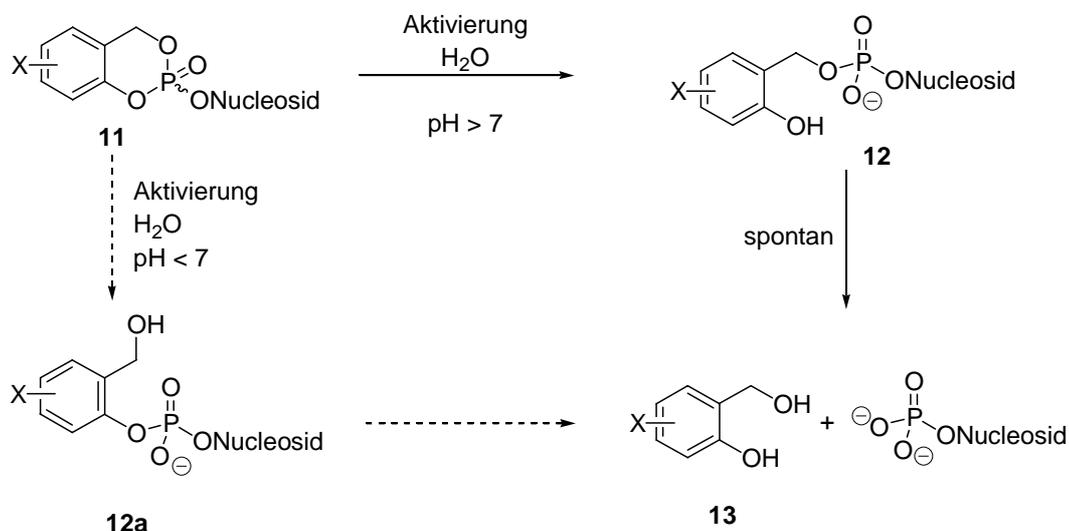


Abb. 10: Reaktionsschema für die selektive chemische Hydrolyse eines *cycloSal*-d4T-Phosphattriester

Die Freisetzung des Nucleotids aus dem Phosphattriester **11** wird durch eine hydrolytische Spaltung der phenylischen Phosphatesterbindung eingeleitet. Diese Bindung ist besonders labil, da nach ihrer Spaltung die negative Ladung im 2-Hydroxybenzyl-phosphatdiester **12** mesomeriestabilisiert ist. Der alternative Bruch der Benzylesterbindung in **11** zum 2-Hydroxymethylphenylphosphatdiester **12a** ist weniger begünstigt, da der Phosphatester als schwacher Elektronenacceptor in *ortho*-Position zum Benzylester diese Bindung nicht labilisiert. Der schwache Elektronenacceptor Phosphat in **11** wird jedoch zu dem starken Donor Phenolat in **12**. Diese Umpolung aktiviert den Rest der Maske und führt zu einem spontanen Bruch der C_{Benzyl}-O-Bindung, der das Nucleotid sowie, nach der Reaktion mit Wasser, den Salicylalkohol **13** liefert. Der genaue Hydrolysemechanismus wurde mit Hilfe von NMR-Spektroskopie (¹H, ¹³C, ³¹P-NMR) und Massenspektrometrie aufgeklärt.

Das *cycloSal*-Pronucleotid-Konzept wurde erfolgreich auf das anti-HIV aktive Nucleosid d4T **4** für den TK-Bypass angewandt. Einige Verbindungen zeigten in Wildtyp-Zelllinien sogar eine höhere Aktivität als d4T **4** selbst. Ein überzeugender Befund ist die Beibehaltung der biologischen Aktivität der meisten *cycloSal*-d4TMPs in thymidinkinasedefizienten (TK⁻) CEM-Zellen. Diese Aktivität lässt auf die intrazelluläre Freisetzung von d4TMP schließen. Mit Hilfe von tritiummarkierten *cycloSal*-Nucleotiden wurde die Freisetzung des Nucleosidmonophosphates bewiesen.

Auch konnte das *cycloSal*-Konzept erfolgreich auf anti-DNA-virale Nucleosidmimetika (Abb. 11) wie ACV **6** oder BVDU **14**, so wie auf antivirale, acyclische Phosphonatderivate,

wie 9-(2-Phosphonyl-methoxyethyl)adenin (PMEA) **15**, tenofovir ((*R*)-9-(2-Phosphonyl-methoxypropyl)adenin) (PMPA) **16** und cidofovir (*S*)-9-(3-Hydroxyphosphonyl-methoxypropyl)cytosin (HPMPC) **17** angewandt werden.

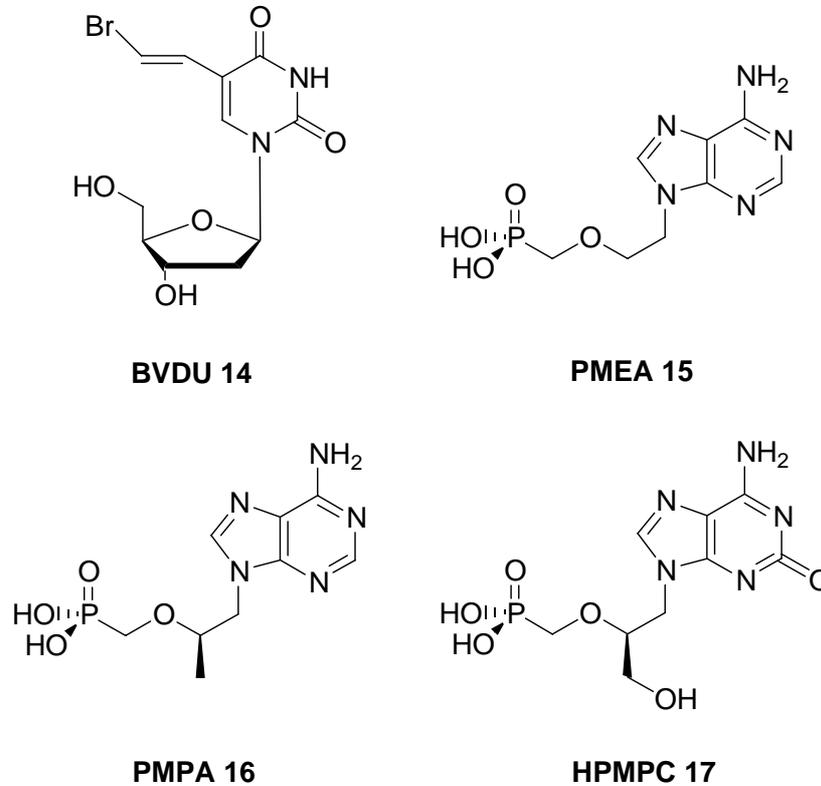


Abb. 11: Nucleosidmimetika, auf die das *cycloSal*-Konzept mit Erfolg angewendet wurde

Zudem ist es möglich Pyranosyl-1-Phosphate **18** durch acetylierte *cycloSal*-Prodrugs **19** in Zellen freizusetzen. Das ist z. B. bei erblichen Stoffwechselkrankheiten, wie CDG-Ia (*congenital disorders of glycosylation*), bei denen durch genetisch bedingte Enzymdefekte die Phosphorylierung von Pyranosen (Mannose oder Glucose) beeinträchtigt ist, von großem Interesse (Abb. 12).

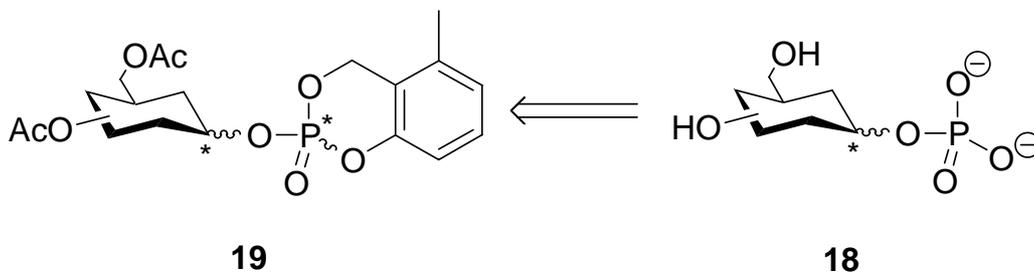


Abb. 12: Freisetzung eines Pyranosyl-1-Phosphats **18** aus einem *cycloSal*-Prodrug

2.2 Synthese der *cycloSal*-Pronucleotide führt zu Diastereomerenmischungen

Die *cycloSal*-Pronucleotide **24** sind generell über drei Routen zugänglich: die Chlorphosphit-, die Phosphorchloridat- oder die Phosphoramidit-Methode (Abb. 13, in Gesamtausbeuten von 18% bis 81%). Durch teils mehrstufige Synthesen aufgebaute Salicylalkohol-Derivate **20** können zunächst mit Phosphortrichlorid in ein cyclisches Saligenylchlorphosphit **21** umgesetzt werden. Diese Chlorphosphite lassen sich durch *Kugelrohr*-Destillation reinigen und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ lagern. Im nächsten Schritt erfolgt die Kupplung mit einem Nucleosid zum entsprechenden Phosphit, das ohne weitere Reinigung anschließend zu einem Phosphatriester **24** oxidiert wird. Der Triester kann auch über ein Intermediat, das Phosphoramidit **22**, und anschließender Oxidation gewonnen werden. Das Phosphatylierungsreagenz **23** kann sowohl aus dem Salicylalkohol-Derivat **20** als auch aus dem entsprechenden Chlorphosphit **21** generiert werden. Diese Phosphor-(V)-Reagenzien sind in den meisten Fällen chromatographisch zu reinigen und ohne Probleme lagerbar.

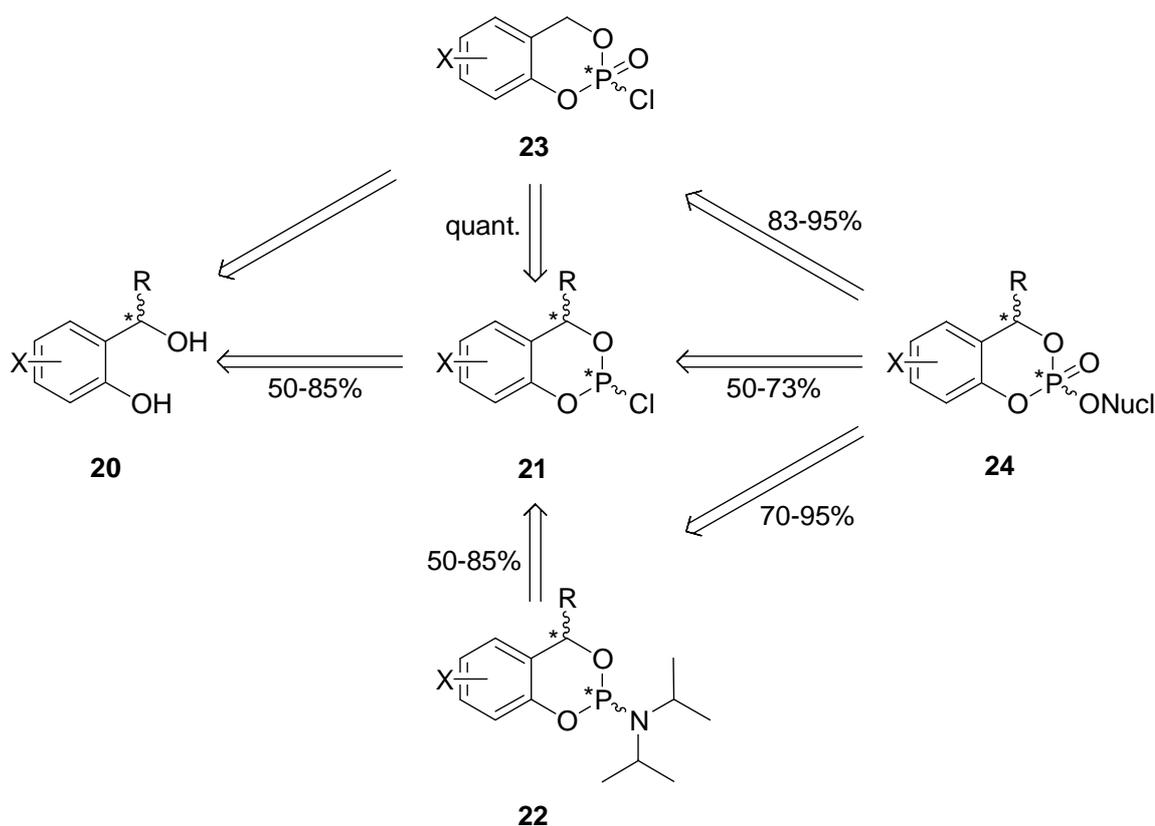


Abb. 13: Synthese-Routen für *cycloSal*-Prodrugs

Da das Phosphoratom in den *cycloSal*-Verbindungen **24** vier unterschiedliche Substituenten besitzt, ist das Phosphoratom chiral. Aufgrund der Synthesemethoden wird im ersten Schritt, sowohl bei den Chlorphosphiten **21** als auch bei den Phosphaten **23**, ein Racemat bzw. im Fall eines stereogenen Benzylkohlenstoffatoms ein Diastereomerenmisch erzeugt, so dass die Pronucleotide **24** als Diastereomerenmisch anfallen. Da schon der intermediär gebildete Benzylphosphatdiester und das Nucleotid, das als Inhibitor für virale Enzyme bzw. als Vorläufer für das Nucleosidtriphosphat dient, kein Stereozentrum am Phosphoratom besitzen, wird die Frage aufgeworfen, ob die unterschiedliche Stereochemie am Phosphoratom in den *cycloSal*-Prodrugs eine pharmakologische Rolle spielt.

In den wenigen Fällen, in denen es möglich war, die Diastereomere zu trennen, zeigte sich generell, dass das R_P -Isomer eine höhere antivirale Aktivität und geringere Toxizität als das S_P -Isomer besitzt. Untersuchungen mit 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMP (R_P)-**25** und (S_P)-**26** (Abb. 14) haben gezeigt, dass das R_P -Isomer (R_P)-**25** eine 11-fach höhere antivirale Aktivität in (TK⁻)-CEM-Zellen aufweist als das S_P -Isomer (S_P)-**26** (Tab. 1).

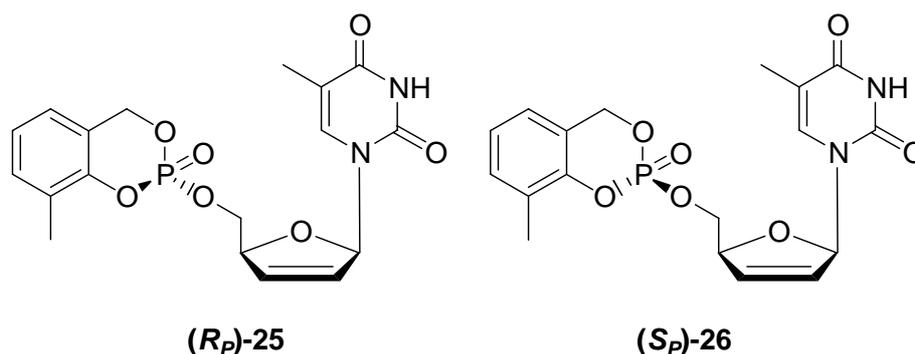


Abb. 14: 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMP (R_P)-**25** und (S_P)-**26**

| Konfiguration | Antivirale Aktivität | | | Cytotoxizität CC ₅₀ [μM] ^b | Selektivitäts- Index ^c | |
|---------------|------------------------------------|-------|---------------------|---|--------------------------------------|--|
| | EC ₅₀ [μM] ^a | | | | | |
| | CEM/O | | CEM/TK ⁻ | | | |
| | HIV-1 | HIV-2 | HIV-2 | | | |
| R_P | 0.08 | 0.067 | 0.063 | 11 | 190 | |
| S_P | 0.42 | 1.1 | 0.70 | 76 | 108 | |

^a 50 % effektive Konzentration; ^b 50 % cytotoxische Konzentration; ^c CC₅₀/EC₅₀

Tab. 1: Antivirale Aktivität der 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMPs (R_P)-**25** und (S_P)-**26** in Abhängigkeit der Konfiguration am Phosphoratom

Zellinkubationsuntersuchungen von tritiummarkierten 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMPs zeigten, dass das R_P -Isomer mehr d4TMP in der Zelle freisetzt und so auch mehr d4TTP der Zelle zur Verfügung steht (Tab. 2).

| Konfiguration | CEM/O Zellen [pmol/10 ⁹ Zellen] | | |
|---------------|--|-----|-----|
| | NMP | NDP | NTP |
| R_P^a | 91 | 7.6 | 151 |
| S_P^a | 16 | 1.8 | 36 |
| R_P/S_P^a | 49 | 5.1 | 101 |

^a Zellen wurden mit 0.17 μ M Triester inkubiert

Tab. 2: Freisetzung von d4TMP, d4TDP und d4TTP aus 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMPs (R_P)-**25** und (S_P)-**26** in Abhängigkeit der Konfiguration am Phosphoratom

Aufgrund ihrer strukturellen Verwandtschaft zu Acetylcholinesteraseinhibitoren (AChE-Inhibitoren; siehe Kap. 2.3) wurden die *cycloSal*-Pronucleotide auf ihr Inhibitionsvermögen gegenüber den Enzymen AChE und BChE (Butyrylcholinesterase) untersucht. Sowohl die AChE als auch die BChE gehören zur Klasse der „B-Esterasen“. Die gebräuchliche Klassifizierung der Esterasen orientiert sich an der toxikologisch wichtigen Substanzklasse der Organophosphate. „A-Esterasen“ akzeptieren Organophosphate als Substrate, „B-Esterasen“ werden von Organophosphaten gehemmt oder inaktiviert (*suicide inhibition*), wohingegen „C-Esterasen“ keine Wechselwirkung mit Organophosphaten zeigen. Während die physiologische Aktivität der Acetylcholinesterase aufgeklärt ist, verbleibt die der Butyrylcholinesterase, die relativ unspezifisch Carbonsäureester im Blut hydrolysiert, noch unklar. Es wird vermutet, dass dieses Enzym eine Rolle bei der Detoxifikation des Körpers durch die Hydrolyse von Estern spielt.^[56]

Während alle *cycloSal*-Derivate (reine Diastereomere und Diastereomerengemische) keine Hemmung der humanen bzw. der tierischen AChE (aus Rindererythrocyten, Kälberserum oder aus *electrophorus electricus*) verursachten, inhibierten aber in einigen Fällen die S_P -konfigurierten, im Gegensatz zu den R_P -konfigurierten Prodrugs, die BChE (aus humanem Blutserum).^[57, 58]

Das S_P -Diastereomer (S_P)-**26** besitzt eine mehr als 200-fach höhere Inhibitoraktivität als das R_P -Isomer. (Tab. 3).

| Konfiguration | IC ₅₀ [μM] ^a | |
|----------------|------------------------------------|------|
| | AChE | BChE |
| R _P | >50 | >50 |
| S _P | >50 | 0.24 |

^a 50% cytotoxische Konzentration

Tab. 3: Inhibitorische Eigenschaften von 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMPs (**R_P**-25 und **S_P**-26 gegenüber Cholinesterasen

Die Konfiguration am Phosphoratom der *cycloSal*-Pronucleotide wurde durch Korrelation der chemischen Verschiebung (³¹P-NMR), der HPLC-Retentionszeiten, der antiviralen Aktivitäten sowie durch CD-spektroskopische Vergleiche mit kristallinen Derivaten von *cycloSal*-(-)-menthylmonophosphaten indirekt bestimmt.

Es ist daher davon auszugehen, dass auch in den Fällen, in denen sich die Diastereomere nicht trennen lassen, die Stereoisomere differenzierte biologische Aktivitäten besitzen, so dass für eine pharmakologische Anwendung, auch in Bezug auf die rigiden Zulassungsbeschränkungen, diastereomerenreine *cycloSal*-Pronucleotide unerlässlich sind.

2.3 Optisch aktive Phosphorverbindungen^[59, 60]

Wie zuvor erwähnt, sind Moleküle, die ein asymmetrisch substituiertes Phosphoratom besitzen, wie ihre Kohlenstoffanaloga chiral. MEISENHEIMER und LICHTENSTADT konnten 1911 als erste eine chirale Phosphorverbindung darstellen.^[61] Durch fraktionierte Kristallisation mit *d*-Bromcamphersulfonsäure erfolgte eine Racematspaltung der beiden Enantiomere des Methyl-ethyl-phenyl-phosphinoxids **27** (Abb. 15).

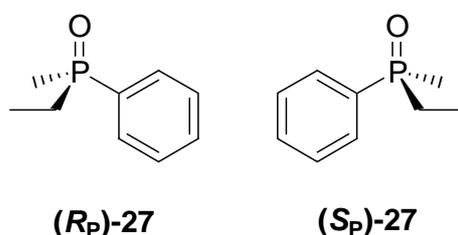


Abb. 15: Enantiomere des Methyl-ethyl-phenyl-phosphinoxids **27**

Die absolute Konfiguration am Phosphoratom wird nach den Sequenzregeln von CAHN, INGOLD und PRELOG (CIP-Konvention) bestimmt.^[62] Zusätzlich gilt für P(III)-Verbindungen,

dass ein freies Elektronenpaar die geringste Priorität besitzt, und dass in P(V)-Derivaten die P=O-Gruppe eine geringere Priorität als die P-O-R-Gruppe besitzt (Abb. 16).^[63]

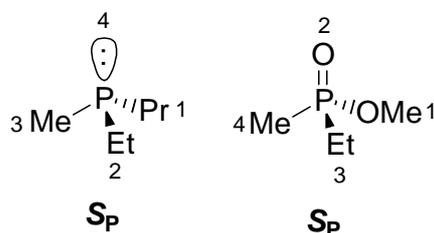


Abb. 16: Prioritäten der Liganden am Phosphoratom nach den CIP-Regeln

Aufgrund der hohen Inversionsbarriere in P(III)-Verbindungen,^[64] im Gegensatz zu den meisten trivalenten, asymmetrisch substituierten Stickstoffverbindungen, sind auch Moleküle, die ein dreifach koordiniertes Phosphoratom besitzen, konfigurationsstabil und können als reine Stereoisomere erhalten werden. Die Inversionsbarriere nimmt allerdings mit steigendem elektronenziehendem Charakter der Substituenten ab.

Optisch aktive Organophosphor-Verbindungen spielen heute eine wichtige Rolle in der Aufklärung von Reaktionsmechanismen und enzymatischen Prozessen, als Liganden und Reagenzien in der asymmetrischen Synthese, als Prodrugs und Wirkstoffe in der Medizin und im Pflanzenschutz:

Chirale Phosphine finden als Liganden für Metallkatalysatoren Einsatz in der asymmetrischen Synthese. Knowles zeigte mit der Darstellung von L-DOPA durch katalytische Hydrierung als erstes, dass es möglich ist, Chiralität von Metallkatalysatoren mit optisch aktiven Phosphin-Liganden auf ein Kohlenstoffatom zu übertragen.^[65]

Verbindungen des tetrakoordinierten pentavalenten P(V)-Phosphors sind die Wichtigsten auf dem Gebiet der Organophosphorchemie. Hier finden etliche optisch aktive Phosphonat- und Phosphatanaloga eine biologische Anwendung:

Als Antisense-Oligonucleotide zeigen Phosphorthioate **28** und Phosphonate **29** ein großes therapeutisches Potential bei der Bekämpfung von Aids und Krebs. Diese unnatürlichen Oligonucleotide können sich durch WATSON-CRICK-Basenpaarung an einen *messenger*RNA-Strang binden und verhindern so die Biosynthese „ungewollter“ Proteine (Abb. 17).^[66]

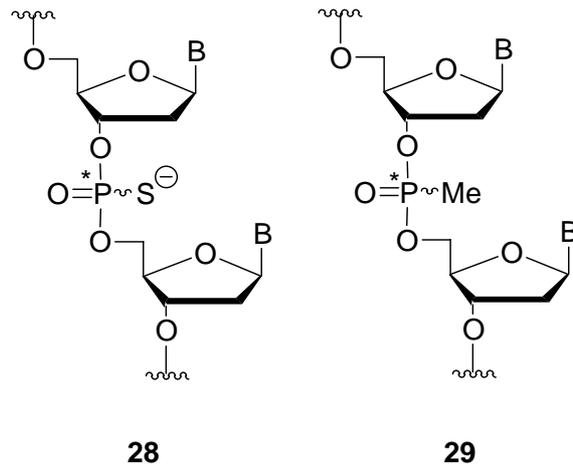


Abb. 17: Schematische Darstellung von Antisense-Oligonucleotiden

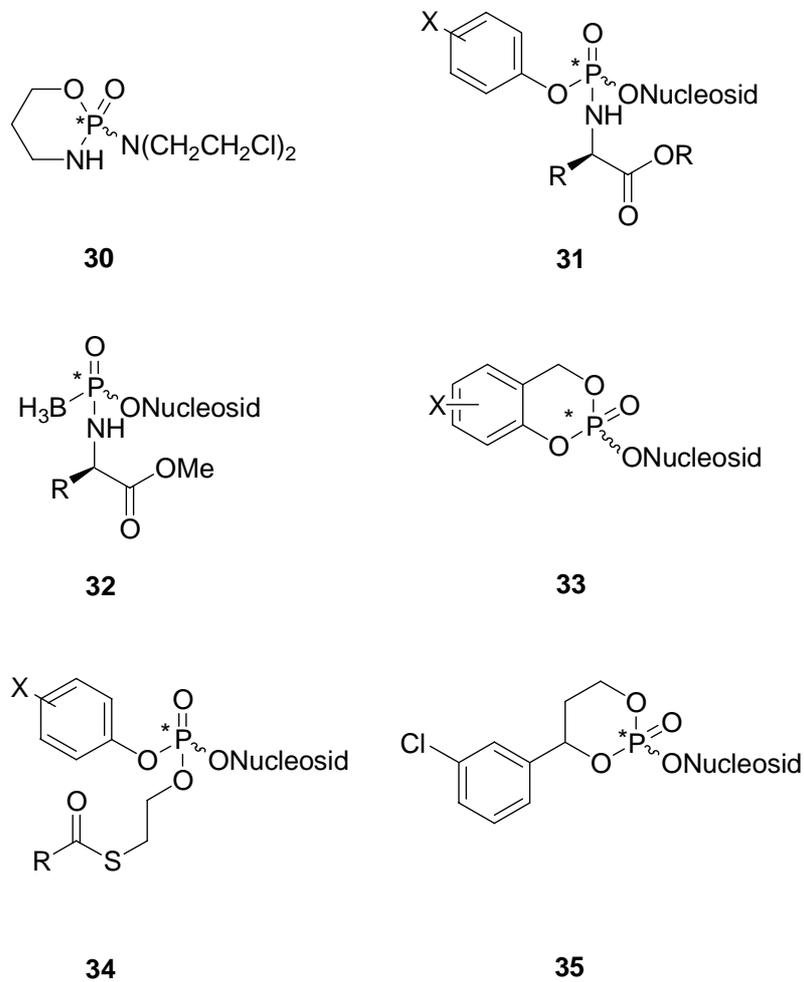


Abb. 18: Wirkstoffe und Prodrugs, die ein asymmetrisch substituiertes Phosphoratom besitzen

Phosphoramidate wie das Cyclophosphamid **30**^[67] dienen als Antitumorwirkstoffe oder wie **31**^[42, 43, 44] (wie in der Einleitung erwähnt) als antivirale Nucleotidmimetika. Ebenso wirken auch Phosphorborane **32**^[68] und Phosphortriester **33**,^[50, 53, 54, 55] **34**^[38] und **35**^[49] (Abb. 18).

Übergangszustandsanaloga bzw. -mimetika wirken als Inhibitoren für Enzyme wie Esterasen und Amidasen. Das Diglyceridanalogen **36** inhibiert humane Lipasen,^[69] während Derivate der Glutaminsäure **37** als Inhibitoren der Glutamatcarboxypeptidase dienen (Abb. 19).^[70]

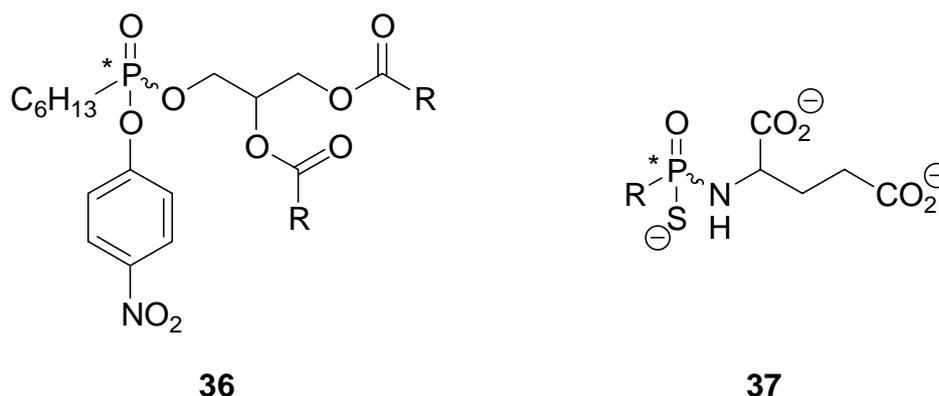


Abb. 19: Übergangszustandsanaloga bzw. -mimetika, die ein asymmetrisch substituiertes Phosphoratom besitzen

In den 1930er Jahren entdeckte SCHRADER^[71] im Kontext seiner Forschung über organische Phosphorsäureester als Schädlingsbekämpfungsmittel die Nervenkampfstoffe Tabun **38**^[74] und Sarin **39**^[75] (Abb. 20).^[72, 73] Er erkannte die starke toxische Wirkung dieser Substanzklasse nach einer Vergiftung bei experimentellen Arbeiten an Tabun. Während der Untersuchungen zur Hemmung der Acetylcholinesterase wurde 1944 von KUHN und HENKEL das Acetylcholinmimetikum Soman **40**^[76] entdeckt.^[73] Soman **40** erwies sich als das stärkste Toxin innerhalb der drei Trilone (Tabun, Sarin und Soman). Die potentielle Anwendbarkeit als Nervenkampfstoff für Kriegszwecke wurde im Deutschen Reich schnell erkannt und führte zur industriellen Produktion und Verarbeitung zu Giftgasmunition von Tabun und Sarin im Tonnenmaßstab; doch kamen im 2. Weltkrieg diese chemischen Kampfstoffe nicht mehr zum Einsatz.^[72, 73] Allerdings fand Sarin **39** dennoch als chemischer Kampfstoff seine Anwendung in der Kriegsführung. Im Golfkrieg wurde es von irakischer Seite gegen den Iran eingesetzt; und später auch gegen die eigene kurdische Bevölkerung.^[75] Auch bei den terroristischen Anschlägen auf die Tokioter U-Bahn zeigte Sarin 1995 seine verheerende Wirkung.^[75]

Nach dem 2. Weltkrieg wurde auf Seiten der Alliierten die Forschung zu noch wirksameren Nervengiften vorangetrieben, so dass sich seit den 1950er Jahren hochtoxische Kampfstoffe, wie VX **41**^[77] oder russisches VX **42**, in den Waffenarsenalen vieler Nationen befanden.

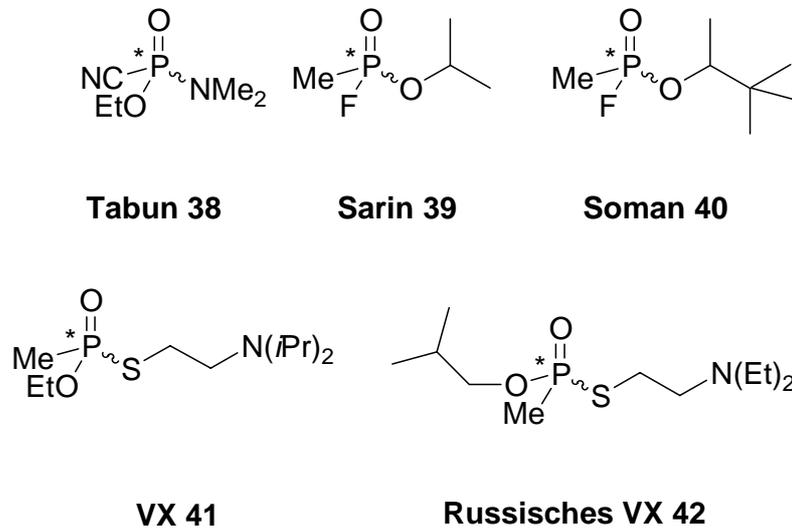


Abb. 20: Nervenkampfstoffe auf Organophosphor-Basis

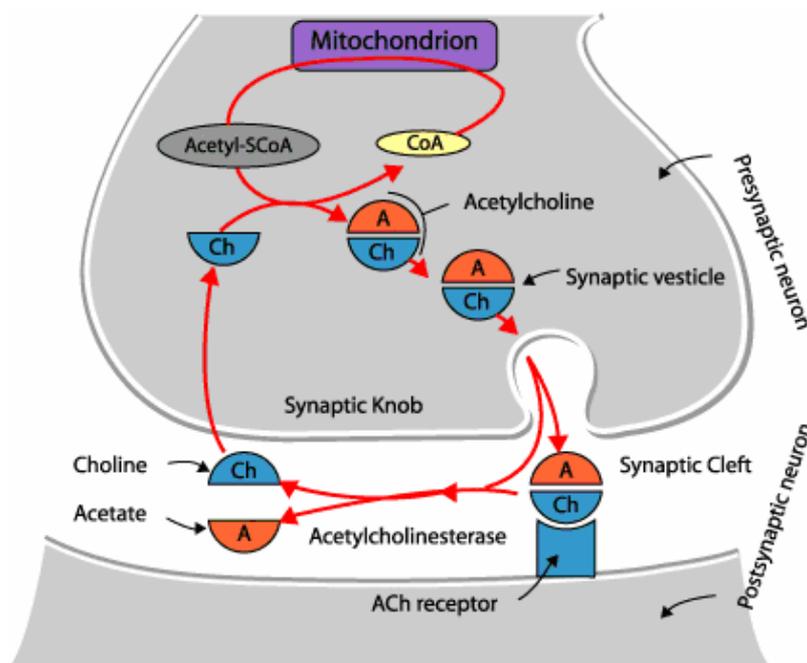


Abb. 21: Schematische Darstellung der synaptischen Reizweiterleitung

Diese Toxine erzielen ihre Wirkung durch die Hemmung der Acetylcholinesterase. Die Acetylcholinesterase dient zum Abbau des Neurotransmitters Acetylcholin bei der Reizweiterleitung im synaptischen Spalt (Abb. 21). Nach der Freisetzung des Acetylcholins

aus der präsynaptischen Zelle wird durch dessen Bindung an die Acetylcholinrezeptoren der postsynaptischen Zelle der Reiz weitergeleitet. Damit es nicht zu einer Dauerreizung in der postsynaptischen Zelle kommt, muss das Acetylcholin schnell durch die AChE abgebaut werden.^[77, 78]

Dies geschieht durch den Angriff des Serins²⁰⁰ auf die Acetylgruppe des Acetylcholin. Dabei wird der Serinrest verestert und Cholin wird freigesetzt. Durch Verseifung des Serins wird das Enzym reaktiviert (Abb. 22).

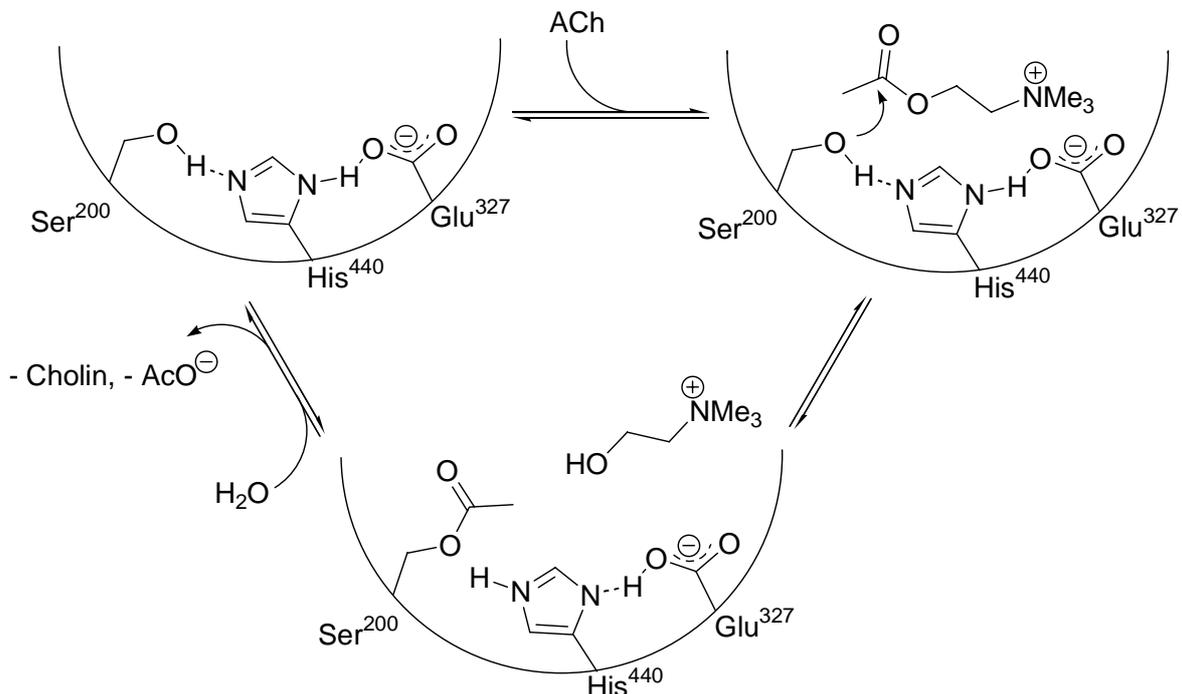


Abb. 22: Schematische Darstellung der AChE-Aktivität

Bei einer Vergiftung mit Phosphorsäureestern erfolgt der Angriff der Hydroxylgruppe des Serins auf das Phosphoratom (Abb. 23). Es kommt zur Bildung einer sehr stabilen P-O-Bindung, die nach Substitution des 3,3 Dimethylbutan-2-ols (dem so genannten Altern) nicht mehr gespalten werden kann, so dass das Enzym nicht reaktiviert wird. Als Folge wird Acetylcholin im synaptischen Spalt akkumuliert und durch den entstehenden Dauerreiz bricht die Reizweiterleitung zusammen.^[79] Zur Behandlung der Vergiftung wird Atropin (s. Einleitung) verwendet, indem es Acetylcholin vom Rezeptor verdrängt und somit den Dauerreiz unterbricht.

Bei Untersuchungen mit enantiomerenreinen Organophosphorverbindungen ergab sich ein Zusammenhang zwischen der Stereochemie und der Inhibitoraktivität, so dass anhand von

Tierversuchen an Mäusen festgestellt werden konnte, dass das (*S_P*)-Isomer des Somans (*S_P*)-40 1000-fach toxischer wirkte als seine Antipode.^[80, 81, 82]

Andererseits wird die inhibierende Wirkung der Phosphorverbindungen aber auch medizinisch genutzt.^[83, 84] So liegt die Acetylcholin-Konzentration bei Alzheimer-Patienten deutlich unter dem Normalwert, so dass sich durch die Gabe von AChE-Hemmern die ACh-Konzentration erhöht und somit die Reizweiterleitung erhalten bleibt.

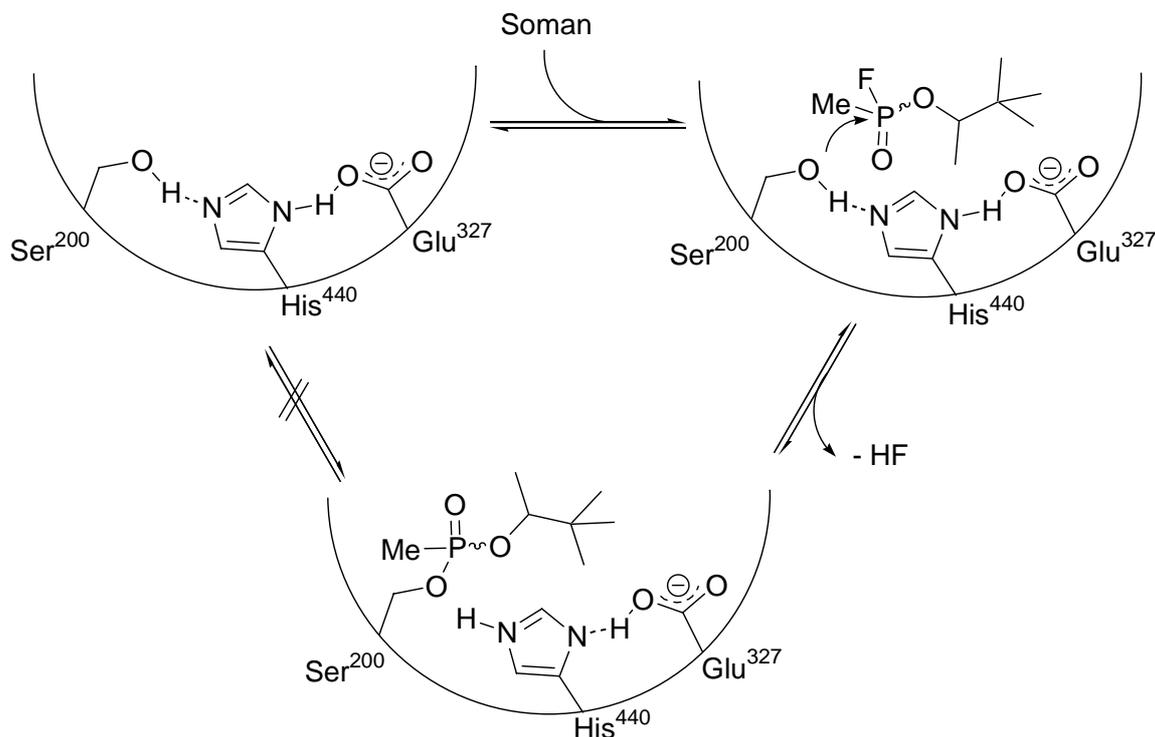


Abb. 23: Schematische Darstellung der AChE-Inhibition durch Soman

Das Konzept der AChE-Inhibition wurde beim Design neuartiger Pflanzenschutzmittel angewendet, so dass neben achiralen auch optisch aktive Phosphorverbindungen ihren Einsatz finden (Abb. 24).^[12, 85] Die Selektivität der toxischen Wirksamkeit zahlreicher als Pestizide benutzter Organophosphate kommt dadurch zustande, dass sie durch A-Esterasen-katalysierte Hydrolyse detoxifiziert werden; zahlreiche Insekten besitzen jedoch viel niedrigere Gehalte von A-Esterasen als Säuger, so dass sie schon bei sehr geringen Dosen eine Intoxifikation erleiden. Auch wenn organophosphorhaltige Insektizide von neuen spezifischer-wirkenden Substanzen allmählich verdrängt werden, so sind sie dennoch weiterhin im Einsatz.^[86]

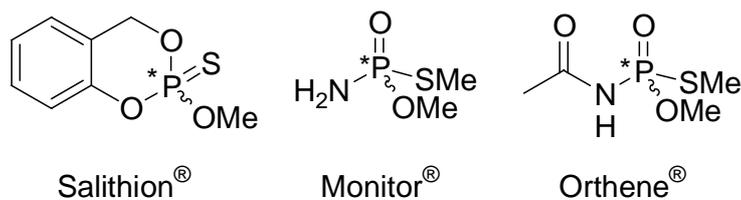


Abb. 24: Organophosphorhaltige Pflanzenschutzmittel

Da alle Phosphorsäure-Derivate, auch Syntheseintermediate, potentielle Inhibitoren, nicht nur für die AChE, sondern auch andere serinhaltige Enzyme sind,^[86] stehen sie weiterhin im Focus von biologischen Untersuchungen. So werden unter anderem Früherkennungssysteme^[87, 88] und Gegenmittel auf Enzymbasis entwickelt,^[89] die eine Toxifikation durch chemische Kampfstoffe bzw. Pestizide verhindern oder lindern sollen.

2.4 Darstellung chiraler Phosphorverbindungen^[59, 60, 90]

Bei der Synthese von chiralen Verbindungen stehen heute vier allgemeine Strategien zur Verfügung:

1. Asymmetrische Synthese
2. Verwendung chiraler Bausteine
3. Enzymatische Transformationen
4. Trennung der Stereoisomere

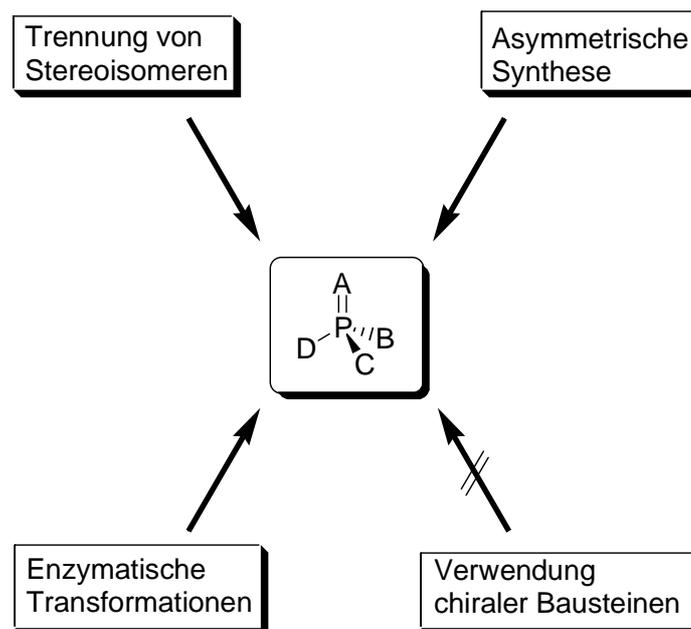


Abb. 25: Strategien zur Einführung von Chiralität in Phosphorverbindungen

Zur Synthese von chiralen Phosphorverbindungen dienen nur die erste, die dritte und die vierte Strategie da es keinen natürlichen chiralen Pool an Organophosphorverbindungen gibt (Abb. 25).

Bei der nun folgenden Betrachtung der verschiedenen Strategien zu isomerenreinen Organophosphorverbindungen richtet sich der Focus generell auf Derivate der Phosphorsäure, ihrer Analoga und auf mögliche P(III)-Precursor (Abb. 26).

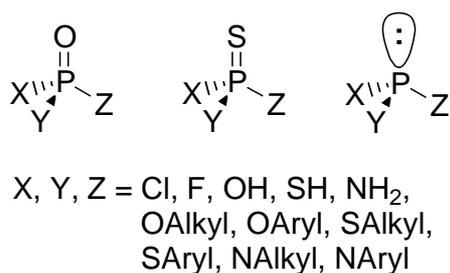


Abb. 26: Allgemeine Struktur von Derivaten der Phosphorsäure

2.4.1 Asymmetrische Synthesen^[91]

Die gängigste Route zur Darstellung von isomerenreinen P(III)- und P(IV)-Verbindungen verläuft über die Einführung eines bidenten chiralen Auxiliars, das Schritt um Schritt durch die gewünschten Substituenten vom Phosphoratom verdrängt wird (Abb. 27).

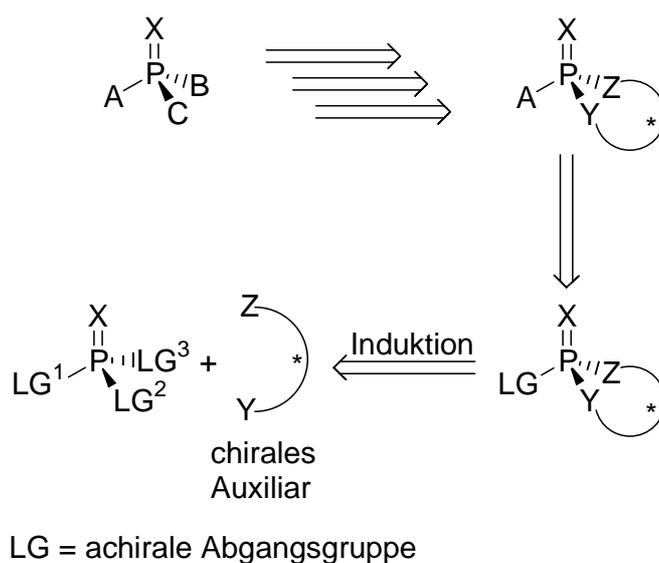


Abb. 27: Allgemeine asymmetrische Syntheseroute zu chiralen Phosphorverbindungen

Kommerziell verfügbare oder leicht zugängliche Aminoalkohole und Zuckerderivate dienen als Leitstruktur dieser chiralen Auxiliare (Abb. 28). L-Ephedrin **43** und seine Analoga sind die meist eingesetzten Auxiliare. L-Ephedrin ist ein natürlich vorkommendes Alkaloid, das erfolgreich gegen die Symptome asthmatischer Anfälle eingesetzt wird. Zusätzlich vermag es aber die Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen und die Freisetzung von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin zu verursachen. Es kommt zu einer Zunahme der Aufmerksamkeit, der Leistungsbereitschaft und zu einer Unterdrückung von Müdigkeit und Hungergefühl. Dieser Wirkungen wegen wird es auch als Dopingmittel, nicht nur im Hochleistungssport, missbraucht. Aus diesem Grund, und weil es als es Grundstoff zur Synthese des verbotenen Betäubungsmittel Methamphetamin dient, unterliegt die Abgabe in Deutschland dem Grundstoffüberwachungsgesetz.^[92, 93]

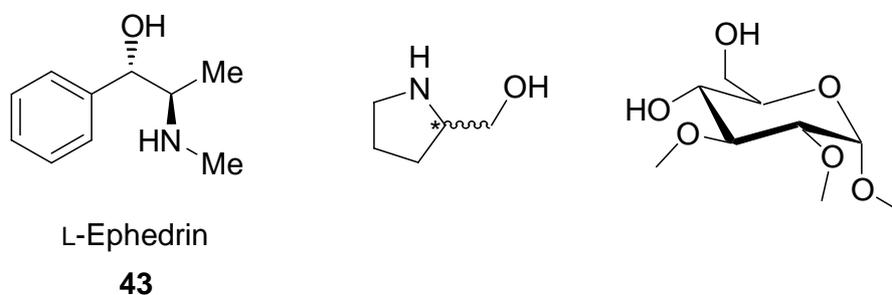


Abb. 28: Leitstrukturen chiraler Auxiliare

COOPER, HALL und INCH veröffentlichten in den 1970er Jahren grundlegende Arbeiten über die Darstellung von verschiedenen 1,3,2-Oxazaphospholidin-2-thionen (Abb. 29).^[94, 95, 96, 97]

Sie setzten L-Ephedrin **43** mit Thiophosphorylchlorid **44** zum 1,3,2-Oxazaphospholidin-2-thion **45** um. Bei dieser Reaktion entstand bevorzugt das Isomer, in dem das Chloratom *cis* zum Methyl- und Phenylsubstituenten steht. Das entsprechende *trans*-Isomer konnte durch Säulenchromatographie bzw. Kristallisation abgetrennt werden. Unter Retention der Konfiguration wurde **45** zum Amidat **46** umgesetzt. Die P-N-Bindung wurde unter starksauren Bedingungen einer Alkoholyse unterworfen, so dass man zum Triester **47** gelangte. Nach Abspaltung des *trans*-Aziridins **48** wird die Säure **49** freigesetzt, die weiter mit Methyljodid zum P-Thiomethyl-Derivat **50** umgesetzt wurde. Die Thiophosphorsäure konnte aber auch in das entsprechende Chloridat **51** überführt werden, welches wiederum unter Inversion zum Triester **52** führte.

Die Reaktionen verliefen allgemein hoch stereoselektiv und man erhielt im ersten Schritt das 1,3,2-Oxazaphospholidin-2-thion **45** im großen Überschuss.

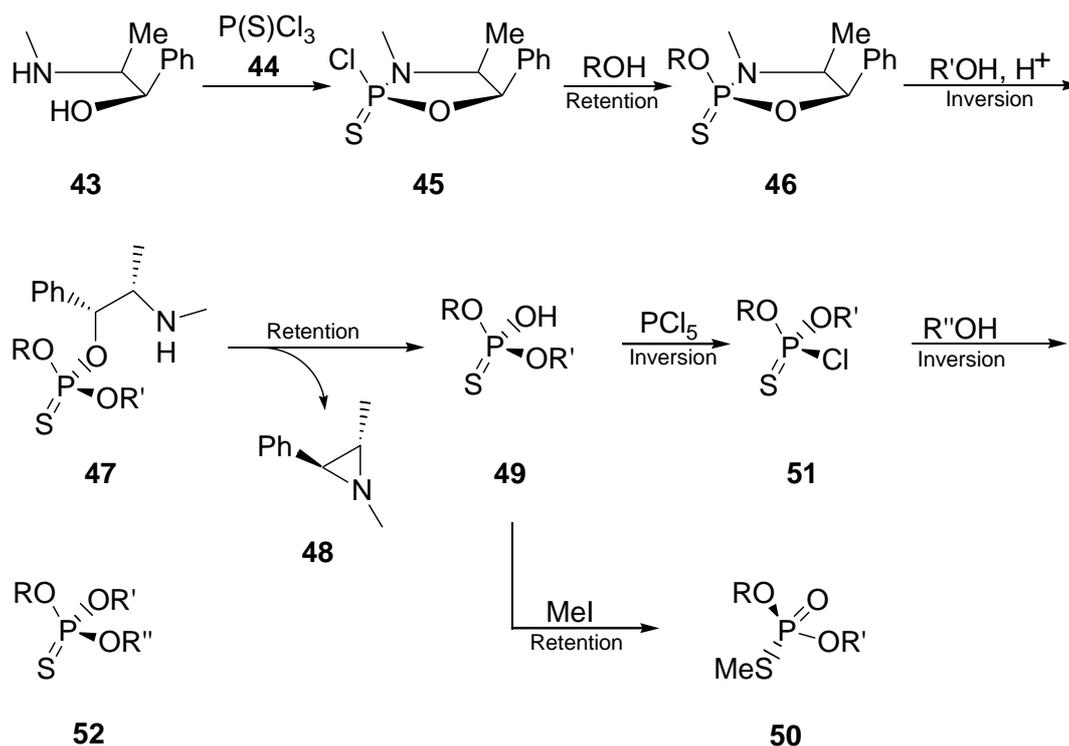


Abb. 29: Darstellung des chiralen Thiophosphorsäuretriesters **52**

Ein Nachteil dieser Reaktionsführung liegt darin, dass das chirale Auxiliar Ephedrin aufgrund seiner biologischen Aktivität nur nach großem bürokratischem Aufwand kommerziell erhältlich ist. Chemisch stellt sicherlich der P-N-Bindungsbruch eine starke Einschränkung dar. Da dieser nur durch starke Mineralsäuren ermöglicht wird, ist der Einsatz auf einfache, säurestabile Substituenten beschränkt, so dass zuerst allgemeine mechanistische Fragestellungen der Organophosphorchemie bearbeitet wurden. Da sich aber das Interesse an chiralen Phosphorverbindungen, die auch säurelabile Substituenten, wie z. B. Nucleoside, tragen, vergrößerte, wurde in den letzten 30 Jahren daher diese Methode ständig verfeinert, so dass ein Wechsel auf reaktivere P(III)-Derivate es heute ermöglicht, unter milden Bedingungen stereoisomerenreine Phosphorverbindungen darzustellen. So gelingt es z. B. über Phosphor-Borano-Bausteine enantiomerenreine Phosphinate darzustellen,^[98, 99, 100] während die Synthese von Phosphorthioaten über Phosphoramidite wie **53**, **54** und **55** den *Stand der Technik* abbilden (Abb. 30).^[101, 102, 103, 104, 105] Doch aufgrund der stets gegebenen schwer zu lösenden P-O-Bindung in allen Phosphoramidit-Derivaten, ist die allgemeine Darstellung von beliebigen Phosphorsäure-Triestern nicht möglich.

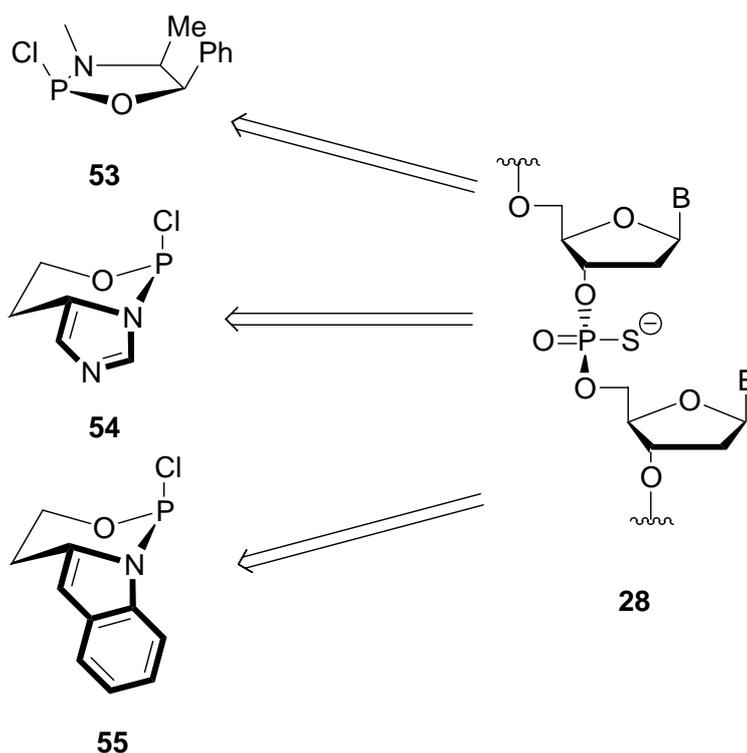


Abb. 30: Precursor zur Darstellung isomerenreiner Antisense-Oligonucleotide

2.4.2 Trennung von Stereoisomeren

Zur Darstellung von separierbaren Diastereomergemischen werden sehr oft Derivate der natürlich vorkommenden Aminosäure L-Prolin (**S**)-**56** und dessen Antipode D-Prolin (**R**)-**56** verwendet (Abb. 31).^[106, 107] Generell werden reaktive Phosphorverbindungen mit diesen Prolinderivaten zu einem Phosphorsäureamidat umgesetzt, das durch Kristallisation oder säulenchromatographische Trennung in seine Diastereomere getrennt werden kann. Unter starksauren Bedingungen wird die P-N-Bindung gespalten, so dass sich enantiomeren- bzw. diastereomerenreine Verbindungen ergeben (Abb. 32).

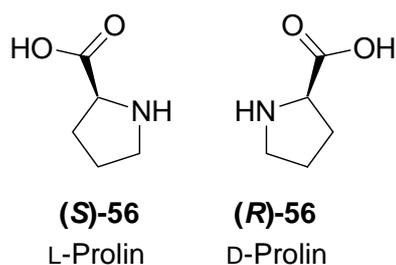


Abb. 31: D- und L-Prolin

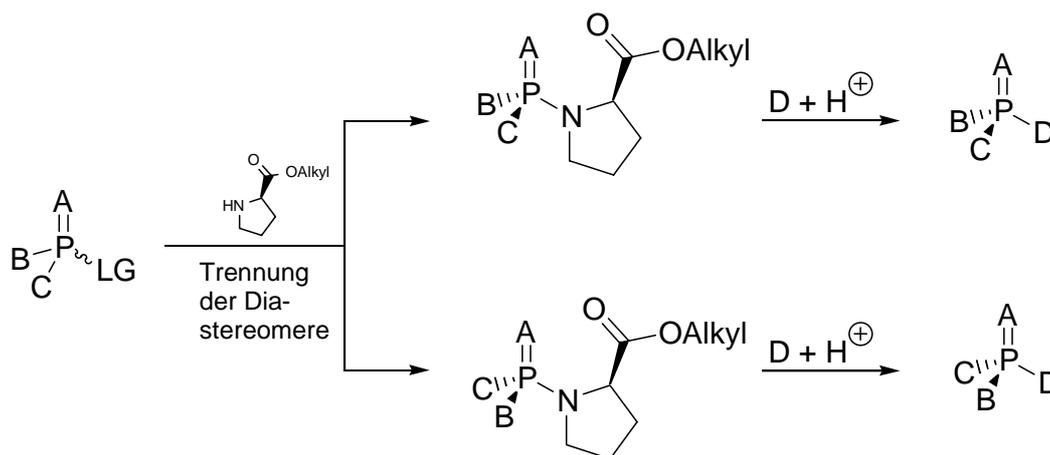


Abb. 32: Syntheschema isomerenreiner Phosphorverbindungen durch Diastereomerentrennung

Mit der Darstellung verschiedener Dialkylphenylphosphate zeigte KOIZUMI erstmalig die Möglichkeit auf, über einen kurzen Syntheseweg mit einer Diastereomerentrennung, zu enantiomerenreinen Phosphortriestern zu gelangen.^[106]

Eine den *cycloSal*-Pronucleotiden sehr ähnliche Verbindung stellt das Pflanzenschutzmittel Salithion[®] (*rac*)-57 dar. Die enantiomerenreine Synthese gelang ETO unter zur Hilfenahme des L-Prolinmethylesters (*S*)-58 (Abb. 33).^[108] Durch Phosphorylierung des Salicylalkohols

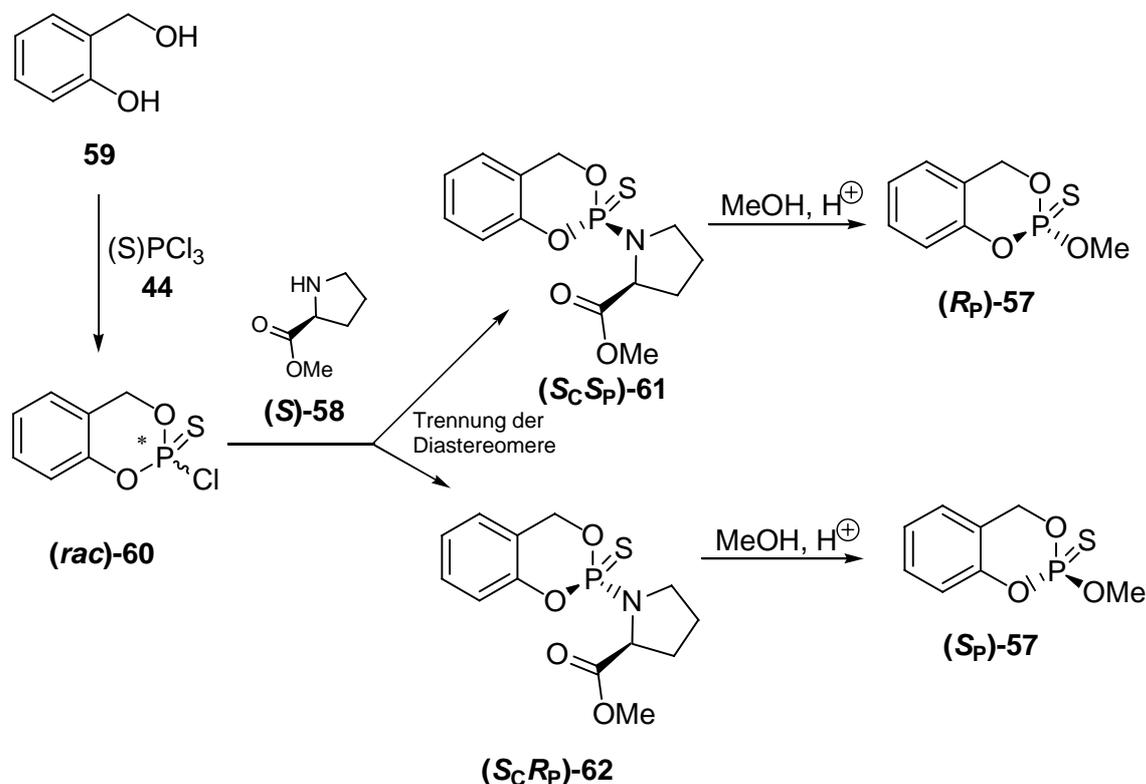


Abb. 33: Syntheseweg zu enantiomerenreinen Salithion[®] 57

59 wurde das Racemat des cyclischen Chloridats (*rac*)-**60** synthetisiert, das durch Aminolyse mit L-Prolinmethylester (*S*)-**58** in die Diastereomere **61** und **62** überführt wurde. Durch Kristallisation konnte das *R_P*-Isomer (*S_C*,*R_P*)-**62** vom *S_P*-Isomer (*S_C*,*S_P*)-**61** getrennt werden. Eine anschließende saure Methanolyse ergab die beiden Enantiomere des Salithions® (*R_P*)-**57** und (*S_P*)-**57** in Reinform.

Eine sehr interessante Methode zur Isolierung von diastereomerenreinen antiviralen Pronucleotiden durch *molecular imprinting* stellte McGUIGAN 2001 vor.^[109] Das Verfahren des molekularen Prägens (*molecular imprinting*) wurde erstmals 1972 von WULFF beschrieben.^[110] Dabei binden Monomere mit funktionellen Gruppen durch kovalente oder nicht-kovalente Wechselwirkungen an ein Templatmolekül. Ihre Position wird durch Polymerisation mit einem hohen Grad an Quervernetzung „eingefroren“. Vollständige Abspaltung des Templats von dem porösen Polymer lässt Hohlräume zurück, die in Bezug auf Größe und räumlicher Anordnung komplementär zum abgespaltenen Templat sind und isolierte schablonenartige Bindungsstellen im Polymer darstellen. Dadurch zeigen geprägte Polymere in der Regel eine stärkere und selektivere Erkennung des Templats als nicht geprägte Vergleichspolymere.

Nachdem das Diastereomer **63** (V = Me, X = H, Y = H, Z = Me) durch semi-präparative HPLC aufwendig aus dem Diastereomeregemisch getrennt werden konnte, wurde es als Templat in einer Polymerisation verwendet. Nach Abtrennung des Templats aus dem entstandenen Produkt wurden die Polymere als Phase in einer HPLC-Säule eingesetzt. So war es möglich, für eine große Anzahl sehr ähnlicher Substrate **63** als reinen Diastereomere zu erhalten. Doch führte eine strukturelle Änderung im Substrat zum Triester **64** dazu, dass hier eine Trennung versagte (Abb. 34).

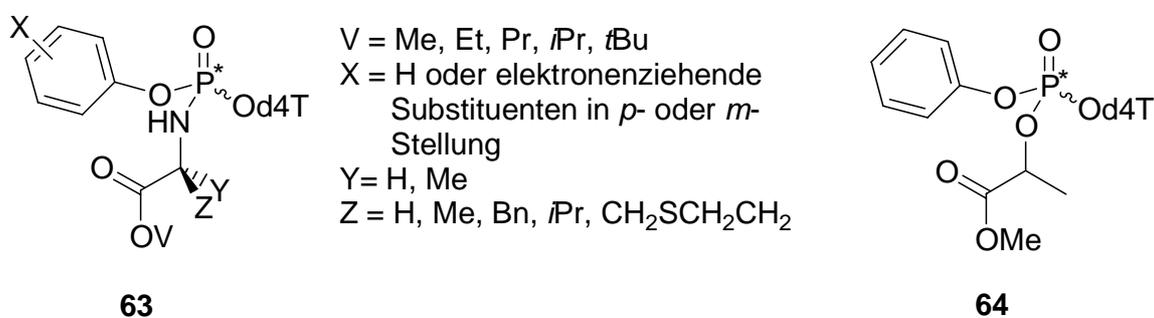


Abb. 34: Diastereomere Pronucleotide, die durch die Methode des molekularen Prägens getrennt werden konnten

Der offensichtlichste Nachteil der Isomerentrennungsstrategie ist sicherlich die atomökonomische Ineffizienz. Prinzipiell entsteht immer zur Hälfte das ungewollte Isomer, das vom gewünschten Isomer getrennt werden muss. Falls die Trennung aber leicht vor sich geht, stehen für biologische Untersuchungen immer beide Isomere zur Verfügung, so dass schnell Struktur-Aktivitätsbeziehungen untersucht werden können.

2.4.3 Enzymatische Transformation

Der Einsatz von Enzymen zur kinetischen Racematspaltung von chiralen Phosphorsäureanaloga ist, im Gegensatz zu Phosphonsäureanaloga (die meisten chemischen Kampfstoffe leiten sich von Phosphonsäuren ab (s. o.),^[82, 87, 89, 111, 112, 113] ein relativ junges Forschungsfeld, das aber aus den Untersuchungen zur enzymatischen Desaktivierung von organophosphorhaltigen AChE-Inhibitoren hervorgeht. Oftmals sind entsprechende Esterasen so unspezifisch, dass sie eine Vielzahl von Substraten verseifen können. So zeigte RAUSHEL, dass es dem Enzym Phosphortriesterase (PTE) aus *Pseudomonas diminuta* prinzipiell möglich ist, zwischen den verschiedenen Enantiomeren von Phosphortriestern zu unterscheiden. Das *S_P*-Isomer (**(S_P)-65**) wurde von der Phosphortriesterase 100-fach schneller zum Phosphorsäurediester **66** hydrolysiert als das *R_P*-Isomer (**(R_P)-65**) (Abb. 35).^[80]

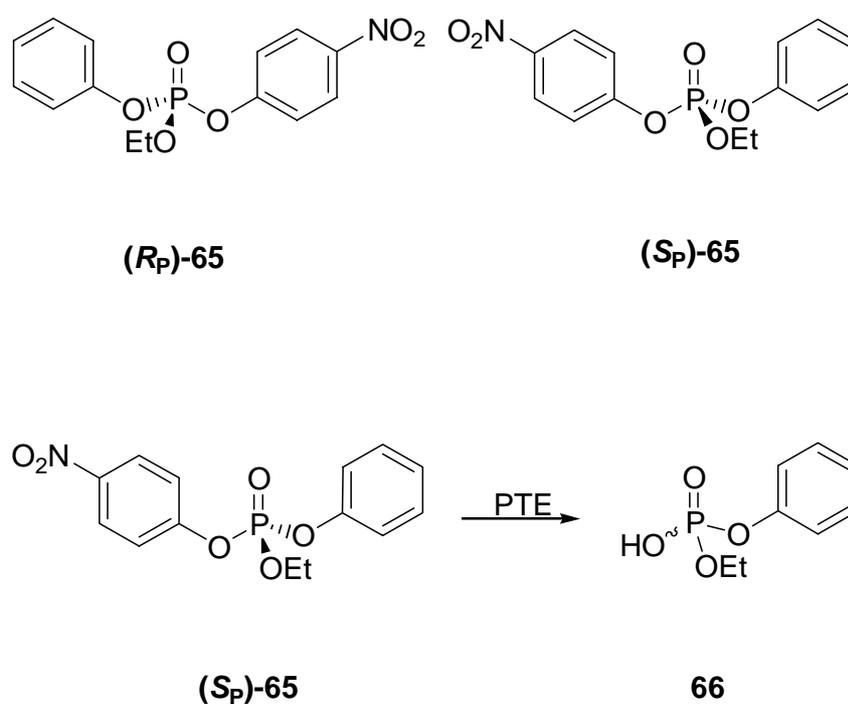


Abb. 35: Syntheseroute zu isomerenreinen Phosphatrestern durch enzymatische Hydrolyse

Durch Mutationen der natürlichen Phosphotriesterase ist es inzwischen möglich, hochemantioselektiv (96% - 99% *e.e.*) zu Triestern zu gelangen.^[81] Dabei wird ein racemisches Gemisch eines Phosphorsäuretriesters durch die Enzymmutanten zur Hälfte hydrolysiert, so dass das schlechtere Substrat im Überschuss in der Reaktionslösung verweilt.

Auch hier liegt ein Nachteil in der ineffizienten Atomökonomie dieser Strategie, da das ungewünschte Isomer zur Hälfte entsteht und durch entsprechende Enzyme vom gewünschten Isomer getrennt werden muss. Ferner sind die Enzyme auf die spezifischen Moleküle durch Mutation zu optimieren.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die bisher bekannten Strategien zur Darstellung isomerenreiner chiraler Phosphorverbindungen nicht oder nur über atomökonomisch ineffiziente Syntheserouten zu Phosphatriestern führen.

3. Aufgabenstellung

Die Gegenüberstellung antiviraler Aktivitäten, Toxizitäten, Stabilitäts- und Inhibitoreigenschaften unterstreicht die unterschiedlichen biologischen und chemischen Eigenschaften diastereomerenrein vorliegender *cycloSal*-Triester. Somit ist davon auszugehen, dass alle bisher getesteten, als Diastereomergemische angefallenen, *cycloSal*-Prodrugs bessere antivirale Aktivitäten aufweisen könnten, wenn nur das reine Eutomer eingesetzt würde. In Hinblick auf eine mögliche pharmazeutische Anwendung bedarf es für die Zulassung eines auf der *cycloSal*-Methode basierenden Medikaments isomerenreiner Verbindungen. Die bisher bekannten Strategien zur Darstellung isomerenreiner chiraler Phosphorverbindungen führen nicht oder nur über lange und atomökonomisch ineffizienten Syntheserouten zu strukturell einfachen Phosphatriestern. Es gibt gegenwärtig keine Synthesemethode, die zu diastereomerenreinen nucleosidhaltigen Phosphatriestern führt.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit sollte daher die Entwicklung eines synthetischen Zugangs zu diastereomerenreinen *cycloSal*-Prodrugs sein (Abb. 36).

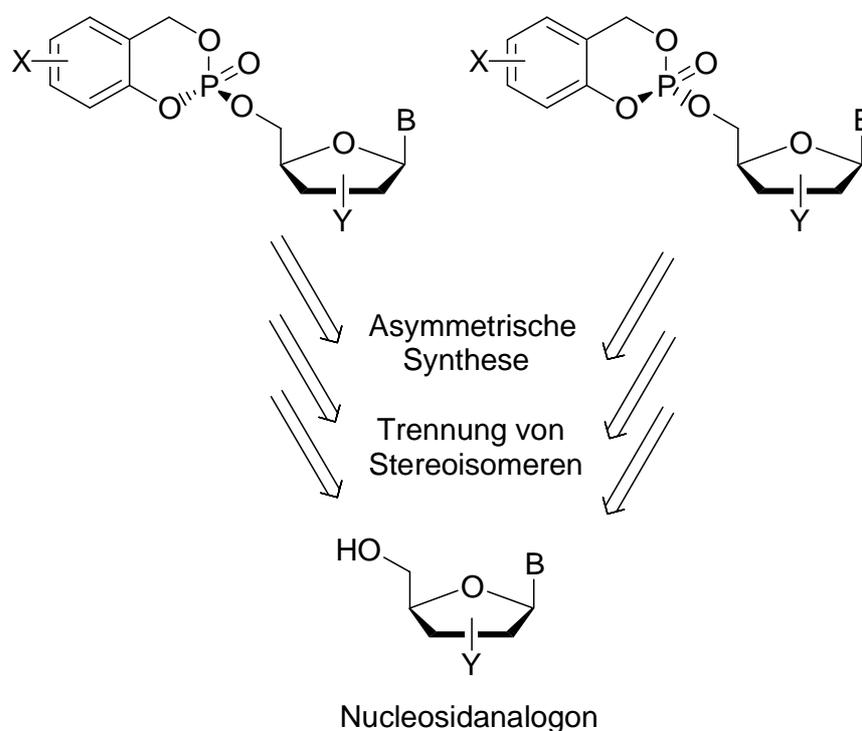


Abb. 36: Allgemeines Retrosyntheseschema zur Darstellung diastereomerenreiner *cycloSal*-Triester

4. Resultate und Diskussion

Zur Synthese diastereomerenreiner *cycloSal*-Pronucleotide stehen generell zwei Strategien zur Verfügung.

4.1 Synthesestrategien

Zum einen können chirale nichtracemische in Benzylposition funktionalisierte Derivate des Salicylalkohols **67** dazu dienen, eine Induktion am Phosphorammonium zu bewirken (Route A,

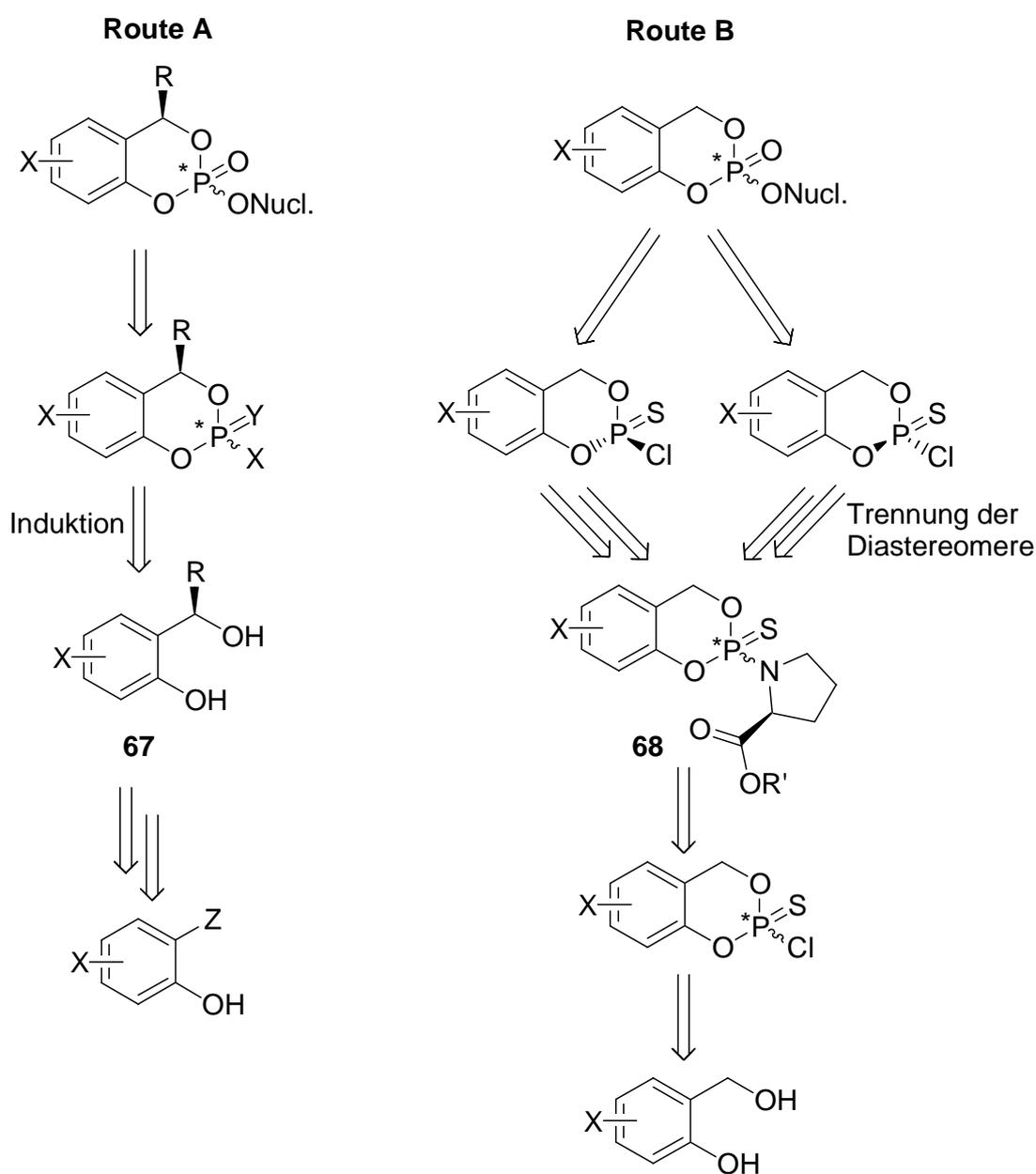


Abb. 37: Zwei mögliche Retrosyntheserouten zu diastereomerenreinen *cycloSal*-Triestern

Abb. 37). Diese Route ist angelehnt an die asymmetrische Synthese über chirale Ephedrin-Auxiliare.^[94, 95, 96, 97] Andererseits sollte eine Darstellung über L-Prolin-Derivate zu leicht trennbaren *cycloSal*-Amidaten **68** führen, analog zur Synthese des reinen Salithions[®] (Route B, Abb. 37).^[108, 114]

RENZE^[115] und GLÖCKLER^[116] zeigten die Möglichkeit einer prinzipiellen diastereoselektiven Synthese von *cycloSal*-Pronucleotiden durch benzyloxyfunktionalisierte Salicylalkohole auf. Die Konfiguration am Phosphoratom wird im zweiten Substitutionsschritt der Reaktionsfolge festgelegt. Unter basischen Bedingungen greift zuerst das Sauerstoffatom des Phenols das Phosphortrichlorid an und man gelangt zum Intermediat **69**. In diesem Intermediat **69** liegt noch kein Stereozentrum am Phosphoratom vor. Bei der zweiten nucleophilen Substitution dient der Alkylrest an der Benzyloxyfunktion als molekularer Anker und befindet sich in äquatorialer Position. Eines der beiden Chloratome wird substituiert, so dass entweder das *R_p*- oder *S_p*-Isomer entsteht. Hier stellt sich die Frage welcher Substituent (Chlor oder freies Elektronenpaar) die axiale bzw. die äquatoriale Position am Phosphor bevorzugt einnimmt (Sowohl sterische als auch stereoelektronische Einflüsse, wie eine negative Hyperkonjugation, sind zu berücksichtigen) (Abb. 38). In diesem Schritt wird die Stereochemie des Moleküls festgelegt. Alle darauf folgenden Schritte sollten stereospezifisch verlaufen.

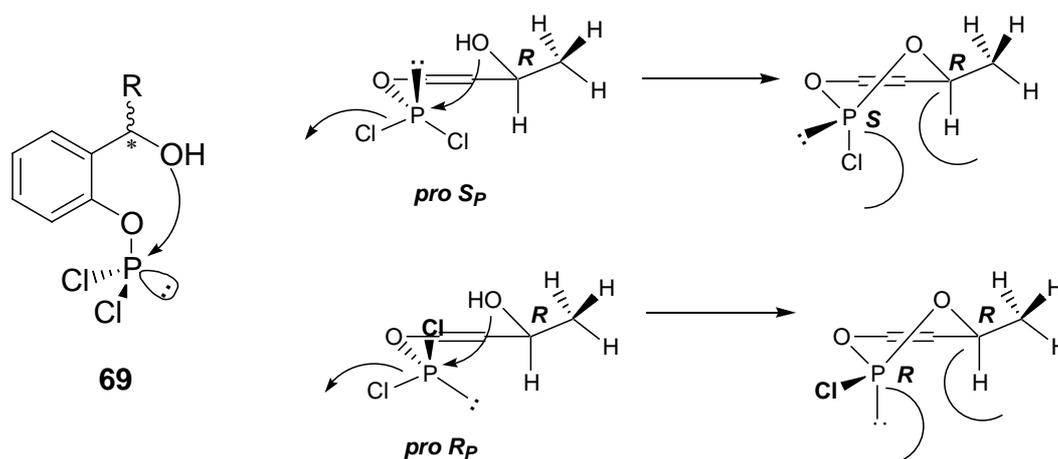


Abb. 38: Schematische Darstellung des induktiven Effekts eines Substituenten in Benzylposition

Als problematisch erwies sich bei dieser Route die enantiomerenreine Darstellung der chiralen Salicylalkohole. So konnten die entsprechenden Alkohole in mäßigen bis befriedigenden Enantiomerenüberschüssen (54% - 86% *e.e.*) gewonnen und anschließend zu Isomergemischen der *cycloSal*-Nucleotide (bestehend aus vier Diastereomeren) umgesetzt

werden.^[116] Doch bleibt die enantiomerenreine Darstellung jedes (aromatensubstituierten) Salicylalkoholderivates für diese Route unerlässlich, so dass ein großer Syntheseaufwand unumgänglich ist. Ein weiteres Manko dieser Route ist die eingeschränkte strukturelle Vielfalt der Masken, da die Benzylfunktion stets substituiert sein muss, um eine Induktion am Phosphoratom zu bewirken. Solche Substituenten können die Hydrolyse des Pronucleotids zum „falschen Diester“ verursachen, der das Nucleotidanalogen nicht freisetzt.^[115]

Aus den oben ausgeführten Gründen sollte die Synthese der diastereomerenreinen *cycloSal*-Verbindungen anhand der Syntheseroute des enantiomerenreinen Salithions® **57** nach ETO^[108] und CASIDA^[114] erfolgen (Route B). Ausgehend von Salicylalkohol **59** kann man in zwei Schritten zu den Phosphoramidaten (*S_C,S_P*)-**61** und (*S_C,R_P*)-**62** gelangen. Auf dieser Stufe ist es durch fraktionierte Kristallisation möglich die beiden Diastereomere (*S_C,S_P*)-**61** und (*S_C,R_P*)-**62** von einander zu trennen. Anschließende Methanolyse des (*S_C,S_P*)-**61** führt zum enantiomerenangereicherten (99% *e.e.*) Phosphatriester (*R_P*)-**57**. Durch zwei weitere Umsetzungen gelangt man zum reaktiven Phosphorsäurechlorid (*R_P*)-**60** (Abb. 39).

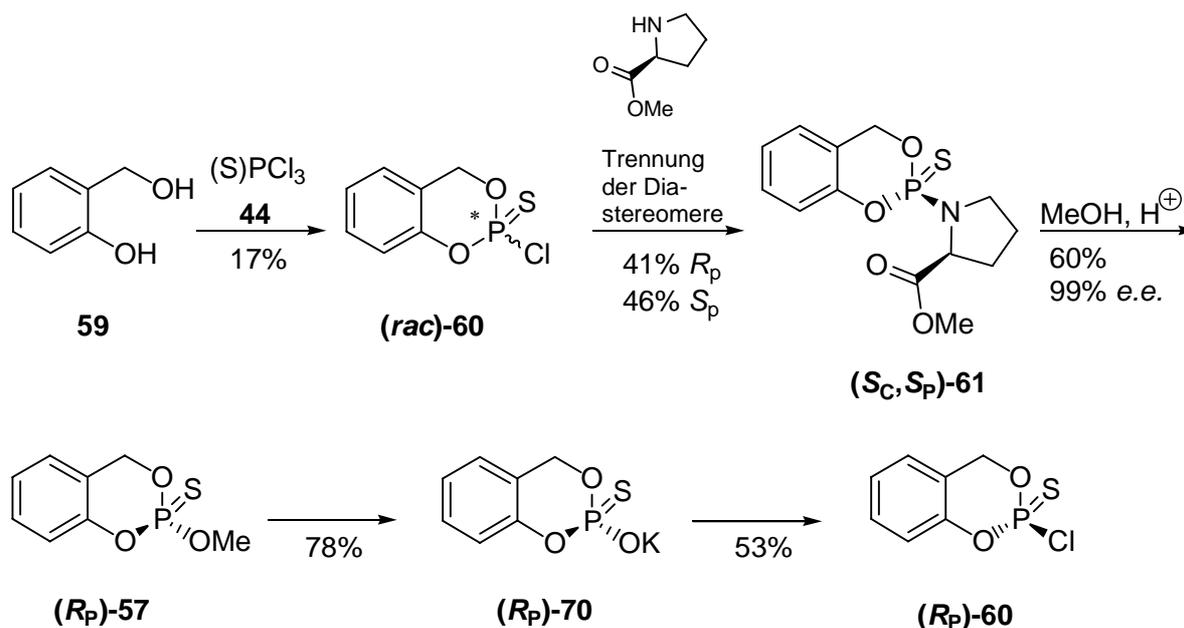


Abb. 39: Syntheseroute zu enantiomerenreinem 2-Chlor-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfid (*R_P*)-**60**

Es sollte nun prinzipiell möglich sein, das Chloridat (*R_P*)-**60** entweder erst zur reaktiveren Verbindung (*R_P*)-**71** zu oxidieren^[117] und anschließend mit einem Nucleosid zum Triester (*R_P*)-**72** umzusetzen,^[118, 119] oder aber zuerst mit einem Nucleosid zum *cycloSal*-Nucleotid **73** zu verestern^[120, 121, 122, 123, 124, 125] und daraufhin zum Triester (*S_P*)-**74** zu oxidieren (Abb. 40).^[126, 127, 128, 129, 130]

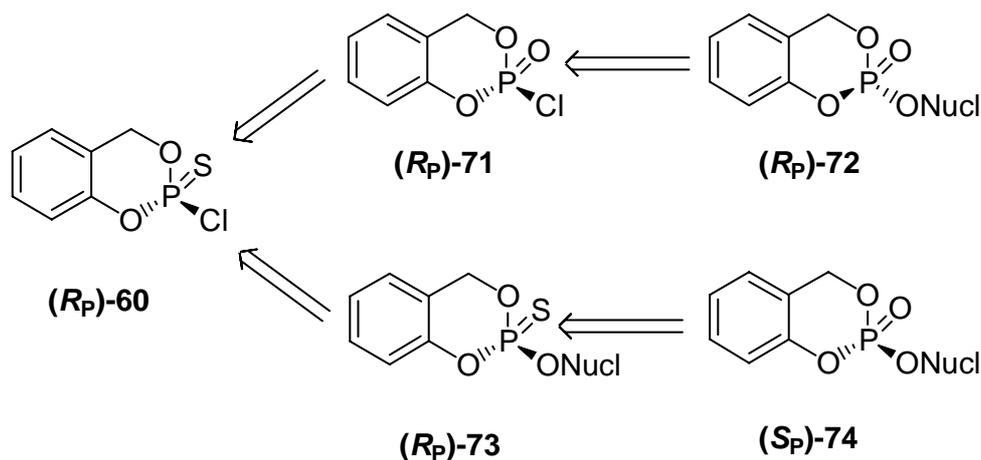


Abb. 40: Retrosyntheschema zur Darstellung diastereomerenreiner *cycloSal*-Triester

In Hinblick auf Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen ist es als Vorteil zu werten, dass nach Diastereomerentrennung von (S_C, S_P)-**61** und (S_C, R_P)-**62** Vorläufer für beide Diastereomere der *cycloSal*-Triester zur Verfügung stehen. So können schneller Informationen über die Struktur-Aktivitätsbeziehungen der Stereoisomere gewonnen werden.

Als nachteilig könnte sich die relativ lange lineare Syntheseroute erweisen, besonders wenn zusätzlich Derivatisierungen an der Maske erfolgen müssen. Empfindliche aromatische Substituenten („lock in“-*cycloSal*-Pronucleotide) können erst relativ spät in der Synthesesequenz eingeführt werden. Ferner finden vier Reaktionsschritte direkt am Phosphoratom statt, so dass stets mit teilweiseem Verlust der Stereoinformation zu rechnen ist.

4.2 Synthese

Die Darstellung von racemischem 2-Chloro-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfid (*rac*)-**60** erfolgte nach Literaturvorschrift (Abb. 41).^[108] Da die Ausbeute bei dieser Stufe mit

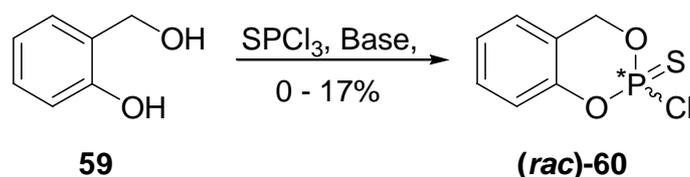


Abb. 41: Synthese des Chloridats (*rac*)-**60**

17% sehr gering ist und dies der erste Schritt einer längeren Reaktionssequenz ist, sollten die Reaktionsbedingungen zu höheren Ausbeuten optimiert werden (Tab. 4).

Zuerst wurde das Produkt unter den gegebenen Reaktionsbedingungen dargestellt. Salicylalkohol **59** wurde zusammen mit 2.0 Äquivalenten bzw. 2.2 Äquivalenten Triethylamin in Benzol vorgelegt und auf 5 °C gekühlt (Eintrag 1 und 2). Dazu wurde 1.0 Äq. bzw. 1.1 Äq. Thiophosphorylchlorid **44**, ebenfalls in Benzol gelöst, zugetropft. Ein farbloser Feststoff fiel aus der Reaktionslösung aus. Reaktionsverfolgung mittels DC zeigte den Produktpot ($R_f = 0.35$; PE/EE 2:1 v/v) und einen sehr intensiven Spot, der sich von der Grundlinie bis zu einem R_f -Wert von 0.10 befand, was auf ein polareres Nebenprodukt bzw. Nebenproduktgemisch hinwies. Der farblose Feststoff war sehr viskos und ließ sich schwer trennen und waschen. Dieses deutete auf ein Nebenproduktgemisch zusätzlich zum entstandenen Triethylammoniumchlorid hin. Das Produkt wurde auf diesem Weg in einer nicht zufrieden stellenden Ausbeute von 6% bzw. 7% erhalten.

Um zu klären, aus welchem Grund die Ausbeute allgemein so gering ist, wurde der mögliche Reaktionsmechanismus betrachtet (Abb. 42): Da im basischen Reaktionsmilieu die Phenol-Funktion des Salicylalkohols deprotoniert vorliegt, greift zuerst das Phenolat nucleophil am Phosphoratom an, so dass die Zwischenstufe **A** gebildet wird. Im nächsten Schritt sollte ein nucleophiler Angriff des Benzylalkohols einen intramolekularen Ringschluss bewirken, der zum Produkt **B** führt. Da die Konzentration der Reaktionslösung mit 12.5×10^{-4} mol/mL sehr hoch ist und da zusätzlich das Intermediat **A** aufgrund des elektronenziehenden Charakters des Phenol-Substituenten eine höhere Elektrophilie als das Thiophosphorylchlorid besitzt, besteht theoretisch die Möglichkeit, dass ein zweites Phenolat intermolekular angreift und der Diester **C** entsteht. Aufgrund der höheren Elektronegativität des Sauerstoffatoms gegenüber dem Chloratom, kann mehr Elektronendichte vom Phosphorzentrum abgezogen werden, was die Elektrophilie am Phosphoratom nochmals erhöht. Somit wären die Strukturen **B** und **C**

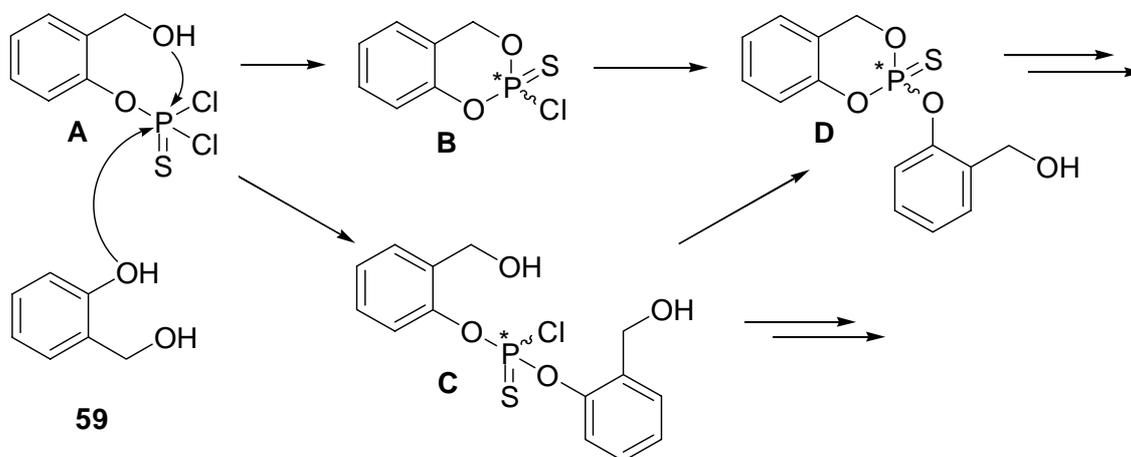


Abb. 42: Möglicher Reaktionsverlauf des postulierten Intermediats **A**

reaktiver als das eingesetzte Thiophosphorylchlorid **44** und könnten weiter zu **D** und anderen polymeren Strukturen reagieren.

Um die intramolekulare Reaktion zu bevorzugen, wurden die Konzentrationen der Reaktionslösung variiert (Eintrag 3 bis 7). Die Ausbeute konnte somit zwar auf Literaturniveau angehoben aber nicht verbessert werden. Als Tendenz lässt sich festhalten, dass die Ausbeute umso größer war, je niedriger die Konzentration war. Auch der Einsatz eines Überschusses an Thiophosphorylchlorid **44** (5 Äquivalente) um eine Weiterreaktion des Produktes zu unterbinden, führte zu keinem Erfolg (Eintrag 4). Um die Reaktivität der Zwischenstufen zu erniedrigen wurde die Reaktion bei tieferen Temperaturen durchgeführt. Dafür war es erforderlich, dass Solvens zu wechseln, da Benzol einen Schmelzpunkt von 5 °C besitzt. Aber auch bei tieferen Temperaturen und einer Konzentration von 1×10^{-4} mol/mL konnte in Diethylether nur eine Ausbeute von 15% erreicht werden (Eintrag 8). Bei Einsatz von Pyridin als Base konnte kein Produkt isoliert werden. Da Pyridin als Aktivator in vielen Phosphorylierungsreaktionen dient, ist es wahrscheinlich, dass intermediär hochreaktive Zwischenstufen entstehen, die nicht zum Produkt reagieren (Eintrag 9).

| | 59 [mmol] | Base | Äq. Basen | Äq. PSCl ₃ | Solvens | Vol. [mL] | T [°C] | Konz. [mol/L] | Ausbeute [%] |
|-----|---------------------|-------------------|--------------|--------------------------|-------------------|--------------|-----------|------------------|-----------------|
| Lit | 50 | Et ₃ N | 2.0 | 1.0 | Benzol | 40 | 5 → rt | 1.25 | 17 |
| 1 | 80 | Et ₃ N | 2.0 | 1.0 | Benzol | 64 | 5 → rt | 1.25 | 6 |
| 2 | 80 | Et ₃ N | 2.2 | 1.1 | Benzol | 64 | 5 → rt | 1.25 | 4 |
| 3 | 240 | Et ₃ N | 2.9 | 1.0 | Benzol | 170 | 5 → rt | 1.41 | -- |
| 4 | 120 | Et ₃ N | 2.2 | 5.0 | Benzol | 250 | 5 → rt | 0.48 | 11 |
| 5 | 24 | Et ₃ N | 4.5 | 1.1 | Benzol | 95 | 5 → rt | 0.25 | 15 |
| 6 | 54 | Et ₃ N | 2.3 | 1.1 | Benzol | 300 | 5 → rt | 0.18 | 16 |
| 7 | 8 | Et ₃ N | 2.2 | 1.1 | Benzol | 60 | 5 → rt | 0.13 | 17 |
| 8 | 0.8 | Et ₃ N | 2.3 | 1.1 | Et ₂ O | 8 | -40 → rt | 0.10 | 15 |
| 9 | 54 | Pyridin | 2.3 | 1.1 | Et ₂ O | 300 | -30 → rt | 0.18 | -- |

Tab. 4: Variationen der Reaktionsbedingungen zur Synthese des Chloridats (*rac*)-**60**

Eine Möglichkeit, die Ausbeute an racemischem Chloridat (*rac*)-**60** zu erhöhen, besteht nun darin, durch Verdünnungsreihen die effektivste Konzentration der Reaktionslösung zu bestimmen. Auch die Variation des Solvens oder der Base könnte zu höheren Ausbeuten

führen. Da diese Vorgehensweisen aber einerseits zum Einsatz von großen Lösungsmittelvolumina führt, andererseits aufgrund der hohen Anzahl von Kombinationsmöglichkeiten von Lösungsmittel und Base zu einer potentiell sehr hohen Anzahl von Versuchen führt, scheint es wenig praktikabel schnell eine entsprechend große Menge des Produkts zu synthetisieren. Außerdem kann die höhere Reaktivität des Produktes **B** gegenüber dem Thiophosphorylchlorid **44** nicht eingeschränkt werden.

Um diese Probleme zu umgehen und den Salicylalkohol **59** möglichst spät in der Reaktionssequenz einzuführen (das ist besonders von Interesse bei teuren bzw. aufwendig zu synthetisierenden Derivaten des Salicylalkohols), wurde die Reaktionsfolge zum Phosphoramidat (S_C)-**75** umgestellt. Auch sollte nach dem Angriff des Phenolats am Phosphoratom ein intramolekularer nucleophiler Angriff des Benzylsauerstoffatoms unter Ausbildung eines Sechsrings einem intermolekularen Angriff eines weiteren Phenolats bevorzugt sein. Nach einer solchen Cyclisierung verbleibt kein Chloridion mehr als Abgangsgruppe.

Anstatt den Salicylalkohol **59** zuerst mit Thiophosphorylchlorid **44** umzusetzen, sollte nun im ersten Schritt aus dem L-Prolinmethylester (S_C)-**58** das Dichlorthiophosphorylamidat (S_C)-**75** dargestellt und anschließend mit dem Alkohol **59** gekuppelt werden (Abb. 43).

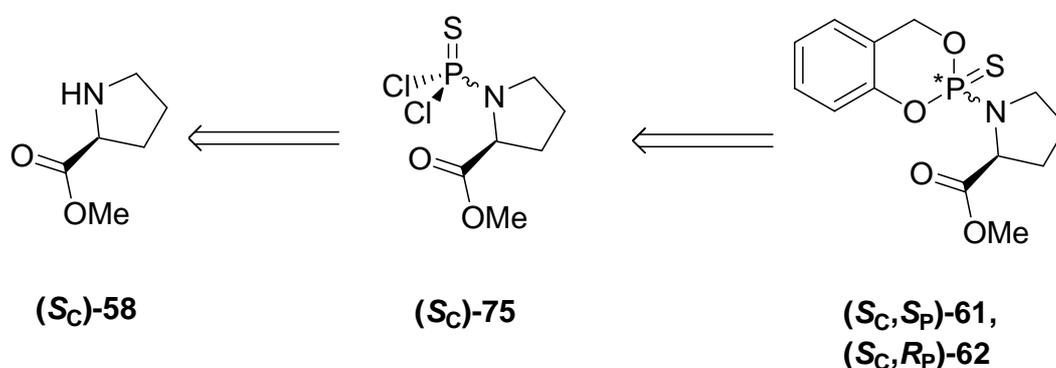


Abb. 43: Retrosyntheseschema zur Darstellung der (S_C,R_P)- und (S_C,S_P)- 2-[1-(2-methoxycarbonyl-pyrrolidyl)]-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfide (S_C,S_P)-**61** und (S_C,R_P)-**62**

KIRCH konnte den Ethylester des L-Prolins mit Thiophosphorylchlorid **44** in Chloroform mit Triethylamin als Protonenfänger in einer Ausbeute von 82% kuppeln.^[131] Analog dazu wurde das Hydrochlorid des L-Prolinmethylesters mit 2.2 Äquivalenten Triethylamin in Chloroform umgesetzt. Das Produkt (S_C)-**75** konnte nach Filtration säulenchromatografisch gereinigt und in einer Ausbeute von 85% als farbloser Feststoff erhalten werden (Eintrag 1 Tab. 5).

| | Base | Solvens | Ausbeute [%] |
|---|-------------------|-------------------|--------------|
| 1 | Et ₃ N | CHCl ₃ | 85 |
| 2 | Et ₃ N | THF | 52 |
| 3 | Pyridin | Et ₂ O | 48 |

Tab. 5: Ausbeuten der Thiophosphorylierung des L-Prolinmethylester (*S_C*)-**58**

Ein Wechsel des Lösungsmittel und der Base verschlechterten die Ausbeute (Eintrag 2 und 3 Tab. 5), so dass die Reaktionsbedingungen beibehalten wurden.

Im nächsten Schritt sollte das Amidat (*S_C*)-**75** mit Salicylalkohol **59** gekuppelt werden. Dichlorthiophosphoramidate sind aber einem nucleophilen Angriff von Phenolen oder Alkoholen gegenüber relativ inert,^[132] so dass in der Literatur nur wenige Beispiele einer Alkoholyse von Dichlorthiophosphoramidaten bekannt sind: CREMLYN konnte durch die Kupplung von Morpholinophosphorodichlorthioat mit Phenol prinzipiell zeigen, dass eine Umsetzung möglich ist.^[133]

Die Reaktion erfolgte aber nach einer modifizierten Vorschrift von KOCHANSKY^[125, 134] unter anderen Reaktionsbedingungen, als von CREMLYN verwendet. Das Amidat (*S_C*)-**75** wurde mit Salicylalkohol **59** in Aceton mit Kaliumcarbonat als Base in einer Ausbeute von 92% gekuppelt (Abb. 44).

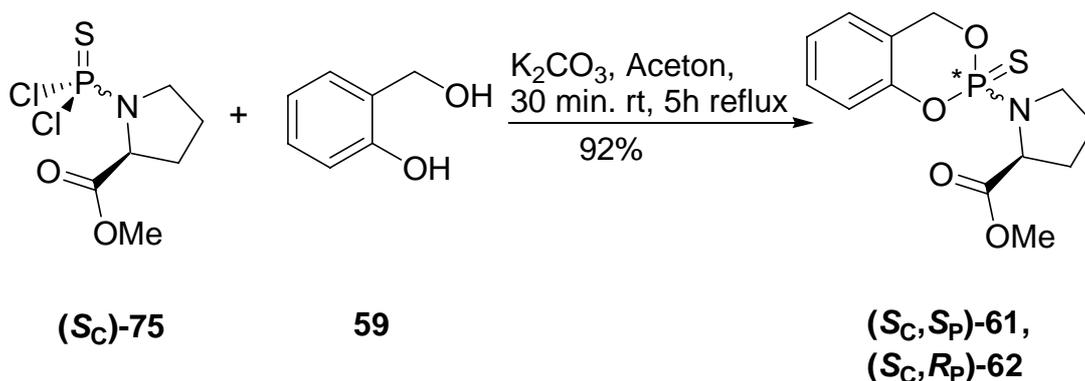


Abb. 44: Synthese der (*S_C, R_P*)- und (*S_C, S_P*) 2-[1-(2-methoxycarbonyl-pyrrolidyl)]-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfide (*S_C, S_P*)-**61** und (*S_C, R_P*)-**62**

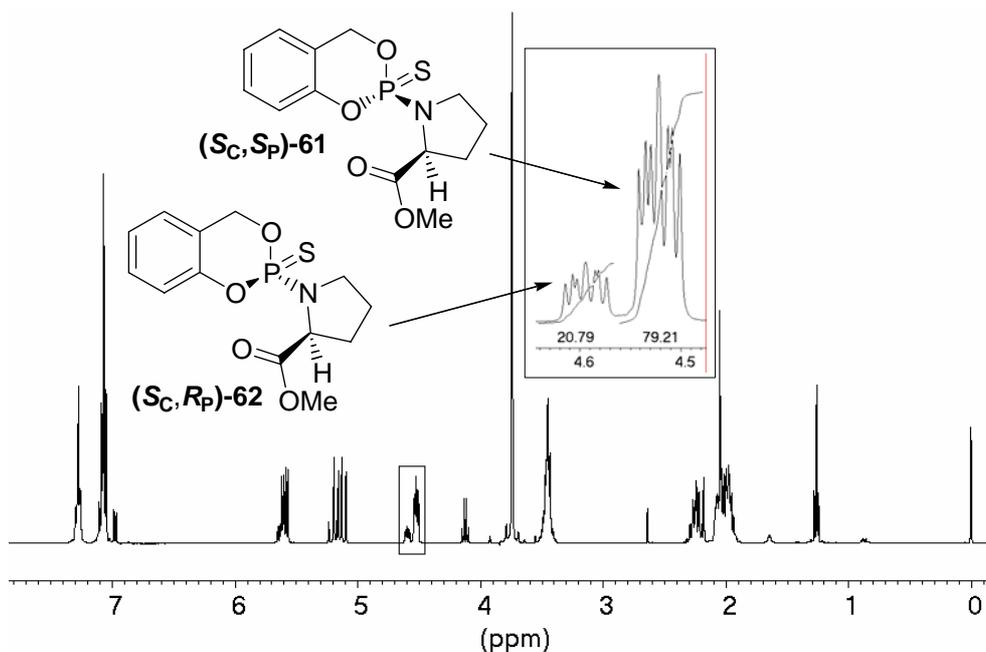


Abb. 45: ^1H -NMR-Spektrum der (S_C,R_P) - und (S_C,S_P) -2-[1-(2-methoxycarbonyl-pyrrolidyl)]-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfide (S_C,S_P) -61 und (S_C,R_P) -62

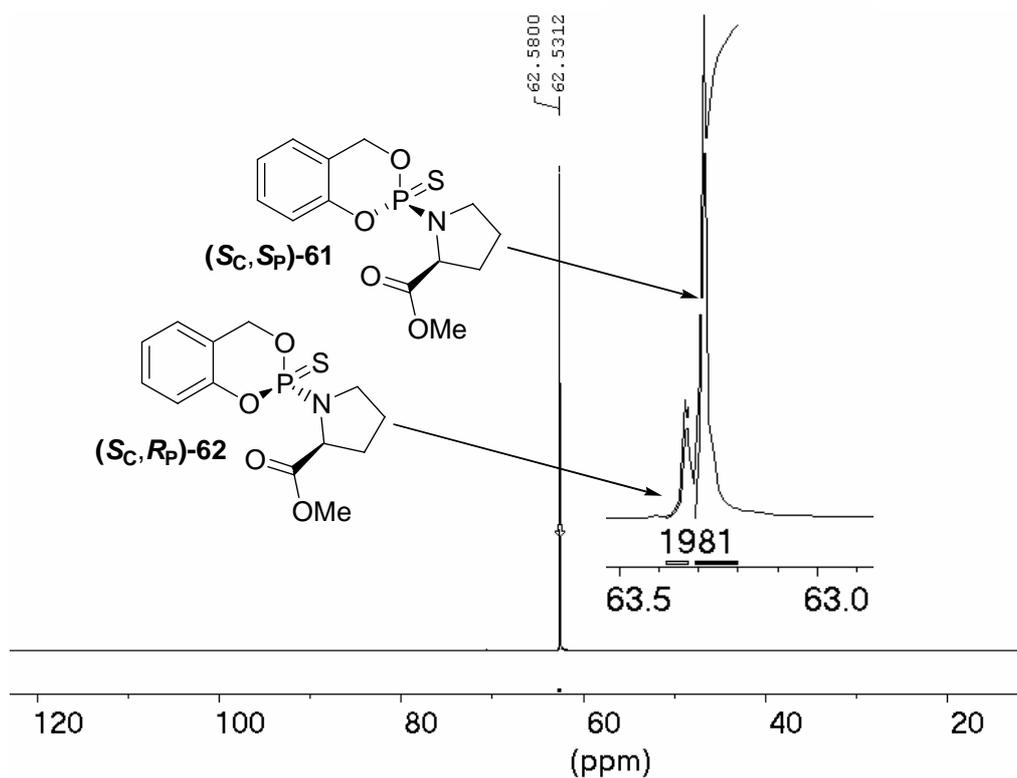


Abb. 46: ^{31}P -NMR-Spektrum der (S_C,R_P) - und (S_C,S_P) - 2-[1-(2-methoxycarbonyl-pyrrolidyl)]-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfide (S_C,S_P) -61 und (S_C,R_P) -62

Nach chromatographischer Reinigung zeigten das ^1H -NMR und das ^{31}P -NMR-Spektrum, dass die beiden Diastereomere (S_C,S_P) -61 und (S_C,R_P) -62 nicht im Verhältnis von 1:1 vorlagen.

Durch Integration des H-1-Signals des Protonenspektrums konnte das Verhältnis auf 4:1 bestimmt werden (Abb. 45 und 46).

Die Zuordnung der Signale zu den einzelnen Diastereomeren folgt der von ETO.^[108]

Um zu überprüfen, ob sich das Verhältnis der Diastereomere nur aufgrund der chromatographischen Reinigung verschoben hat, wurde die Reaktion wiederholt. Das ³¹P-NMR-Spektrum des Reaktionsrohgemisches zeigte ebenfalls, dass die Diastereomere nicht in einem Verhältnis von 1:1, sondern 4:1 entstanden sind (Abb. 47). Da die Signale der einzelnen Diastereomere nicht basisliniengetrennt sind, ist die Integration ungenau. Jedoch zeigt sich deutlich ein ungleiches Isomerenverhältnis. Daraus ist zu schließen, dass bei dieser Cyclisierung die chirale Information des L-Prolinmethylesters (*S_C*)-**58** auf das Phosphoratom übertragen wurde.

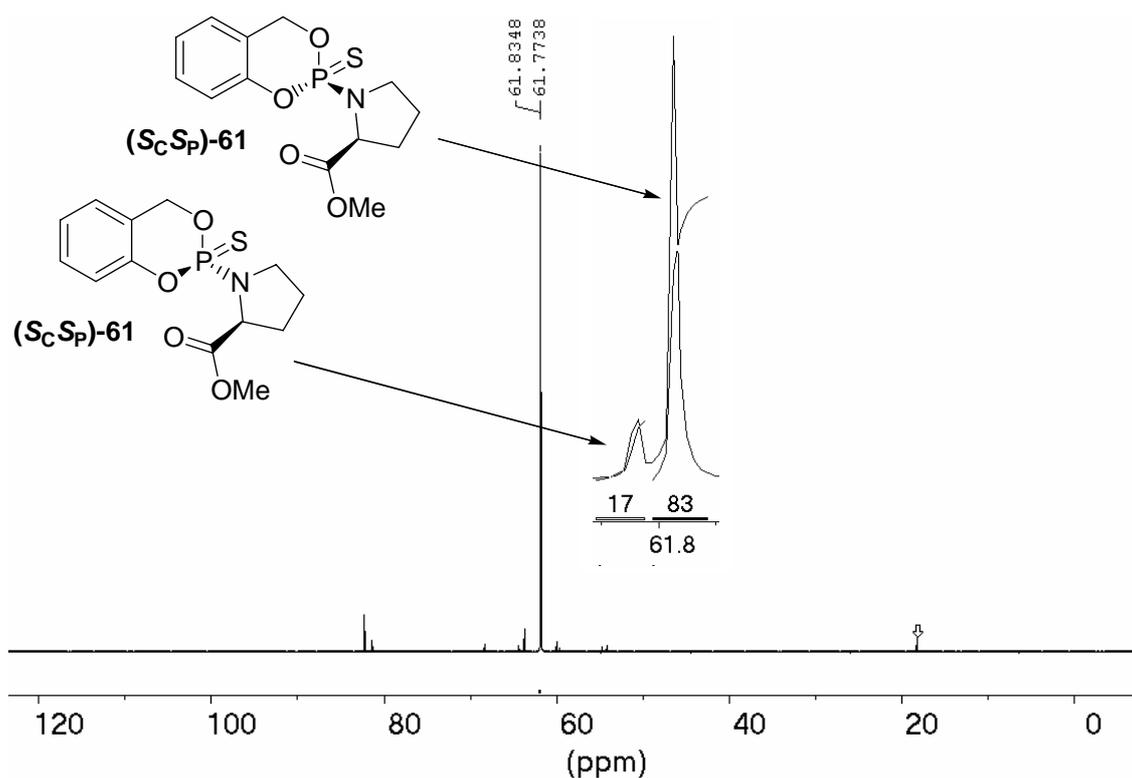


Abb. 47: ³¹P-NMR-Spektrum des Reaktionsrohgemisches der (*S_CR_P*)- und (*S_CS_P*)- 2-[1-(2-methoxycarbonylpyrrolidyl)]-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfide (*S_CS_P*)-**61** und (*S_CR_P*)-**62**

Diese Reaktionssequenz wurde auch für D-Prolinmethylester verfolgt, um einen Zugang zu beiden Stereoisomeren späterer Triester zu erhalten (Abb. 48). Die *cycloSal*-Amidate

(R_C,R_P)-61 und **(R_C,S_P)-62** konnten in zwei Stufen in einer 43%igen Gesamtausbeute gewonnen werden, wobei das Diastereomer **(R_C,R_P)-61** in 60% *d.e.* vorlag.

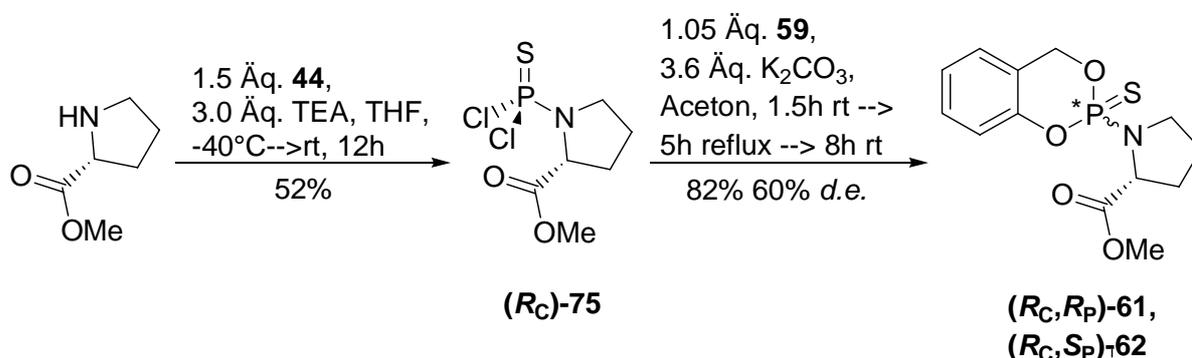


Abb. 48: Synthese der (*S_C,R_P*)- und (*S_C,S_P*)-2-[1-(2-methoxycarbonyl-pyrrolidyl)]-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfide **(R_C,R_P)-61** und **(R_C,S_P)-62**

Sowohl das ¹H-NMR- und das ³¹P-NMR-Spektrum der gereinigten Diastereomergemische **(R_C,R_P)-61** / **(R_C,S_P)-62** und **(S_C,S_P)-61** / **(S_C,R_P)-62**, als auch die ³¹P-NMR-Spektrum des Reaktionsrohgemisches sehen identisch aus. Das ist darauf zurückzuführen, dass die beiden

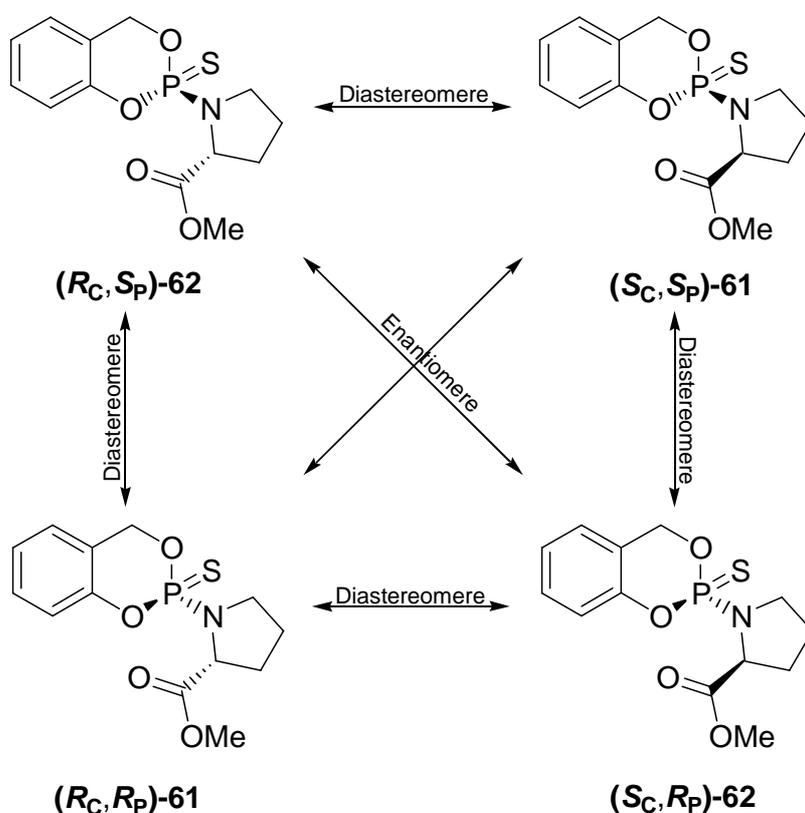


Abb. 49: Übersichtsschema des stereochemischen Verhältnisses der vier Stereoisomere **(R_C,R_P)-61**, **(R_C,S_P)-62**, **(S_C,S_P)-61** und **(S_C,R_P)-62**

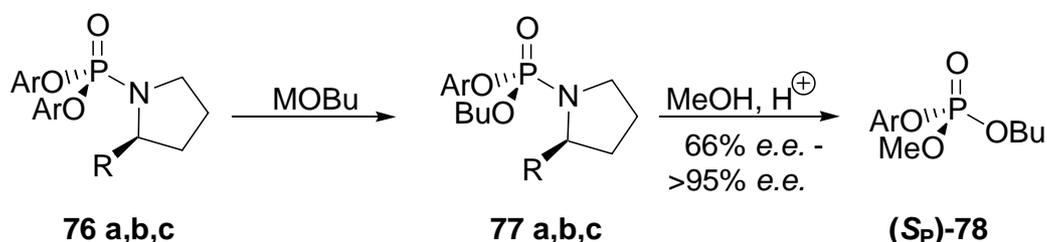
Hauptdiastereomere (S_C, S_P)-**61** und (R_C, R_P)-**61** enantiomer zueinander sind. Diese Beziehung gilt analog für die Minderdiastereomere (S_C, R_P)-**62** und (R_C, S_P)-**62** (Abb. 49).

4.3 ^{31}P -NMR-Spektroskopie

Die ^{31}P -NMR-Spektroskopie kann in folgenden Untersuchungen als hervorragendes Hilfsmittel, einerseits zu Reaktionsverfolgung, andererseits zur Bestimmung der Diastereomerenüberschüsse (nur bei basisliniengetrennten Signalen), herangezogen werden. Phosphor ist ein Reinelement und besitzt eine im Vergleich zum Wasserstoff relative Empfindlichkeit von 6.6%, die aber für die NMR-Methode ausreichend ist. Daher sind ^{31}P -NMR-spektroskopische Daten bereits seit 1951 bekannt. Aufgrund der Tatsache, dass Phosphor ein wichtiges Element in der organischen und anorganischen Chemie sowie insbesondere in der Biochemie darstellt, gehört dieses Element zu den NMR-spektroskopisch am besten untersuchten. Von großer biochemischer und medizinischer Bedeutung sind außerdem die in neuerer Zeit durchgeführten *in vivo*- ^{31}P -NMR-Untersuchungen.^[135, 136] Die Eignung der ^{31}P -NMR-Spektroskopie liegt in der einfachen Probenzubereitung. Die Probe kann direkt aus dem Reaktionsgemisch, ohne Entfernung des Lösungsmittel oder einer anderen Reinigungsschritt, durch den Zusatz von wenig deuteriertem Lösungsmittel bereitet werden, so dass ein direkter Blick auf den Reaktionsverlauf und das Diastereomerenverhältnis gerichtet werden kann.

4.4 Wie ist die Induktion am Phosphoratom zu erklären?

Die Kupplung des Salicylalkohols **59** mit dem Dichloramidat (S_C)-**75** führt zu einer Induktion am Phosphoratom. Einen ähnlichen Effekt beschrieb NAKAYAMA bei der hoch-



- a = CH_2OCH_3 ,
 b = $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$,
 c = $\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OCH}_3)$
 M = Li, Na
 OAr = 2,4-Dichlorphenol

Abb. 50: Synthese enantiomerenangereicherter Triester nach NAKAYAMA

enantioselektiven Synthese von einfachen Phosphatriestern.^[137] Durch die Alkohololyse von enantiomerenreinen Bis(2,4-dichlorphenyl)-Phosphoramidaten **76 a,b,c** mit Lithium- bzw. Natriumbutanolat konnte das Amidat **77 a,b,c** dargestellt, aber nicht gereinigt werden. Nach anschließender saurer Methanolyse wurde der Phosphatriester (*S_P*)-**78** mit einem Enantiomerenüberschuss zwischen 66% *e.e.* und >95% *e.e.* erhalten (Abb. 50).

Eine große strukturelle Ähnlichkeit besteht zwischen den Amidaten (*S_C*)-, (*R_C*)-**75** und den Amidaten **76 a,b,c**: Sie bestehen aus je zwei guten Abgangsgruppen (Chloride bzw. 2,4-Dichlorphenolate), als auch aus einem modifizierten Pyrrolidinring, der in Nachbarschaft zum Stickstoffatom ein chirales Zentrum besitzt (Abb. 51). Daher ist anzunehmen, dass die Mechanismen, die in beiden Reaktionen eine Induktion am Phosphoratom bewirken, verwandt bzw. die selben sind.

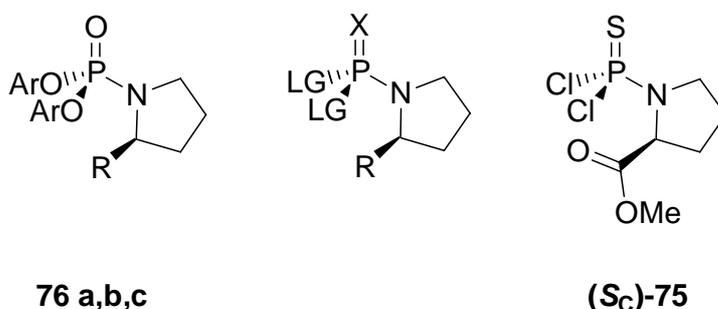


Abb. 51: Phosphoramidate (*S_C*)-**75** und **76 a, b, c**

Wie kann ein plausibler Mechanismus für diese stereoselektive Reaktion aussehen? NAKAYAMA vermutet einen Chelateffekt, der zu einem rigiden Molekül führt, dass bevorzugt nur von der sterisch weniger gehinderten Seite durch ein Nucleophil (Alkoholat) angegriffen wird (Abb. 52).

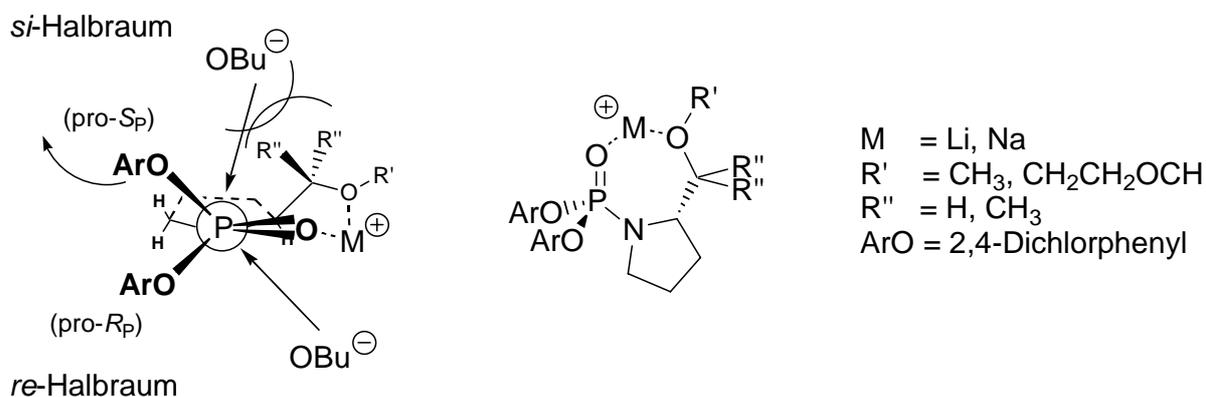


Abb. 52: Schema zur Erklärung der Induktion nach NAKAYAMA

Das Metallion (Lithium bzw. Natrium) wird durch das Sauerstoffatom, das am Phosphoratom gebunden ist und durch das Sauerstoffatom der Seitenkette chelatisiert, so dass die freie Drehbarkeit um die P-N-Bindung eingeschränkt wodurch das Molekül rigide wird. Das Amidat besitzt zwei diastereotope Seiten, eine oberhalb (*si*-Halbraum) und eine unterhalb des Rings (*re*-Halbraum). Der sperrige Rest der Seitenkette verhindert nun einen nucleophilen Angriff des Alkoholats von der Oberseite, während der Unterseitenangriff favorisiert sein sollte.

Reaktionen bei denen eine Chelatisierung zu rigiden Molekülen führt, die bevorzugt von einer prochiralen Seite angegriffen werden, verlaufen allgemein über fünf- bzw. sechsgliedrige Zwischenstufen, wie z. B. bei der EVANS-Synthese enantiomerenreiner α -alkylierter Carbonsäuren,^[138] oder der Reduktion von Carbonylfunktionen, die eine Phosphanoxidfunktion in β -Position besitzen.^[139]

Diese Art der Chelatisierung (Abb. 52) verliefte allerdings über einen energetisch ungünstigen Siebenring, so dass fraglich ist, ob so überhaupt die von NAKAYAMA postulierte rigide Struktur gebildet werden kann. Ferner scheint die Induktion völlig unabhängig vom eingesetzten Metallion (Li, Na, K) und vom Heteroatom, das zur Chelatisierung dient, zu sein, da auch im Thiophosphoramidat-System des (*S_C*)-, (*R_C*)-**75** eine Induktion zu beobachten ist. Allgemein werden Reaktionen, die über chelatisierte Intermediate verlaufen, seltener mit Lithium-, Natrium- oder Kaliumionen geführt. In den meisten Fällen dienen Magnesium-, Zink-, Kupfer-, Titan-, Cer- oder Manganionen der Chelatisierung.^[140]

Daher ist zu untersuchen, ob ein Chelateffekt zwingend notwendig ist, um eine Induktion am Phosphoratom zu bewirken, oder ob andere Effekte diese Induktion verursachen.

Um nun diesen Chelateffekt auszuschließen, sollte die Kupplung des Salicylalkohols **59**

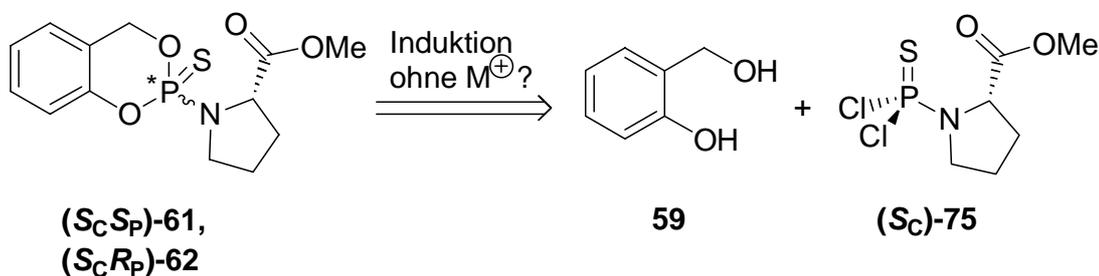


Abb. 53: Retrosyntheseschema zur Darstellung der (*S_CR_P*)- und (*S_CS_P*)- 2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfide (*S_CS_P*)-**61** und (*S_CR_P*)-**62** mit DBU

mit dem Dichloramidat (*S_C*)-**75** und DBU **79** als Base durchgeführt werden. DBU, aufgrund seiner Amidgruppe eine starke Base, kann kein Metallgegenion zur Chelatisierung stellen.

NAKAYAMAs Vermutung folgend sollte die Induktion am Phosphoratom bei einer Alkoholylse geringer ausfallen bzw. nicht stattfinden (Abb. 53).

Die Reaktion wurde mit einem leichten Überschuss (2.1 Äquivalente) an DBU **79** durchgeführt (Abb. 54). Das ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte ein Diastereomerenverhältnis von 4:1. Nach chromatografischer Reinigung konnten die Produkte (S_C, S_P) -**61** und (S_C, R_P) -**62** mit einer Ausbeute von 63% erhalten werden. Die Induktion scheint folglich unabhängig von einem Metallion und somit von einem Chelateffekt zu sein.

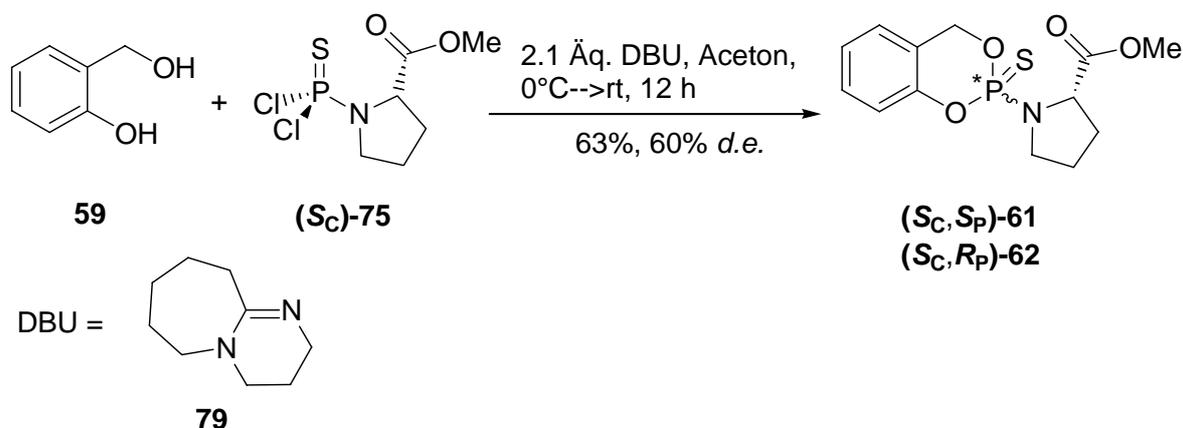


Abb. 54: Synthese zur Darstellung der (S_C, R_P) - und (S_C, S_P) -2-[1-(2-methoxycarbonyl-pyrrolidyl)]-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfide (S_C, S_P) -**61** und (S_C, R_P) -**62** mit DBU **79**

Um auszuschließen, dass nicht katalytische Mengen an Metallionen, gelöst aus dem Glas des Reaktionsgefäßes oder als Verunreinigungen in das Reaktionsgemisch eingetragen, eine

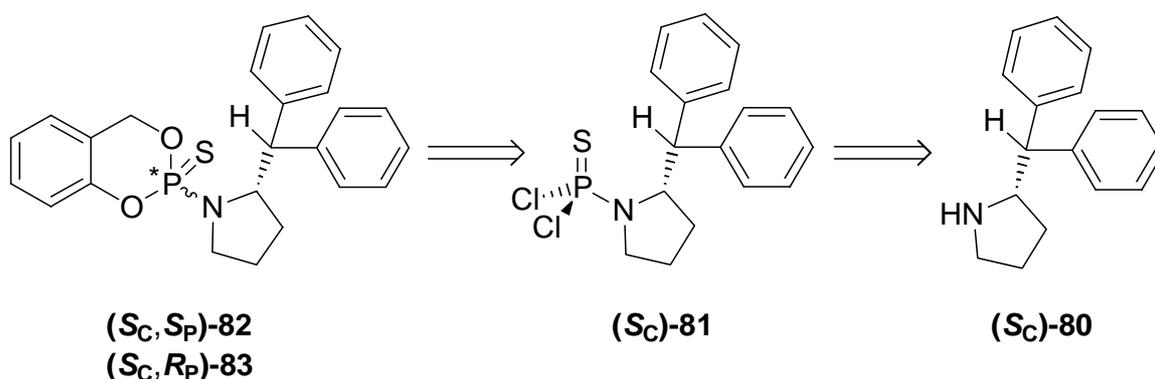


Abb. 55: Retrosyntheseschema zur Darstellung der (S_C, R_P) - und (S_C, S_P) -2-(2-diphenylmethyl-pyrrolidyl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfide (S_C, S_P) -**82** und (S_C, R_P) -**83**

rigide Struktur verursachen, sollte die mögliche Chelatisierung durch Entfernen aller Heteroatome aus der Seitenkette unterbunden werden. Geeignet scheint dafür (*S*)-2-

(Diphenylmethyl)-pyrrolidin (S_C)-**80** zu sein. Durch Umsetzung mit Thiophosphorylchlorid **44** zum Amidat (S_C)-**81** und anschließender Kupplung mit Salicylalkohol **59**, sollten die Amidate ($S_C S_P$)-**82** und ($S_C R_P$)-**83** erhalten werden können (Abb. 55).

(S)-2-(Diphenylmethyl)-pyrrolidin (S_C)-**80** wurde mit Thiophosphorylchlorid **44** in Chloroform und Triethylamin umgesetzt, und das Amidat (S_C)-**81** wurde nach chromatographischer Reinigung als farbloser Feststoff in einer 88%igen Ausbeute erhalten (Abb. 56). Nach Kristallisation des Produktes (S_C)-**81** konnten Einkristallstrukturdaten erhalten werden.

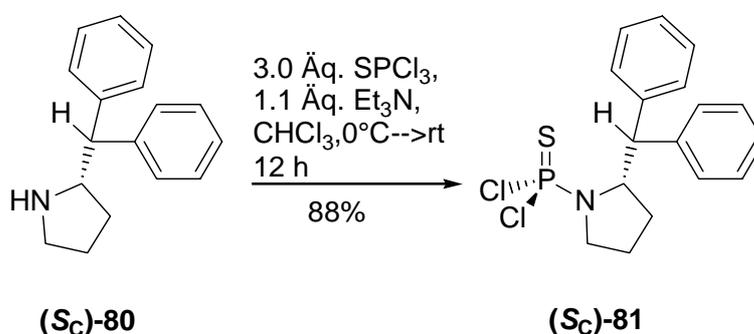


Abb. 56: Darstellung des Dichlorthiophosphorylamidats (S_C)-**81**

Das Dichloramidat (S_C)-**81** wurde anschließend mit Salicylalkohol **59** in Gegenwart von DBU **79** umgesetzt (Abb. 57). Das ^{31}P -NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches

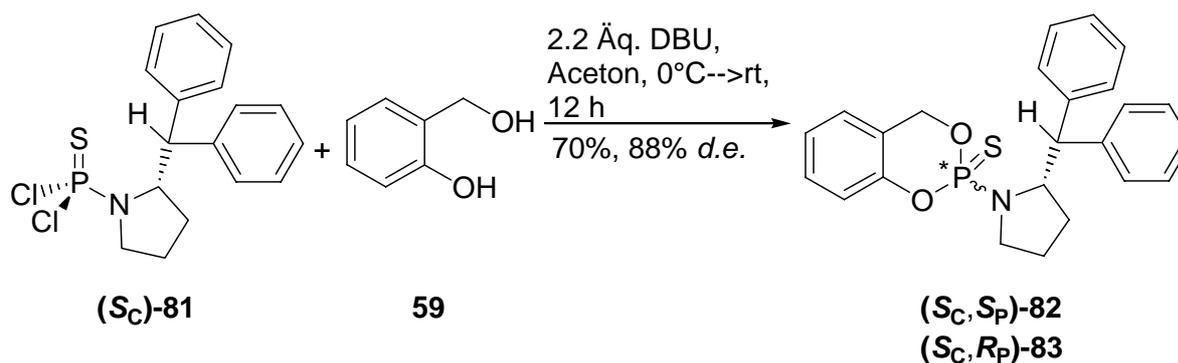


Abb. 57: Synthese der (S_C, R_P)- und (S_C, S_P)-2-(2-diphenylmethyl-pyrrolidyl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfide (S_C, S_P)-**82** und (S_C, R_P)-**83**

zeigte durch Integration der Signale beider Diastereomere ein Verhältnis von 16:1 (Abb. 58). In diesem Fall war es aufgrund der basisliniengetretenen Signale beider Diastereomere

möglich, eine Integration am ^{31}P -NMR-Spektrum durchzuführen, während dies für das ^1H -NMR-Spektrum nicht gelang. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 70% erhalten.

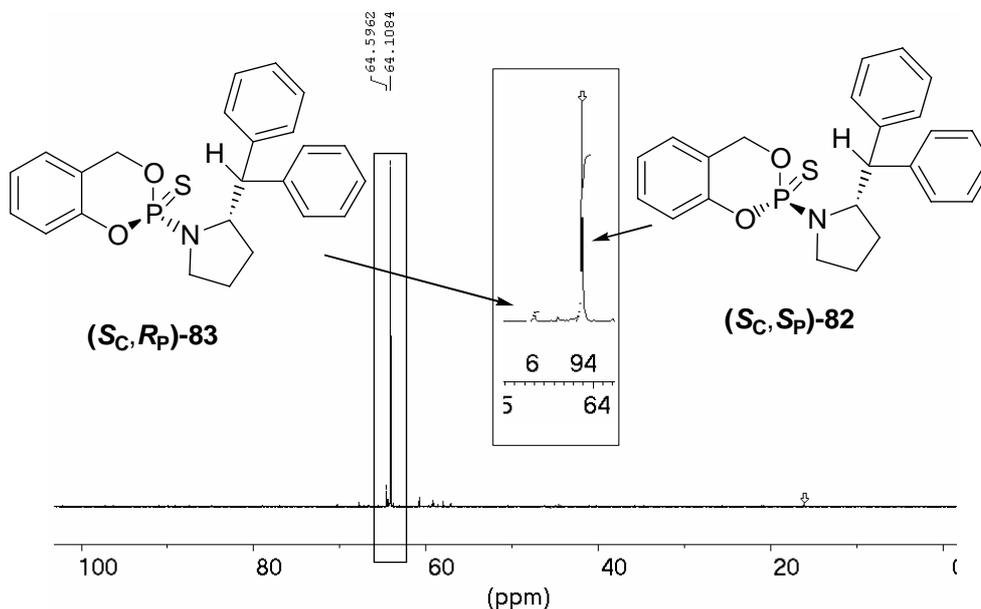


Abb. 58: ^{31}P -NMR-Spektrum des Reaktionsrohgemisches der (S_C,R_P) - und (S_C,S_P) -2-(2-diphenylmethylpyrrolidyl)-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfide (S_C,S_P) -82 und (S_C,R_P) -83

Mit diesen Ergebnissen kann ein originärer Chelateffekt ausgeschlossen werden, da keine Möglichkeit zur Chelatisierung eines Metallions gegeben ist. Dennoch können lewissaure Metallionen für eine erhöhte Elektrophilie am Phosphoratom sorgen und somit eine stärkere Reaktivität der Amidate verursachen.

4.4.1 Einkristallstrukturuntersuchungen

Aufgrund von Einkristallstrukturuntersuchungen (Abb. 59) der Dichlorthiophosphoramidate (R_C) -75, (S_C) -75 und (S_C) -81 konnte die Bindungslänge zwischen dem Stickstoff- und dem Phosphoratom auf 161 pm bestimmt werden (Tab. 6). Die Bindungslänge bewegt sich somit zwischen einer P-N-Einfachbindung (176 pm)^[141] und einer P=N-Doppelbindung (152 pm)^[141], so dass eine partielle Doppelbindung, ähnlich wie in Carbonsäureamiden, vorliegt. Ebenso wie bei Carbonsäureamiden wird das Stickstoffatom der Phosphoramidate (R_C) -75, (S_C) -75 und (S_C) -81 trigonal-planar substituiert (Tab. 6).

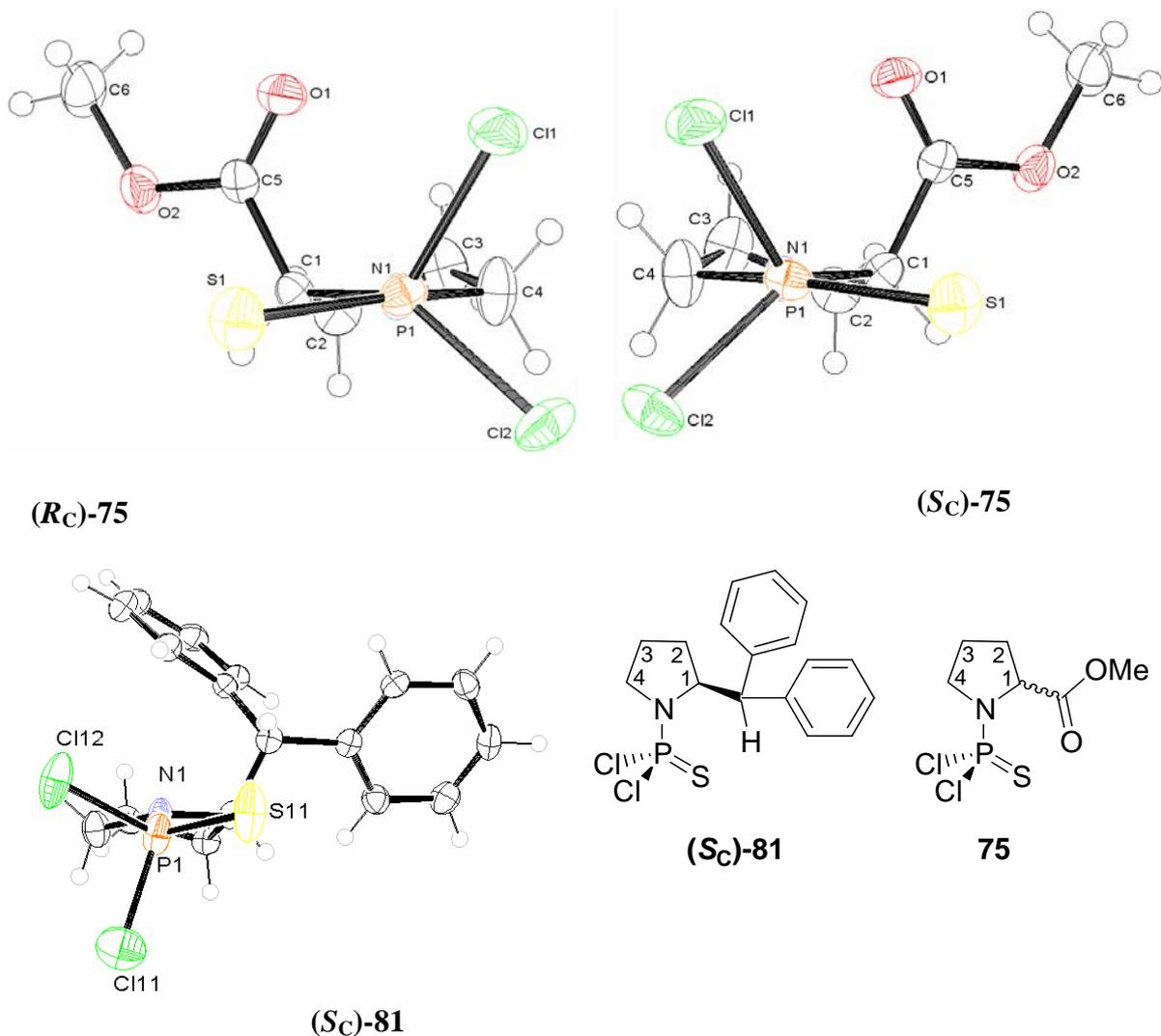


Abb. 59: ORTEP-Abbildung und schematische Abbildung der Amidate (*R_C*)-75, (*S_C*)-75 und (*S_C*)-81

| | <i>(R_C)-75</i> | <i>(S_C)-75</i> | <i>(S_C)-81</i> |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| P-N-Bindungslänge | 161.1 pm | 161.1 pm | 161.3 pm |
| Bindungswinkel | | | |
| C1-N-C4 | 111.6° | 111.7° | 112.2° |
| C4-N-P | 125.1° | 125.3° | 121.2° |
| P-N-C1 | 123.0° | 122.8° | 121.6° |
| Σ | 359.7° | 359.8° | 355.0° |

Tab. 6: Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel der (*R_C*)-75, (*S_C*)-75 und (*S_C*)-81

4.4.2 Rotationsbarriere um die P-N-Bindung

In Carbonsäureamiden ist die Rotation um C-N-Bindung gehindert. Die hohe Rotationsbarriere (z. B. Dimethylformamid: $E_{\text{rot}} = 21 \text{ kcal/mol}$) entsteht durch die Bildung der partiellen π -Bindung zwischen dem Carbonylkohlenstoff- und dem Stickstoffatom.^[142, 143] Die C-N-Bindungslänge in Carbonsäureamiden liegt mit 136 pm, genau zwischen einer C-N-Einfachbindung (147 pm)^[141] und einer C=N-Doppelbindung (122 pm).^[141] Die VB-Theorie begründet die gehinderte Rotation anhand mesomerer Grenzstrukturen.

Die MO-Theorie erklärt die Rotationsbarriere durch eine Überlappung des freien p-Orbitals des Stickstoffatoms mit dem antibindenden π^* -Orbital der Carbonylfunktion (Struktur **B**, Abb. 60). Das führt zu einem neuen energetisch begünstigten bindenden π -Orbital.

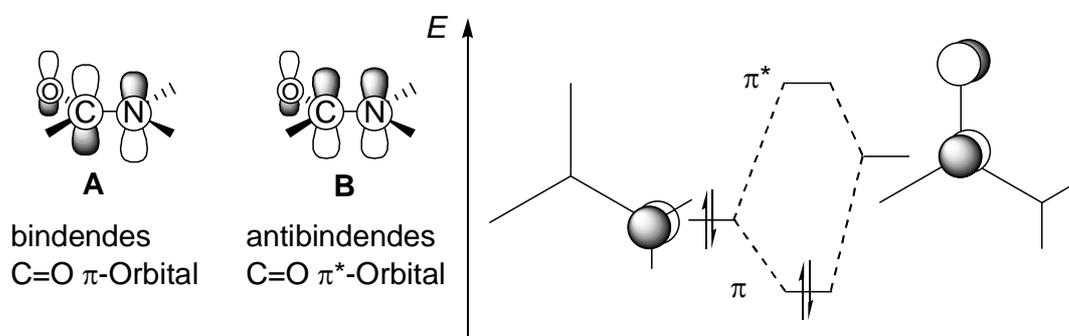


Abb. 60: Schematische MO-Darstellung der Carbonsäureamidbindung (AOs sind nicht maßstabsgetreu, AO-Koeffizienten wurden nicht berücksichtigt)

Aufgrund der Elektronendichteverchiebung in das antibindende π^* -Orbital der C=O-Bindung verlängert sich der Abstand zwischen dem Kohlenstoff- und dem Sauerstoffatom. Während für ein Säurechlorid die C=O-Bindungslänge 119 pm beträgt, wächst der C=O-Abstand in Amiden auf 124 pm. Diese Bindungsschwächung ist auch anhand der Carbonyl-Valenzschwingung zu erkennen. Je schwächer die Carbonyl-Valenzschwingung ist, desto niedriger ist die Frequenz. Säurechloride absorbieren in einem Bereich von $\nu_{\text{C=O}} 1790\text{-}1815 \text{ cm}^{-1}$, während Carbonsäureamide in einem Bereich von $\nu_{\text{C=O}} 1690 \text{ cm}^{-1}$ absorbieren.^[144]

Eine Rotationsbarriere um eine partielle P=N-Doppelbindung konnte durch NMR-,^[145, 146] und IR-Untersuchungen^[147] bereits Ende der 1960er Jahre bestätigt werden.

Um die Hypervalenz bei den Hauptgruppenelementen ab der dritten Periode zu begründen, werden die unbesetzten d-Orbitale zur Hilfe genommen.^[148] Auch bei P=O-^[149] und P=C-Doppelbindungen^[150] von tetraedisch umgebenen P(V)-Verbindungen dienen die leeren 3d-

Orbitale des Phosphoratoms zu Erklärung der Hypervalenz. Das Phosphoratom bildet durch die Überlappung von sp^3 -Hybridorbitalen vier σ -Bindungen zu den Substituenten aus (Struktur **B**, Abb. 61; nur eine σ -Bindung abgebildet). Dafür benötigt es vier von fünf seiner Valenzelektronen, so dass ein Elektron ein leeres 3d-Orbital (z. B. $3d_{xz}$ -Orbital) besetzen muss. Dieses Orbital kann nun mit einem einfach besetzten 2p-Orbital eines sp-hybridisierten Sauerstoffatoms überlappen, so dass eine π -Bindung entsteht (**C**). Zusätzlich kann das andere, zweifach besetzte 2p-Orbital des Sauerstoffatoms Elektronendichte in ein 3d-Orbital (z. B. $3d_{yz}$ -Orbital) des Phosphoratoms verschieben (**D**). Diese $d\pi$ - $p\pi$ -Wechselwirkungen sind im Vergleich zu $p\pi$ - $p\pi$ -Wechselwirkungen aufgrund der schlechteren Orbitalüberlappung im Allgemeinen schwächer. Analog zu Phosphorylverbindungen gelten die $d\pi$ - $p\pi$ -Wechselwirkungen für Thiophosphorylverbindungen (Abb. 61).

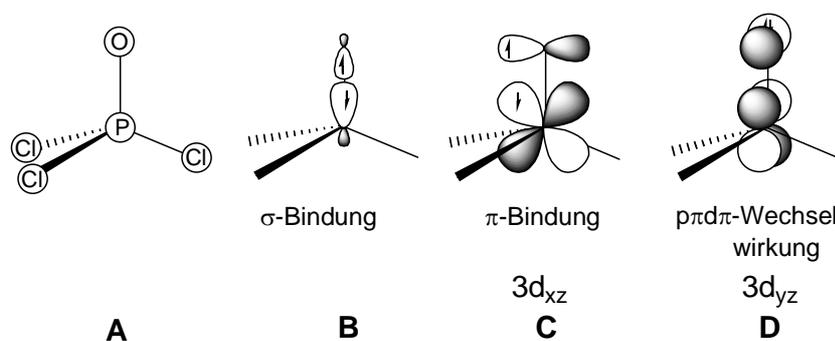


Abb. 61: Schematische MO-Darstellung der $d\pi$ - $p\pi$ Wechselwirkung in Phosphorylchlorid (AOs sind nicht maßstabsgetreu, AO-Koeffizienten wurden nicht berücksichtigt)

Aus den Einkristallstrukturuntersuchungen der Dichloramidate (**(R_C)-75**, (**(S_C)-75** und (**(S_C)-81**) ist ersichtlich, dass die Torsionswinkel zwischen C1-N-P-S bzw. C4-N-P-S 11° bis 28° bzw. 175° bis 179° betragen (Tab 7). Vereinfachend kann nun angenommen werden, dass die fünf Atome (C1-C4-N-P-S) annähernd in einer Ebene liegen (Struktur **A**, Abb. 62).

| | (R_C)-75 | (S_C)-75 | (S_C)- 81 |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Torsionswinkel [°] | | | |
| C1-N-P-S | 11.1 | 11.0 | 28.0 |
| C4-N-P-S | -174.7 | -174.7 | -179.3 |

Tab. 7: Ausgewählte Torsionswinkel der Dichloramidate (**(R_C)-75**, (**(S_C)-75** und (**(S_C)-81**)

Ferner sind die Substituenten C1, C4 und P nahe zu trigonal-planar um das Stickstoffatom angeordnet, so dass sich das freie Elektronenpaar in einem p-Orbital, das senkrecht zu dieser Ebene steht, befindet. Dieses 2p-Orbital kann nur mit dem $3d_{yz}$ -Orbital (Struktur **E**, Abb. 62) des Phosphoratoms in Wechselwirkung treten und Elektronendichte zum Phosphoratom ($p\pi \rightarrow d\pi$) verschieben. Ein bindendes und antibindendes π -Orbital wird gebildet (Abb. 63). Die Besetzung des neuen bindenden π -Orbitals führt zu einem Energiegewinn. Somit entsteht eine partielle P=N-Doppelbindung, die die Rotation um diese Bindung einschränkt.

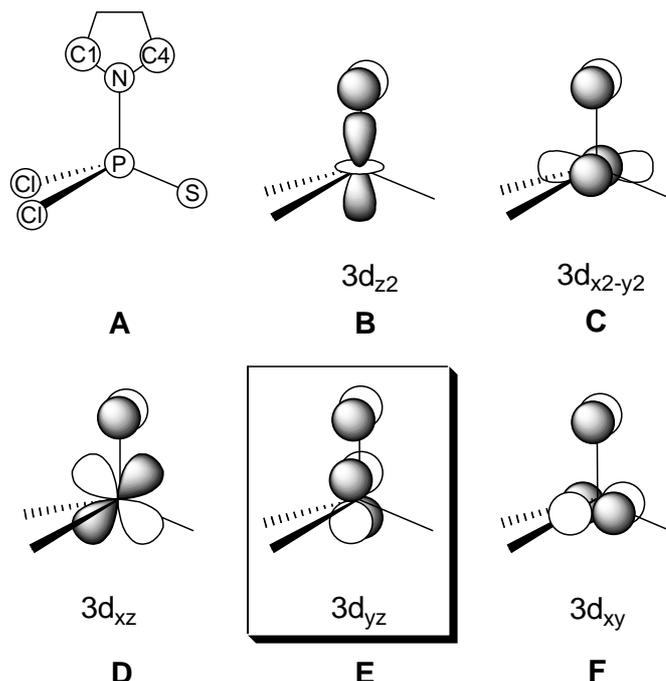


Abb. 62: Schematische MO-Darstellung der bindenden (**E**) und nicht bindenden (**B**, **C**, **D** und **F**) $d\pi$ - $p\pi$ Wechselwirkung in Dichlorthiophosphoryl-amidaten (AOs sind nicht maßstabsgetreu, AO-Koeffizienten wurden nicht berücksichtigt)

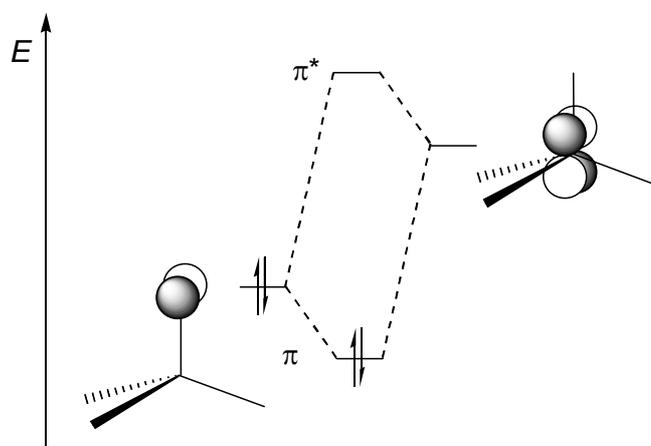


Abb. 63: Energie eines π -MOs in Dichlorthiophosphorylamidaten (AOs sind nicht maßstabsgetreu, AO-Koeffizienten wurden nicht berücksichtigt)

Gegenwärtig wird die Miteinbeziehung der leeren 3d-Orbitale zur Erklärung der Hypervalenz in den Bindungen des Phosphors jedoch ausgeschlossen.^[151, 152, 153, 154] Vielmehr soll es zu Wechselwirkungen zwischen einem antibindenden Molekülorbital (σ^*), das aus den Atomorbitalen der Substituenten am Phosphoratom und einem Atomorbital des Phosphoratoms gebildet wird, und dem doppelt besetzten 2p-Orbital des Substituenten kommen (Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff oder Kohlenstoff). Aus dem Orbitalwechselwirkungsdiagramm (Abb. 64) ist ersichtlich, welche Atomorbitale des zentralen Phosphoratoms und der Substituenten überlappen können, so dass durch Linearkombination (LCAO) geeignete Molekülorbitale gebildet werden. Weiterhin ist zu erkennen, dass die vier bindenden Molekülorbitale mit je zwei Elektronen (insgesamt acht Valenzelektronen, vier VE des Phosphoratoms, jeweils ein VE der einfach gebundenen Substituenten, die Elektronen in den nicht bindenden Orbitalen der Substituenten bleiben unberücksichtigt) bereits besetzt sind. Die unten abgebildeten Orbitale sind an ein AH_4 -System (z. B. Methan, CH_4) angelehnt.^[155]

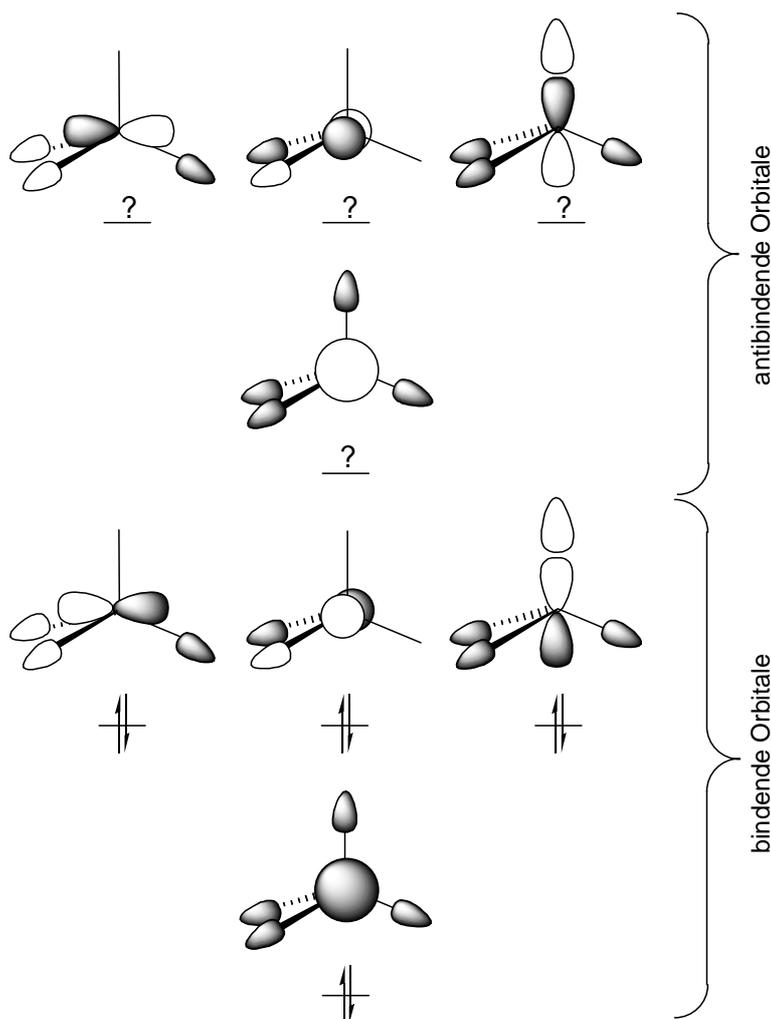


Abb. 64: Orbitalwechselwirkungsdiagramm einer tetraedischen Koordinationsgeometrie (z. B.: Phosphorylchlorid; AOs sind nicht maßstabsgetreu, AO-Koeffizienten wurden nicht berücksichtigt)

Da aber unterschiedliche Substituenten am Phosphoratom vorliegen, sind die Orbitalgrößen (2p, 3p) und die Koeffizienten der Atomorbitale sowie die relativen Energien der Orbitale aus Gründen der Übersichtlichkeit in allen Abbildungen idealisiert dargestellt.

Welches antibindende Molekülorbital ist nun für Wechselwirkungen mit dem p-Orbital des Schwefelatoms in Thiophosphorylchlorid geeignet, so dass ein neues, mit den letzten beiden VE (insgesamt 10 VE) besetztes, Molekülorbital gebildet werden kann? Das σ^* -3s-MO liegt in einem AH_4 -System energetisch am tiefsten.

In Abbildung 65 sind die vier unbesetzten antibindenden σ^* -Molekülorbitale des Thiophosphorylchlorids schematisch dargestellt. Hier kann es zu bindenden Wechselwirkungen zwischen dem antibindenden MO, das durch die Kombination des $3p_y$ -AO des Phosphoratoms mit anderen Substituentenorbitalen gebildet wird ($\pi \rightarrow \sigma^*$), kommen. Auch hier führt die Überlappung der beiden Orbitale zu einem neuen bindendem als auch zu einem antibindenden π -Orbital, so dass eine Besetzung des bindenden Orbital einen Energiegewinn für das Molekül verspricht (Abb. 66) und somit tiefer als das σ^* -3s-MO liegen kann.

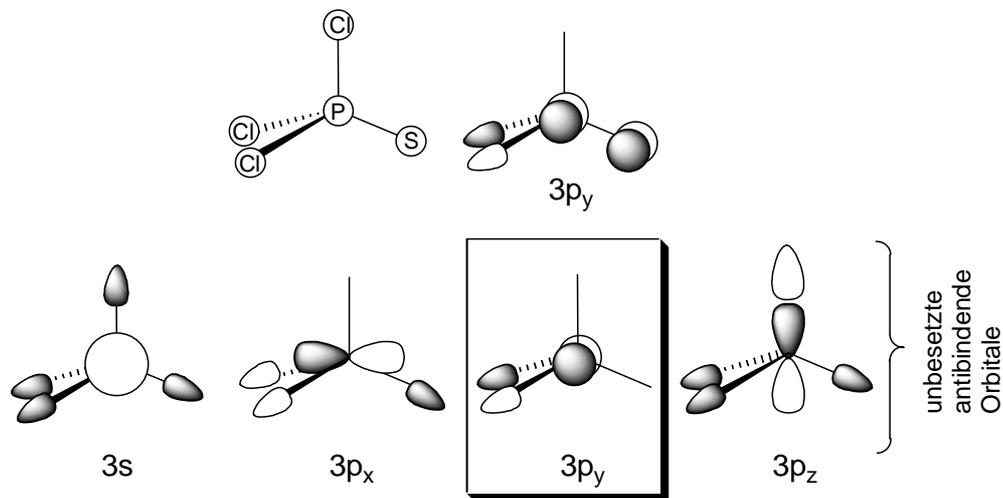


Abb. 65: Schematische MO-Darstellung der möglichen Wechselwirkung zwischen dem p-Orbital des Schwefelatoms und den antibindenden Orbitalen in Thiophosphorylchlorid (AOs sind nicht maßstabsgetreu, AO-Koeffizienten wurden nicht berücksichtigt)

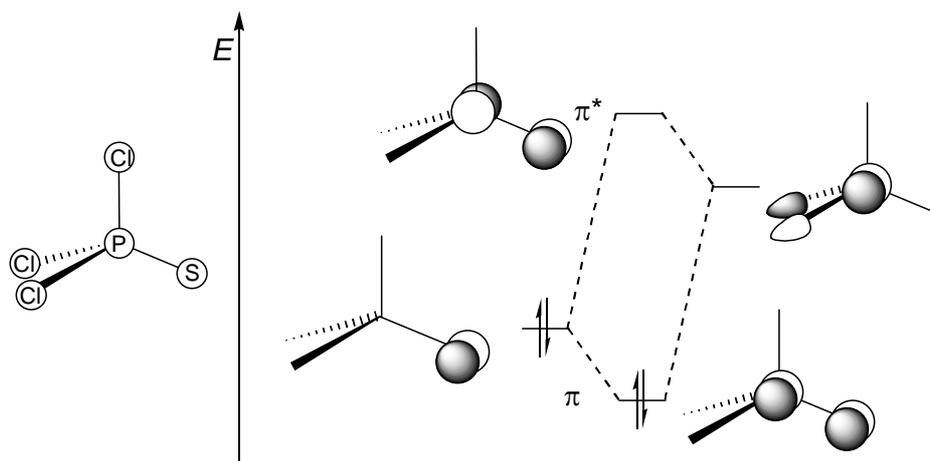


Abb. 66: Energie eines π -MOs in Dichlorthiophosphorylamidaten (AOs sind nicht maßstabsgetreu, AO-Koeffizienten wurden nicht berücksichtigt)

Welche Molekülorbitale sind nun für Wechselwirkungen mit dem p-Orbital des Stickstoffatoms der Dichloramidate (R_C -75, (S_C)-75 und (S_C)-81 geeignet?

Wie aus Abbildung 67 ersichtlich wird, besitzt nur das MO, dass durch die Kombination des $3p_y$ -AO des Phosphoratoms mit anderen Substituentenorbitalen gebildet wird, die geeignete Geometrie zur Überlappung mit dem $2p$ -Orbital des Stickstoffatoms.

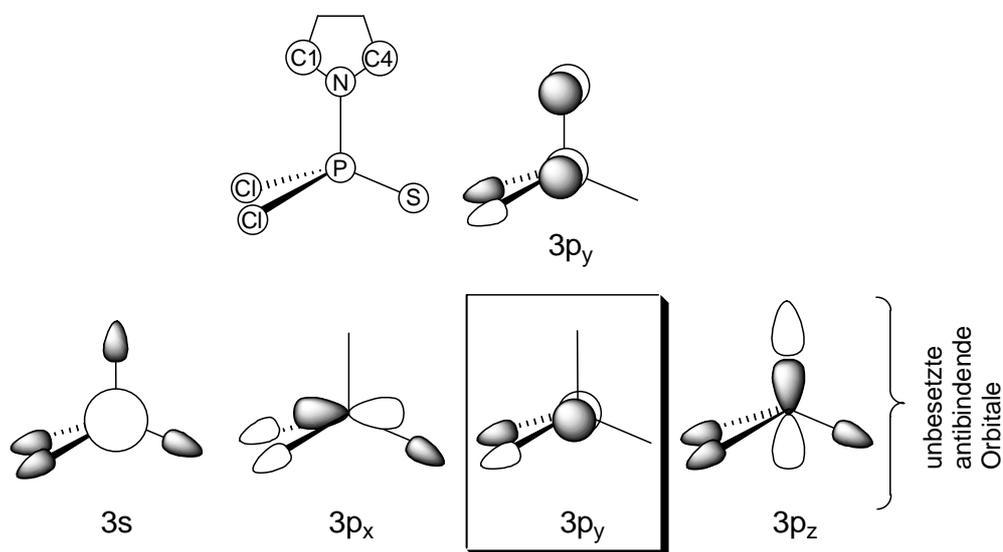


Abb. 67: Schematische MO-Darstellung der möglichen Wechselwirkung zwischen dem p-Orbital und antibindenden Orbitalen in Dichlorthiophosphorylamidaten (AOs sind nicht maßstabsgetreu, AO-Koeffizienten wurden nicht berücksichtigt)

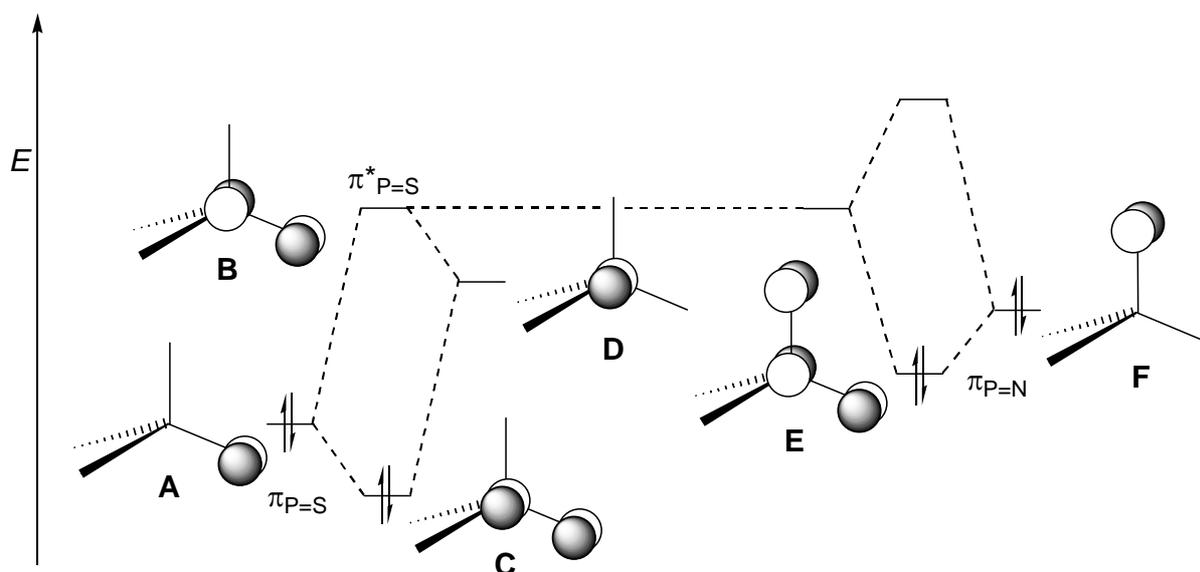


Abb. 68: Energie der π -MOs in Dichlorthiophosphorylamidaten (AOs sind nicht maßstabsgetreu, AO-Koeffizienten wurden nicht berücksichtigt)

Das bedeutet, dass das freie Elektronenpaar aus dem p-Orbital des Stickstoffatoms mit dem antibindenden $\pi^*_{P=S}$ -Orbital in Wechselwirkung treten kann. Abbildung 68 verdeutlicht die Wechselwirkungen der p-Orbitale des Stickstoff- und des Schwefelatoms mit den MO der Dichloramidate: Es kommt zu einer bindenden (Struktur **C**; $\pi_{P=S}$) und einer antibindenden (Struktur **B**; $\pi^*_{P=S}$) Überlappung des Schwefel-3p-Orbitals (Struktur **A**) mit dem MO (Struktur **D**), das durch die Kombination des $3p_y$ -AO des Phosphoratoms mit anderen Substituentenorbitalen gebildet wird. Das 2p-Orbital des Stickstoffatoms (Struktur **F**) kann nun mit dem antibindenden Orbital (Struktur **B**; $\pi^*_{P=S}$) eine bindende Überlappung (Struktur **E**; $\pi_{P=N}$) eingehen, die zu einem Energiegewinn führt. Diese Bindungsverhältnisse stehen in Analogie zu Carbonsäureamiden (vgl. 60), auch wenn eine ausgedehnte Konjugation in (Thio-) Phosphorylverbindungen weniger stark ausgeprägt ist.^[156] Kombiniert man das antibindende Orbital des Phosphoratoms mit den p-Orbitalen des Schwefel- und des Stickstoffatoms in einem Schritt, so resultieren drei Molekülorbitale, die mit vier π -

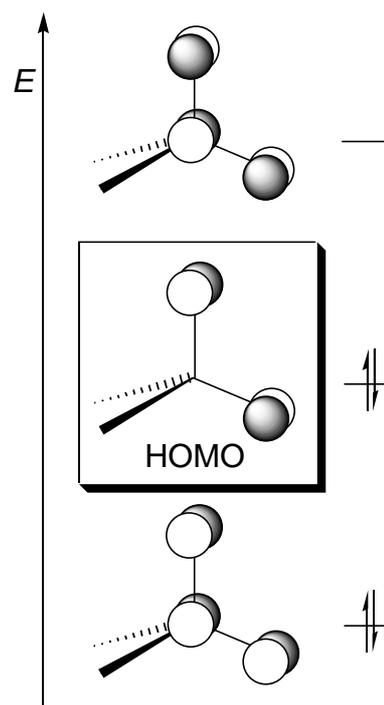


Abb. 69: HOMO eines Dichloramidats (AOs sind nicht maßstabsgetreu, AO-Koeffizienten wurden nicht berücksichtigt)

Elektronen besetzt sind (Abb. 69). Das HOMO des Amidates zeigt eine Knotenebene, die durch das Phosphoratom verläuft.

Folglich sollte nicht nur die P-N-Bindung verkürzt sein (vgl. Tab. 6), sondern die P=S-Doppelbindung sollte geschwächt und somit länger sein. Vergleicht man die P=S-Bindungslänge von Thiophosphorylchlorid mit denen der Amidate (**(R_C)-75**, (**(S_C)-75** und (**(S_C)-81** (Tab. 8), ist festzustellen, dass in den Amidaten der P-S-Bindungsabstand um etwa 5 pm größer ist. Ebenso verschiebt sich die Absorptionsfrequenz der Thiophosphorylschwingung in den Amidaten (**(R_C)-75**, (**(S_C)-75** und (**(S_C)-81** zu kleineren Wellenzahlen. Dies deutet auf eine im Vergleich zum Thiophosphorylchlorid geschwächte P=S-Bindung hin. Diese experimentellen Daten stützen die Überlegungen, die die MO-Theorie geliefert hat. Die S-P-N-Bindung stellt ein konjugiertes System, analog zu Carbonsäureamiden, da.

| | SPCl₃ | (R_C)-75 | (S_C)-75 | (S_C)-81 |
|--|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| P=S-Bindungslänge [pm] | 185* | 189.8 | 189.7 | 189.5 |
| $\nu_{\text{P=S}}$ [cm ⁻¹] | 750 | 720 | 720 | 727 |

Tab. 8: P=S-Bindungslängen und Absorptionsfrequenzen von Thiophosphorylchlorid **44**, (**(R_C)-75**, (**(S_C)-75** und (**(S_C)-81**. *Die P=S-Bindungslänge von Thiophosphorylchlorid wurde durch Mikrowellenspektroskopie bestimmt^[157]

Die MO-Theorie ist in der Lage den partiellen P=N-Doppelbindungscharakter in Phosphorsäureamidaten erklären, der zu einer gehinderten Rotation führt, so dass ein nucleophiler Angriff nur von der Unterseite (*re*-Halbraum) bevorzugt sein sollte (Abb. 70).

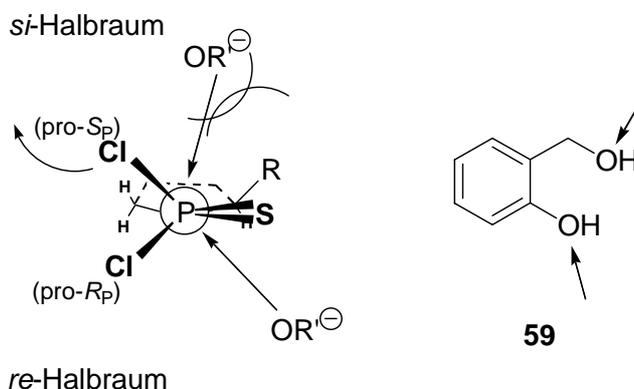


Abb. 70: Newman-Projektion der Amidate wie (**(S_C)-75** und (**(S_C)-81** zur Veranschaulichung der möglichen Angriffsrichtung eines Nucleophils, sowie Darstellung der reaktiven funktionellen Gruppen von **59**

4.4.3 Reaktivität des phenolischen vs. benzylichen Sauerstoffatoms

Dem Salicylalkohol **59** stehen für einen nucleophilen Angriff zwei funktionelle Gruppen zu Verfügung: die phenolische-OH- und die benzyliche-OH-Gruppe (Abb. 70). Um aber eine konkurrierende Alkoholyse gänzlich auszuschließen sollte die Umsetzung des Amidats (S_C)-**75** mit nur einem Äquivalent Base erfolgen (Abb. 71).

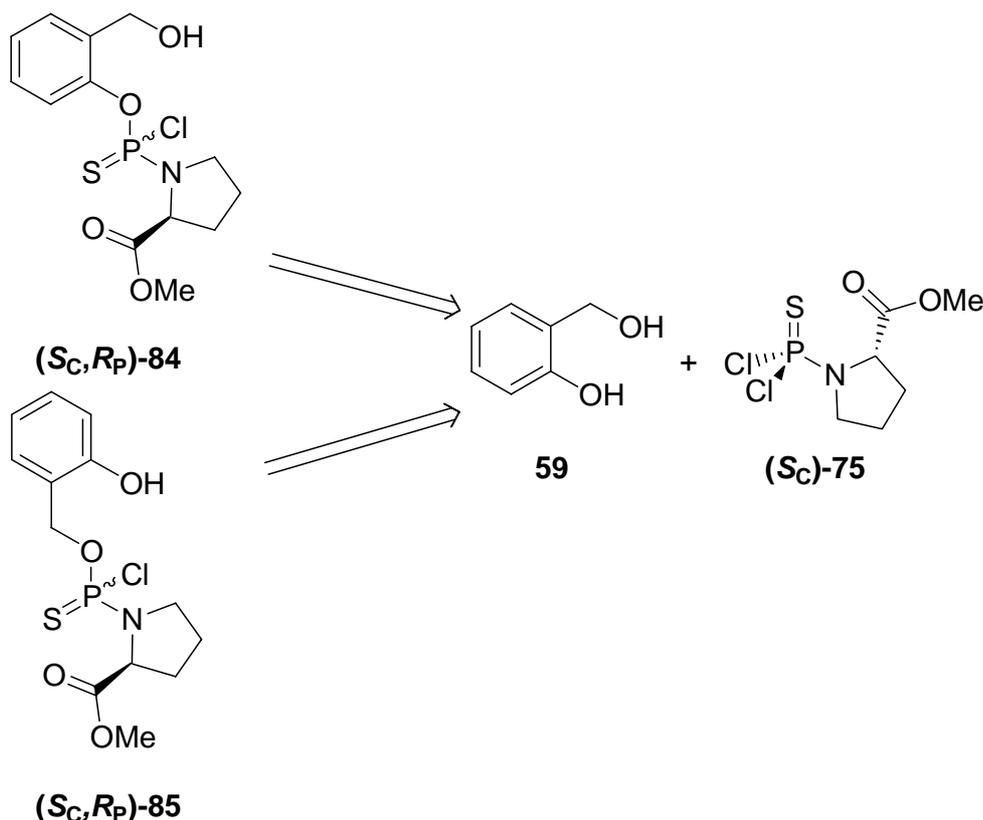


Abb. 71: Retrosyntheschema der ersten nucleophilen Substitutionsschritte an (S_C)-**75**

Die Umsetzung des Salicylalkohols **59** mit dem Dichloramidat (S_C)-**75** führte aber unter Einsatz verschiedener Basen (Tab. 9) immer zu den cyclischen Derivaten (S_C, R_P)- und (S_C, S_P)-2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfid (S_C, S_P)-**61** und (S_C, R_P)-**62**

| Base | Basenäquivalente | Lösungsmittel |
|-----------|------------------|---------------|
| K_2CO_3 | 0.5 | Aceton |
| $NaHCO_3$ | 1.0 | Aceton |
| KOH | 1.0 | Aceton |

Tab. 9: Eingesetzte Basen

(Abb. 72). Das Diastereomergemisch (S_C, S_P)-**61** und (S_C, R_P)-**62** wurde anhand der chemischen Verschiebung im ^{31}P -NMR-Spektrum identifiziert. Das ^{31}P -NMR-Spektrum zeigt nur die Signale der Produkte (S_C, S_P)-**61** und (S_C, R_P)-**62** und des Edukts (S_C)-**75**. Aber ein Intermediat ist nicht zuerkennen (Abb. 73).

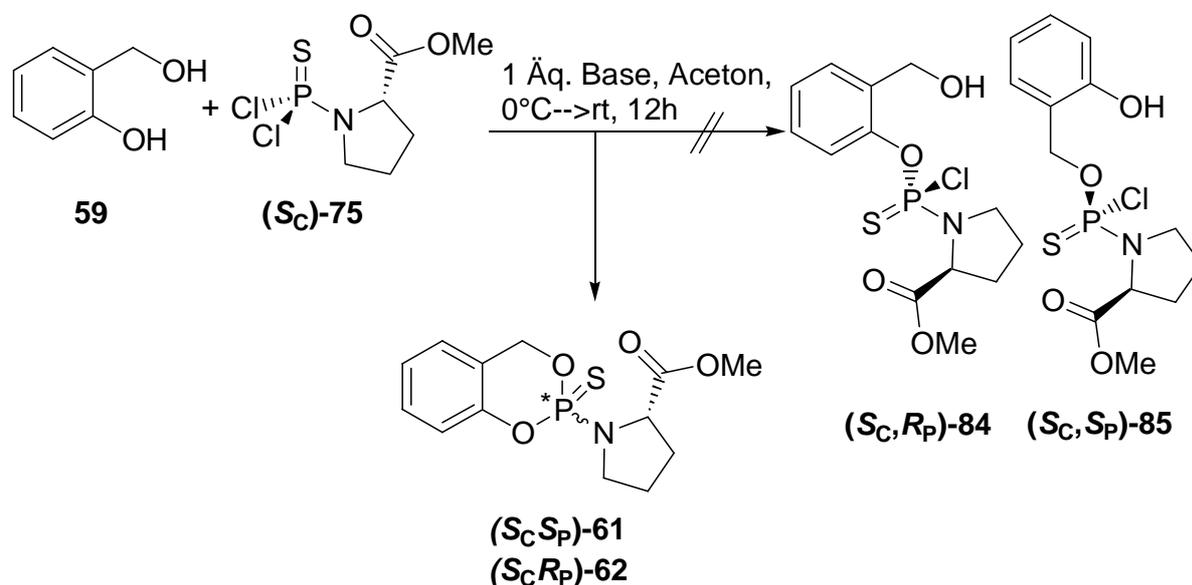


Abb. 72: Versuchte Darstellung der Intermediate (S_C, R_P)-**84** und (S_C, S_P)-**85**

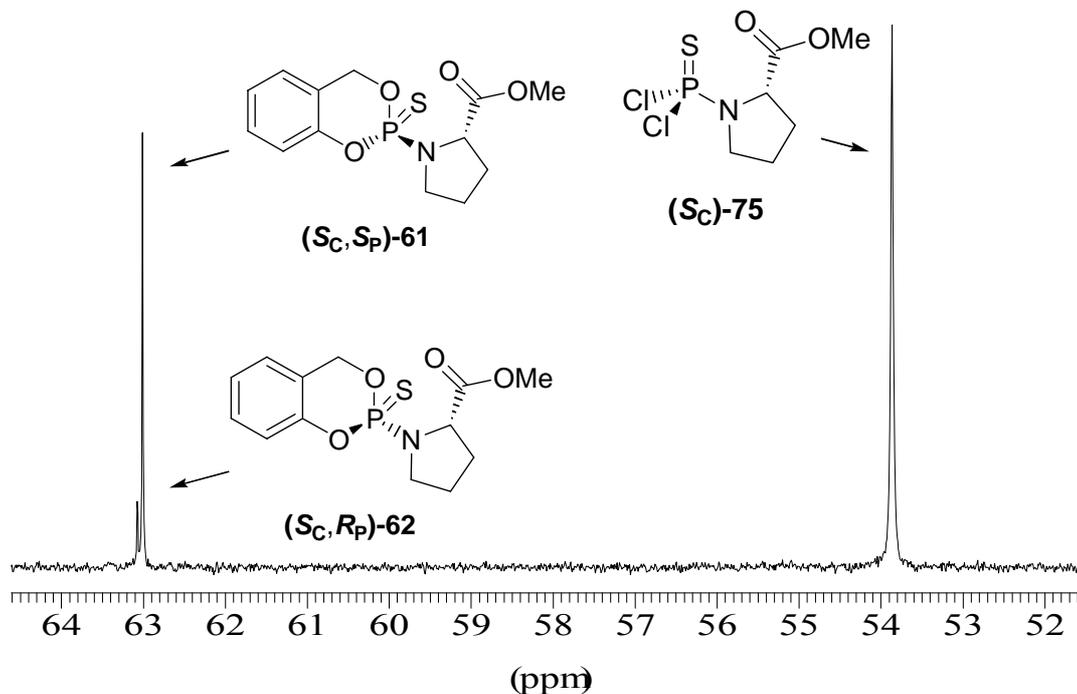


Abb. 73: ^{31}P -NMR-Spektrum des Reaktionsrohgemisches der Umsetzung von **59** mit Dichloramidat (S_C)-**75**

Die Bildung der Produkte (S_C,S_P)-**61** und (S_C,R_P)-**62** ist gegenüber möglichen Intermediaten wie (S_C,R_P)-**84** oder (S_C,R_P)-**85** entropisch begünstigt, da zwei Äquivalente Chlorwasserstoff freigesetzt werden. Aus diesem Grund sollte eine der beiden Alkoholfunktionen blockiert werden, so dass der nucleophile Angriff nur durch den unblockierten Alkohol erfolgen kann (Abb. 74).

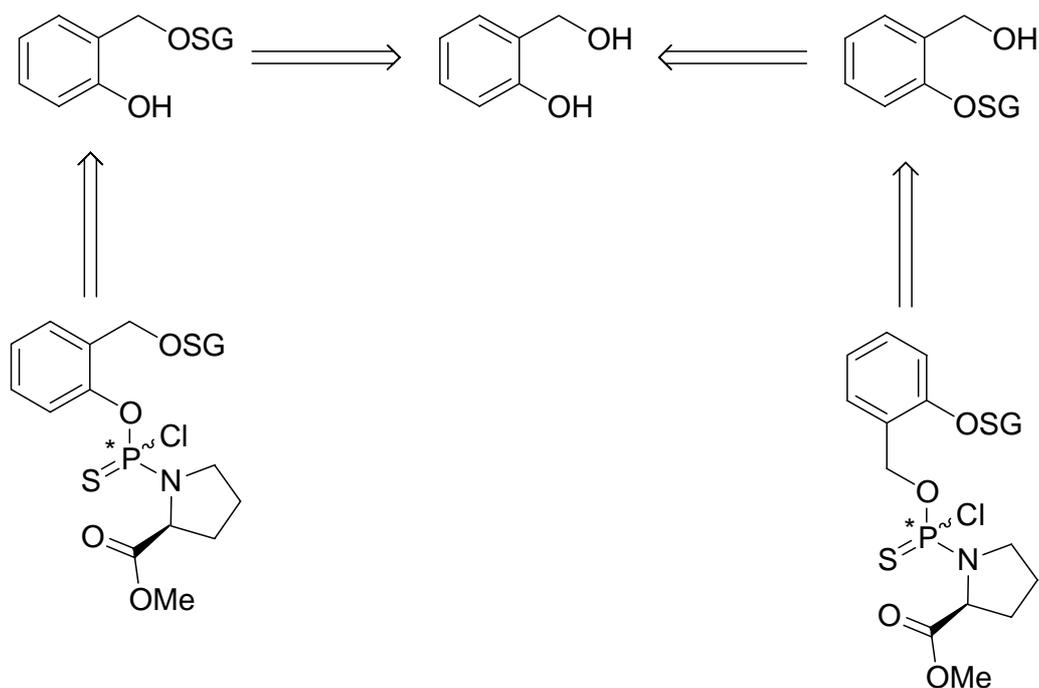


Abb. 74: Retrosyntheschema zur Darstellung eines monosubstituierten Derivates des (S_C)-**75**

Für diese Reaktionsfolge scheint die Blockierung der Benzylalkoholfunktion durch einen *tert*-Butyldimethylsilylether geeignet zu sein.^[158] Nach Umsetzung des Salicylalkohols **59** mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid konnte der Silylether **86** in 68%iger Ausbeute erhalten werden. Die anschließende Umsetzung mit (S_C)-**75** führte aber nicht zum erwarteten Produkt (S_C,R_P)-**87**, sondern es war anhand des ^{31}P -NMR-Spektrums des Rohgemisches zu erkennen, dass sich teilweise wieder das Diastereomergemisch (S_C,S_P)-**61** und (S_C,R_P)-**62** gebildet hatte (Abb. 75).

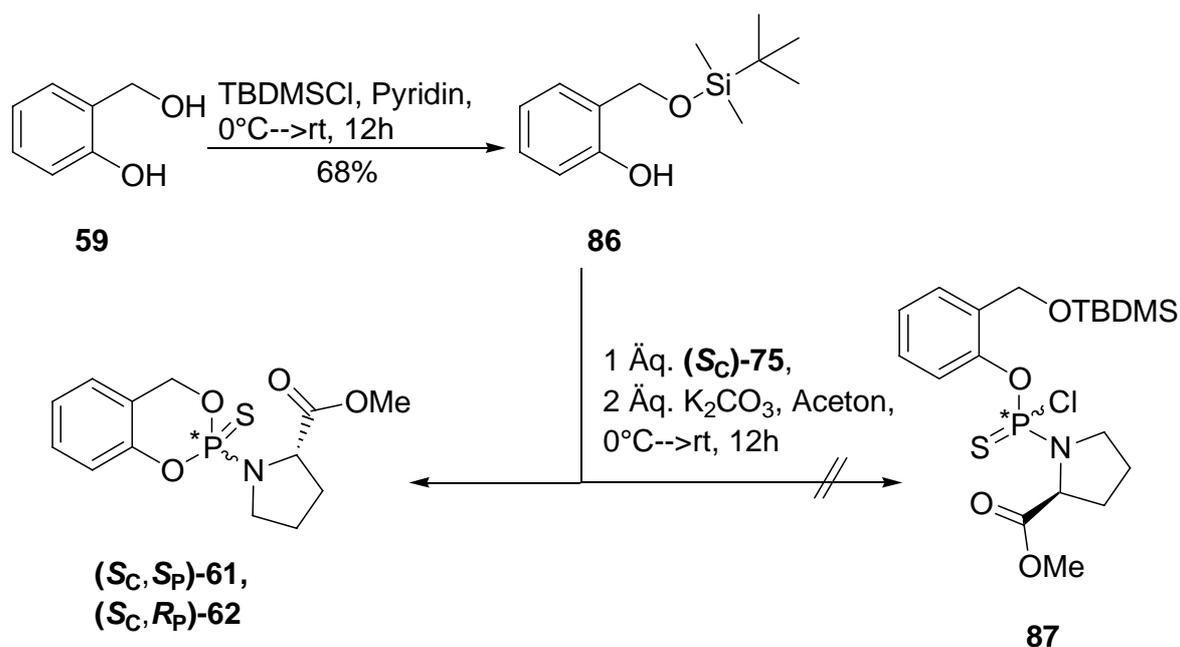


Abb. 75: Syntheschema zum Versuch der Darstellung von **87**

Da diese Strategie nicht zum gewünschten Ergebnis führte, sollten einfache Alkohole mit **(S_C)-75** zu **88** gekuppelt werden, um den Diastereomerenüberschuss zu untersuchen (Abb. 76).

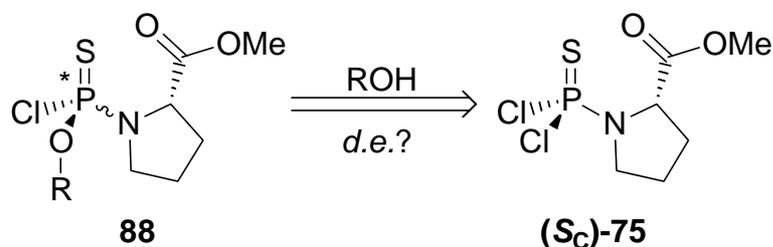


Abb. 76: Retrosyntheschema zur Darstellung eines monosubstituierten Derivates des **(S_C)-75**

Es gelang weder die Umsetzung (Abb. 77; Tab. 10) von **(S_C)-75** mit Methanol in unterschiedlichen Lösungsmitteln und mit verschiedenen Basen (Eintrag 1 und 3-6), noch führte eine Aktivierung von **(S_C)-75** durch die Lewisäure ZnI_2 zu einem Produkt (Eintrag 2). Der Einsatz von Ethanol, *iso*-Propanol und *para*-CF₃-Phenol als Nucleophil führte ebenfalls zu keinem der gewünschten Produkte (Eintrag 7 bis.9).

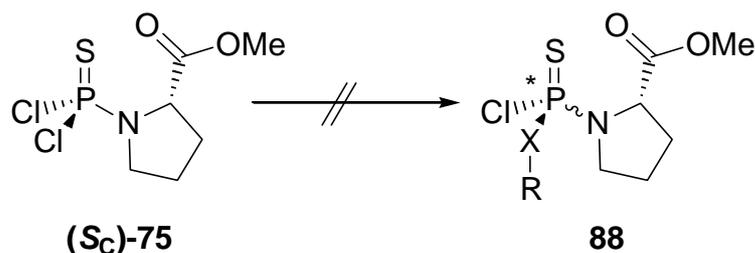


Abb. 77: Die Kupplung von $(S_C)\text{-75}$ mit einfachen Alkoholen ist nicht möglich

| | ROH | Base | Solvens | Lewissäure | T [°C] |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|-------------|------------------|----------|
| 1 | MeOH | DBU | Aceton | - | 56 |
| 2 | MeOH | DBU | Aceton | ZnI ₂ | 56 |
| 3 | MeOH | <i>n</i> -BuLi | THF | - | -78 → rt |
| 4 | MeOH | Cs ₂ CO ₃ | Aceton | - | 56 |
| 5 | MeOH | K ₂ CO ₃ | Aceton | - | 56 |
| 6 | MeOH | Cs ₂ CO ₃ | Acetonitril | - | 82 |
| 7 | EtOH | DBU | Aceton | - | 56 |
| 8 | <i>iso</i> -PrOH | K ₂ CO ₃ | Aceton | - | 56 |
| 9 | <i>p</i> -CF ₃ -Phenol | Cs ₂ CO ₃ | Aceton | - | 56 |

Tab. 10: Reaktionsbedingungen zur Darstellung monosubstituierter Derivate des $(S_C)\text{-75}$

Sogar die im Vergleich zu den Alkoholen höhere Nucleophilie des Benzylmercaptans **89** ließ keine Umsetzung mit $(S_C)\text{-75}$ zu (**Abb. 78**). Unter diesen Bedingungen ist die literaturbekannte geringe Reaktivität^[132] von Dichlorthiophosphoramidaten zu bestätigen und man muss feststellen, dass experimentell eine konkurrierende Reaktivität zwischen der Phenol- und der Benzylalkoholfunktion des Salicylalkohols **59** nicht auszuschließen ist.

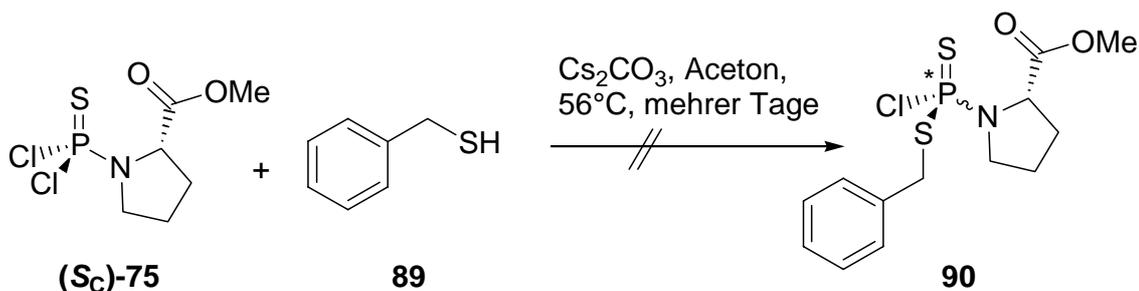


Abb. 78: Die Kupplung von Benzylmercaptan an $(S_C)\text{-75}$ ist nicht möglich

Durch folgende theoretische Überlegung sollte aber eine Konkurrenz der OH-Funktionen im Salicylalkohol auszuschließen sein:

Die Reaktivität des primären Benzylalkohols gegenüber Dichloramidaten wie **(R_C)-75**, **(S_C)-75** und **(S_C)-81** sollte im Vergleich zum sekundären Phenolation (die Reaktionen werden im basischen Milieu durchgeführt, so dass die phenolische OH-Funktion zum größten Teil deprotoniert vorliegt) geringer sein, so dass bevorzugt ein nucleophiler Angriff durch das Phenolation erfolgt. Sollten die Reaktivitäten beider Alkohole ähnlich sein, dass zwei konkurrierende Alkoholysen (durch den Benzylalkohol, bzw. durch das Phenolation) gleichzeitig stattfinden, so sollte das Diastereomerenverhältnis in den *cycloSal*-Derivaten **(S_{C,S_P)-61}** / **(S_{C,R_P)-62}**, **(R_{C,R_P)-61}** / **(R_{C,S_P)-62}** und **(S_{C,S_P)-82}** / **(S_{C,R_P)-83}** sich nicht unterscheiden. Jedoch ist das Diastereomerenverhältnis bei **(S_{C,S_P)-82}** und **(S_{C,R_P)-83}** (88% *d.e.*) größer als das bei den Derivaten **(S_{C,S_P)-61}** / **(S_{C,R_P)-62}**, **(R_{C,R_P)-61}** / **(R_{C,S_P)-62}** (jeweils ~60% *d.e.*). Somit kann eine Konkurrenzreaktion des Alkohols und des Phenols keinen Einfluss auf die Diastereoselektivität der Reaktion haben.

4.4.4 Reaktionsmechanismus

Aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse aus den Einkristallstrukturuntersuchungen und den theoretischen mechanistischen Überlegungen lässt sich nun ein möglicher Reaktionsmechanismus, der zur Induktion am Phosphoratom führt, postulieren:

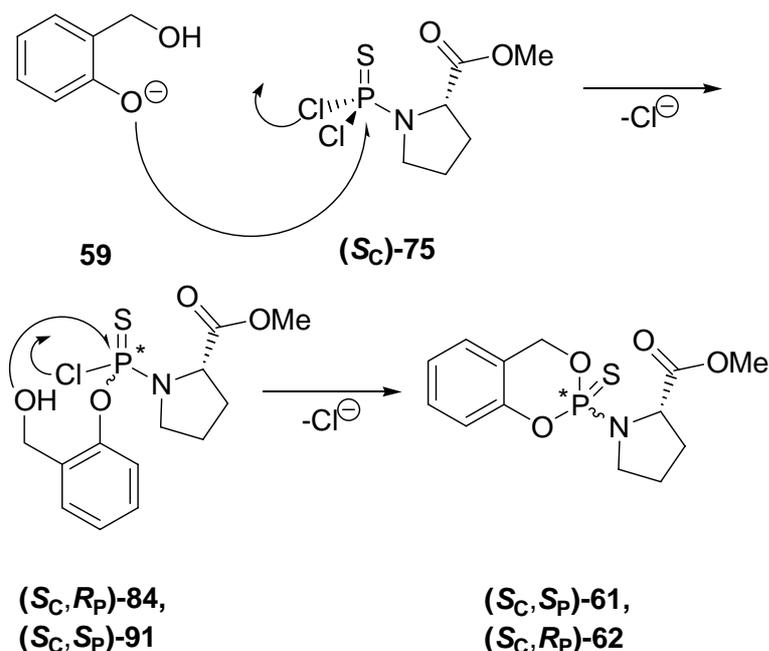


Abb. 79: Nucleophile Substitution von Salicylalkohol **59** an **(S_C)-75**

Die Bildung des Diastereomergemische (S_C, S_P)-**61** / (S_C, R_P)-**62** sollte durch zwei aufeinander folgende Substitutionen der Chloratome durch den Salicylalkohol **59** am Phosphoratom des (S_C)-**75** erfolgen. Im ersten Schritt greift das Phenolation nucleophil das Phosphoratom an und ein Chloridion wird verdrängt. Dieser erste Reaktionsschritt bestimmt den Diastereomerenüberschuss des Produktgemisches (S_C, S_P)-**61** / (S_C, R_P)-**62**. Im zweiten Schritt, der intramolekular, schnell und unter Ausbildung eines Sechsrings verläuft, greift nun der Benzylalkohol an und das zweite Chloridion wird substituiert. Beide Substitutionen erfolgen unter Inversion der Konfiguration (Abb. 79).

In Phosphoramidaten wie (S_C)-**75** ist die Dichlorthiophosphorylgruppe $S=PCl_2$ das prochirale Reaktionszentrum (Abb. 80). Der *re*- und der *si*-Halbraum sind aufgrund des bereits im Molekül vorhandenen Chiralitätszentrums diastereotop. Somit sind die beiden Übergangszustände (TS_S und TS_R), die zu den beiden Diastereomeren führen, diastereomorph und haben daher unterschiedliche Energieinhalte.

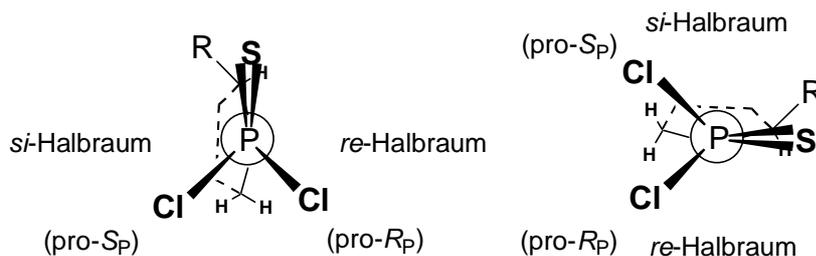


Abb. 80: Diastereotope Halbräume von Amidaten wie (S_C)-**75** und (S_C)-**81**

Ein nucleophiler Unterseitenangriff aus dem *re*-Halbraum (Abb. 81) führt über einen Übergangszustand (TS_R) zu dem bevorzugten Zwischenprodukt (S_C, R_P)-**84**. Um zu dem Minderdiastereomer (S_C, S_P)-**91** zu gelangen muss ein energetisch höher liegender Übergangszustand (TS_S) durchlaufen werden. Im darauf folgenden Schritt erfolgt eine zweite nucleophile Substitution durch den Angriff des Benzylalkohols, so dass die Produkte (S_C, S_P)-**61** und (S_C, R_P)-**62** entstehen. Je größer die Differenz ($\Delta G_S^\ddagger - \Delta G_R^\ddagger = \Delta\Delta G^\ddagger$) der beiden Übergangszustände (TS_S und TS_R) ist, desto favorisierter ist der energetisch niedrig liegende Übergangszustand und desto höher fällt der Diastereomerenüberschuss aus. So führt der sterisch anspruchsvollere Rest (R) in (S_C)-**81** zu einer größeren Differenz zwischen den Übergangszuständen und der Diastereomerenüberschuss in (S_C, S_P)-**82** und (S_C, R_P)-**83** nimmt zu.

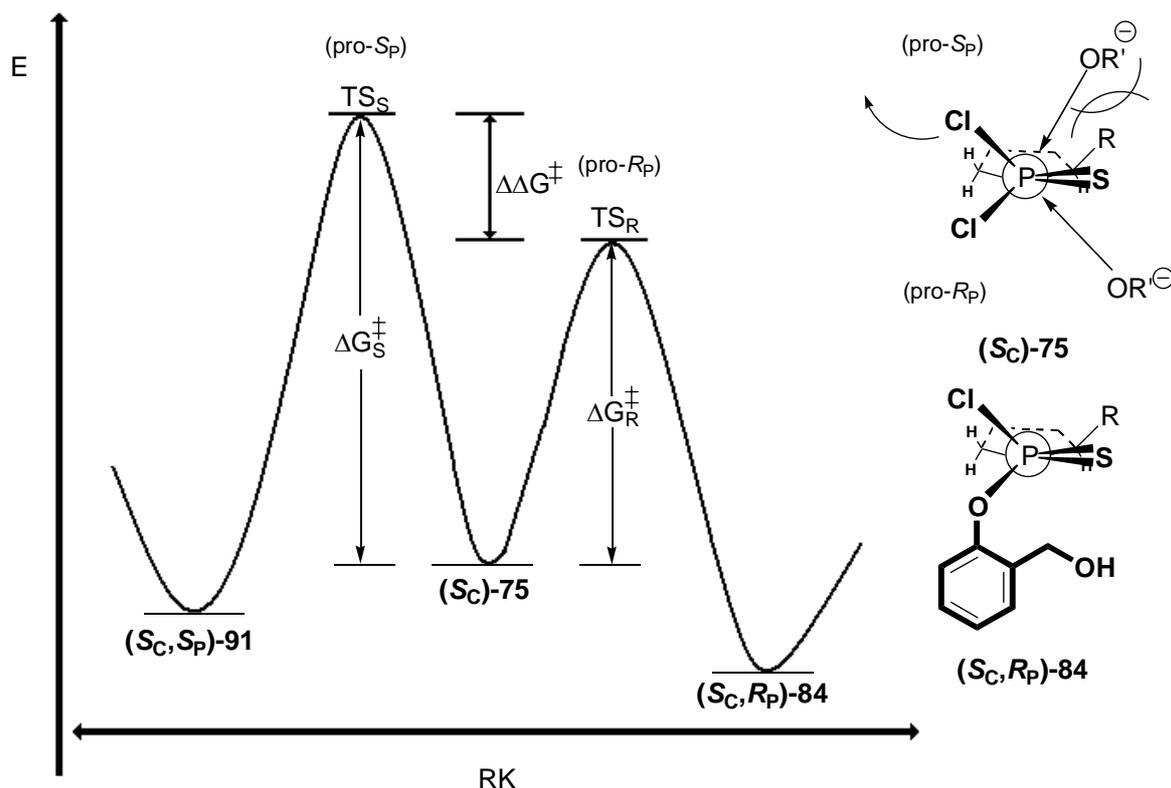


Abb. 81: Schematische Darstellung der Energieprofile der Übergangszustände in der nucleophilen Substitution von (S_C) -75

4.4.5 Übergangszustand

Um einen Eindruck von der Geometrie der Übergangszustände zu erhalten, muss der Mechanismus der nucleophilen Substitution am tetraedisch-kordinierten Phosphoratom betrachtet werden. Prinzipiell sind für die nucleophile Substitution am Phosphoratom drei Mechanismen bekannt: Eliminierung-Addition ($S_N1(P)$), Addition-Eliminierung und $S_N2(P)$ (Abb. 82).^[159, 160, 161] Abhängig vom Substitutionsmuster am Phosphoratom werden diese drei Mechanismen verschieden stark favorisiert.

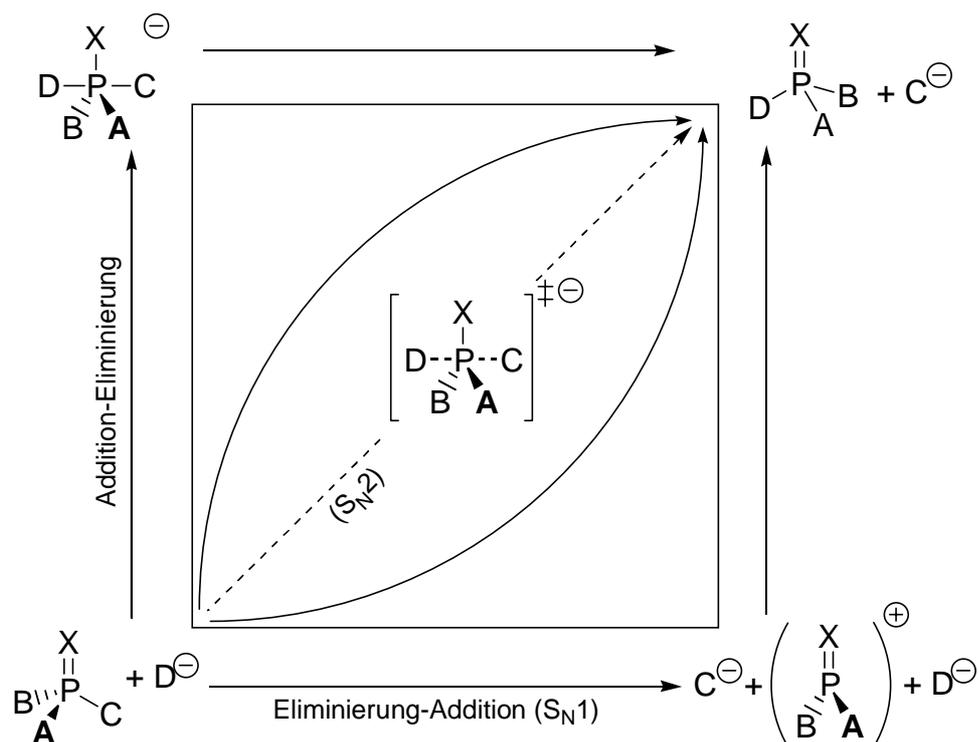
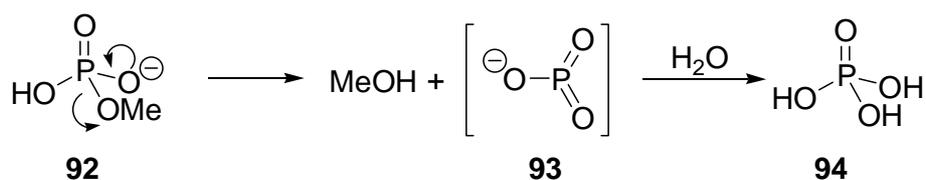


Abb. 82: MORE-O'FERRALL-JENCKS-Diagramm

4.4.5.1 $S_N1(P)$ -Mechanismus (Eliminierung-Addition)

Bei einem pH-Wert von etwa 4 verläuft die Hydrolyse von Monoalkylphosphaten **92** unter einem S_N1 -artigen Mechanismus (Abb. 83).^[160]


 Abb. 83: Hydrolyse des Monoalkylphosphats **92**

Im ersten und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt verlässt die Abgangsgruppe (Methanolat) das Molekül und ein hochreaktives Metaphosphat **93** wird gebildet. Im zweiten, sehr schnellen Schritt wird das Metaphosphat **93** von einem Wassermolekül **94** angegriffen und es entsteht Phosphorsäure.

Auch für Phosphoramidate ist dieser Mechanismus, allerdings unter basischen Bedingungen, bekannt. Die Hydrolyse verläuft bei *N*-monoalkylierten Phosphoramidaten sehr viel schneller ab als bei *N*-dialkylierten Phosphoramidaten.^[160, 162]

GERRARD und HAMER untersuchten den stereochemischen Verlauf der basischen Hydrolyse des enantiomerenangereicherten Amidats **95** (Abb. 84; die Konfiguration des Phosphoratoms wurde nicht bestimmt).^[162] Da nach der basischen Hydrolyse, im Kontrast zur Hydrolyse unter neutralen Bedingungen, das Derivat **97** als Racemat anfiel, formulierten sie einen Mechanismus, der über das hochreaktive Metaphosphorimidat **96** als Intermediat verläuft. Dabei wird zuerst das Stickstoffatom des **95** deprotoniert, bevor im zweiten und geschwindigkeitsbestimmenden nach Austritt eines Chloridions aus dem Molekül das Metaphosphorimidat **96** gebildet wird. Dieses kann wiederum von einem Molekül Wasser abgefangen werden. Ein nucleophiler Angriff erfolgt sowohl von der Ober-, als auch von der Unterseite über zwei energetisch gleich hohe Übergangszustände, so dass ein racemisches Produkt **97** erhalten wird.

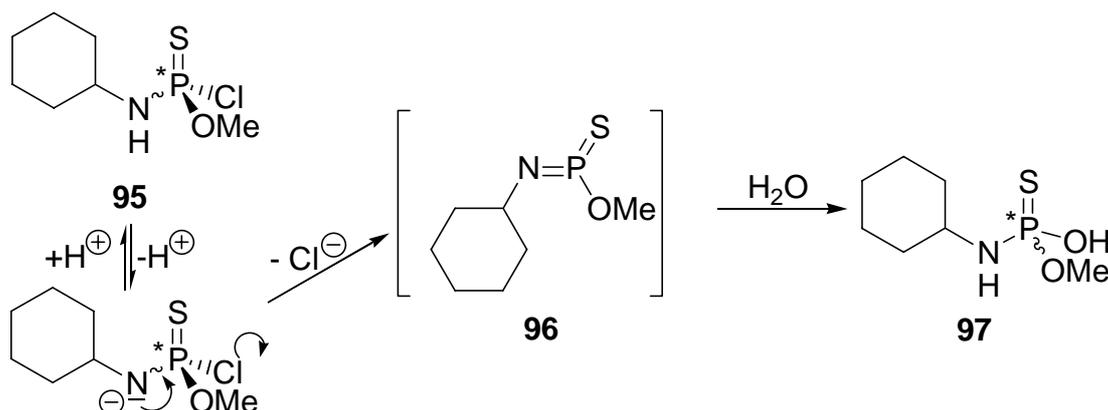
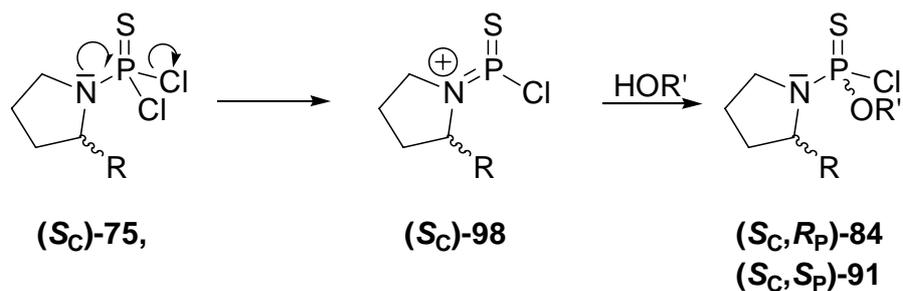
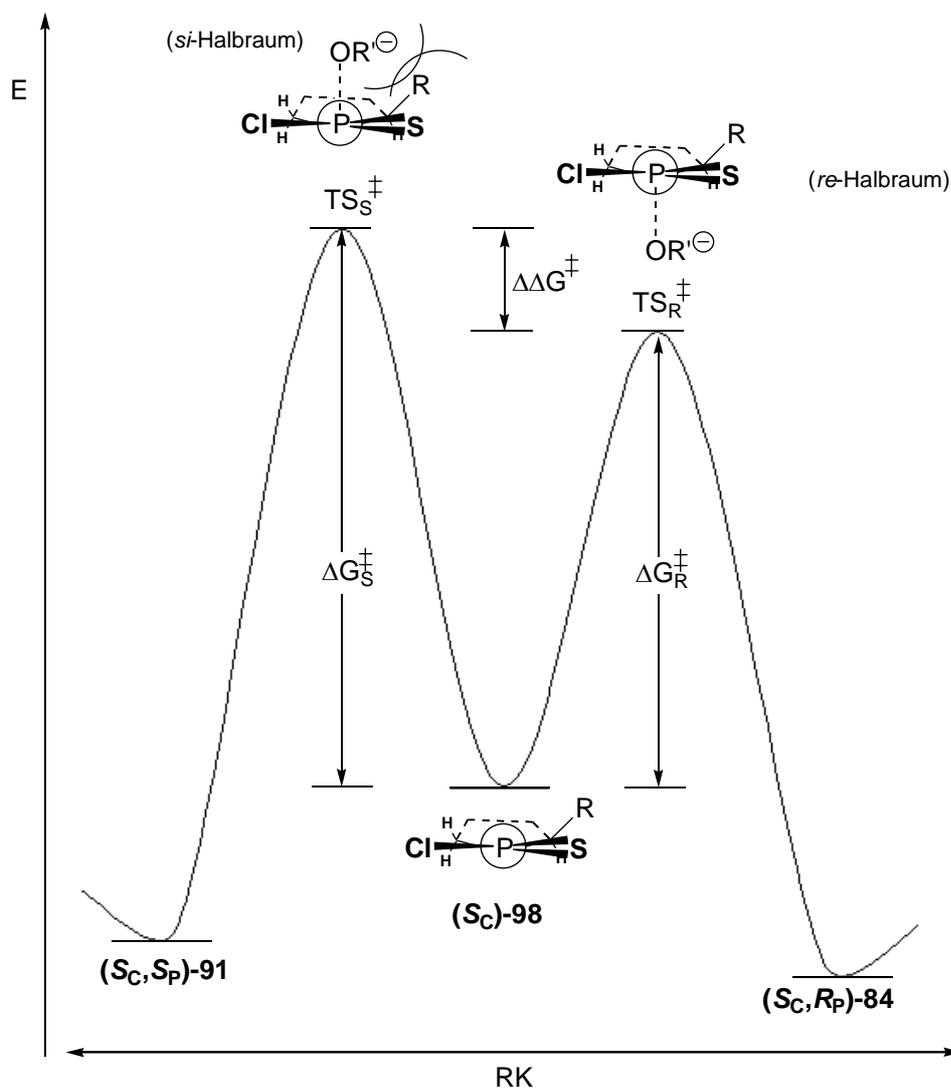


Abb. 84: Hydrolyse des Amidats **95** über das Metaphosphorimidat **96**

Der Eliminierungs-Additions-Mechanismus sollte theoretisch ebenso für das Amidat (*S_C*)-**75** (als auch (*R_C*)-**75** und (*S_C*)-**81**) möglich sein. Nach Austritt eines Chloridions entsteht intermediär das Metaphosphorimidat (*S_C*)-**98**, dass daraufhin durch das Phenolat zu (*S_C,R_P*)-**84** und (*S_C,R_P*)-**91** abgefangen wird (Abb. 85).


 Abb. 85: Möglicher $S_N1(P)$ -Mechanismus

Die Übergangszustände bei einer Eliminierungs-Additions-Reaktion könnten wie folgt aussehen (Abb. 86): Die drei noch verbleibenden Substituenten sind trigonal planar um das Phosphoratom angeordnet. Ein Oberseitenangriff (*si*-Halbraum) auf das Intermediat $(S_C)\text{-98}$ verläuft aufgrund sterischer Wechselwirkungen des Nucleophils mit dem Substituenten (R)


 Abb. 86: Energieschema einer $S_N1(P)$ -Reaktion; Angriff eines Nucleophils auf das Intermediat $(S_C)\text{-98}$

des Pyrrolidinringes über einen energetisch höher liegenden Übergangszustand (TS_S) als ein Unterseitenangriff (*re*-Halbraum). Der Unterseitenangriff ist somit favorisiert und führt zu einer Induktion am Phosphoratom.

4.4.5.2 Addition-Eliminierung- vs. S_N2(P)- Mechanismus

Der Additions-Eliminierungs-Mechanismus und der S_N2(P)-Mechanismus werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Da beide Mechanismen in Bezug sowohl auf das angreifende Nucleophil als auch auf die Phosphorspezies 1. Ordnung sind (Also insgesamt eine Reaktion 2. Ordnung) und eine trigonal-bipyramidale Zwischenstufe bzw. einen trigonal-bipyramidale Übergangszustand durchlaufen sind sie sehr schwer zu unterscheiden.^[161, 163]

Während der Additions-Eliminierungs-Mechanismus (Abb. 87) in phosphorhaltigen 5-Ringen eine große Rolle spielt, wird er für acyclische Verbindungen und cyclische Verbindungen mit mehr als fünf Ringatomen selten postuliert.^[163, 164, 165] Theoretisch ist es aber auch bei diesem Mechanismus möglich, eine Induktion am Phosphoratom bei der Umsetzung der Dichloramide (**R_C-75**, (**S_C-75** und (**S_C-81** mit Alkoholen zu erklären.

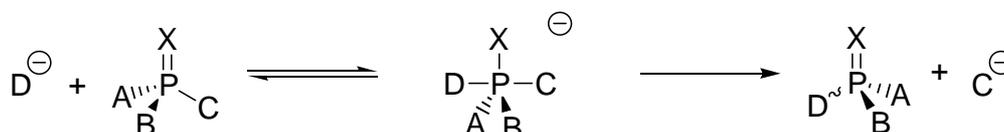


Abb. 87: Schema zum Additions-Eliminierungs-Mechanismus

Beim Additions-Eliminierungs-Mechanismus greift ein Nucleophil D das elektrophile Phosphoratom an und eine trigonal-bipyramidale Zwischenstufe wird gebildet. Danach verlässt die Abgangsgruppe C das Molekül. Der nucleophile Angriff erfolgt so, dass sowohl die Eintrittsgruppe als auch die Austrittsgruppe eine apicale Position einnehmen.^[163, 161]

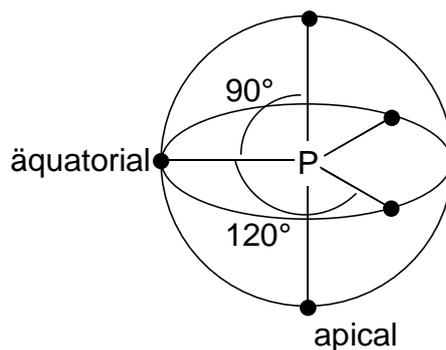


Abb. 88: Apicale und äquatoriale Positionen an einem pentavalenten Phosphoratom

In dieser Phosphorverbindung sind die Bindungen zum Phosphoratom auch bei gleichen Substituenten nicht äquivalent, da die Substituenten in Form einer trigonalen Bipyramide um das Zentralatom angeordnet sind. Das hat zur Folge, dass die Bindungen zu den beiden apicalen Substituenten länger und somit schwächer als zu den drei äquatorialen Substituenten sind (Abb. 88).^[160]

Ein nucleophiler Angriff kann bei den Dichloramidaten bevorzugt aus zwei Richtungen erfolgen (Abb. 89 und 91):

Im ersten Fall (Abb. 89) greift das Nucleophil entweder *inline* zur der P-Cl^I- oder P-Cl^{II}-

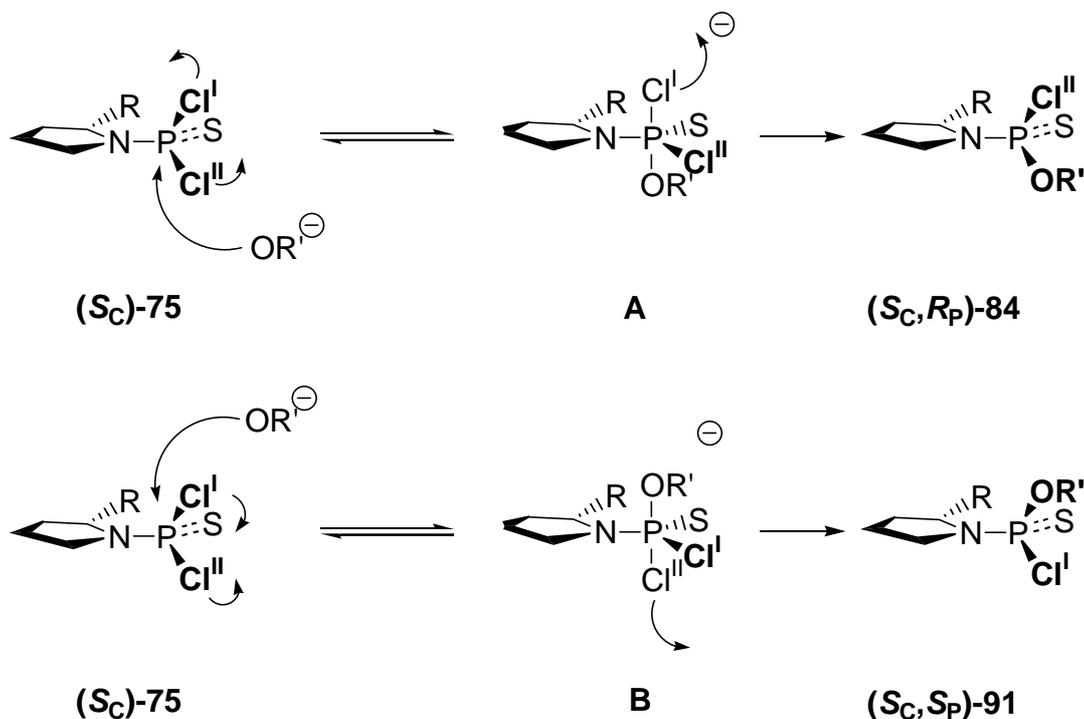


Abb. 89: Mögliche Additions-Eliminierungs-Mechanismen an (S_C)-75

Bindung an, so dass das Chloratom I (pro- R_P) oder das Chloratom II (pro- S_P) eine apicale Position einnimmt. Aus dieser trigonal-bipyramidalen Zwischenstufe verlässt das Chloratom aus der apicalen Position das Molekül und die Intermediate (S_C, R_P)-84 und (S_C, S_P)-91 werden gebildet.

Die möglichen Übergangszustände sind in folgender Abbildung (Abb. 90) dargestellt: Auch hier ist eine Annäherung des Nucleophils aus dem *si*-Halbraum (Oberseite) sterisch gehindert, so dass der Übergangszustand TS_S ein höheres Energieniveau ($\Delta G_S^\ddagger > \Delta G_R^\ddagger$) als der Übergangszustand TS_R besitzt. Durch diesen Unterschied lässt sich wieder die Induktion am Phosphoratom begründen.

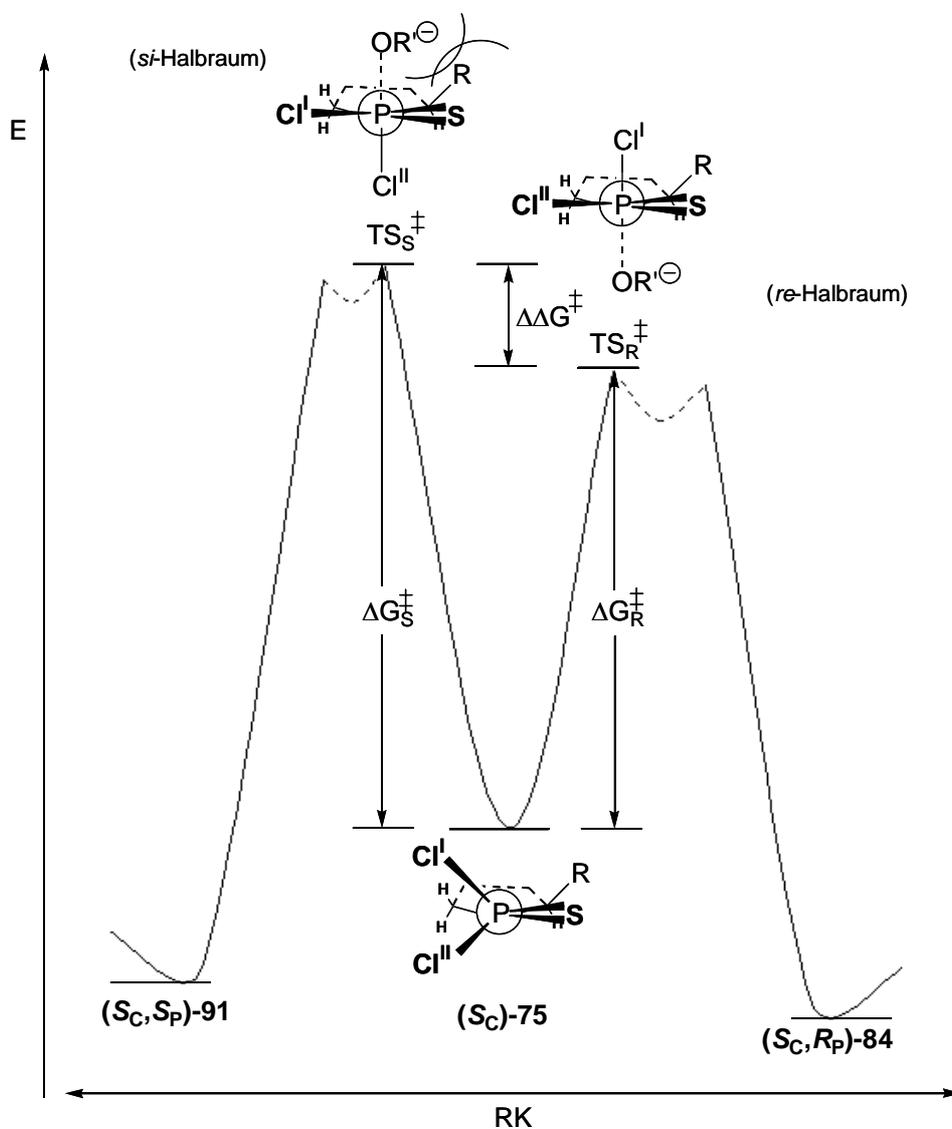


Abb. 90: Energieschema des Additions-Eliminierungs-Mechanismus

Sterisch am wenigsten gehindert ist jedoch ein Angriff des Phenolats *inline* zur P-N-Bindung (Abb. 91). Das hat zur Folge, dass das Stickstoffatom, eine schlechte Abgangsgruppe, in einer apicalen Position und sich die beiden Chloratome in äquatorialen Positionen befinden, aus denen sie schlechter austreten können. Aber durch eine BERRY-Pseudorotation gelangen beide Chloratome in eine apicale Position, aus denen sie jetzt austreten können. Hier sollte der Austritt des Chloratoms I aufgrund von sterischen Wechselwirkungen mit dem Ringsubstituenten gehindert sein, so dass das (S_C, R_P)-99-Diastereomer bevorzugt gebildet wird.

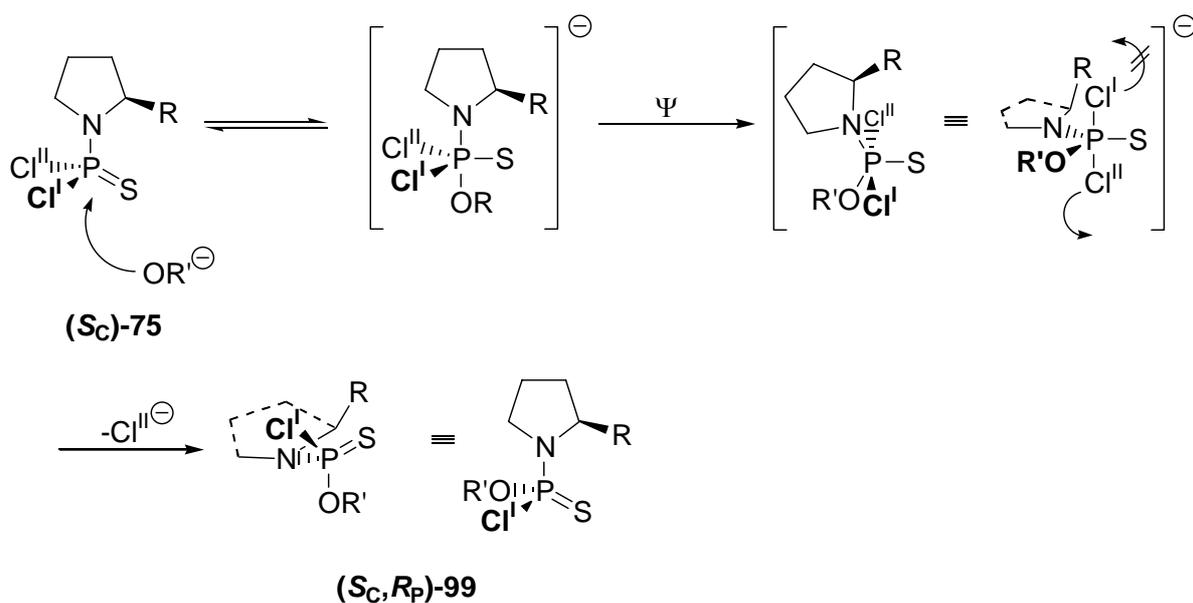


Abb. 91: Möglicher Additions-Eliminierungs-Mechanismus *inline* zur P-N-Bindung in (S_C)-75

Der $S_N2(P)$ -Mechanismus wird für den größten Teil von Substitutionsreaktionen am acyclischen Phosphoratom favorisiert.^[160, 161, 166, 167] Er verläuft, konzertiert, über einen trigonal-bipyramidalen Übergangszustand, im Gegensatz zur reaktiven Zwischenstufe beim Additions-Eliminierungs-Mechanismus. Die Reaktion findet somit unter Inversion der Konfiguration statt (Abb. 92).

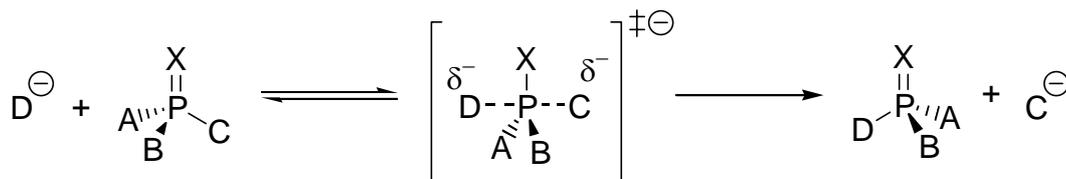


Abb. 92: Schema zum $S_N2(P)$ -Mechanismus

Das Nucleophil kann sowohl in einer konzertierten Reaktion aus dem *si*-Halbraum (oben) das Phosphoratom in (S_C) -75 angreifen und das Chloridion I verdrängen oder aber durch einen Angriff aus dem *re*-Halbraum das Chloridion II substituieren, so dass die Zwischenstufen (S_C, S_P) -91 und (S_C, R_P) -84 gebildet werden (Abb. 93).

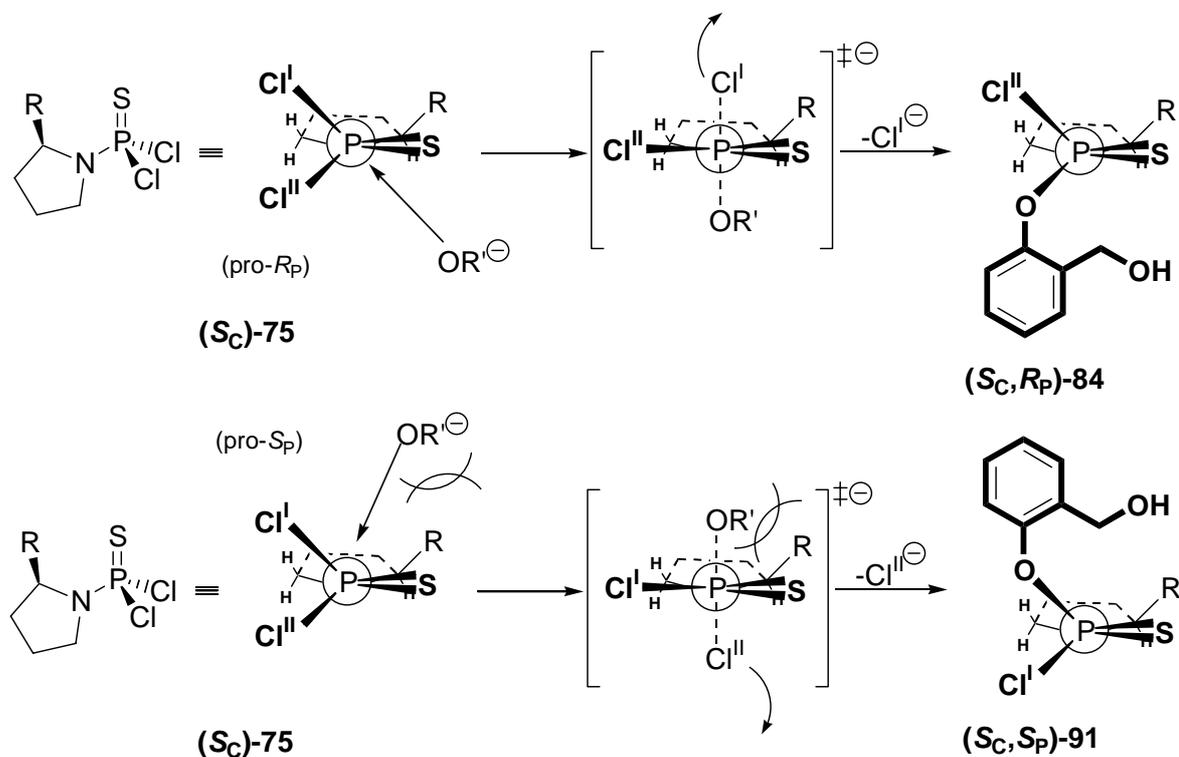


Abb. 93: Mögliche $S_N2(P)$ -Mechanismen zur Darstellung der reaktiven Zwischenstufen (S_C, S_P) -91 und (S_C, R_P) -84

Ein Oberseitenangriff des Salicylalkohols auf das Dichloramidat (S_C) -75 sollte zu einem energetisch höher liegendem Übergangszustand ($\Delta G_S^{\ddagger} > \Delta G_R^{\ddagger}$) als ein Unterseitenangriff führen und somit weniger favorisiert sein. Als Konsequenz ist eine verstärkte Bildung des (S_C, R_P) -84 zu erwarten (Abb. 94), das zu dem Diastereomer (S_C, S_P) -61 im Folgeschritt reagiert.

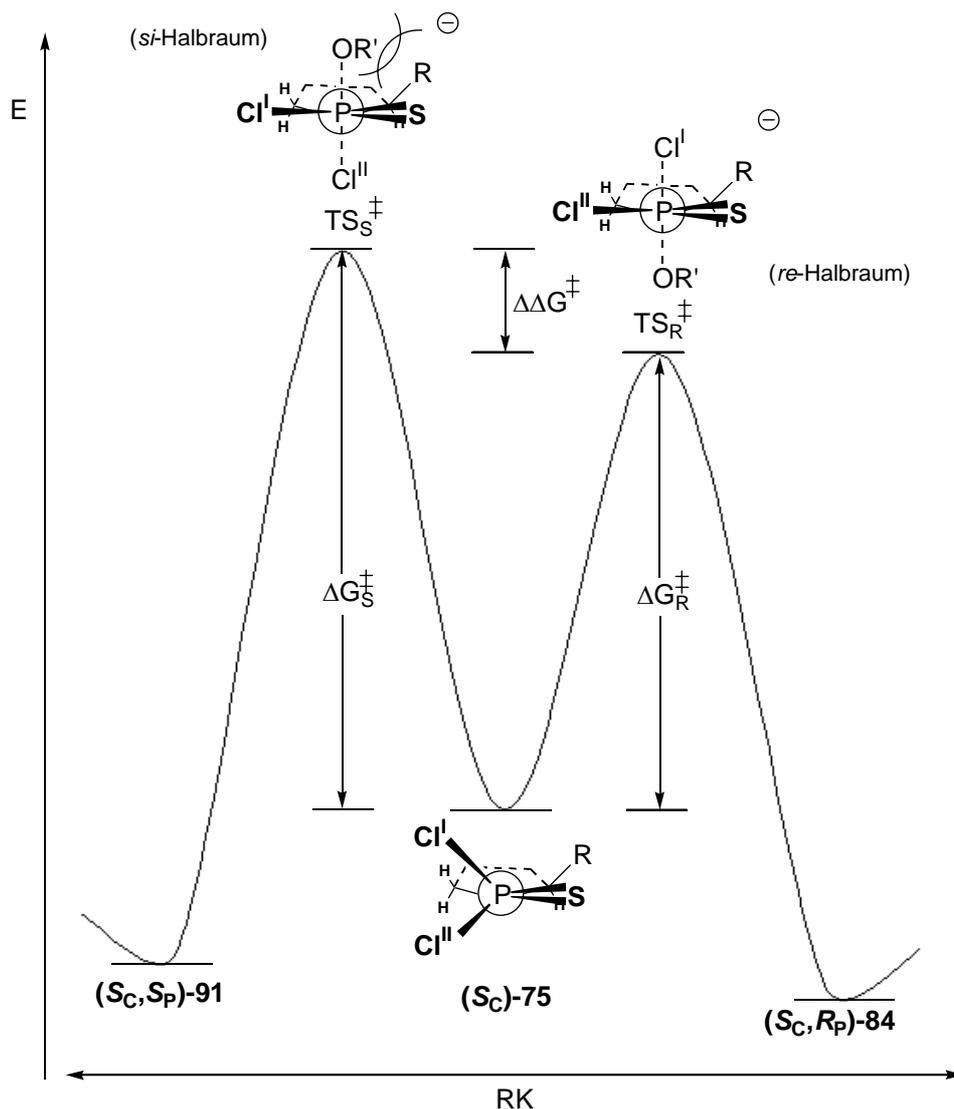


Abb. 94: Energieschema zum $S_N2(P)$ -Mechanismus

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle drei Mechanismen (Eliminierung-Addition $S_N1(P)$, Addition-Eliminierung und $S_N2(P)$) die Induktion am Phosphoratom erklären können und zu dem Hauptdiastereomer führen, das experimentell gefunden wurde. Da aber keine genauen Daten über die Energiezustände der verschiedenen Edukte, Produkte, reaktiven Zwischenstufen und Übergangszustände in der Literatur verfügbar sind, lässt sich ohne experimentelle Bestimmungen der Geschwindigkeitskonstanten oder computergestützte Rechnungen keine definitive Aussage treffen über welchen Mechanismus diese Reaktion verläuft.

4.4.6 Größe der Rotationsbarriere

Es stellt sich die Frage nach der Größe der Rotationsbarrieren in Phosphoramidaten. Während die Rotationsbarriere um eine C=C-Doppelbindung bei $\Delta G_{\text{rot}}^{\ddagger} = \text{ca. } 65 \text{ kcal/mol}^{[168]}$ liegt, ist sie bei partiellen Doppelbindungen, wie der Carbonsäureamidbindung (z. B. Dimethylformamid: $\Delta G_{\text{rot}}^{\ddagger} = 21 \text{ kcal/mol}$),^[142, 143] deutlich geringer (Zum Vergleich: Ethan besitzt eine Rotationsbarriere von 3 kcal/mol).^[169] KESSLER diskutierte einen Wert von $\Delta G_{\text{rot}}^{\ddagger} \geq 23 \text{ kcal/mol}$, der nötig ist, damit Atropisomere bei Raumtemperatur stabil sind. Bei kleineren $\Delta G_{\text{rot}}^{\ddagger}$ -Werten erfolgt eine mehr oder weniger rasche Isomerisierung.^[170] Es ist bekannt, dass die Rotationsbarrieren in Amidbindungen mit Beteiligung von Elementen der dritten Periode (Phosphor oder Schwefel) durch Chlorsubstituenten erhöht wird.^[171]

Da in einem Phosphorsäureamidat das 2p-Orbital des Stickstoffatoms in Wechselwirkung zu einem $\pi_{\text{P=S}}^*$ -Orbital (bestehend aus 3p-AOs) tritt, kann, aufgrund einer schlechteren Überlappung der Orbitale, der Energiegewinn einer partiellen Doppelbindung geringer ausfallen als bei Carbonsäureanaloga.^[172, 173] So wäre auch die Rotationsenergie um die P-N-Bindung geringer. Da in der Literatur keine Angaben zur Rotationsbarriere von Dichloramidaten wie (**R_C**)-**75**, (**S_C**)-**75** und (**S_C**)-**81** zur Verfügung stehen, kann nur anhand von ähnlichen Strukturen eine Energie abgeschätzt werden. MARTIN and ROBERT konnten anhand von NMR-Untersuchungen an verschiedenen 2-Thiono-2-amino-1,3,2-dithiaphosphiranen **100** Rotationsbarrieren bestimmen.^[174] Sie liegen im Bereich von 7 kcal/mol bis 18 kcal/mol. (Tab. 11, Abb. 95). Die Rotationsbarriere ist in diesen Modellverbindungen **100** stark abhängig von der Größe der Substituenten. Je stärker der sterische Anspruch der Alkylreste am Stickstoffatom ist, desto höher liegt auch die Energiebarriere, so dass sterische und nicht stereoelektronische Wechselwirkungen den größten Anteil an der hohen Rotationsbarrieren bei *tert*-Butyl- und *iso*-Propylresten (18 kcal/mol) besitzen. Somit ist dieser Wert zur Abschätzung der Rotationsbarriere von Dichloramidaten wie (**R_C**)-**75**, (**S_C**)-**75** und (**S_C**)-**81** wahrscheinlich zu hoch.

| | R' | R'' | $\Delta G_{\text{rot}}^{\ddagger}$ [kcal/mol] |
|---|--------------|--------------|---|
| 1 | <i>t</i> -Bu | <i>i</i> -Pr | 18 |
| 2 | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | 11 |
| 3 | <i>t</i> -Bu | Me | 9 |
| 4 | Me | Me | 7 |

Tab. 11: Rotationsbarrieren verschiedener Amidate **100**

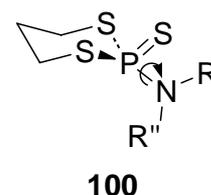


Abb. 95: Amidat **100**

In Derivaten der Oxophosphorsäure **101** bzw. der (Thio-)Phosphonsäure (**102**) **103**, wurden Rotationsbarrieren von 7 kcal/mol^[175] bzw. (9 kcal/mol)^[176] und 9 kcal/mol^[177] errechnet oder durch Koaleszenztemperatur-Untersuchungen bestimmt (Abb. 96). Auch in P(III)-Verbindungen konnten durch NMR-Untersuchungen Rotationsbarrieren um die P-N-Bindung zwischen 8 kcal/mol (**104**)^[145] und 9 kcal/mol (**105**)^[146] ermittelt werden (Abb. 96).

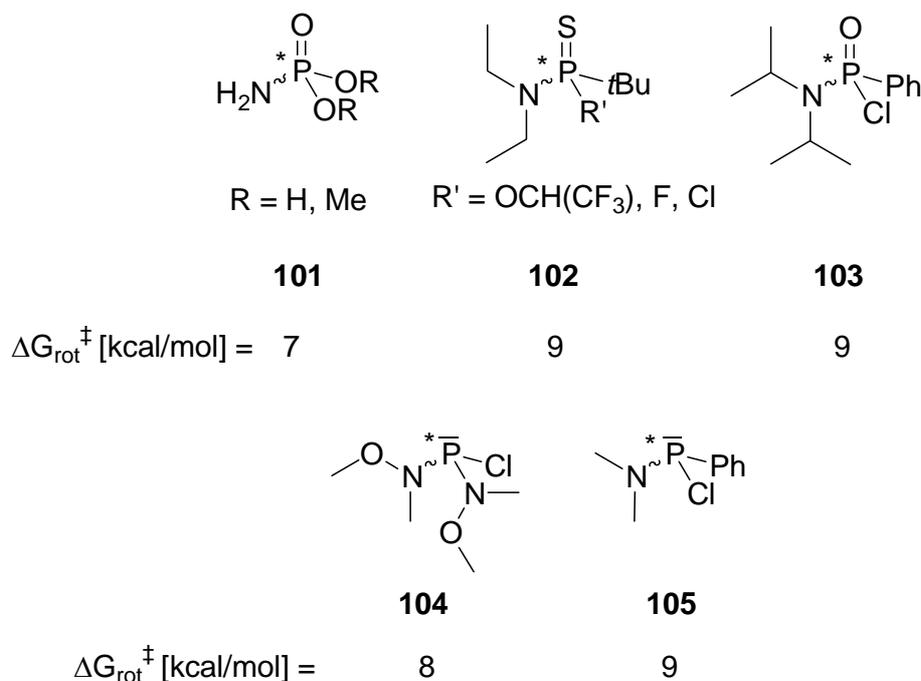


Abb. 96: Rotationsbarrieren in verschiedenen Organophosphorverbindungen

Somit kann als Richtwert für die Rotationsbarriere in Dichloramidaten wie (*R_C*)-**75**, (*S_C*)-**75** und (*S_C*)-**81** ein Wert zwischen $\Delta G_{\text{rot}}^{\ddagger} = 7\text{-}11$ kcal/mol angenommen werden.

4.4.7 Aktivierungsenergie

Da bisher keine kinetischen Untersuchungen zur Umsetzung von Dichlorphosphorsäureamidaten wie (*R_C*)-**75**, (*S_C*)-**75** und (*S_C*)-**81** mit Alkoholen oder Phenolen veröffentlicht sind, kann anhand von Phosphorylierungsreaktionen an verschiedenen Phenolen und Hydrolyseuntersuchungen an verschiedenen (Thio-)Phosphorsäurederivaten nur eine Größenordnung der Aktivierungsenergie abgeschätzt werden. So unterzogen JUST als auch SHMIDT Phosphorylchlorid einer Alkohololyse durch diverse Phenolderivate **106**.^[178, 179] Abhängig vom Einsatz lewisaurer Katalysatoren liegen die Aktivierungsenergien zwischen 11 kcal/mol^[178] und 23 kcal/mol^[179] (Abb. 97).

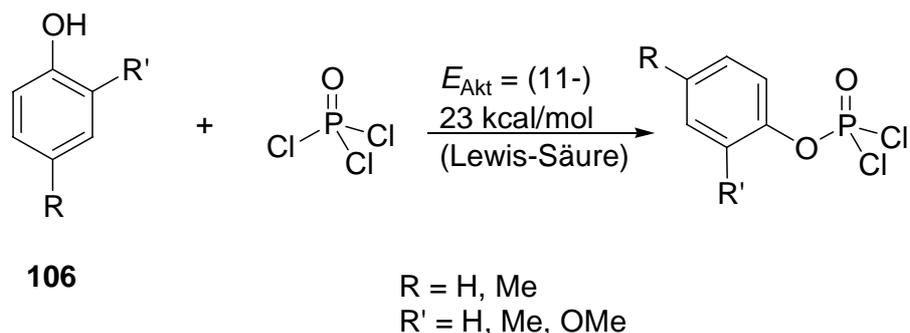


Abb. 97: Aktivierungsenergie der Alkoholyse von Phosphorylchlorid

HEATH konnte zeigen, dass die Aktivierungsenergie für die Hydrolyse verschiedener Phosphorsäurederivate zwischen 11 und 17 kcal/mol beträgt (Abb. 98).^[180] Es lässt sich anmerken, dass die Aktivierungsenergien für Thiophosphorsäurederivate generell höher liegen als für Oxoanaloga.^[165, 181]

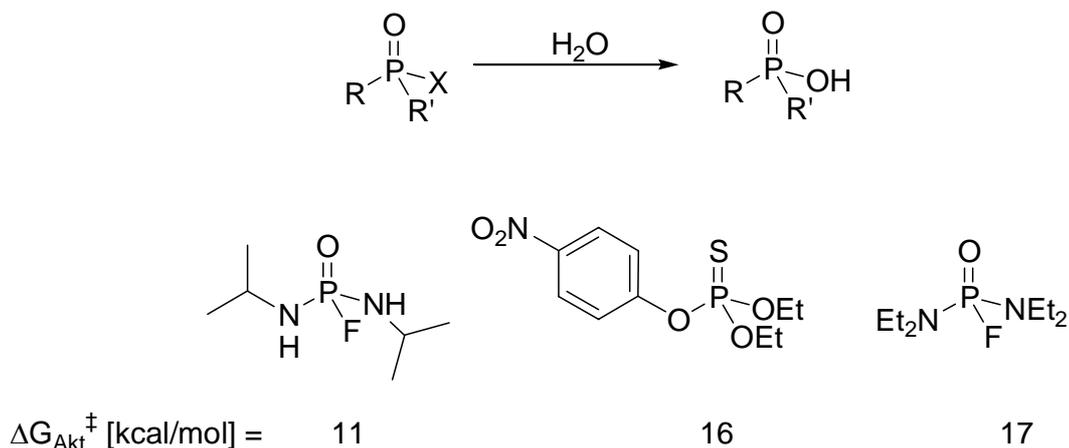


Abb. 98: Aktivierungsenergien der Hydrolyse verschiedener Phosphorderivate

4.4.8 Rotationsbarriere vs. Aktivierungsenergie

Da die Aktivierungsenergie (11-23 kcal/mol) bei der Alkoholyse bzw. der Hydrolyse von Phosphorsäurederivaten höher liegen kann als die Energie, die benötigt wird um die Rotationsbarriere (7-11 kcal/mol) um die P-N-Bindung zu überwinden, ist es nicht auszuschließen, dass die gehinderte Rotation keinen Einfluss auf den stereochemischen Verlauf und somit die Induktion ausübt. Vielmehr unterliegt die Reaktion in einem solchen Fall dem CURTIN-HAMMETT-Prinzip:

„Bei stereogenen Reaktionen, die ein Substrat in zwei Diastereomere umwandeln, ist es dafür, welche Reaktion des Reaktionspaars zum Zuge kommt, irrelevant, welches

das Vorzugskonformer des Substrats ist. Die bevorzugte Reaktionsweise ist die, die über den energieärmsten Übergangszustand verläuft. Das gilt auch dann, wenn er sich nicht von der Vorzugskonformation des Substrats ableitet. Das Ausmaß an Diastereoselektivität, das sich bei einer anteiligen Realisierung beider Reaktionsweisen ergibt, hängt ausschließlich von der Freien-Enthalpie-Differenz der diastereomorphen Übergangszustände ab.“^[182]

Für den Fall, dass die Energie ($\Delta G_{\text{rot}}^\ddagger$), die nötig ist, um die Rotationsbarriere zu überwinden, höher liegt als die Aktivierungsenergien (ΔG_1^\ddagger und ΔG_2^\ddagger ; Abb. 99) gelten prinzipiell die oben gestellten Überlegungen zum Reaktionsmechanismus. Allerdings ließen sich anhand der NMR-Experimente keine zwei Rotamere **A** und **B** feststellen, deren Verhältnis den Diastereomerenüberschuss bestimmt.

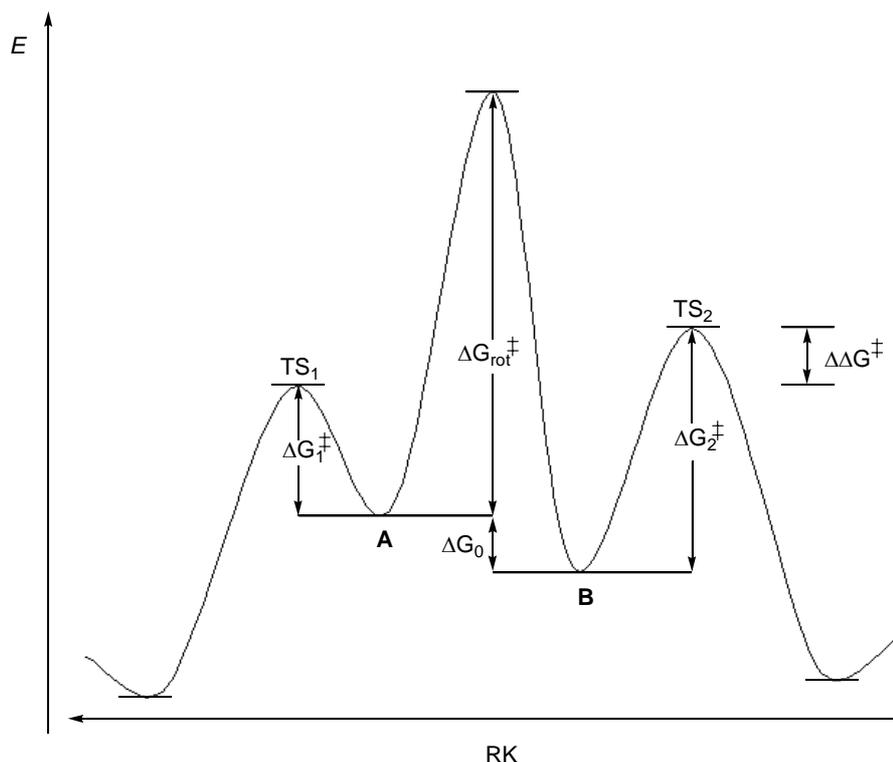


Abb. 99: Energieschema einer Reaktion, die nicht dem CURTIN-HAMMETT-Prinzip unterliegt

Sollten die Aktivierungsenergien (ΔG_1^\ddagger und ΔG_2^\ddagger) über der Energie, die benötigt wird die Rotationsbarriere zu überwinden ($\Delta G_{\text{rot}}^\ddagger$), liegen (Abb. 100), so gelten die Überlegungen, die zum Reaktionsmechanismus gestellt wurden nur noch bedingt. Dann ist die P-N-Bindung nicht rigide und die Moleküle liegen nicht in Form von Atropisomeren vor und können sich „frei“ um diese Bindung drehen. Die so vorliegenden Rotamere gehen durch Drehung um die

P-N-Bindung in einander über und können in jeder Konformation durch das Phenolat des Salicylalkohols angegriffen werden. Dabei spielt die Energie, die die einzelnen Konformere besitzen für die Induktion am Phosphoratom und den Diastereomerenüberschuss keine Rolle. Das Diastereomerenverhältnis wird allein durch die *Freie Energie*-Differenz ($\Delta\Delta G^\ddagger$) der beiden energetisch tief liegenden Übergangszustände TS₁ und TS₂ bestimmt. Welche Geometrie diese beiden Übergangszustände besitzen lässt sich nur schwer sagen.

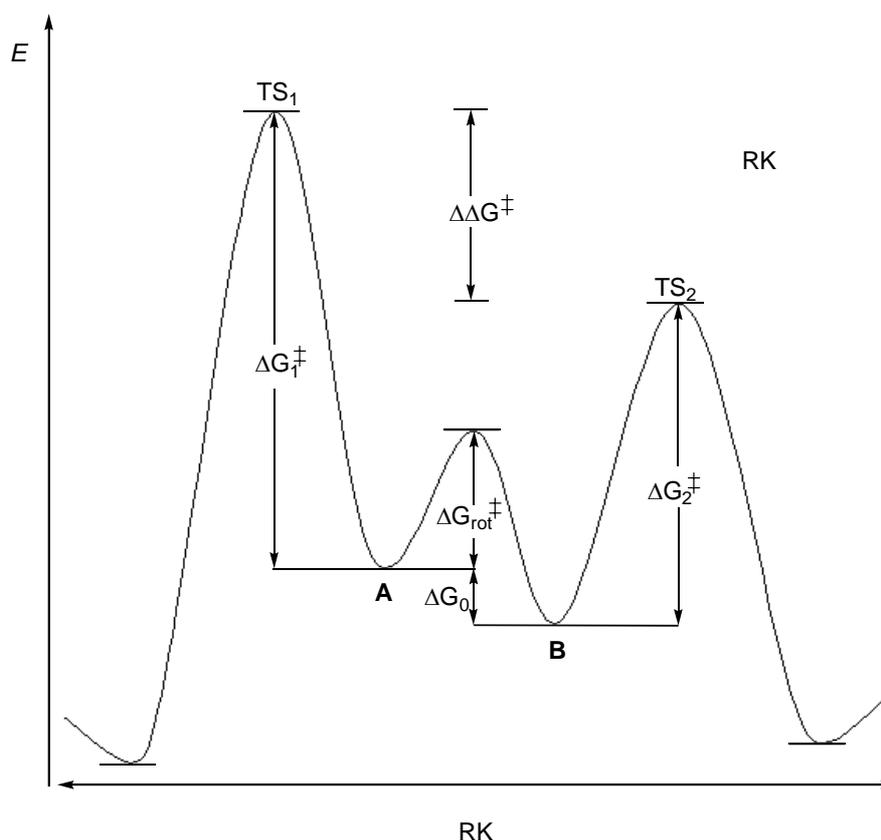


Abb. 100: Energieschema einer Reaktion, die dem Curtin-Hammett-Prinzip unterliegt

4.4.9 Tieftemperaturmessung

Um zu untersuchen, ob das Diastereomerenverhältnis der Produkte (S_C, S_P)-**61** / (S_C, R_P)-**62** durch eine Rotationsbarriere im Edukt (S_C)-**75** beeinflusst wird, sollte durch ein Tieftemperatur-NMR-Experiment untersucht werden, ob diese Barriere im Edukt (S_C)-**75** festzustellen ist. Ein neuer, verschobener Signalsatz könnte darauf hinweisen. Das ^1H -NMR-Spektrum des (S_C)-**75** zeigt bei Raumtemperatur kein Hinweis auf verschiedene Rotamere. Kein Signal ist doppelt vorhanden. Um die Rotation „einzufrieren“ wurde die NMR-Probe (in deuteriertem Chloroform) auf $-50\text{ }^\circ\text{C}$ (223 K) gekühlt. Keine neuen Signale traten auf. Da der Festpunkt deuterierten Chloroforms bei $-64\text{ }^\circ\text{C}$ liegt, wurde die Messung in deuteriertem

Aceton (Festpunkt $-94\text{ }^{\circ}\text{C}$) wiederholt. Da auch die Reaktion in Aceton durchgeführt wird, bietet sich deuteriertes Aceton als Lösungsmittel an, um Solvenseffekte auf die Höhe einer Rotationsbarriere minimal zu halten.^[183] Doch auch bei einer Temperatur von $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ (183 K) konnte nicht einmal der Ansatz eines neuen Signalsatzes beobachtet werden.

Um dennoch abschätzen zu können, ob bei Raumtemperatur eine Rotationsbarriere in Thiophosphorsäureamidaten auftritt, sollte als einfache Modellverbindung das Dichloramidat **107** dargestellt werden (Abb. 101). Analog zu Dimethylformamid sollte es, falls die Rotationsbarriere hoch genug ist, zwei Dubletts für die Methylprotonen im ^1H -NMR-Spektrum zeigen. Nach Umsetzung von Thiophosphorylchlorid **44** mit Dimethylammoniumchlorid **108** in DCM, konnte das Amidat **107** in 68%iger Ausbeute (Literatur 47%)^[184] erhalten werden.

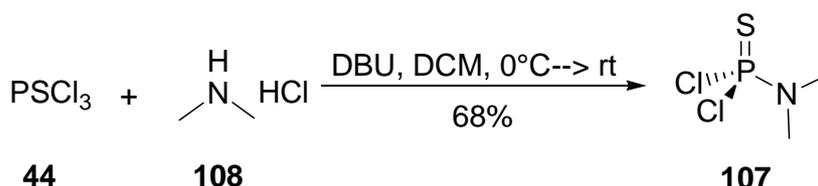


Abb. 101: Darstellung der Modellverbindung **107**

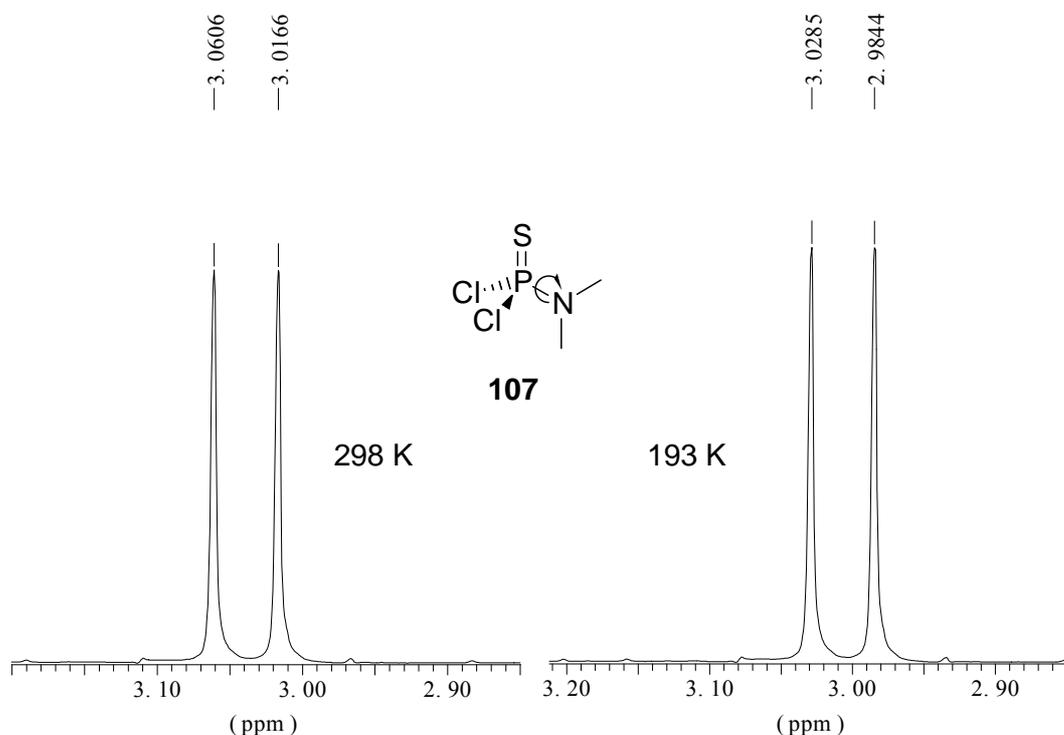


Abb. 102: ^1H -NMR-Spektrum von **107** bei 298 K und bei 193 K

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 102) in Aceton- d_6 zeigte sowohl bei Raumtemperatur (298 K) als auch bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ (193 K) nur ein Dublett ($J_{\text{H-P}} = 17.5\text{ Hz}$). Es ist somit bis 193 K keine Rotationsbarriere für **107** in Aceton- d_6 nachzuweisen. Analog zu diesen Ergebnissen, sollte die Rotationsbarriere für Amidate wie (R_C)-**75**, (S_C)-**75** und (S_C)-**81** ähnlich gering sein, so dass sich die Amidate in einem Temperaturbereich bis 193 K frei um die P-N-Bindung drehen können.

4.4.10 Ergebnisse aus DFT-Rechnungen

Da sich die Werte der Rotationsenergie um die P-N-Bindung in (S_C)-**75** und der Aktivierungsenergie der Reaktion von (S_C)-**75** mit Salicylalkohol **59** nur anhand von Literaturwerten ähnlicher Verbindungen abschätzen lassen, können DFT-Studien einen wichtigen Hinweis auf das energetische Niveau der Rotationsbarriere und der Aktivierungsenergie geben. Ferner können Aussagen zum Reaktionsmechanismus getroffen werden ($S_N1(\text{P})$, Addition-Eliminierung oder $S_N2(\text{P})$). Die Ergebnisse aus DFT-Studien spiegeln sicherlich nicht exakt die Realität wider, dennoch lassen sich mit Hilfe der Dichtefunktional-Theorie relativ genaue Energieinhalte bestimmen.

Daher wurden Geometrie-optimierte Strukturen des Edukts (S_C)-**75**, der Übergangszustände und der Produkte **110** berechnet. Als Methode wurde das Funktional B3LYP mit dem Basissatz 6-31+g(d) auf allen Atomen verwendet. Alle gefundenen stationären Punkte wurden durch Berechnung der zweiten Ableitung abgesichert. Lokale Minima besaßen keine imaginäre Frequenz, während Übergangszustände genau eine aufwiesen. Zur Vereinfachung wurde anstatt des Salicylalkohols **59** ein Phenolation **109** verwendet (Abb. 103).

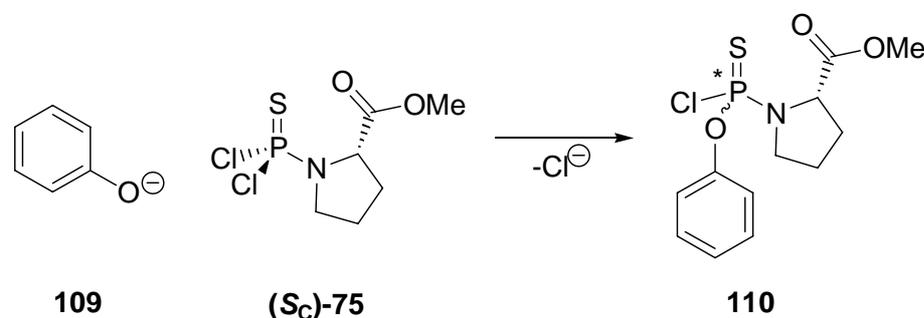


Abb. 103: Modellreaktion für DFT-Rechnungen

Ein Vergleich der berechneten mit den experimentell gefundenen Bindungslängen zeigt für Bindungen mit Elementen der zweiten Periode sehr gute Übereinstimmung, während für Bindungen mit Elemente der dritten Periode (besonders unter Beteiligung eines Chloratoms) stärkere Abweichungen zu beobachten sind (Tab.12). Dieses Bild ergibt sich ebenso bei einem Vergleich der berechneten mit den durchschnittlichen literaturbekanntem^[141] Bindungslängen: Während z. B. die C-N-Bindungslängen mit den Literaturwerten sehr gute Übereinstimmungen aufweisen, sind die P-Cl-Bindungslängen überdurchschnittlich lang. Die P-N-Bindungslänge liegt, wie oben beschrieben, genau zwischen einer Einfach- (176 pm) und einer Doppelbindung (152 pm) (Tab.12).

| Bindung | Bindungslänge [pm] | | | |
|-------------------|--------------------|-----------|---------------------------|-------------------------|
| | experimentell | berechnet | $\Delta_{\text{exp-ber}}$ | Ø Lit. ^[141] |
| P-S | 189.7 | 193.2 | 3.5 | (211)191 |
| P-Cl ¹ | 203.1 | 207.7 | 4.6 | 204 |
| P-Cl ² | 202.5 | 209.1 | 6.6 | 204 |
| P-N | 161.1 | 165.4 | 4.3 | (176)152 |
| N-C ¹ | 147.4 | 148.5 | 1.1 | 147 |
| N-C ⁴ | 147.2 | 147.1 | 0.1 | 147 |

Tab. 12: Vergleich einiger ausgewählter berechneter und experimentell gefundener Bindungslängen; (Doppelbindungslängen in Klammern)

Die Gegenüberstellung der berechneten Bindungs- und Torsionswinkel mit den Ergebnissen aus den Einkristallstrukturuntersuchungen zeigt für die Bindungswinkel kleine Abweichungen (zwischen 0.0° und 1.7°), während die Unterschiede bei den Torsionswinkel generell höher liegen (zwischen 3.9° und 8.5°).

Es bleibt festzuhalten, dass die berechneten Bindungslängen, Bindungswinkeln und Torsionswinkeln insgesamt die Molekülstruktur des Amidats (**S_P**)-**75**, die durch die Einkristallstrukturuntersuchungen aufgeklärt wurde, gut widerspiegeln. Es ist zu bedenken, dass die DFT-Rechnungen für das Amidat in Gasphase durchgeführt wurden, wohingegen die Einkristallstruktur an einem Feststoff bestimmt wurde. Die Berechnungen der Bindungslängen, Bindungs- und Torsionswinkel für das Amidat (**S_P**)-**75** in unterschiedlich polaren Lösungsmitteln kann interessante Aufschlüsse über die Struktur in Lösung geben, die experimentell nur schwer zugänglich sein werden.

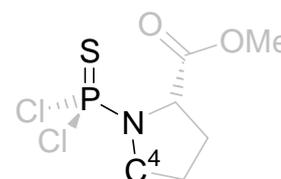
| Bindungen | Bindungswinkel [°] | | |
|------------------------------------|--------------------|-----------|----------|
| | experimentell | berechnet | Δ |
| Cl ¹ -P-S | 113.5 | 115.2 | 1.7 |
| Cl ¹ -P-N | 107.5 | 105.8 | 1.7 |
| Cl ² -P-S | 115.6 | 115.1 | 0.5 |
| Cl ² -P-N | 104.3 | 103.6 | 0.7 |
| Cl ¹ -P-Cl ² | 98.0 | 99.2 | 1.2 |
| S-P-N | 116.1 | 115.9 | 0.2 |
| C ¹ -N-C ⁴ | 111.7 | 112.6 | 0.9 |
| C ¹ -N-P | 122.8 | 122.8 | 0.0 |
| P-N-C ⁴ | 125.3 | 124.6 | 0.7 |

Tab. 13: Vergleich berechneter und experimentell gefundener Bindungswinkel

| Bindungen | Torsionswinkel [°] | | |
|-------------------------------------|--------------------|-----------|----------|
| | experimentell | berechnet | Δ |
| S-P-N-C ¹ | -11.0 | -3.8 | 7.2 |
| S-P-N-C ⁴ | 174.7 | 178.6 | 3.9 |
| Cl ¹ -P-N-C ¹ | 117.3 | 125.3 | 8.0 |
| Cl ¹ -P-N-C ⁴ | -57.0 | -52.3 | 4.7 |
| Cl ² -P-N-C ¹ | -139.4 | -130.9 | 8.5 |
| Cl ² -P-N-C ⁴ | 46.4 | 51.6 | 5.2 |

Tab. 14: Vergleich berechneter und experimentell gefundener Torsionswinkel

Die Rotationsbarriere um die P-N-Bindung in (*S_C*)-**75** wurde in Gasphase für T = 298 K bestimmt (Tab. 15). Für die Struktur **A** deren Geometrie durch die Kristallstruktur bestätigt ist, ergibt sich ein globales Energieminimum (Torsionswinkel S-P-N-C⁴ $\theta = 180^\circ$). Eine 90°-Drehung ergibt die Struktur **B** (Torsionswinkel S-P-N-C⁴ $\theta = 270^\circ$)


(S_P)-75

deren el. Energie um etwa 6 kcal/mol über dem Ausgangsrotamer **A** liegt. Eine weitere Drehung um die P-N-Bindung führt zum Rotamer

Abb. 104: Atome für die die Torsionswinkel (Tab. 15) gemessen wurden

C (Torsionswinkel S-P-N-C⁴ $\theta = 0^\circ$), einem lokalen Minimum, mit einer Energiedifferenz von ca. 3 kcal/mol. Bei einem Torsionswinkel von $\theta = 90^\circ$ liegt Struktur **D** vor, die ebenfalls etwa 6 kcal über dem Ausgangsrotamer **A** liegt (Abb. 105). Somit ergibt sich für die Rotationsbarriere um die partielle P-N-Bindung ein Wert von ungefähr 6 kcal/mol, der annähernd mit den Vergleichswerten der Literatur übereinstimmt (7-11 kcal/mol).

| Torsionswinkel θ S-P-N-C ⁴ | Δ_{rotH} |
|--|------------------------|
| [$^\circ$] | [kcal/mol] |
| 0 | 3.21 |
| 90 | 5.99 |
| 180 | 0 |
| 270 | 5.95 |

Tab. 15: Torsionswinkel und berechnete Energieinhalte von (S_C)-75

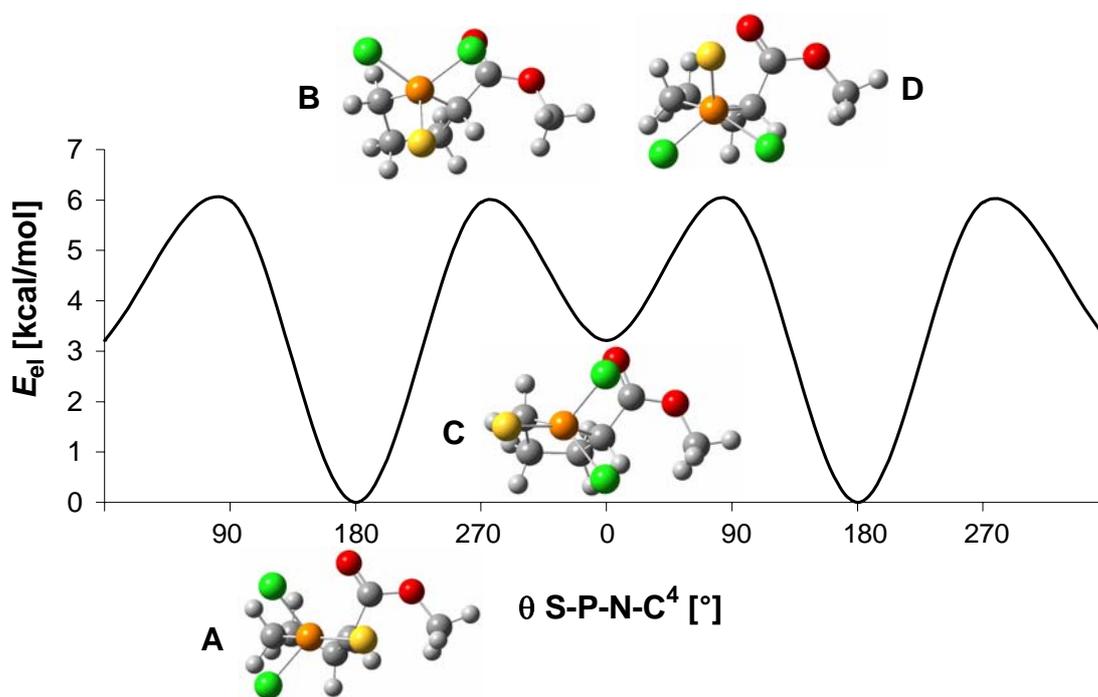


Abb. 105: Idealisierte Darstellung der Rotationsbarriere in (S_C)-75 bei 298 K in Gasphase

Die Berechnungen zeigen, dass die Reaktion von (*S_C*)-**75** mit dem Phenolat **109** über einen *S_N2(P)*-Mechanismus *inline* zum Chloratom I zu verlaufen scheint (vgl. Abb. 93).

Da sich die Rotamere **A** bzw. **C** in einem globalen bzw. lokalen Energieminimum befinden, wurde für sie exemplarisch die relativen Energien der Eduktkomplexe (EK_{rotA} und EK_{rotC}) Übergangszustände (TS1, TS2, TS1' und TS2') und Produktkomplexe ($(R_P)\text{-PK}_{\text{rotA}}$, $(S_P)\text{-PK}_{\text{rotA}}$, $(R_P)\text{-PK}_{\text{rotC}}$ und $(S_P)\text{-PK}_{\text{rotC}}$) für einen Oberseiten- bzw. Unterseitenangriff des Phenolats **109** bei $T = 298\text{ K}$ in Gasphase berechnet (Abb. 106) und die zugehörigen Strukturen bestimmt (Abb. 107 – 110). Auch wenn nicht mit Sicherheit davon auszugehen ist, dass so die Übergangszustände mit den niedrigsten Energien gefunden werden, sollten die gefundenen Energien nicht stark von den jeweiligen Minima abweichen. Die Eduktkomplexe (EK_{rotA} und EK_{rotB}) ergeben sich durch die Zusammenführung der beiden isolierten Edukte ($(S_C)\text{-75}$ und **109**), deren Energie willkürlich auf 0 kcal/mol gesetzt wurde. Durch Wechselwirkungen kommt es zu einem Energiegewinn, im Vergleich zur Energie der isolierten Edukte. Um zu den unterschiedlichen Produktkomplexen ($(R_P)\text{-PK}_{\text{rotA}}$, $(S_P)\text{-PK}_{\text{rotA}}$, $(R_P)\text{-PK}_{\text{rotC}}$ und $(S_P)\text{-PK}_{\text{rotC}}$) zu gelangen müssen die jeweiligen Übergangszustände (TS1, TS2, TS1' und TS2') durchlaufen werden.

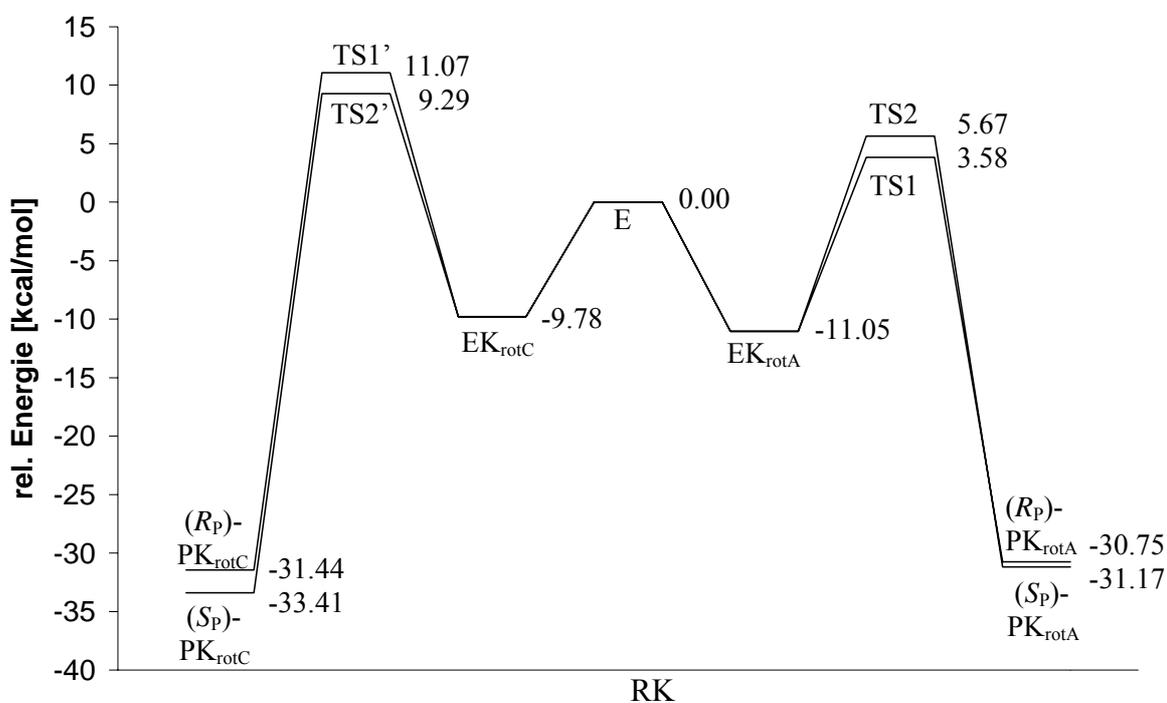
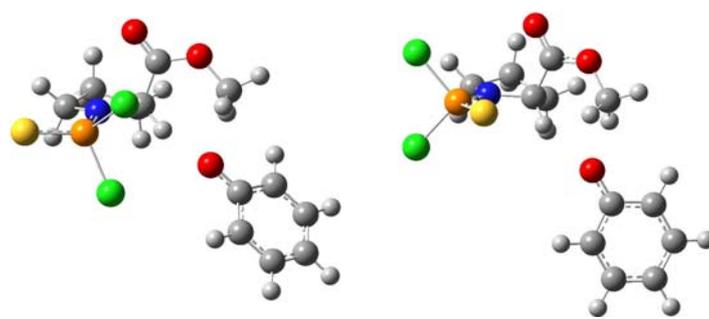


Abb. 106: Übersichtsdiagramm berechneter rel. Energien [kcal/mol] der Eduktkomplexe, Übergangszustände und Produktkomplexe für die Reaktion des Amidats (*S_C*)-**75** mit Phenolat **109**



E
(S_P)-75 und 109
 0.00 kcal/mol

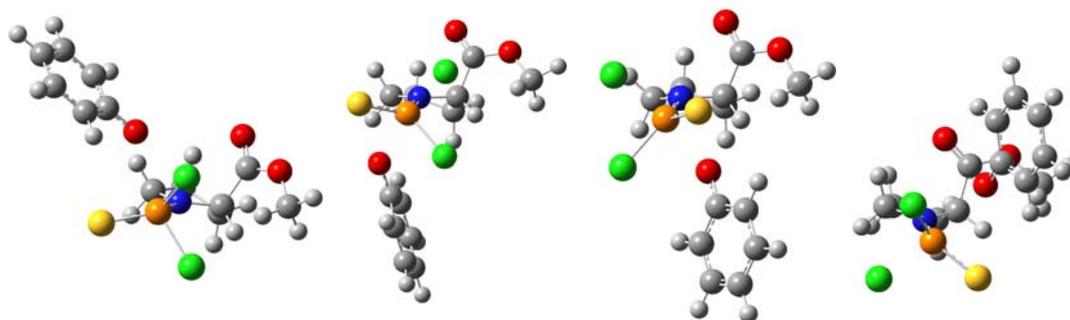
Abb. 107: Struktur und rel. Energien der isolierten Edukte für die Reaktion des Amidats (*S_C*)-75 mit Phenolat 109



EK_{rotC}
 -9.78 kcal/mol

EK_{rotA}
 -11.05 kcal/mol

Abb. 108: Struktur und rel. Energien der Eduktkomplexe für die Reaktion des Amidats (*S_C*)-75 mit Phenolat 109



TS1'
 11.07 kcal/mol

TS2'
 9.29 kcal/mol

TS1
 3.58 kcal/mol

TS2
 5.67 kcal/mol

Abb. 109: Struktur und rel. Energien der Übergangszustände für die Reaktion des Amidats (*S_C*)-75 mit Phenolat 109

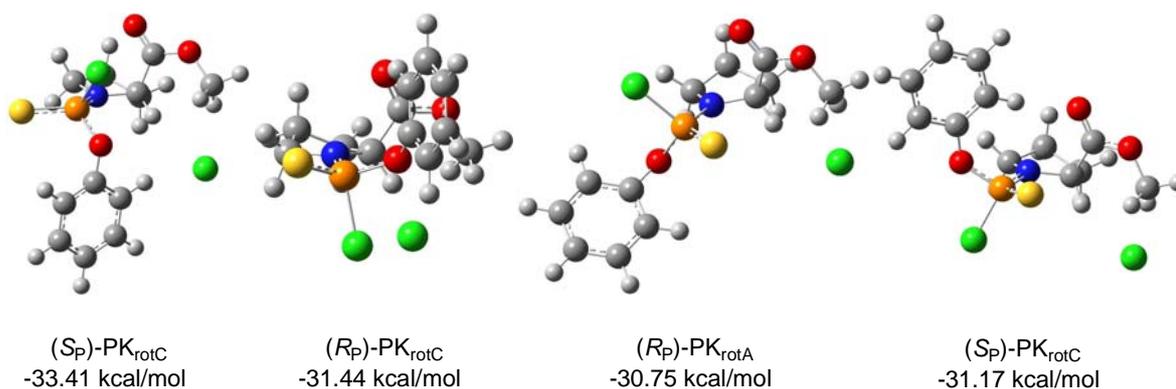


Abb. 110: Struktur und rel. Energien der Produktkomplexe für die Reaktion des Amidats (*S_C*)-75 mit Phenolat 109

Die freien Aktivierungsenergien ΔG^\ddagger der Übergangszustände (TS1, TS2, TS1' und TS2') ergeben sich aus der Differenz der relativen Energien der Übergangszustände und der Eduktkomplexe (Tab. 16). Es ist zu erkennen, dass die Übergangszustände TS1 (Unterseitenangriff auf das Rotamer A) und TS2 (Oberseitenangriff auf das Rotamer A), eine niedrigere Energie besitzen als die Übergangszustände TS1' (Oberseitenangriff auf das Rotamer C) und TS2' (Unterseitenangriff auf das Rotamer C). Daher wird die Reaktion konkurrierend über TS1 und TS2 verlaufen. Die *Freie-Enthalpie-Differenz* $\Delta\Delta G^\ddagger_{\text{TS2-TS1}}$ beträgt 2.09 kcal/mol und ergibt rein rechnerisch einen Diastereomerenüberschuss von 95% *d.e.* bei 298 K in der Gasphase. Dieser Wert liegt zwar im Vergleich zu den experimentell gefundenen Diastereomerenüberschüssen (~60% *d.e.*) deutlich höher. Allerdings sei erneut darauf verwiesen, dass die Rahmenbedingungen der Rechnungen und der Experimente unterschiedlich sind (Gasphase vs. Solvens; Phenol vs. Salicylalkohol).

| TS | ΔG^\ddagger [kcal/mol] | $\Delta_{\text{TS} - \text{TS1}}$ [kcal/mol] |
|----|-----------------------------------|---|
| 1 | 14.63 | -- |
| 2 | 16.72 | 2.09 |
| 1' | 20.85 | 6.22 |
| 2' | 19.07 | 4.44 |

Tab. 16: *Freie-Enthalpie-Differenzen*

Abbildung 111; zeigt das berechnete HOMO und das LUMO von (*S_C*)-**75** aus verschiedenen Perspektiven. Zu erkennen ist, dass das HOMO eine Knotenebene am Phosphoratom besitzt, wie es schon durch die einfachen MO-Betrachtungen postuliert wurde (vgl. Abb. 64, 68 und 69). Das LUMO ähnelt stark dem antibindenden σ^* -Molekülorbital, das durch die Kombination des 3s-Orbitals des Phosphoratoms mit den Atomorbitalen der Substituenten entsteht (vgl. Abb. 64).

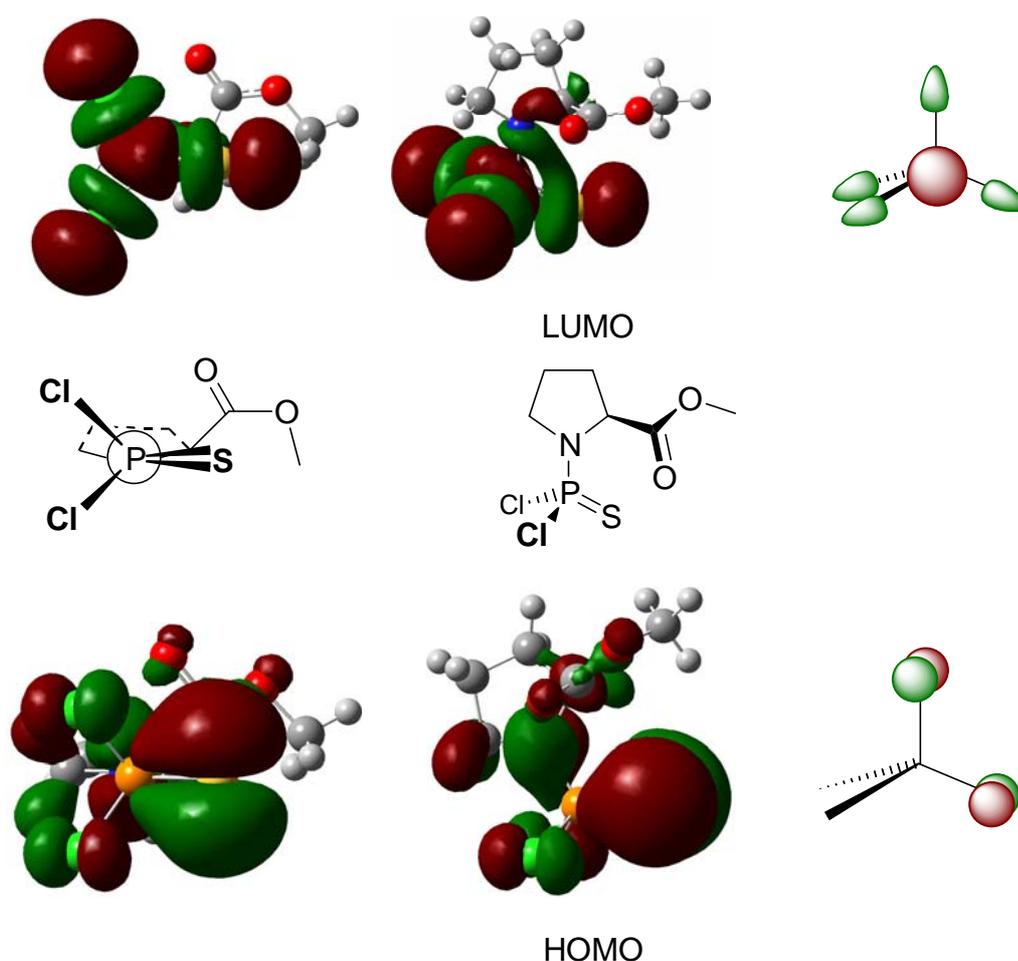


Abb. 111: Darstellungen des HOMO und LUMO von (*S_C*)-**75**

Weiterhin ist zu erkennen, dass im LUMO die Koeffizienten der Chlor-, Phosphor-, Schwefel- und Stickstoffatomen eine starke Ausprägung besitzen, während die Koeffizienten der Ringatome klein sind. Somit befindet sich das reaktive Zentrum des Moleküls am zentralen Phosphoratom. Durch Wechselwirkungen der Orbitallappen (rot) des HOMO (Phenolat **109**) und des LUMO (Dichloramidat (*S_C*)-**75**), wird bei einem nucleophilen Angriff die Bindung zwischen dem Sauerstoff- und dem Phosphoratom gebildet (Abb. 112).

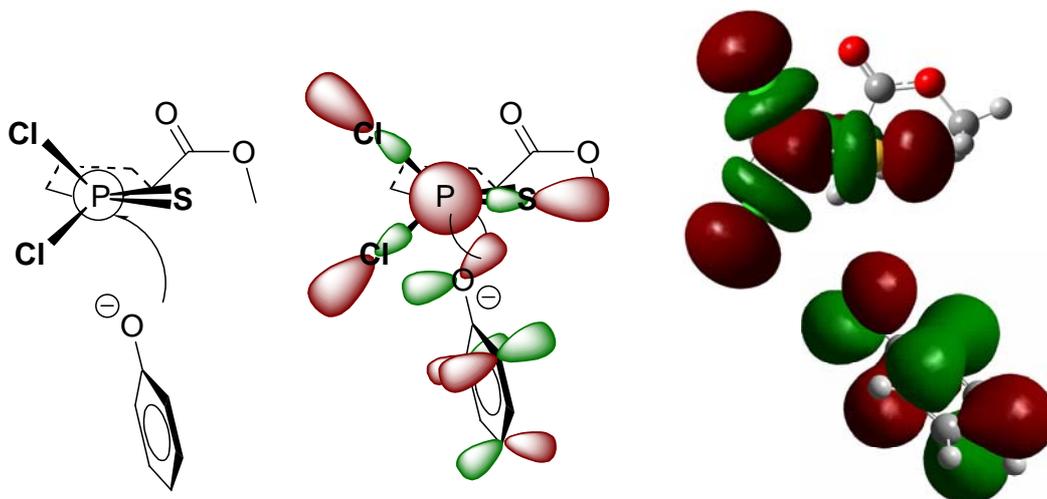


Abb. 112: Darstellungen des HOMOs des Phenolats **109** und des LUMOs von (S_C) -**75**

4.4.11 Zusammenfassung der DFT-Rechnungen

Die Ergebnisse der DFT-Rechnungen bestätigen ausnahmslos alle theoretischen Überlegungen und Abschätzungen als auch die experimentellen Ergebnisse, die in Bezug auf die Struktur des HOMOs und des LUMOs, die Rotationsbarriere sowie Aktivierungsenergien der Alkoholyse des Amidats (S_C) -**75** getroffen und gefunden wurden.

Das HOMO zeigt sowohl in den theoretischen Überlegungen (vgl. Abb. 69) als auch in den Berechnungen (vgl. Abb. 111) eine Knotenebene, die durch das Phosphoratom verläuft. Das LUMO ist das σ^* -Orbital das aus dem 3s-Orbital des Phosphoratoms und den Substituentenorbitalen gebildet wird (vgl. Abb. 64). Durch die Kombination des $3p_y$ -Orbitals des Phosphoratoms mit den p-Orbitalen des Schwefel- und des Stickstoffatoms liegt das gebildete MO (HOMO in Abb. 113b) energetisch tiefer als das MO das durch die Kombination des 3s-Orbitals des Phosphoratoms mit den Substituentenorbitalen gebildet wird (LUMO in Abb. 113b). Konträr zu diesem Ergebnis würde in einem AH_4 -System (z. B. Methan, mit 8 VE) zuerst das LUMO (Abb. 113a), das durch die Kombination des 3s-Orbitals des Phosphoratoms mit den Substituentenorbitalen gebildet wird, mit zwei zusätzlichen Valenzelektronen besetzt werden. Untermauert werden diese Ergebnisse durch die größeren Bindungslängen und die tieferen Absorptionsfrequenz der P=S-Bindung in den Amidaten (S_C) -**75**, (R_C) -**75** und (S_C) -**81** (vgl. Tab. 8).

Die Rotationsbarriere, die durch die DFT-Rechnungen erhalten wurde (ca. 6 kcal/mol), liegt im Bereich der Barrieren, die in der Literatur bekannt sind (7-11 kcal/mol; vgl. Tab. 11 und

Abb. 96). Das bestätigt auch den experimentellen Befund, dass bis $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ keine Atropisomerenbildung durch die Kernresonanzspektroskopie beobachtet werden kann. Ebenso befinden sich die Aktivierungsenergien der Umsetzung des Amidats (S_C) -75 mit dem Phenolat **109** mit 14 bis 19 kcal/mol im Bereich der literaturbekannten Aktivierungsenergien (vgl. Abb. 97).

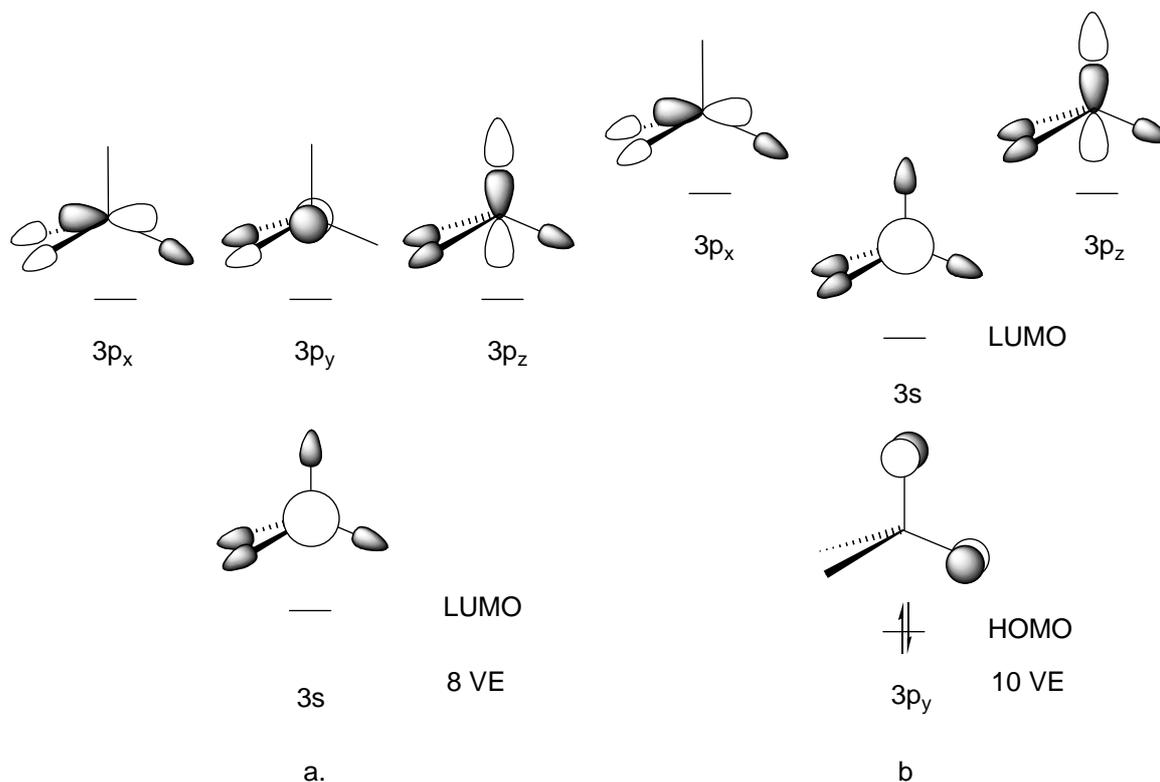


Abb. 113: a. Antibindende Orbitale in einem AH_4 -System. b. Antibindende Orbitale im Amidat (S_C) -75.

Anhand der DFT-Rechnungen ist ein $S_N2(P)$ -Mechanismus für die Umsetzung von (S_C) -75 mit Phenol **109** anzunehmen.

4.4.12 Zusammenfassung des Reaktionsmechanismus

Aufgrund der theoretischen Überlegungen, der experimentellen Ergebnisse und der DFT-Rechnungen kann mit großer Sicherheit folgender Mechanismus vorgeschlagen werden (Abb. 114, Abb. 115):

Die Reaktion verläuft über zwei aufeinander folgende nucleophile Substitutionen ($S_N2(P)$). Das Phenolat greift zuerst am Phosphoratom des Amidats (S_C) -75 an und substituiert das erste Chloridion (Cl^-). Das Intermediat (S_C, R_P) -84 wird gebildet und unter Substitution des

zweiten Chloridions (Cl^-), attackiert das Benzylsauerstoffatom und ein Sechsring wird ausgebildet.

Da die Rotationsbarriere um die P-N-Bindung mit ungefähr 6 kcal/mol sehr gering ist, liegen in einem Temperaturbereich von $-90\text{ }^\circ\text{C}$ bis $25\text{ }^\circ\text{C}$ keine erkennbaren Rotamere des (S_C)-75 in Lösung vor, so dass eine vermutete rigide Struktur nicht vorliegt (vgl. Abb. 70).

Somit ist die Diastereoselektivität der Reaktion weder auf ein Gleichgewicht verschiedener Rotamere, noch auf eine rigide Struktur des Amidats (S_C)-75, die aus einem *re*- oder *si*-Halbraum nucleophil angegriffen wird, zurückzuführen. Dennoch verläuft die Reaktion wie

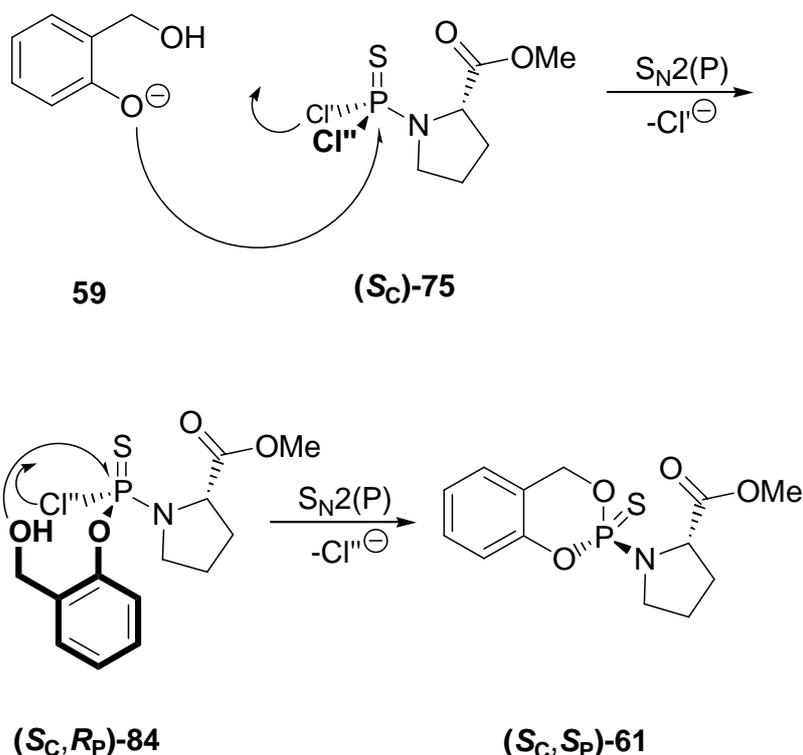


Abb. 114: Mechanismus zur Umsetzung des Amidats (S_C)-75 mit Salicylalkohol 59

für diese rigide Struktur beschrieben (vgl. Abb. 93, 94). Da sich das Molekül unter den gegebenen Reaktionsbedingungen frei um die P-N-Bindung drehen kann, ist es dem Phenolation des Salicylalkohols möglich das Phosphoratom in jeder beliebigen Konformation (allerdings *inline* zu einem der beiden Chloridionen) anzugreifen. Doch nur die Angriffe aus dem *re*- und dem *si*-Halbraum auf die energieärmste Konformation führt zu den beiden energieärmsten Übergangszuständen (TS_R^\ddagger und TS_S^\ddagger). Alle anderen denkbaren Übergangszustände besitzen höhere Energien und werden daher nicht durchlaufen. Einzig die

Differenz der Freien Aktivierungsenthalpien $\Delta\Delta G^\ddagger$ dieser energieärmsten Übergangszustände bestimmt die Diastereoselektivität der Reaktion.

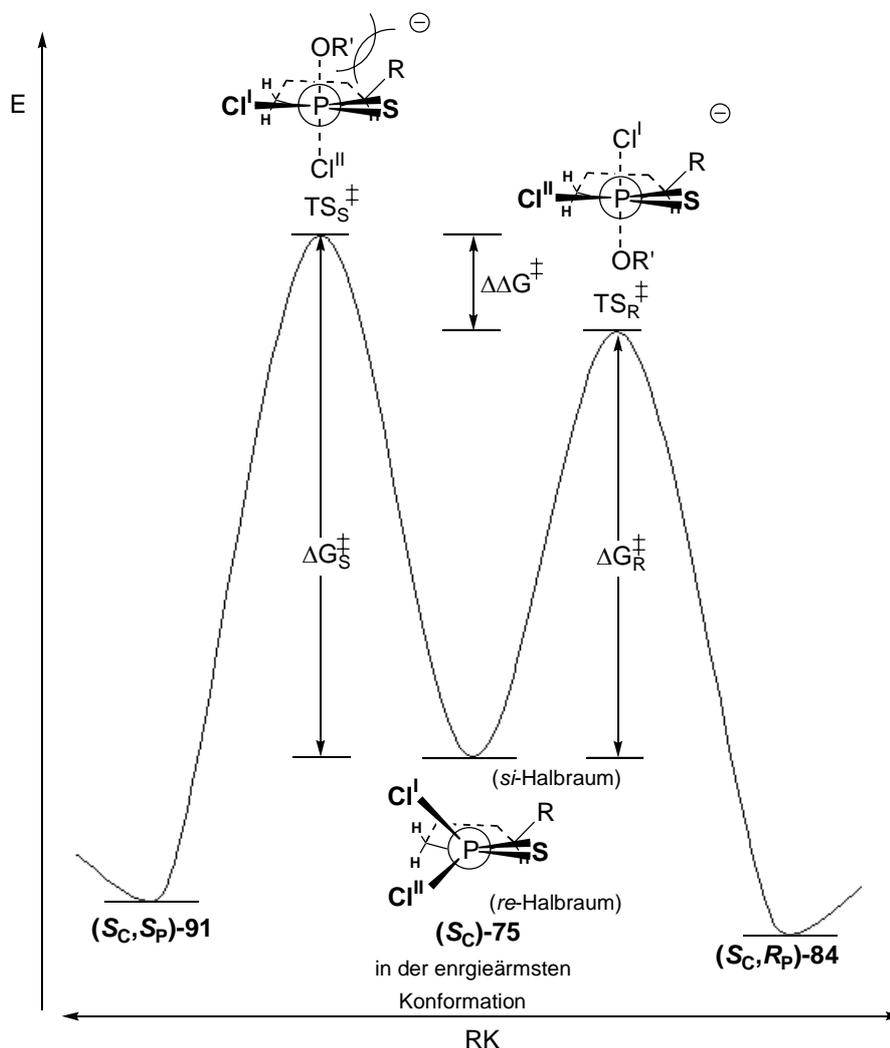


Abb. 115: Die Diastereoselektivität der Umsetzung des Amidats $(S_C)-75$ mit Salicylalkohol **59** wird durch die Freie Aktivierungsenthalpie-Differenz $\Delta\Delta G^\ddagger$ bestimmt

4.5 Variation der Reaktionsbedingungen

In einem nächsten Schritt sollte systematisch untersucht werden, welche Variationen der Reaktionsbedingungen bei der Umsetzung von $(S_C)-75$ mit **59** möglich sind. Dazu sollten einerseits verschiedene Basen Einsatz finden, während Aceton als Lösungsmittel beibehalten wurde. Andererseits sollte Kaliumcarbonat in unterschiedlichen Lösungsmitteln verwendet werden (Abb. 116).

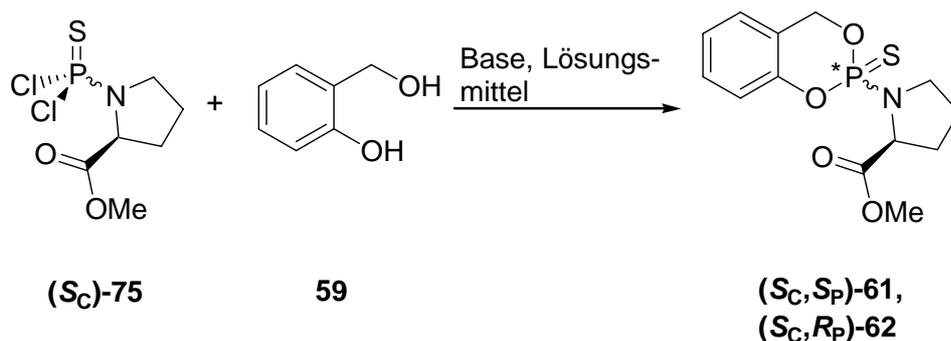


Abb. 116: Variationen der Reaktionsbedingungen bei der Umsetzung von $(S_C)\text{-75}$ mit **59**

Jede Reaktionslösung wurde mindestens fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor eine Reaktionskontrolle durch ^{31}P -NMR-Spektroskopie erfolgte. Danach wurden einige Reaktionslösungen fünf Stunden unter Rückfluss erhitzt, und erneut wurde durch ^{31}P -NMR-Spektroskopie der Fortschritt der Reaktion verfolgt. Der Umsatz des Edukts $(S_C)\text{-75}$ wurde durch Integration aus den ^{31}P -NMR-Spektren der Rohgemische ermittelt.

Zuerst dienten verschiedene Carbonate als Base (Tab. 17). Keines der verwendeten Carbonate löste sich vollständig in Aceton, doch zeigten die einzelnen Carbonate erhebliche Unterschiede in ihrem Reaktionsverhalten. So erfolgte die Kupplung von $(S_C)\text{-75}$ und **59** mit Lithium-, Magnesium- und Calciumcarbonat weder bei Raumtemperatur noch bei 56 °C (Sdp. Aceton). Der Einsatz von Natriumcarbonat erforderte ein Erhitzen der Reaktionslösung unter Rückfluss, da bei Raumtemperatur kein Umsatz zu erkennen war. Nach fünfstündigen Rühren bei 56 °C waren 28% der Produkte $(S_C,S_P)\text{-61}$ / $(S_C,R_P)\text{-62}$ entstanden aber noch 43% des Edukts $(S_C)\text{-75}$ vorhanden (plus 29% verschiedene Nebenprodukte; ^{31}P -NMR-Spektrum). Mit Kaliumcarbonat erfolgte die Kupplung teilweise bei Raumtemperatur (26% Produkt und 65% Edukt nach fünf Stunden). Wenn das Reaktionsgemisch sofort für fünf Stunden zum Rückfluss erhitzt wird, entstehen die Produkte zu 47% und 47% des Edukts ist weiterhin vorhanden. Zu Bemerkem ist, dass der Diastereomerenüberschuss der Reaktion bei Raumtemperatur (67% *d.e.*) und bei 56 °C (60% *d.e.*) sich um 7% unterscheidet. Mit Cäsiumcarbonat war die Reaktion nach 5 Stunden bei Raumtemperatur abgeschlossen und das Produkt ist zu 95% entstanden (4% eines Nebenproduktes und 1% des Edukts sind zu erkennen). Aufgrund der vorhandenen Feststoffe im Reaktionsgemisch stellt sich die Frage nach der Löslichkeit der Carbonate in Aceton. Da keine Löslichkeitsprodukte der verschiedenen Carbonate in Aceton oder anderen organischen Lösungsmittel in der Literatur beschrieben sind, ist diese Frage nur schwer zu beantworten. Als Tendenz ist allerdings zu erkennen, dass die Eignung der Carbonate als Base mit größerem Ionenradius^[185] des Kations

zunimmt. Aufgrund der mit steigender Ordnungszahl diffuser werdenden Elektronenhülle der Ionen sollte die Löslichkeit steigen.

Dass DBU ebenfalls als Base verwendet werden kann, zeigte die Umsetzung von (S_C)-**81** zu (S_C,S_P)-**82** und (S_C,R_P)-**83** (Abb. 57).

| Base | Lösungsmittel | Umsatz 5h RT [%] | | | Umsatz 5h 56°C [%] | | | <i>d.e.</i> [%] |
|---------------------------------|---------------|------------------|-------|--------------------|--------------------|-------|--------------------|--------------------|
| | | Produkt | Edukt | Neben- produkte | Produkt | Edukt | Neben- produkte | |
| Li ₂ CO ₃ | Aceton | - | 100 | - | - | 100 | - | - |
| Na ₂ CO ₃ | Aceton | - | 100 | - | 28 | 43 | 29 | 60 |
| K ₂ CO ₃ | Aceton | 26 | 65 | 9 | 47 | 47 | 6 | 67/60 |
| Cs ₂ CO ₃ | Aceton | 95 | 1 | 4 | n.d. | n.d. | n.d. | 57 |
| MgCO ₃ | Aceton | - | 100 | - | - | 100 | - | - |
| CaCO ₃ | Aceton | - | 100 | - | - | 100 | - | - |
| DBU | Aceton | 81 | 3 | 16 | n.d. | n.d. | n.d. | 60 |

Tab. 17: Variationen der Basen bei der Umsetzung von (S_C)-**75** mit **59**

Der Einsatz von Kaliumcarbonat in anderen Lösungsmitteln ist prinzipiell möglich (Tab. 18), jedoch sind im Gegensatz zu Cäsiumcarbonat und DBU erhöhte Temperaturen notwendig und die Diastereoselektivität der Reaktion sinkt. So entstehen zwar bei der Reaktion in Chloroform bzw. Tetrahydrofuran die Produkte (S_C,S_P)-**61** / (S_C,R_P)-**62**, jedoch beträgt der Diastereomerenüberschuss nur noch 22 bzw. 46%. Eine Reaktion in Dimethylformamid schlug fehl. Nach einer Reaktionszeit von fünf Stunden bei Raumtemperatur war weder das Edukt (S_C)-**75** noch die Produkte (S_C,S_P)-**61** / (S_C,R_P)-**62** im ³¹P-Spektrum zu erkennen. Ein Grund hierfür kann eine Reaktion analog zum ersten Schritt der VILSMEIER-HAACK-Formylierung^[186] des Dimethylformamids mit der Phosphorylgruppe des (S_C)-**75** sein.

| Base | Lösungsmittel | Umsatz 5h RT [%] | | | Umsatz 5h reflux [%] | | | <i>d.e.</i> [%] |
|--------------------------------|---------------|------------------|-------|--------------------|----------------------|-------|--------------------|--------------------|
| | | Produkt | Edukt | Neben- produkte | Produkt | Edukt | Neben- produkte | |
| K ₂ CO ₃ | Chloroform | - | 100 | - | 31 | 60 | 9 | 22 |
| K ₂ CO ₃ | THF | - | 100 | - | 2 | 76 | 22 | 46 |
| K ₂ CO ₃ | DMF | - | - | 100 | n.d. | n.d. | n.d. | - |

Tab. 18: Variationen des Solvens bei der Umsetzung von (S_C)-**75** mit **59**

4.6 Erhöhung der Diastereoselektivität

Die Diastereoselektivität einer Reaktion wird durch mehrere Faktoren bestimmt: So kann eine Variation der Temperatur, des Lösungsmittels und des sterischen Anspruchs des chiralen Auxiliars den Diastereomerenüberschuss erhöhen.

4.6.1 Temperaturabhängigkeit der Diastereoselektivität

Wegen der Temperaturabhängigkeit des Ausmaßes der asymmetrischen Induktion, die im einfachsten Falle dem Gesetz $\ln(S/R) = \Delta\Delta G^\ddagger/RT$ ($R = \text{Gaskonstante}$, $T = \text{Temperatur}$) folgen sollte, steigt die Höhe der asymmetrischen Induktion mit fallender Temperatur an. Deswegen führt man Versuche zur asymmetrischen Synthese immer bei der tiefstmöglichen Temperatur aus.^[187]

Um die Temperaturabhängigkeit der Diastereoselektivität bei der Umsetzung von (*S_C*)-**75** mit Salicylalkohol **59** zu untersuchen, wurde die Reaktion mit DBU bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt (A \blacklozenge) (Tab. 19). Diese Reaktionen wurden teilweise wiederholt (B \blacktriangle).

| | T [°C] | T [K] | d.e. A \blacklozenge | $\Delta\Delta G^\ddagger$ A [kcal/mol] | d.e. B \blacktriangle | $\Delta\Delta G^\ddagger$ B [kcal/mol] |
|---|--------|-------|------------------------|--|-------------------------|--|
| 1 | -78 | 195 | 48 | 0.41 | 55 | 0.48 |
| 2 | -50 | 223 | 51 | 0.50 | n.d. | n.d. |
| 3 | 0 | 273 | 55 | 0.67 | 53 | 0.65 |
| 4 | 12 | 285 | 64 | 0.86 | n.d. | n.d. |
| 5 | 25 | 298 | 64 | 0.91 | 60 | 0.82 |
| 6 | 35 | 308 | 53 | 0.72 | n.d. | n.d. |
| 7 | 45 | 318 | 53 | 0.74 | n.d. | n.d. |
| 8 | 56 | 329 | 52 | 0.75 | 59 | 0.89 |

Tab. 19: Temperaturabhängigkeit der Diastereoselektivität bei der Umsetzung von (*S_C*)-**75** mit Salicylalkohol **59** und DBU **79**; Bestimmung der Diastereoselektivität durch Integration der ¹H-NMR-Signale des solvensbefreiten Reaktionsgemisches

Trägt man den Diastereomerenüberschuss gegen die Temperatur in einem Diagramm auf (Abb. 117), lässt sich erkennen, dass die Diastereoselektivität der Reaktion nicht mit

sinkender Temperatur steigt. Der höchste Überschuss wird in einem Bereich von 12 °C bis 25 °C erhalten (60% - 64% *d.e.*). Bei tieferen (-78°C bis 0°C) und bei höheren Temperaturen (35 °C bis 56 °C) fallen die Diastereomerenüberschüsse schlechter aus (48% - 55% *d.e.* bzw. 52% - 59% *d.e.*).

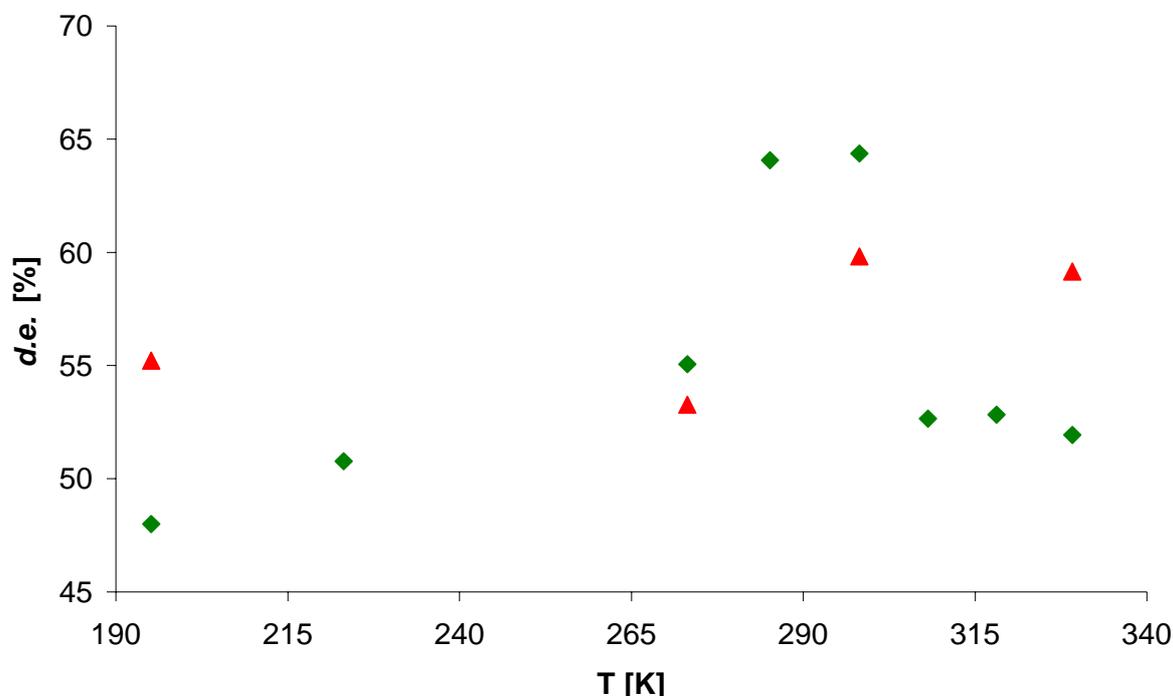


Abb. 117: Temperaturabhängigkeit der Diastereoselektivität bei der Umsetzung von (S_C)-**75** mit Salicylalkohol **59**

Allerdings ist sowohl aus Tabelle 19 als auch Abb. 117 ersichtlich, dass sich die Diastereomerenverhältnisse unter den gleichen Reaktionsbedingungen teilweise beachtlich unterscheiden. So zeigen die Reaktionen bei -78 °C und bei 56 °C bei der zweiten Bestimmung einen Unterschied von 7% *d.e.* (48% vs. 55% *d.e.*, bzw. 52% vs. 59% *d.e.*) in einem Bereich von 16% Differenz (48% - 64% *d.e.*). Das ist eine so starke Schwankung, dass für eine tiefer gehende Diskussion der Temperaturabhängigkeit des Diastereomerenverhältnisses die Reaktionen mehrfach wiederholt werden sollten, um mit gemittelten und somit aussagekräftigeren Werten die Temperaturabhängigkeit zu bestimmen. Diese Schwankungen sind einerseits auf die schwierig zu kontrollierenden Reaktionstemperaturen und andererseits auf die NMR-Integration der Produktsignale zurückzuführen. Da aber beide Diastereomere (S_C,S_P)-**61** / (S_C,R_P)-**62** im HPLC-Chromatogramm auch bei verschiedenen Methoden keine basisliniengetrennten Signale zeigten, war die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses durch HPLC nicht möglich.

Nichtsdestotrotz ist der Trend zu verzeichnen, dass die Diastereoselektivität der Reaktion zu einem gewissen Grad mit steigender Temperatur erhöht wird. A priori eine nicht zu erwartende Tatsache.^[187] Dieses Phänomen ist allerdings in der Literatur beschrieben.^[188, 189]

Die *Freie-Enthalpie*-Differenz ($\Delta\Delta G^\ddagger$) setzt sich zusammen aus Beiträgen der Aktivierungsenthalpiendifferenz ($\Delta\Delta H^\ddagger$) und der Aktivierungsentropiedifferenz ($\Delta\Delta S^\ddagger$). Es gilt: $(\Delta\Delta G^\ddagger) = (\Delta\Delta H^\ddagger) - T(\Delta\Delta S^\ddagger)$. Die Aktivierungsenthalpiendifferenz ($\Delta\Delta H^\ddagger$) in diastereoselektiven Prozessen liefert nur einen geringen Beitrag, während die Aktivierungsentropiedifferenz ($\Delta\Delta S^\ddagger$) den größeren Beitrag, besonders mit steigenden Temperaturen, zur *Freien-Enthalpie*-Differenz ($\Delta\Delta G^\ddagger$) liefert.^[188] Dieses kann sogar zu einer Umkehr der Diastereoselektivität in Abhängigkeit zur Reaktionstemperatur führen (Isoinversionsprinzip).^[188, 189, 190, 191, 192, 193]

Die Reaktion der Amidate wie (*S_C*)-**75**, (*R_C*)-**75** und (*S_C*)-**81** mit dem Salicylalkohol **59** weist den Nachteil auf, dass zwei aufeinander folgende Substitutionen am Phosphoratom nur indirekt einen Blick auf die Diastereoselektivität des ersten Reaktionsschrittes (Angriff des Phenolats) erlauben. Zwar sollte die zweite Substitution am Phosphoratom strikt unter Inversion erfolgen, doch kann dies nicht eindeutig nachgewiesen werden. Aber aufgrund der mangelnden Reaktivität der Amidate gegenüber einfachen Alkoholen lässt sich dieses System nicht optimieren.

Aus Tabelle 19 ist ersichtlich, dass die Temperatur einen Einfluss auf die Diastereoselektivität der Reaktion besitzt. Dennoch bleibt der Diastereomerenüberschuss mit bis zu 64% *d.e.* unbefriedigend.

4.6.2 Solvensabhängigkeit der Diastereoselektivität

Die Geschwindigkeiten chemischer Reaktionen werden nicht nur durch die den Reaktionspartnern inhärenten Eigenschaften, sondern auch durch das Reaktionsmedium bestimmt.^[194, 195] Durch Solvataion der Reaktanden ist das Lösungsmittel in der Lage die *Freie Energie* und die Reaktivität der Reaktanden und daher auch die Stereoselektivität einer Reaktion zu beeinflussen.^[188] Durch die unterschiedliche Solvataion der diastereomorphen aktivierten Komplexe im Übergangszustand kann eine Variation des Lösungsmittels einen erheblichen Einfluss auf die *Freie-Enthalpie*-Differenz ($\Delta\Delta G^\ddagger$) und somit auf die Diastereoselektivität der Reaktion ausüben.

Zur Untersuchung der Solvensabhängigkeit des Diastereomerenüberschusses bei der Umsetzung von (*S_C*)-**75** mit Salicylalkohol **59** (Abb. 118) wurde die Reaktion in Lösungsmitteln fallender Polarität durchgeführt (Tab. 20). Da bei Raumtemperatur der

höchste Diastereomerenüberschuss gebildet wurde, sollte auch diese Reaktionsreihe bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Die Polarität des Lösungsmittels wurde anhand der normierten E_T^N -Werte geordnet.^[194, 196] E_T^N -Werte haben für Tetramethylsilan als unpolarstes Lösungsmittel den Wert 0.0 und für Wasser als polarstes Solvens den Wert 1.0.

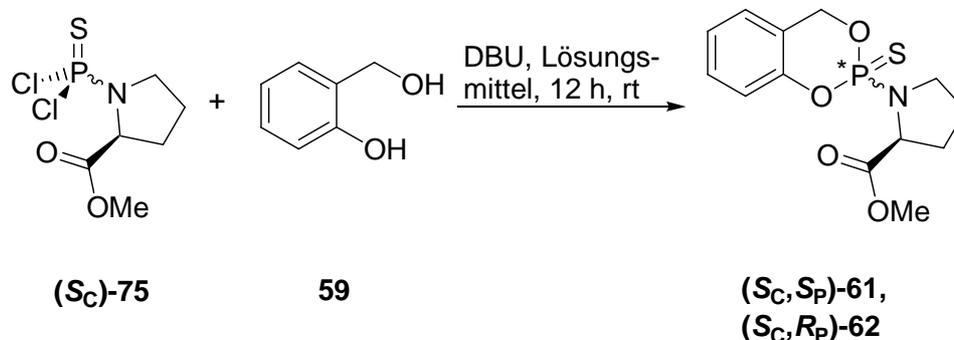


Abb. 118: Darstellung der Produkte $(S_C, S_P)\text{-61}$ / $(S_C, R_P)\text{-62}$ mit verschiedenen Lösungsmitteln

| Solvens | E_T^N -Wert | <i>d.e.</i> | $\Delta\Delta G^\ddagger$ [kcal/mol] |
|-------------------|---------------|-------------|--------------------------------------|
| 1 Ethanol | 0.654 | n.d. | - |
| 2 Acetonitril | 0.460 | 69 | 1.01 |
| 3 Aceton | 0.355 | 64 | 0.91 |
| 4 Dichlormethan | 0.309 | 51 | 0.67 |
| 5 Chloroform | 0.259 | 54 | 0.71 |
| 6 Tetrahydrofuran | 0.207 | 51 | 0.66 |
| 7 Diethylether | 0.117 | n.d. | - |
| 8 Toluol | 0.099 | 49 | 0.64 |

Tab.: 20: Solvensabhängigkeit der Diastereoselektivität bei der Umsetzung von $(S_C)\text{-75}$ mit Salicylalkohol **59**;
Bestimmung der Diastereoselektivität durch Integration der $^1\text{H-NMR}$ -Signale
des solvensbefreiten Reaktionsgemisches

Die Reaktion in Ethanol führte zu einem erheblichen Teil zu unterschiedlichen Nebenprodukten, so dass die Produkte nur zu 26% ($^{31}\text{P-NMR}$ -Spektrum des Rohgemisches) gebildet wurden. Eine Integration der beiden Protonensignale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war aufgrund von Überlagerungen durch Signale der Nebenprodukte nicht möglich. Diese Überlagerung der Signale war auch bei der Reaktion in Diethylether (zu 29% waren die

Produkte entstanden; 31% Edukt und 40% Nebenprodukte waren vorhanden) zu beobachten, so dass kein Diastereomerenüberschuss für diese zwei Reaktionen bestimmt werden konnte. In allen anderen Lösungsmitteln verlief die Reaktion mit über 80% Umsatz zu den entsprechenden Produkten (S_C, S_P)-**61** / (S_C, R_P)-**62**. Die Auftragung des Diastereomerenüberschuss gegen den E_T^N -Wert in einem Diagramm (Abb. 119) veranschaulicht deutlich, dass der *d.e.* mit steigender Polarität des Lösungsmittels zunimmt. Die Reaktion in Dichlormethan ergibt einen in Bezug auf die Polarität des Lösungsmittels unerwartet niedrigen Diastereomerenüberschuss (51% *d.e.*).

Dennoch bleibt auch hier der Diastereomerenüberschuss (69% *d.e.* in Acetonitril) weiterhin unbefriedigend. Ein Wechsel zu polarerer organischen Lösungsmittel wird nicht möglich sein, da diese entweder protisch sind und somit verschiedene Nebenreaktionen verursachen können (s. Ethanol) oder Carbonsäureamidabkömmlinge darstellen, die wie Dimethylformamid ein VILSMEIER-HAACK-Intermediat bilden können.^[186] Ionische Flüssigkeiten könnten eine interessante Alternative zu herkömmlichen organischen Lösungsmitteln darstellen. Wenn auch der Einsatz dieser neuartigen Lösungsmittel noch wenig verbreitet ist, sind doch schon erste Erfolge in asymmetrischen Synthesen bekannt.^[197, 198]

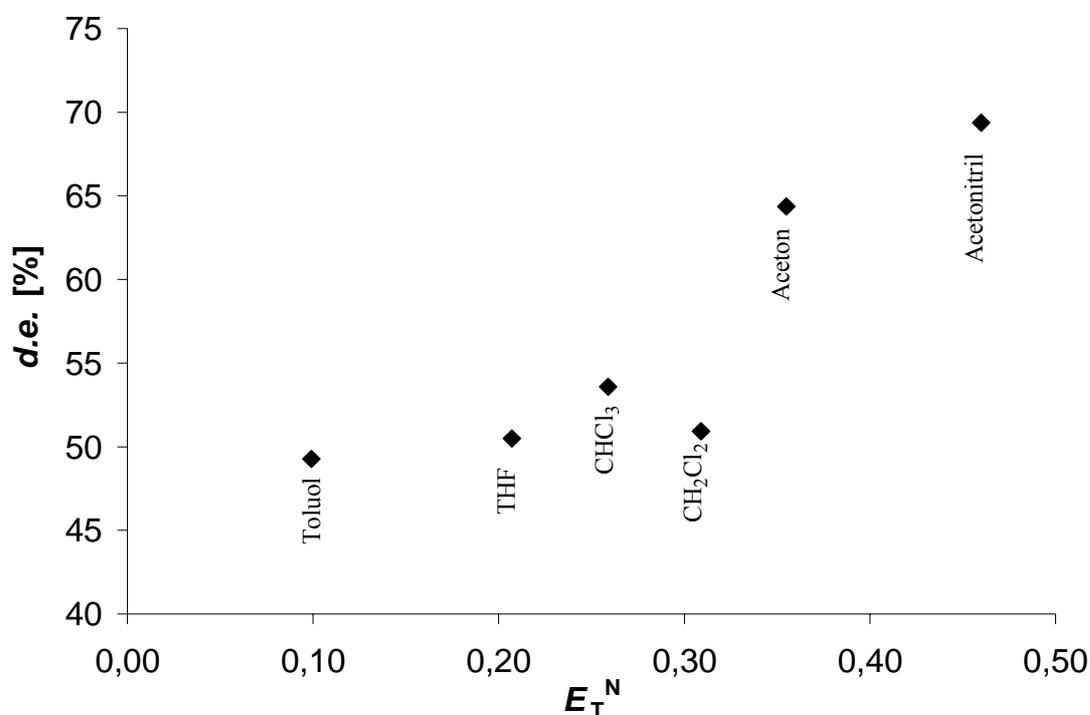


Abb. 119: Solvensabhängigkeit der Diastereoselektivität bei der Umsetzung von (S_C)-**75** mit Salicylalkohol **59**

4.6.3 Die Abhängigkeit der Diastereoselektivität vom sterischen Anspruch des Substituenten am chiralen Kohlenstoffatom

Ein viel versprechender Ansatz zur Steigerung der Diastereoselektivität der Reaktion ist die Steigerung des Raumanpruchs der Seitenkette. Wie ein Vergleich der chiralen Auxiliare (S_C)-75, (R_C)-75 und (S_C)-81 zeigt, führt der größere sterische Anspruch der Seitenkette in (S_C)-81 zu einer größeren Differenz der Übergangszustandsenergien, bzw. zu einer größeren *Freien-Enthalpie*-Differenz, und verursacht somit eine stärkere Induktion am Phosphoratom. Daher sollte systematisch der Einfluss der Seitenkettengröße untersucht werden. Der einfachste Weg zur Erhöhung des sterischen Anspruchs besteht darin, die Esterfunktion des Prolinesters zu variieren. So sollte die Diastereoselektivität der Reaktion durch die Einführung eines Ethyl-, Benzyl- und *iso*-Propylesters Schritt um Schritt gesteigert werden (Abb. 120).

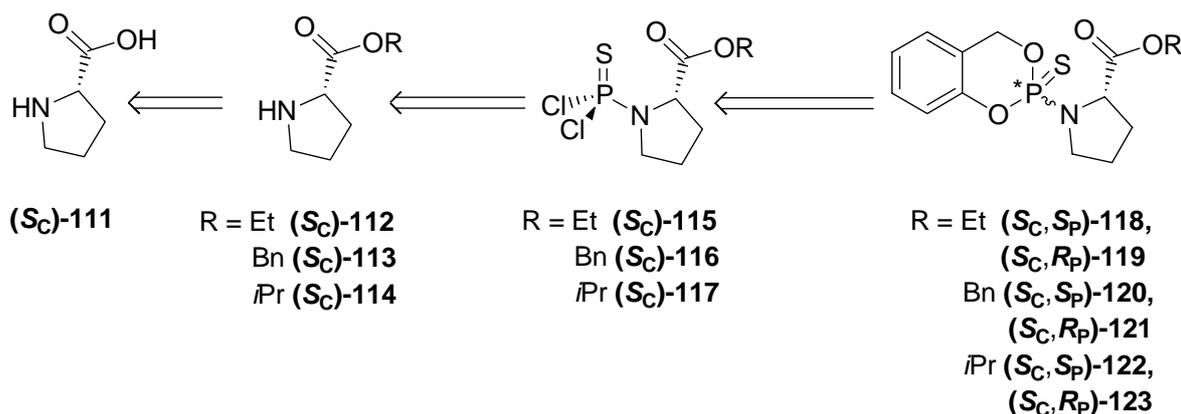


Abb. 120: Retrosyntheschema der Darstellung modifizierter chiraler Auxiliare

Die Darstellung des L-Prolinethylesters (S_C)-88 bzw. des L-Prolin-*iso*-propylesters (S_C)-114 erfolgte nach Standardbedingungen^[199] durch die Umsetzung des L-Prolins (S_C)-87 mit Thionylchlorid in absolutem Ethanol bzw. in absolutem *iso*-Propanol (Abb. 121). Zur Beschleunigung der Reaktion wurde DMF, das mit Thionylchlorid ein dem VILSMEIER-Reagenz ähnliches α -chloriertes Immoniumion bildet und zu einem Aktivester führt, in katalytischen Mengen zugefügt.^[200, 201] Nach Reaktionsende wurde überschüssiges Lösungsmittel am Rotationsverdampfer evaporiert. Um die letzten Spuren des Lösungsmittels, das als Nucleophil in der Folgereaktion stören könnte, aus dem Produkt zu entfernen, wurde das Rohprodukt mit Toluol (Sdp. 111 °C; *iso*-Propanol 82 °C; Ethanol

Um den Einfluss der größeren Reste auf die Diastereoselektivität der Reaktion zu prüfen, wurden die Dichloramidate (S_C)-115, (S_C)-116 und (S_C)-117 auf der folgenden Stufe mit Salicylalkohol **59** unter den Bedingungen zur Darstellung des Amidats (S_C)-75 gekuppelt. Dieses gelang in Ausbeuten von 48% bis 57% (Abb. 123).

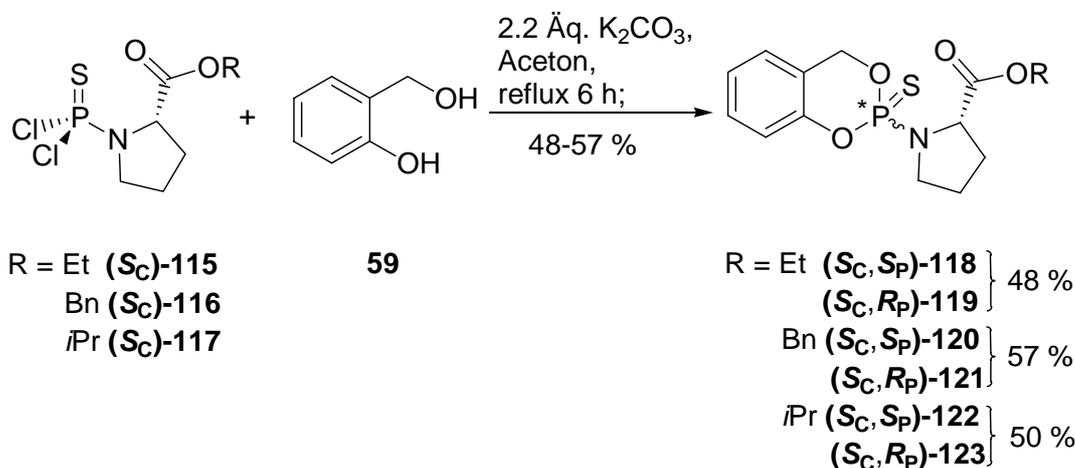


Abb. 123: Kupplung der Amidate (S_C)-115, (S_C)-116 und (S_C)-117 mit Salicylalkohol **59**

Die Diastereomerenüberschüsse (*d.e.*) wurden aus den ^1H -Spektren der jeweiligen Rohgemische bestimmt. Wie aus der Tabelle 22 zu entnehmen ist, variieren die Diastereomerenüberschüsse alle um den Wert von 60%.

| Rest | Ausbeute [%] | <i>d.e.</i> [%] |
|---------------------|--------------|-----------------|
| Methyl | -- | 60 |
| Ethyl- | 48 | 65 |
| Benzyl- | 57 | 60 |
| <i>iso</i> -Propyl- | 50 | 62 |

Tab. 22: Ausbeuten und Diastereomerenüberschüsse Kupplung der Amidate (S_C)-115, (S_C)-116 und (S_C)-117 mit Salicylalkohol **59**

Daraus lässt sich folgern, dass größere Reste an der Esterfunktion keinen erkennbaren Einfluss auf die Diastereoselektivität besitzen. Die *Freie Enthalpie*-Differenz der Übergangszustände wird folglich nicht erhöht. Zur Erklärung dieser Ergebnisse ist die räumliche Entfernung der Esterfunktion zum Reaktionszentrum als Grund anzuführen. Die

Steigerung des sterischen Anspruchs der Substituenten erfolgt ab dem fünften Atom ((*S_C*)-117) bzw. sogar erst ab dem sechsten Atom ((*S_C*)-115 und (*S_C*)-116). In dieser Entfernung zum Phosphoratom verspricht selbst die Einführung räumlich noch anspruchsvollere Reste (z. B. *tert*-Butyl) keinen Erfolg (Abb. 124).

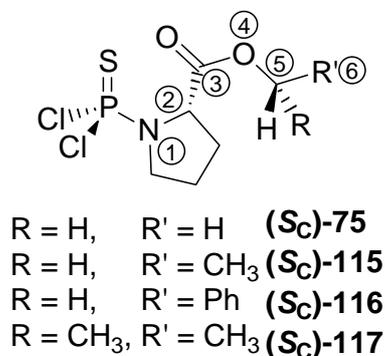


Abb. 124: Entfernung der Reste vom reaktiven Zentrum

Aus diesem Grund sollte nun ein Substituent mit einem größeren Raumanpruch als ein Ester nahe an das reaktive Zentrum eingeführt werden. Dazu eignet sich die Darstellung von chiralen Amininen, die ENDERS erstmals im Zusammenhang des SAMP- und RAMP-Verfahrens beschrieb.^[202] In nur vier Stufen ist die Darstellung eines Pyrrolidin-Derivats (*S_C*)-124 möglich, das nur drei Atome vom Phosphoratom eine sterisch anspruchsvolle Gruppe besitzt.^[203] Nach Umsetzung mit Thiophosphorylchlorid zu (*S_C*)-125 und anschließender Kupplung mit Salicylalkohol 59 sollte das Amidat (*S_CS_P*)-126 mit einem hohen Diastereomerenüberschuss gebildet werden (Abb. 125).

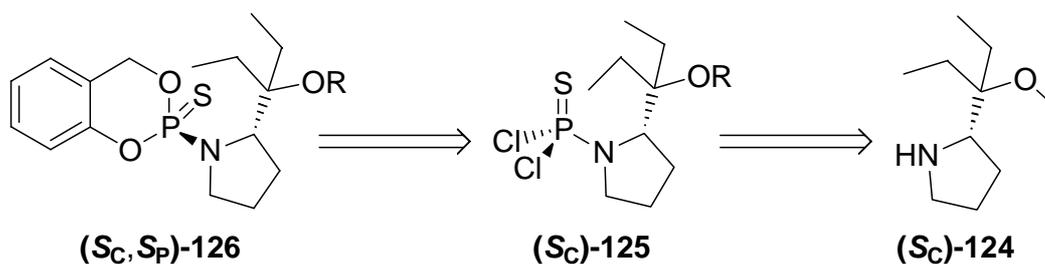


Abb. 125: Retrosyntheseschema sterisch anspruchsvoller Derivate

Die Synthese des (*S*)-2-(1-Methoxy-1-ethylpropyl)-pyrrolidins (*S_C*)-124 erfolgte wie von ENDERS beschrieben (Abb. 126).^[203] L-Prolin (*S_C*)-87 wurde in einer Eintopfreaktion zuerst in einen Ethylester überführt und anschließend wurde die freie Aminfunktion durch eine Benzylgruppe geschützt, so dass das Pyrrolidin (*S_C*)-127 in 73%igen Ausbeute erhalten

wurde. Eine nachfolgende GRIGNARD-Reaktion mit Ethylmagnesiumbromid führte zum Alkohol (**S_C**)-**128** in einer Ausbeute von 90%. Auf dieser Stufe wird auch die Einführung von sterisch anspruchsvolleren Resten möglich sein. Die WILLIAMSON-Ethersynthese mit Methyljodid und Natriumhydrid ergab in 93%iger Ausbeute (**S_C**)-**129**, das nach erfolgreicher Debenzylierung (**S_C**)-**124** lieferte (70%). Die Gesamtausbeute über alle Stufen betrug 43% und lag nur ein wenig unter der beschriebenen Ausbeute (49%).^[203]

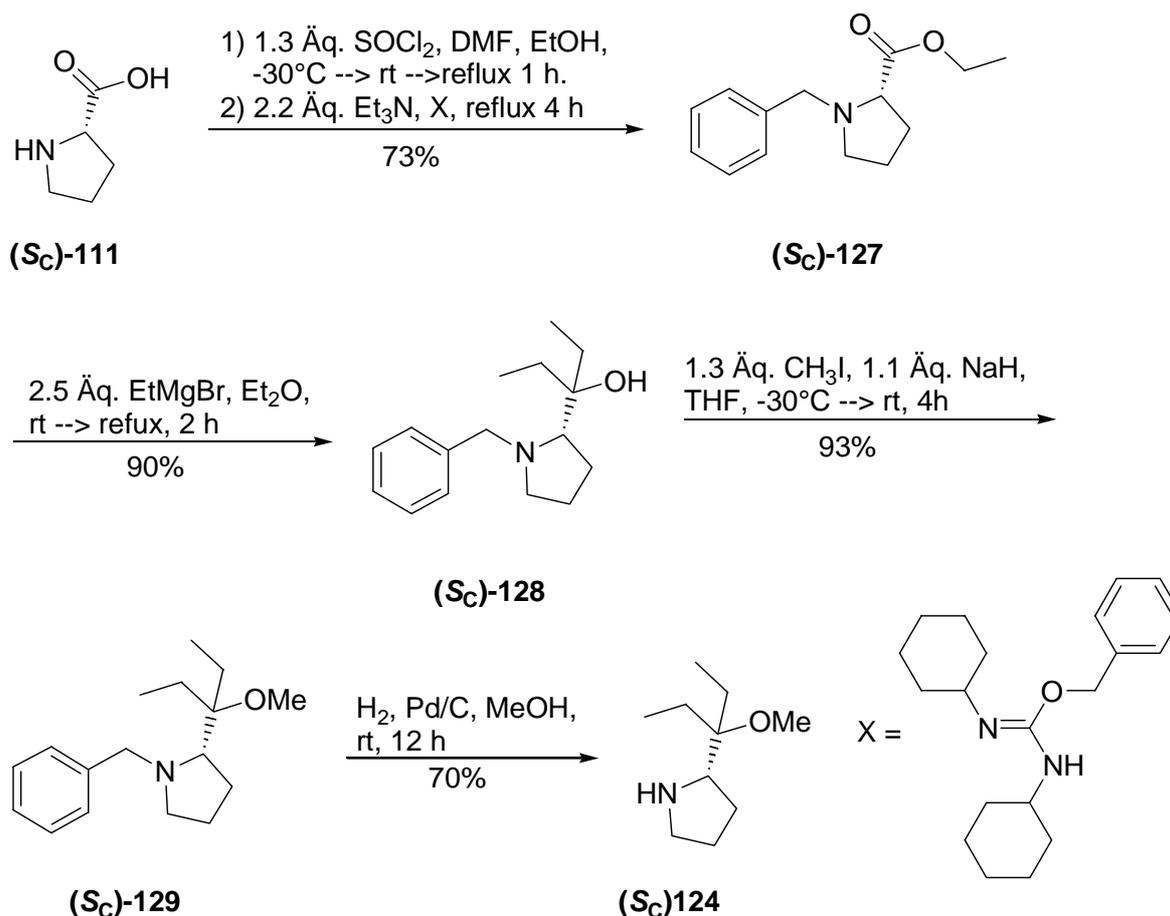


Abb. 126: Synthese des Pyrrolidin-Derivats (**S_C**)-**124**

Die Umsetzung des Pyrrolidin-Derivats (**S_C**)-**124** mit 1.2 Äquivalenten Thiophosphorylchlorid führte zum Dichloramidat (**S_C**)-**125**. Das ³¹P-NMR-Spektrum des Rohgemisches zeigte die Entstehung von Nebenprodukten in teils erheblichen Mengen, so dass das Phosphorsäureamidat (**S_C**)-**125** nach chromatographischer Reinigung in 53%iger Ausbeute erhalten werden konnte. Um diese unerwünschten Nebenprodukte zu zurückzudrängen wurde unter sonst gleich bleibenden Bedingungen das Thiophosphorylchlorid im Überschuss (3.0 Äq.) zugegeben. Das ³¹P-NMR-Spektrum zeigte kaum noch phosphorhaltige Verunreinigungen im Rohgemisch so dass das Amidat (**S_C**)-**125** in einer Ausbeute von 73% erhalten werden konnte.

Die nachfolgende Kupplung mit Salicylalkohol ergab die Amidate ($S_C S_P$)-126 und ($S_C R_P$)-130 in einer Ausbeute von 80%. Das Diastereomerenverhältnis konnte jetzt auf 19:1 gesteigert werden (Abb. 127).

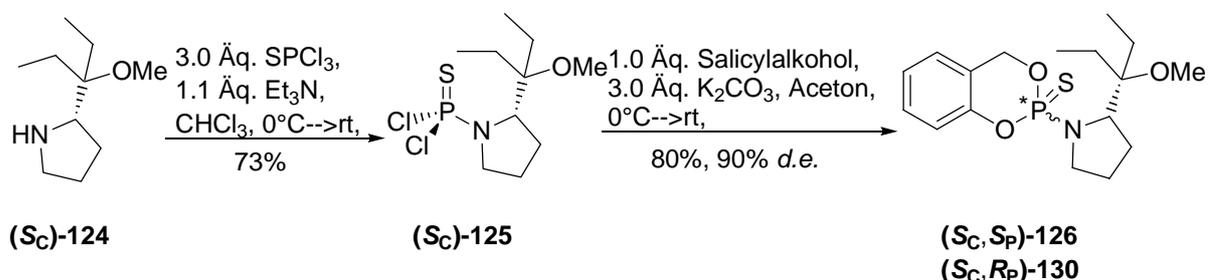


Abb. 127: Synthese der Diastereomere (S_C, S_P)-126 und (S_C, R_P)-130

Dieser Diastereomerenüberschuss befindet sich in der Größenordnung, die ebenso durch das Amidat (S_C)-81 erreicht wird (88% *d.e.*). Das Auxiliar (S_C)-131 sollte in diesem Zusammenhang ebenfalls einen hohen Diastereomerenüberschuss induzieren können (Abb. 128).

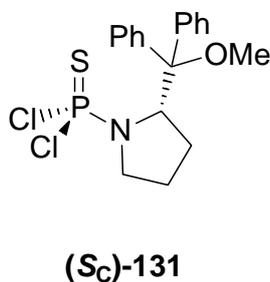
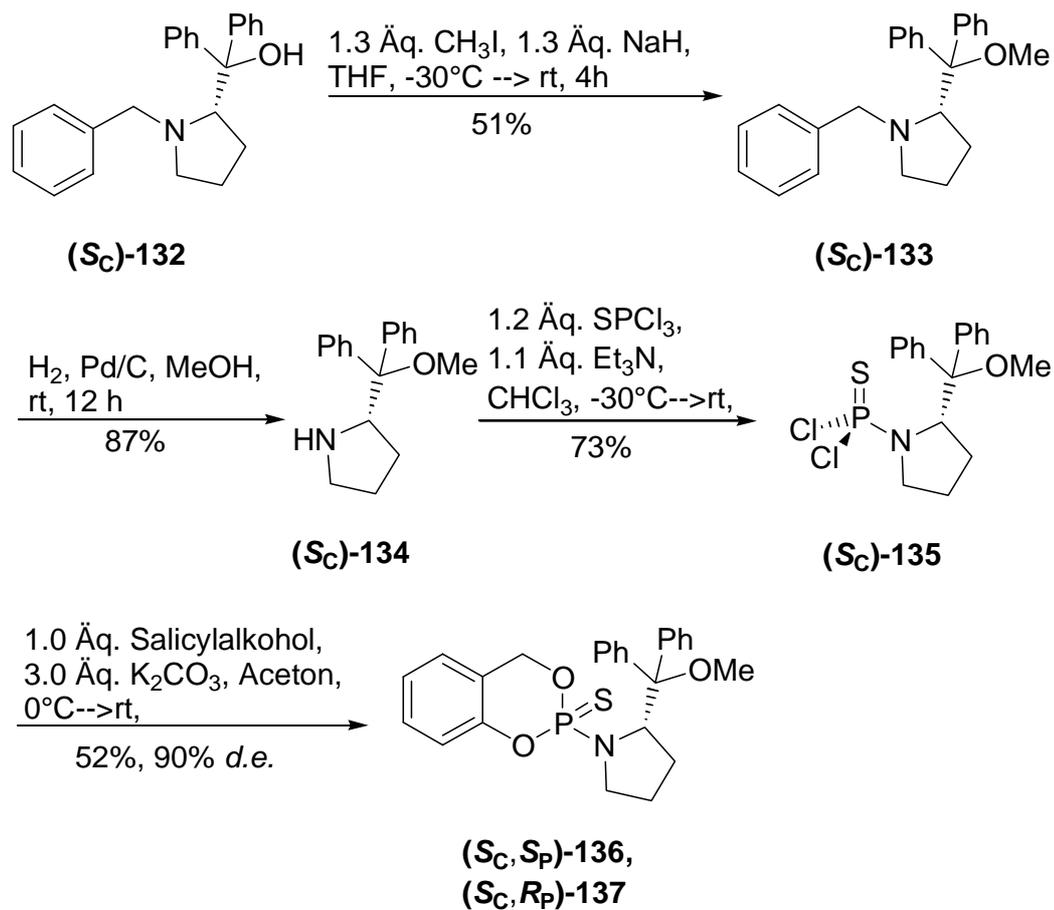
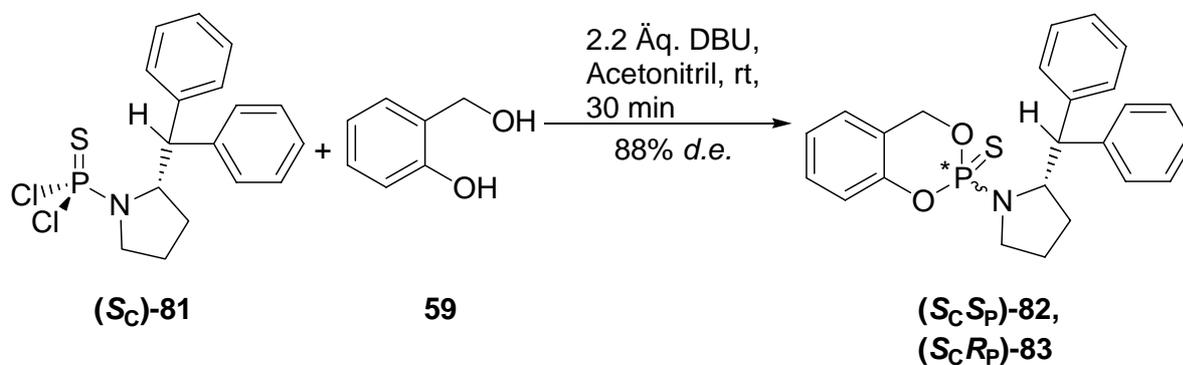


Abb. 128: Das chirale Auxiliar (S_C)-131

Ausgehend von (*S*)-1-Benzyl-2-(1-methoxy-1,1-diphenylmethyl)-pyrrolidin (S_C)-132 konnte der Ether (S_C)-133 in einer 51%igen Ausbeute dargestellt werden (Abb. 129). Die Entschützung der Aminfunktion in (S_C)-133 zu (S_C)-134 gelang mit 87%. Die Darstellung des Dichloramidats (S_C)-131 erfolgte darauf in einer 73%igen Ausbeute. Die nachfolgende Kupplung mit Salicylalkohol 59 zu den beiden Isomeren ($S_C S_P$)-135 und ($S_C R_P$)-136 gelang mit 52%. Der Diastereomerenüberschuss dieser Reaktion betrug 90% und liegt somit genau in dem erwarteten Bereich, der durch die Auxiliare (S_C)-81 und (S_C)-125 ebenfalls erreicht wird.


 Abb. 129: Synthese der Diastereomere $(S_C S_P)$ -135 und $(S_C R_P)$ -136

An dieser Stelle war es angebracht, die Erkenntnisse aus den Untersuchungen zur Abhängigkeit der Diastereoselektivität in Bezug auf Temperatur und Polarität des Lösungsmittels auf die Reaktion der Amidate (S_C) -81, (S_C) -125 und (S_C) -131 mit Salicylalkohol **59** zu übertragen. Dazu wurde das chirale Auxiliar (S_C) -81 mit **59** in Acetonitril mit DBU gekuppelt (Abb. 130).


 Abb. 130: Synthese der Produkte $(S_C S_P)$ -82 und $(S_C R_P)$ -83 in Acetonitril

Das Diastereomerenverhältnis der Reaktion wurde anhand des ^{31}P -NMR-Spektrums des Reaktionsgemisches bestimmt. Aus Abb. 131 ist zu erkennen, dass die Diastereoselektivität der Reaktion durch Acetonitril als Solvens nicht gesteigert werden konnte.

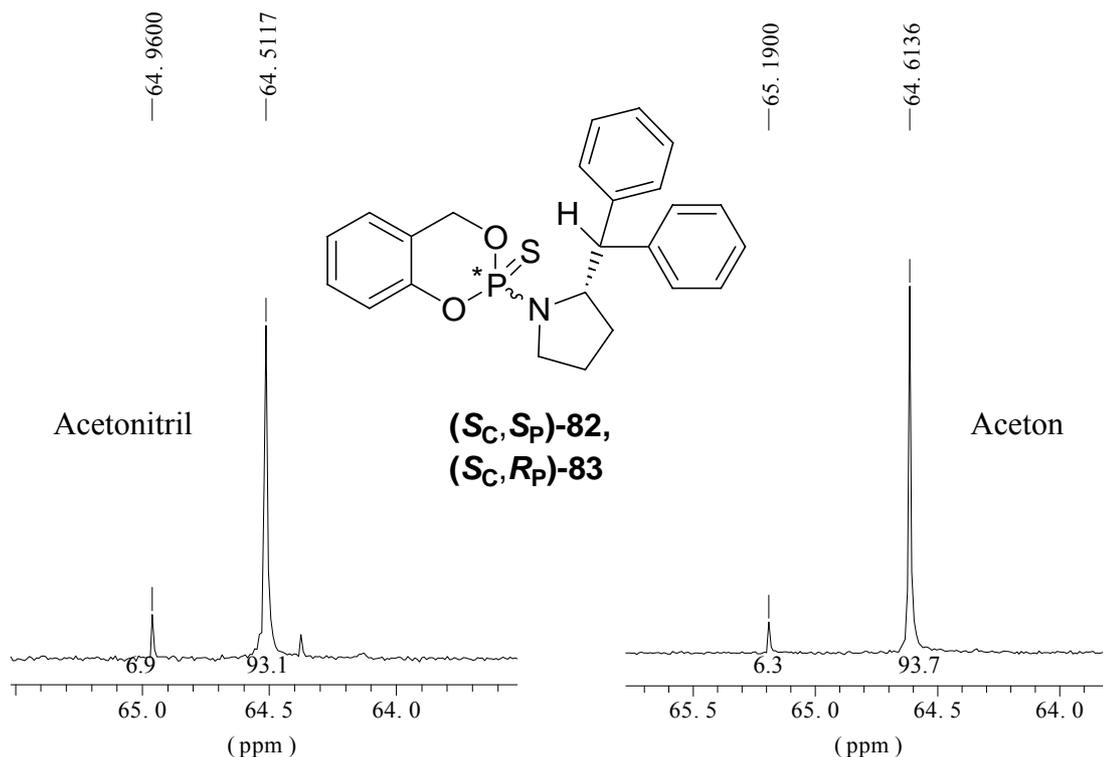


Abb. 131: ^{31}P -NMR-Spektren der Reaktionsrohgemische der Produkte $(S_C S_P)$ -82 und $(S_C R_P)$ -83 in Acetonitril und Aceton

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Abhängigkeit der Diastereoselektivität von Reaktionstemperatur und Solvenspolarität besteht. Aber der größte Einfluss auf die Diastereoselektivität wird durch den sterischen Anspruch der Seitenkette ausgeübt (Abb. 132, Tab. 23 und 24).

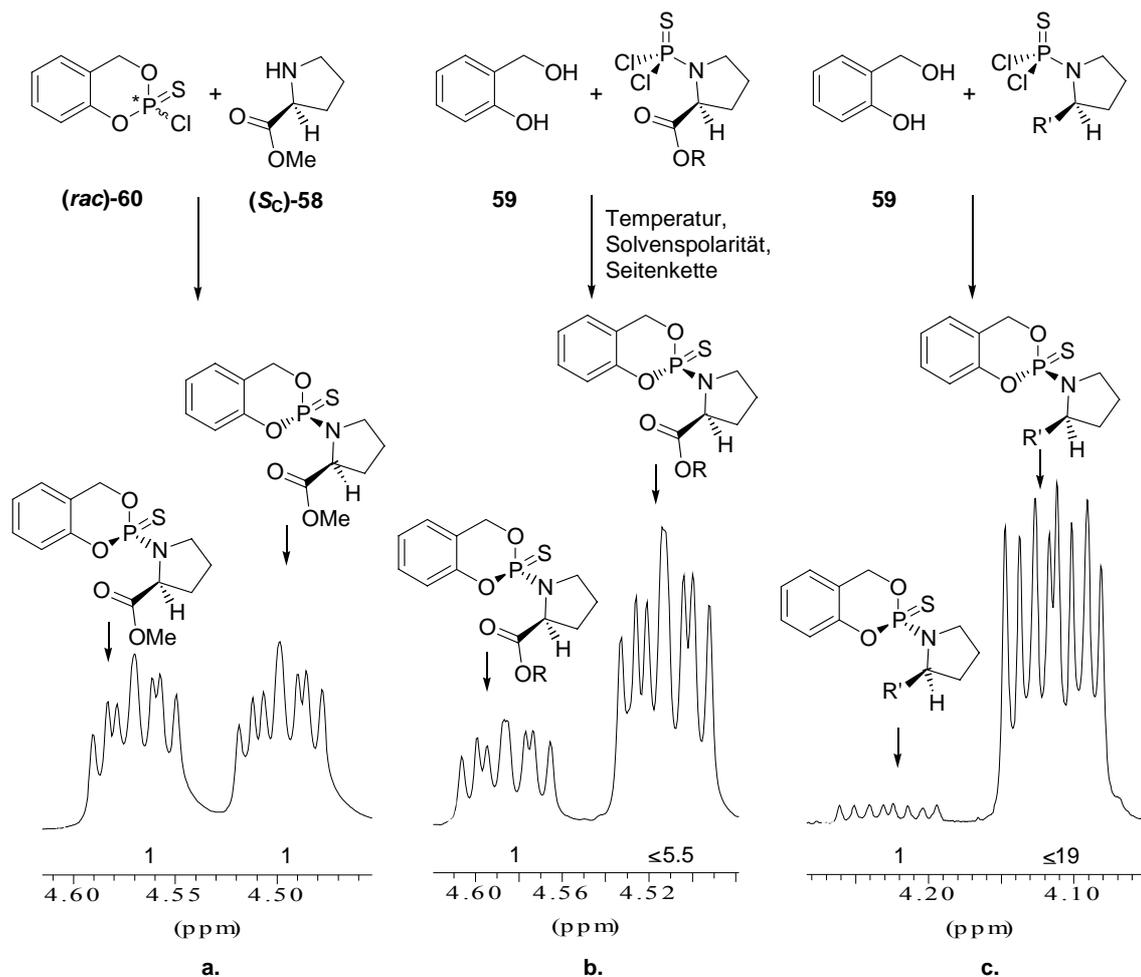


Abb. 132: H_2 -Protonensignal unterschiedlicher $^1\text{H-NMR}$ -Spektren **a.** Die Abbildung zeigt das Diastereomerenverhältnis (*d.r.* 1:1) der literaturbekannten Reaktion der Amidate $(S_C, S_P)\text{-61}$ und $(S_C, R_P)\text{-62}$. **b.** Nach Umstellung der Synthesesequenz führt die Kupplung von $(S_P)\text{-75}$ mit Salicylalkohol **59** abhängig von Temperatur und Solvenspolarität zu Diastereomerenverhältnissen von 1:5.5. **c.** Die Erhöhung des sterischen Raumanpruchs hat den größten Einfluss auf die Diastereoselektivität. Die Verhältnisse der Diastereomere konnten so bis auf 19:1 verbessert werden.

| R = | Solvens | <i>d.r.</i> [$S_P : R_P$] | <i>d.e.</i> [%] |
|-------------|-------------|-----------------------------|-----------------|
| Me | Acetonitril | 1.0 : 5.5 | 69 |
| Me | Aceton | 1.0 : 4.6 | 64 |
| Me | Toluol | 1.0 : 2.9 | 49 |
| Et | Aceton | 1.0 : 4.7 | 65 |
| Bn | Aceton | 1.0 : 4.0 | 60 |
| <i>i</i> Pr | Aceton | 1.0 : 4.3 | 62 |

Tab 23: Diastereomerenverhältnisse (*d.r.*) und -überschüsse (*d.e.*) in Abhängigkeit von Solvens und Estersubstituenten

| R = | d.r. [$S_P : R_P$] | d.e. [%] |
|--|----------------------|----------|
| C(CH ₂ CH ₃) ₂ OMe | 1 : 19 | 90 |
| C(C ₆ H ₅) ₂ OMe | 1 : 19 | 90 |
| CH(CH ₂ CH ₃) ₂ | 1 : 16 | 88 |

Tab. 24: Diastereomerenverhältnisse (*d.r.*) und -überschüsse (*d.e.*) in Abhängigkeit vom sterischen Anspruch des Substituenten

4.7 Anwendbarkeit auf Salicylalkohol-Derivate

Für eine Anwendung der diastereoselektiven Synthese am *cycloSal*-System ist es von enormer Wichtigkeit, dass die Dichloramidate wie (**R_C**)-**75**, (**S_C**)-**75** und (**S_C**)-**81** auch an derivatisierte Salicylalkohole kuppeln. Denn nur durch die Wahl des Substituentenmusters am Aromaten lassen sich die gewünschten Eigenschaften (z. B. „lock-in“-Tätigkeit, Hydrolysestabilität und Lipophilie) der *cycloSal*-Triester erreichen.^[53] Eine besondere Bedeutung besitzen in diesem Zusammenhang Derivate des Salicylalkohols, die in 3- und in 5-Position substituiert sind.

3-(4-Hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-propionsäuremethylester **137**^[204] (Abb. 133) kann als Testsubstanz für an der 5-Position variierte Salicylalkohole (Abb. 9) dienen. Die Umsetzung erfolgte mit (**S_C**)-**75** und Cäsiumcarbonat in Aceton und lieferte die *cycloSal*-Verbindungen (**S_CS_P**)-**138** und (**S_CR_P**)-**139** in einer Ausbeute von 73% und einen Diastereomerenüberschuss von 60%.

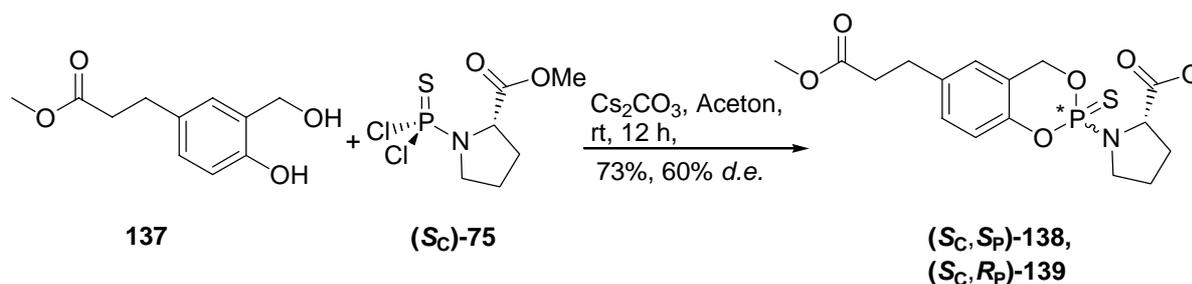


Abb. 133: Synthese der an 5-Position modifizierten *cycloSal*-Derivate (**S_CS_P**)-**138** und (**S_CR_P**)-**139**

2-Hydroxy-3-methyl-benzylalkohol **140** kann als Testsubstanz für an der 3-Position variierten Salicylalkohole dienen. Doch die Umsetzung mit (**S_C**)-**75** gelang weder mit Kaliumcarbonat noch mit DBU in Aceton. Nach Erhitzen des Lösungsmittels unter Rückfluss entstand ein Produktgemisch aus dem die gewünschten Diastereomeren (**S_CS_P**)-**141** und (**S_CR_P**)-**142** nicht isoliert werden konnten (Abb. 134).

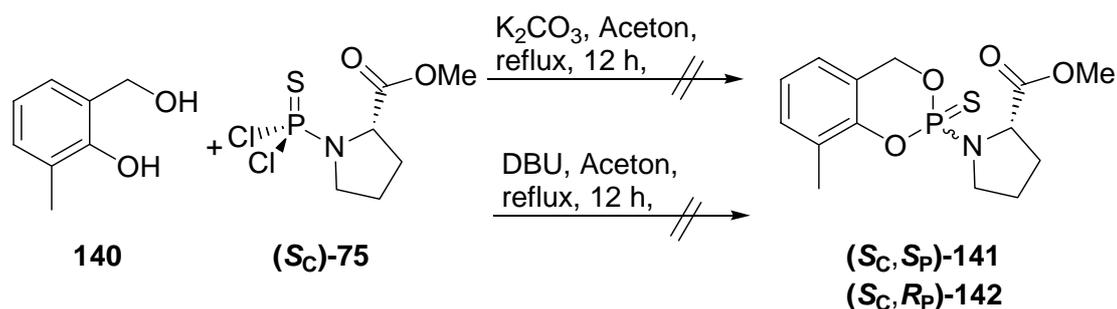


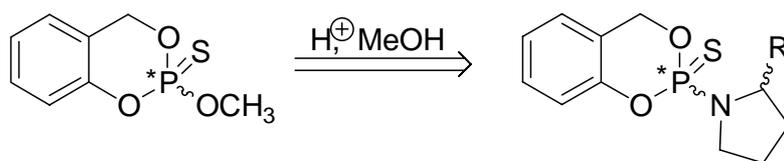
Abb. 134: Die Kupplung von mit (S_C) -75 mit 2-Hydroxy-3-methyl-benzylalkohol **140** ist nicht möglich

Der Grund für die geringe Reaktivität des Salicylalkohols **140** kann auf die sterische Abschirmung des Phenolats durch die sich in beiden *ortho*-Positionen befindenden Substituenten (Methyl- und Hydroxymethylen-Gruppe) zurückzuführen sein. Bei einem nucleophilen Angriff des Phenolats auf das Phosphoratom kann es zu repulsiven Wechselwirkungen zwischen den Substituenten von **140** und den Substituenten des Phosphoratoms von (S_C) -75 kommen, die so stark sind, dass der Übergangszustand der Reaktion energetisch zu hoch liegt, um durchschritten zu werden.

Somit scheiden vermutlich *cycloSal*-Derivate, die in der 3-Position substituiert sind, für eine diastereoselektive Synthese aus. Andererseits ist es sicherlich ausreichend, *cycloSal*-Derivate in 5-Position zu modifizieren, um die gewünschten Eigenschaften (z. B. „lock-in“-Tätigkeit, Hydrolysestabilität und Lipophilie) zu erreichen. Diese Derivate lassen sich dann einer erfolgreichen diastereoselektiven Synthese unterziehen.

4.8 Abkürzung der Syntheseroute

Der nächste Schritt der Syntheseroute (vgl. Abb. 39) ist die Methanolyse der diastereomerenreinen bzw. diastereomerenangereicherten Phosphorsäureamide (S_C, S_P) -61 / (S_C, R_P) -62, (R_C, S_P) -62 / (R_C, R_P) -61, (S_C, S_P) -82 / (S_C, R_P) -83, (S_C, S_P) -126 / (S_C, R_P) -130, oder (S_C, S_P) -135 / (S_C, R_P) -136 zu den enantiomerenreinen bzw. enantiomerenangereicherten Phosphatriestern des Salithions[®] (S_P) -57 und (R_P) -57 (Abb. 135).



(S_P)-57,
(R_P)-57

| | | | |
|------------------|---|---|---|
| R = C(O)Me | (S_C,S_P)-61, (S_C,R_P)-62, (R_C,S_P)-62, (R_C,R_P)-61 | R = C(C ₆ H ₅) ₂ H | (S_C,S_P)-82, (S_C,R_P)-83 |
| | | C(CH ₂ CH ₃) ₂ OCH ₃ | (S_C,S_P)-126, (S_C,R_P)-130 |
| C(O)Et | (S_C,S_P)-118, (S_C,R_P)-119 | C(C ₆ H ₅) ₂ OCH ₃ | (S_C,S_P)-135, (S_C,R_P)-136 |
| C(O)Bn | (S_C,S_P)-120, (S_C,R_P)-121 | | |
| C(O) <i>i</i> Pr | (S_C,S_P)-122, (S_C,R_P)-123 | | |

Abb. 135: Retrosyntheseschema zur Darstellung des Salithions[®] (S_P)-57 und (R_P)-57

Während die Trennung der Diastereomergemische (S_C,S_P)-61 / (S_C,R_P)-62 oder (R_C,S_P)-62 / (R_C,R_P)-61 durch Kristallisation möglich ist, konnten die übrigen Diastereomergemische weder chromatographisch noch durch Kristallisation getrennt werden. Um die Reaktionsbedingungen^[108] für die Methanolyse zum Salithion[®] 57 nachzuvollziehen wurde das Diastereomergemisch (S_C,S_P)-61 / (S_C,R_P)-62 verwendet. Auf eine Trennung der Diastereomere wurde verzichtet, da das kristalline Diastereomer (S_C,R_P)-62 als Minderisomer vorlag und nur teilweise vom Hauptdiastereomer (S_C,S_P)-61 zu trennen war.

Dazu wurde das Amidat in Methanol gelöst und mit einer Säure versetzt. Die in der Literatur beschriebenen Ausbeuten^[108] konnten nie erreicht werden und variierten von Versuch zu Versuch stark (19% – 50%). Auch der Ersatz von konz. Schwefelsäure durch Bortrifluorid-Etherat, einer Lewis-Säure, und eine Reaktionstemperatur von 0 °C konnte die Ausbeute nicht erhöhen (Tab. 25).

| Exp. | Säure | T [°C] | t [h] | Ausbeute [%] |
|------------------------------|------------------------------------|--------|-------|-------------------|
| <i>Lit.</i> ^[108] | H ₂ SO ₄ | 65; rt | 6; 12 | 60-81 |
| 1 | H ₂ SO ₄ | 65; rt | 6; 12 | 50 |
| 2 | H ₂ SO ₄ | 65; rt | 6; 12 | 30 |
| 3 | H ₂ SO ₄ | 65; rt | 6; 12 | 19 ^[*] |
| 4 | BF ₃ ·Et ₂ O | 0; rt | 1; 20 | 23 |

[*] Reaktion wurde abgebrochen, obwohl noch Edukt enthalten war.

Tab. 25: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Methanolyse des Diastereomerenengemisches (*S_C,S_P*)-**61** / (*S_C,R_P*)-**62**

Beim dritten Versuch wurde das Enantiomerenverhältnis des Produkts durch analytische HPLC an chiraler Phase bestimmt und mit dem Racemat des Salithions[®] verglichen (Abb. 137 und Abb. 138). Das eingesetzte Edukt besaß ein Diastereomerenüberschuss von 60% *d.e.*, so dass auch ein Enantiomerenüberschuss von 60% *e.e.* erwartet wurde. Aber nach Methanolyse und Reinigung konnte nur ein Enantiomerenverhältnis von etwa 67:33 (33% *e.e.*) bestimmt werden. Es war nicht möglich, eine Basislinientrennung der Enantiomerensignale für (*S_P*)-**57** und (*R_P*)-**57** herbeizuführen, so dass die Integration der Signale nur ungenau gelang. Das racemische Salithion[®] (*rac*)-**57** wurde durch die Kupplung des Chloridats (*rac*)-**60** mit Methanol in einer Ausbeute von 29% synthetisiert (Abb. 136)

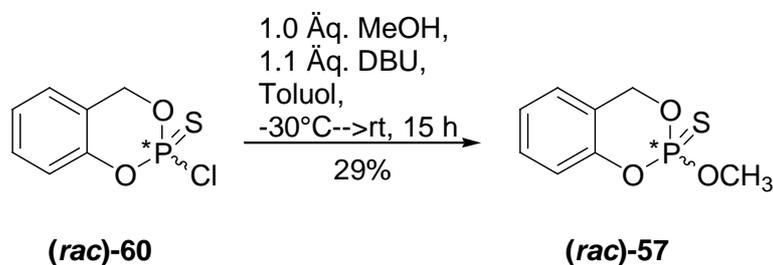


Abb. 136: Synthese des racemischen Salithions[®] (*rac*)-**57**

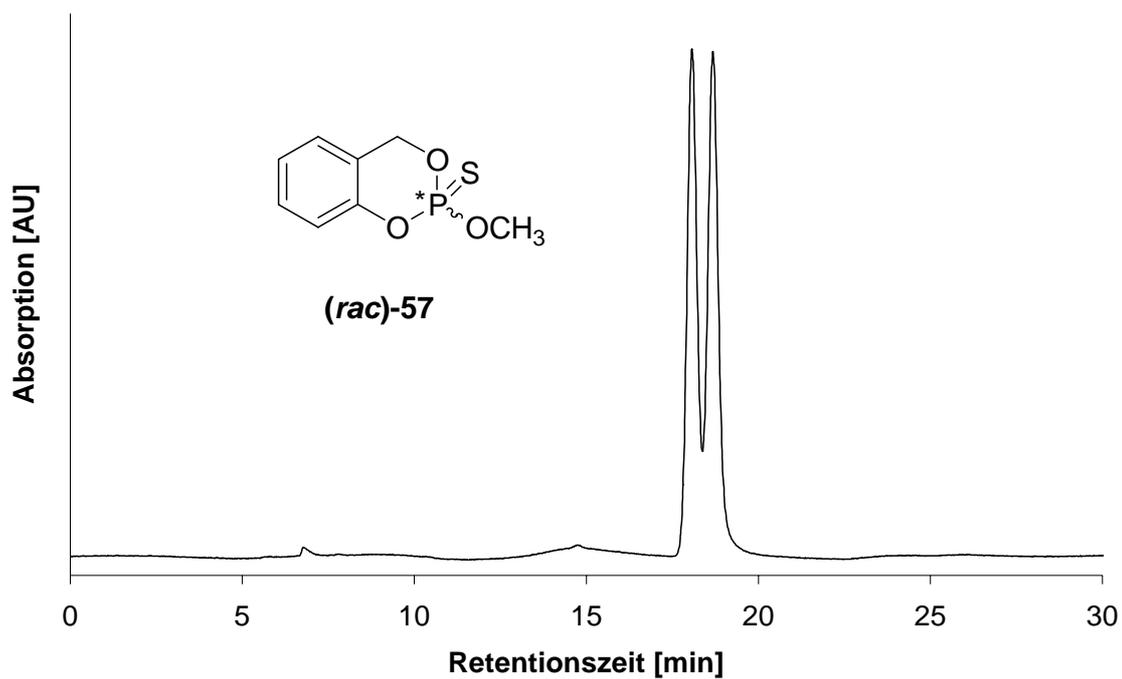


Abb. 137: HPLC-Chromatogramm des racemischen Salithions® (*rac*)-57

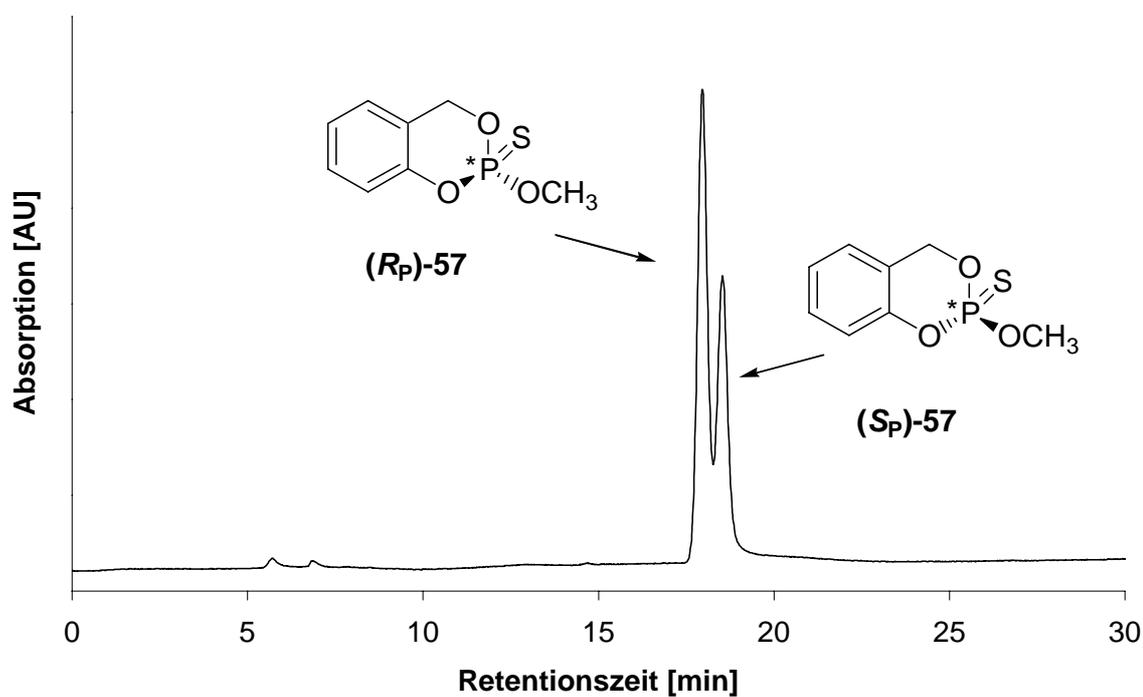


Abb. 138: HPLC-Chromatogramm des enantiomerenangereicherten Salithions® (*Sp*)-57 und (*Rp*)-57

Vergleicht man die ^{31}P -NMR-Spektren der Edukte (S_C, S_P) -**61** / (S_C, R_P) -**62** und des Produktgemisches miteinander (Abb. 139 und 140), dann ist zu erkennen, dass das R_P -Diastereomer (S_C, R_P) -**62** bis unter die Nachweisgrenze ($< 5\%$) umgesetzt wurde, während noch erkennbare Mengen des S_P -Diastereomers (S_C, S_P) -**61** in der Reaktionslösung verblieben sind (Abb. 139 und 140). Die Methanolyse des Minderdiastereomers (S_C, R_P) -**62** verläuft also schneller als die des S_P -Isomers (S_C, S_P) -**61**. Somit eröffnet sich die interessante Möglichkeit, das Amidat (S_C, S_P) -**61** durch partielle Alkohololyse diastereomerenrein zu erhalten und es daraufhin zu enantiomerenreinem Salithion[®] **57** umzusetzen.

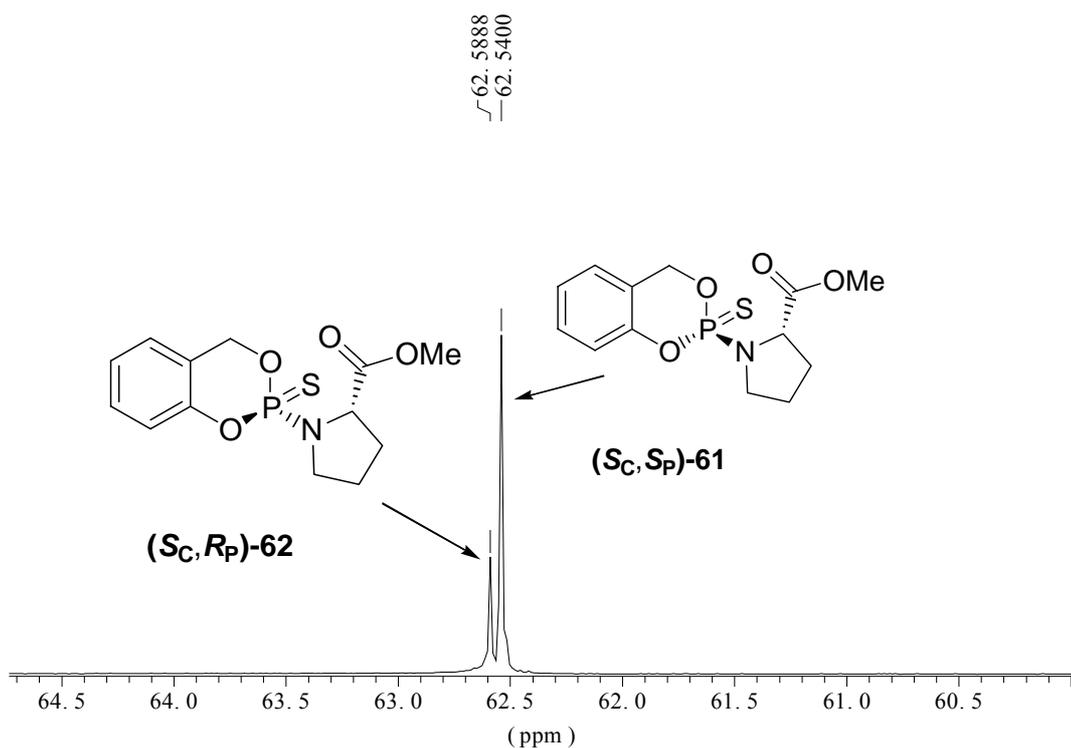


Abb. 139: ^{31}P -NMR-Spektrum der Edukte (S_C, S_P) -**61** / (S_C, R_P) -**62**

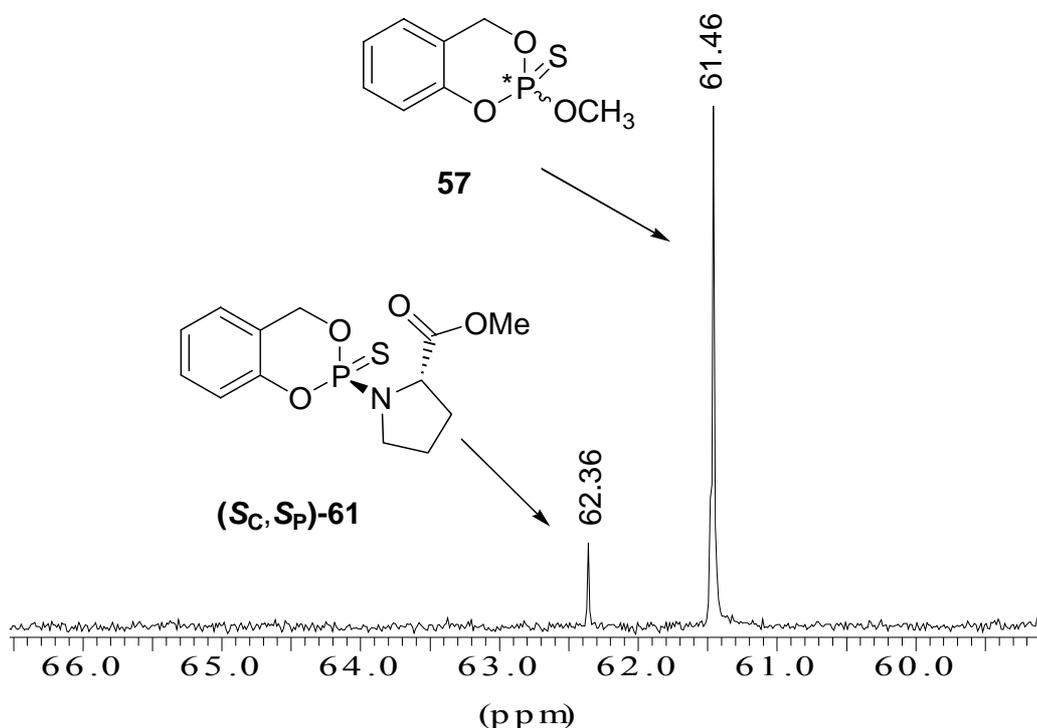


Abb. 140: ^{31}P -NMR-Spektrum von (S_C,S_P)-61 und -57

Da die Methanolyse der Diastereomere (S_C,S_P)-61 und (S_C,R_P)-62 zum Salithion[®] 57 stets mit schlechteren Ausbeuten (19% - 50%) als in der Literatur (60% - 81%)^[108] beschrieben verlief und da noch mindestens vier weitere Schritte zu diastereomerenreinen *cycloSal*-Verbindungen nötig sind, wäre die Einführung eines Nucleosidanalogons, ebenso wie Methanol ein primärer Alkohol, auf dieser Stufe von größtem Interesse. Die großen Vorteile bestehen sowohl in der starken Verkürzung der linearen Syntheseroute, als auch darin, dass nur noch eine stereoselektive Reaktion am Phosphoratom stattfinden muss. So kann in einer kurzen konvergenten Synthese ein geeignetes chirales Auxiliar **A** unter Induktion am Phosphoratom mit einem Salicylalkohol **B** zu einem Intermediat **C** umgesetzt werden. Diese Intermediat **C** wird dann mit einem Nucleosidanalogon **D** zum gewünschten *cycloSal*-Triester **E** unter Rückgewinnung des Auxiliars **A** umgesetzt (Abb. 119). Auch sollte es sofort möglich sein, ein chirales Auxiliar auf Phosphoryl-Basis (X = O) einzusetzen, so dass die Oxidation der Thiophosphorylgruppe (X = S) im letzten Schritt überflüssig wird.

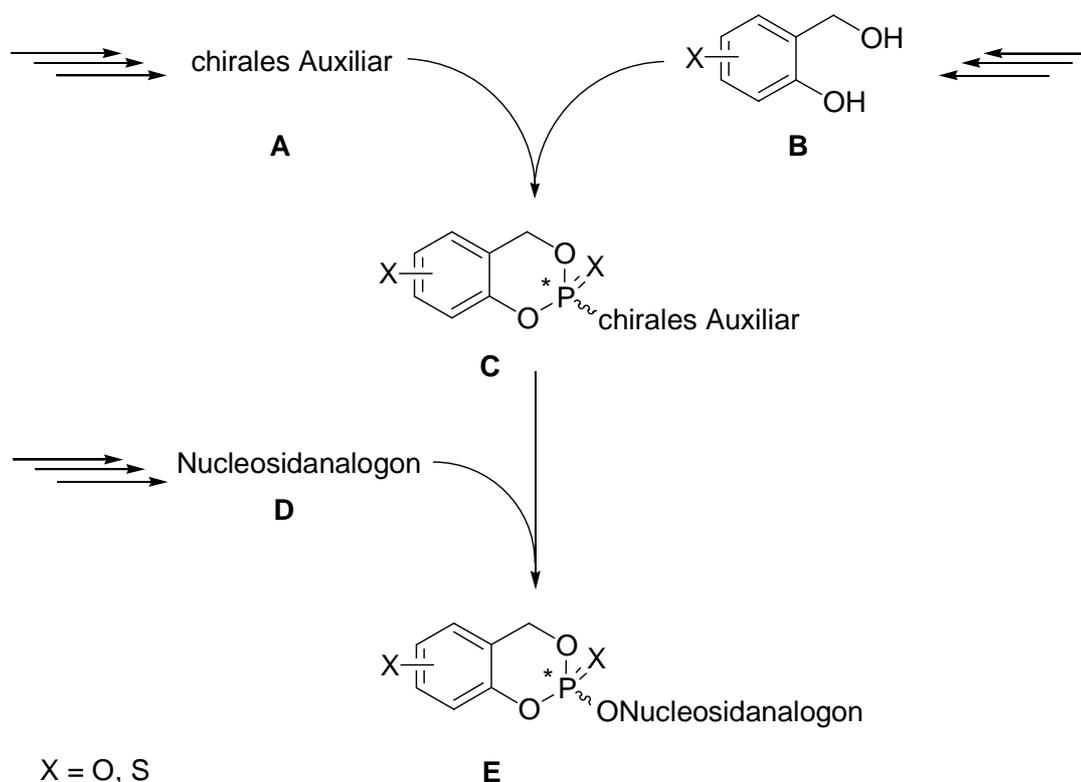


Abb. 141: Konvergente Synthese von diastereomerenreinen *cycloSal*-Triestern

4.9 Design eines geeigneten chiralen Auxiliars

Das ideale chirale Auxiliar sollte einfach, somit preiswert, eine hohe Induktion erzeugend und möglichst in Form beider Enantiomere zugänglich sein. Nach der Synthese muss das Auxiliar leicht vom Produkt abzuspalten sein. Falls das chirale Hilfsreagenz nicht preiswert ist, sollte es zumindest in hoher optischer Reinheit zurück gewonnen werden können.^[187]

Die vermeintlich einfachste Möglichkeit einen isomerenreinen *cycloSal*-Triester darzustellen, liegt in der Alkoholyse eines diastereomerenreinen Amidats wie (*S_C*,*S_P*)-**61**. Daher sollte als Testreaktion das Produktgemisch (*S_C*,*S_P*)-**61** / (*S_C*,*R_P*)-**62** mit d4T **4** umgesetzt werden.

Wie zu erwarten, verursacht eine saure Aktivierung der P-N-Bindung durch konz. Schwefelsäure^[108, 114] eine dehydratisierung des nucleosidischen Zuckergerüsts unter diesen Reaktionsbedingungen (Abb. 142). So fiel sofort nach Zugabe der Schwefelsäure zum gelösten Nucleosid ein schwarzer Feststoff aus, und das d4T **4** konnte dünnschichtchromatografisch nicht mehr detektiert werden. Auch der Einsatz der milderen Lewisäure Bortrifluorid-Etherat^[163] führte nicht zum gewünschten *cycloSal*-Triester (*R_P*)-

143. So fiel unter diesen Bedingungen langsam ein schwarzer Feststoff aus und das Nucleosid hatte sich zersetzt (Abb. 142).

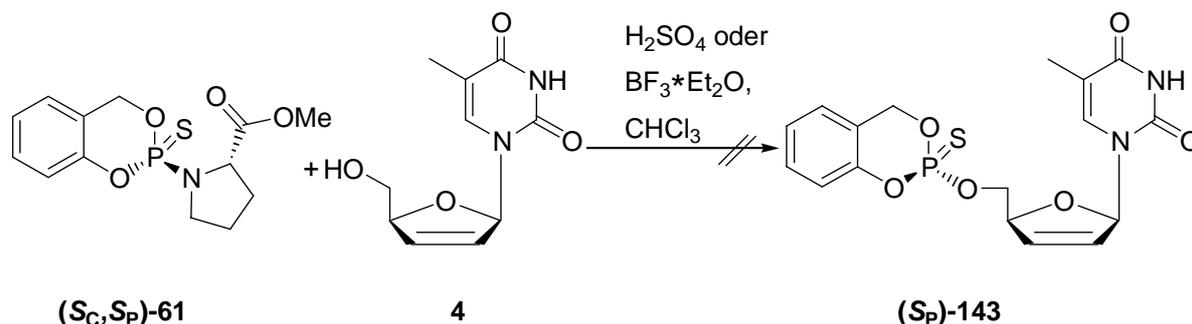


Abb. 142: Versuch der Synthese des *cycloSal*-Triesters (**R_P**)-143

Folglich ist eine stark saure Aktivierung der P-N-Bindung, die allerdings unerlässlich ist, um Amidate an der P-N-Bindung zu spalten, nicht geeignet auf dieser Stufe ein Nucleosid einzuführen. So bestand nun die Aufgabe darin ein geeignetes chirales Auxiliar zu generieren, das unter milden Bedingungen bei gleichzeitiger Einführung eines Nucleosids abgespalten werden kann.

4.9.1 Allgemeine Voraussetzungen für Phosphorylierungsreagenzien

Phosphorylierungsreagenzien^[205, 206] besitzen eine große strukturelle Ähnlichkeit zu Acylierungsreagenzien. Auch wenn die Bandbreite der heute eingesetzten Acylierungsreagenzien,^[207, 208] besonders in der Peptidchemie,^[209, 210, 211] die der Phosphorylierungsmittel bei weitem übertrifft, gelten für das Design beider Stoffgruppen dennoch dieselben Prinzipien.

Bei „guten“ Phosphorylierungsreagenzien sollte die Bindung zwischen dem Phosphoratom und der Abgangsgruppe relativ „*schwach*“ sein, so dass eine Bindungsspaltung bevorzugt an dieser Position stattfinden wird. Ferner sollte die Abgangsgruppe nach Austritt eine entstehende negative Ladung gut stabilisieren können. Ein guter Indikator für die Fähigkeit eine auftretende negative Ladung zu stabilisieren, ist der pK_a-Wert der Austrittsgruppe, bzw. ihrer korrespondierender Säure. Je stärker die korrespondierende Säure ist, desto besser ist die negative Ladung stabilisiert, so dass besonders die konjugierten Basen starker Säuren als Austrittsgruppen geeignet sind.

4.9.1.1 Halogenide

Die strukturell einfachste, aber sehr gute Austrittsgruppe stellt ein Halogenid dar (Abb. 143).

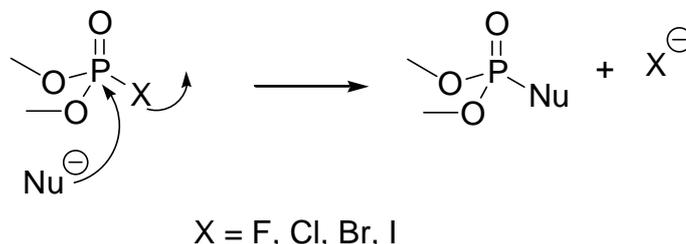


Abb. 143: Halogenide als gute Austrittsgruppen

Wie bei Halogenalkanen und Carbonsäurehalogeniden nimmt auch bei Phosphorsäurehalogeniden das Austrittsvermögen vom Fluorid über das Chlorid und Bromid zum Iodid hin bei nucleophilen Substitutionen zu. Das Austrittsvermögen ist mit der Säurestärke der konjugierten Halogenwasserstoffsäuren korreliert, so dass die schwächste Base, das Iodid, die beste Austrittsgruppe darstellt (Tab. 26).^[212]

| | HI | HBr | HCl | HF |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|
| pK _a | -10 | -9 | -7 | 3.2 |

Tab. 26: pK_a-Werte der Halogensäuren^[212]

Es sind zwar Phosphorylierungsreagenzien basierend auf allen vier Halogeniden (Fluor,^[213, 214, 215] Chlor^[216, 217, 218, 219, 220], Brom^[221, 222, 223] und Iod^[224]) bekannt, jedoch basieren die meisten heute gängigen Austrittsgruppen auf Derivaten des Phosphorylchlorids, da chlorierte Verbindungen wesentlich günstiger und auch im Gegensatz zu Bromiden und Iodiden nicht zu reaktiv sind.

4.9.1.2 Phenolate

Auch Derivate des Phenols werden häufig als Phosphorylierungsreagenzien verwendet, da die austretenden Phenolate die negative Ladung durch Mesomerie gut stabilisieren können (Abb. 144).^[225, 226, 227]

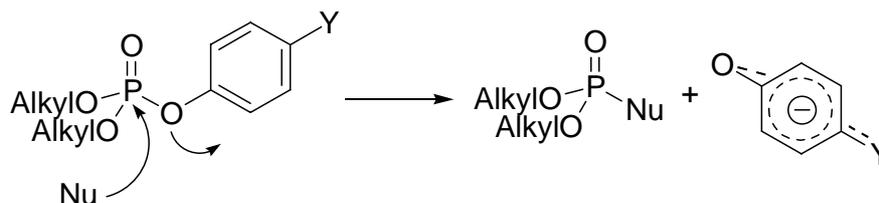


Abb. 144: Phenolate als gute Austrittsgruppen

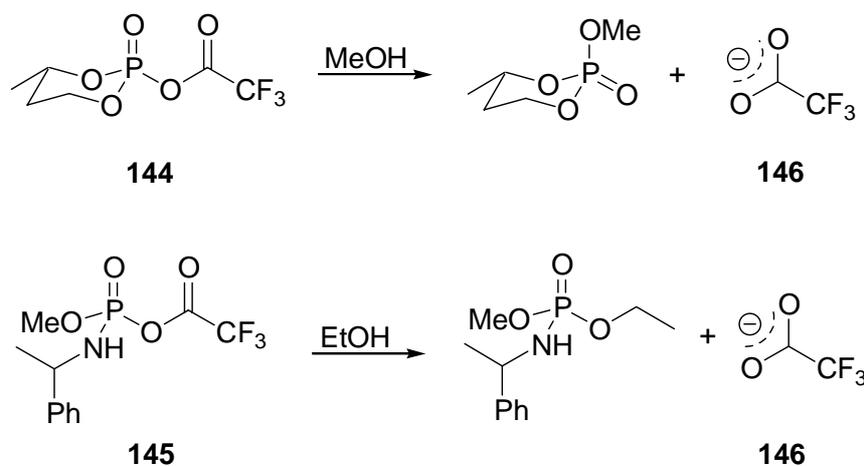
Auch hier gilt, analog zu den Halogeniden, dass je stärker die konjugierte Säure des Phenolats ist (Tab. 27), desto besser tritt das Phenolat aus. Daher stellt *para*-Nitrophenolat gegenüber anderen *para*-substituierten Phenolaten die bessere Abgangsgruppe dar und aus diesem Grund basieren viele Phosphorylierungsreagenzien auf *para*-Nitrophenolester.^[228, 229, 230a]

| <i>p</i> -Phenol | -NO ₂ | -CHO | -CN | -COCH ₃ | -CO ₂ CH ₃ | -Cl | -F | -H |
|------------------|------------------|------|-----|--------------------|----------------------------------|-----|-----|------|
| pK _a | 7.1 | 7.7 | 8.0 | 8.1 | 8.5 | 9.4 | 9.9 | 10.0 |

 Tab. 27: pK_a-Werte ausgewählter *para*-Phenolderivate

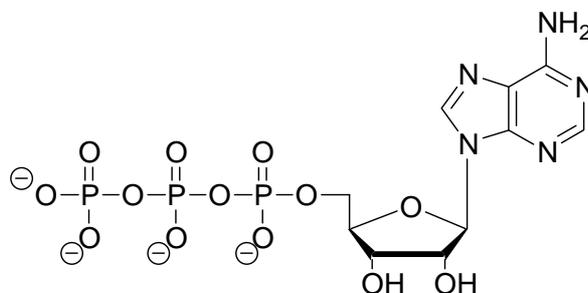
4.9.1.3 Anhydride

Gemischte Anhydride wie **144** und **145** dienen ebenso als Phosphorylierungsreagenzien, da Trifluoracetat **146** (pK_a = 0.23 Trifluoressigsäure) eine sehr gute Abgangsgruppe darstellt (Abb. 145).^[230b]


 Abb. 145: Trifluoracetat **146** als gute Austrittsgruppe in Phosphorylierungsreagenzien

4.9.1.4 Biologischen Phosphorylierungsreagenzien

Die Natur bedient sich anderer, weniger reaktiver, dennoch hocheffizienter Verbindungen zur Phosphorylierung. Das bekannteste Reagenz ist sicherlich das Adenosintriphosphat (ATP) **147**, das auch als Energielieferant dient (Abb. 146).^[231]



147

Abb. 146: Adenosintriphosphat (ATP) **147**

Es dient unter anderem zur Phosphorylierung von Zuckern in der Biosynthese.^[231] Dabei wird der Alkohol enzymatisch unter Umsetzung von ATP **147** zu ADP **148** mit einer Phosphateinheit versehen (Abb. 147).

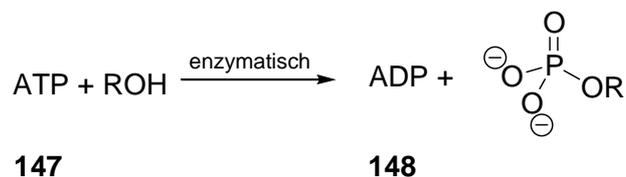


Abb. 147: Adenosintriphosphat (ATP) **147** als Phosphorylierungsreagenz

Dem ATP **147** strukturell ähnliche Anhydride der Phosphorsäure wie **149** sind ebenfalls gute Substrate zum Phosphorylieren von Alkoholen, da als Abgangsgruppe eine konjugierte Base (Phosphat) einer starken Säure austritt, in der die negative Ladung mesomeriestabilisiert ist (Abb. 148).^[232, 233, 234]

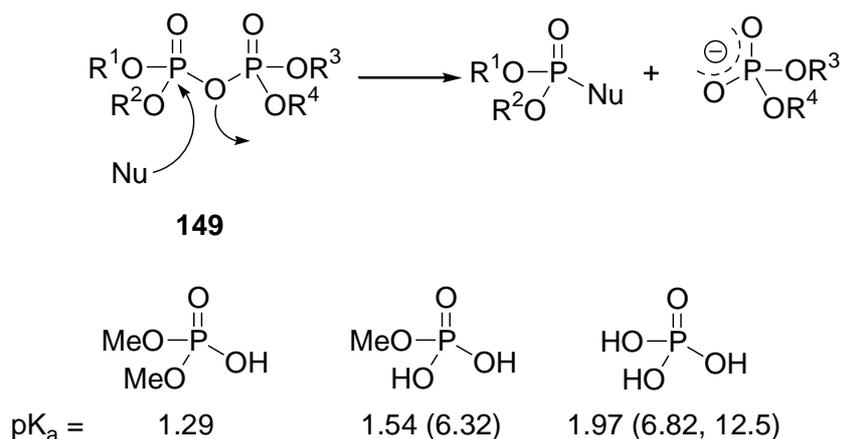


Abb. 148: Allgemeine Struktur von Phosphorsäureanhydrid-Derivaten wie **149** als Phosphorylierungsreagenzien und pK_a -Werte ausgesuchter Phosphorsäure-Derivate

Um ATP **147** aus ADP **148** schnell zurück zu gewinnen, stehen im Körper Phosphokreatin **150** und Phosphoarginin **151** zur Übertragung eines Phosphatrestes zur Verfügung.^[231] Beide haben eine phosphorylierte Guanidingruppe als reaktive Funktion (Abb. 127).

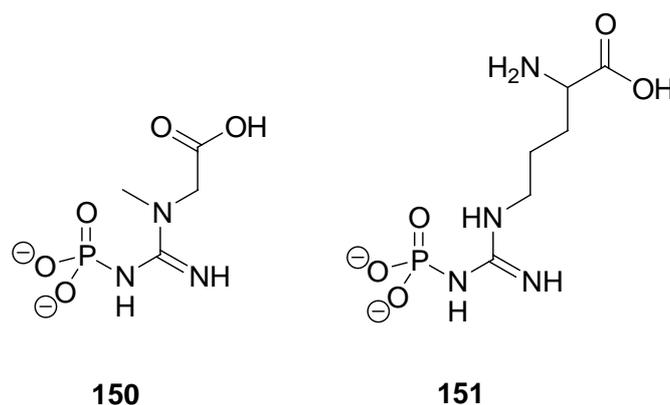


Abb. 149: Phosphokreatin **150** und Phosphoarginin **151** dienen zur Phosphorylierung von ADP **148**

ADP **148** wird enzymatisch, z. B. durch Kreatin-Phosphokinase, zum ATP **147** regeneriert (Abb. 150). Das Guanidin ist eine sehr starke Base,^[235] so dass die Aktivierung der P-N-Bindung (lewis-)sauer erfolgen wird.

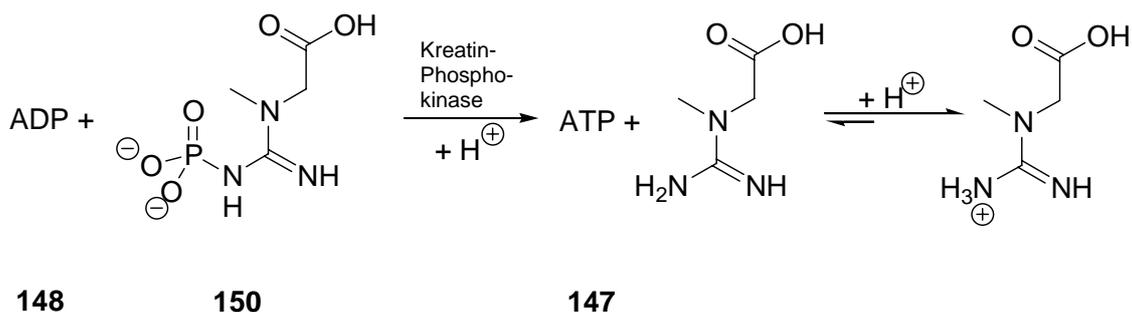
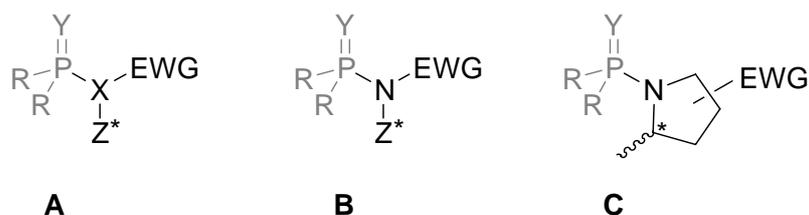


Abb. 150: Regenerierung von ATP **147** durch das Enzym Kreatin-Phosphokinase

Biologische Phosphorylierungsreagenzien sind im physiologischen Medium stabil und bedürfen einer enzymatischen Aktivierung, so dass sie im Vergleich zu den Phosphorsäurehalogeniden und den Phosphorsäurephenolestern weniger reaktiv sind. Die aktivierenden Enzyme besitzen oft Metallionen, die als Lewisäuren von den Sauerstoffatomen koordiniert werden, so dass Elektronendichte vom Phosphorzentrum abgezogen, das Phosphoratom elektrophiler wird und besser durch ein Nucleophil angegriffen werden kann.^[231] Angelehnt an diese natürlichen Vorbilder werden in großer Breite Enzyme und verschiedene, teilweise chelatisierte lewissaure Metallionen zum Transfer unterschiedlicher Phosphorylgruppen eingesetzt.^[236, 237, 238, 239]

4.9.2 Spezielle Voraussetzungen für das ideale Auxiliar

Bei der Betrachtung dieser aufgeführten Phosphorylierungsreagenzien lässt sich feststellen, dass eine Austrittsgruppe umso geeigneter ist, je größer ihre Fähigkeit ist, eine auftretende negative Ladung zu stabilisieren. Als Maß dieser Fähigkeit können die pK_a -Werte ihrer konjugierten Säuren dienen. Es gilt, je stärker die konjugierte Säure, desto besser ist das Austrittsvermögen einer Abgangsgruppe. Ferner ist zu erkennen, dass diese aufgeführten Austrittsgruppen nicht als chirale Auxiliare zu nutzen sind, da sie entweder kein Stereozentrum besitzen (Halogenide, einfache, mit elektronenziehenden Gruppen substituierten Phenolate, einfache Carboxylate und einfache Phosphate) oder dieses Stereozentrum so sehr vom reaktiven Zentrum entfernt ist, dass es kaum einen Einfluss auf die Stereoselektivität der Reaktion ausüben kann (derivatisierte Phenolate, Carboxylate und Phosphate). Aus diesen Ergebnissen ist der Schluss zu ziehen, dass das ideale chirale Auxiliar über ein Atom an das Phosphoratom gebunden sein muss, das sowohl einen Substituenten besitzt, der durch elektronenziehende Gruppen eine negative Ladung stabilisieren kann, als auch einen Substituenten trägt, der ein Stereozentrum trägt (Struktur **A**, Abb. 151). Dafür ist ein Stickstoffatom sehr geeignet (Struktur **B**, Abb. 151). Eine, den bereits untersuchten chiralen Pyrrolidin-Derivaten (*S_C*-58, (*R_C*)-58, (*S_C*)-80, (*S_C*)-88, (*S_C*)-89, (*S_C*)-114, (*S_C*)-124, und (*S_C*)-134, strukturell sehr ähnliche Struktur stellt dann ein Fünfring dar (Struktur **C**, Abb. 151). Eine solche Struktur **C** sollte ein wesensverwandtes reaktives Verhalten in Bezug auf die Induktion am Phosphoratom zu den Pyrrolidin-Derivaten zeigen.



Y = S, O; EWG = elektronenziehende Gruppe, Z* = Stereozentrum

Abb. 151: Schematische Darstellung eines (bereits phosphorylierten) idealen chiralen Auxiliars

4.9.3 Stickstoffhaltige Heterocyclen als Auxiliare

Pyrrolidin **152** besitzt einen pK_a -Wert von 44 (in DMSO) (Gleichgewicht zwischen Struktur **E** und **F**) und ist wie zu erwarten eine sehr schwache Säure, da die negative Ladung nicht stabilisiert werden kann (Abb. 152).

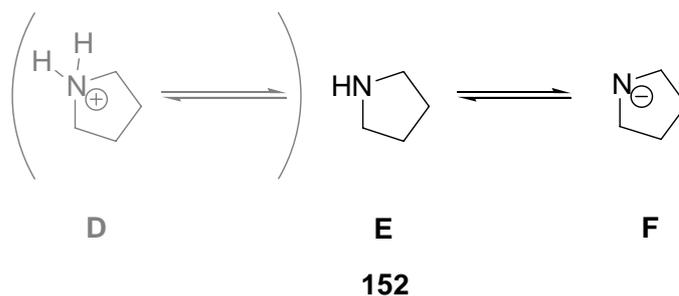


Abb. 152: Säure-Base-Gleichgewichte des Pyrrolidins **152**

Lactamartige bzw. amidartige Strukturen besitzen eine stark elektronenziehende Gruppe, die durch Mesomerie eine auftretende negative Ladung stabilisieren kann. Der Vergleich der pK_a -Werte von verschiedenen substituierten Stickstoffverbindungen mit Pyrrolidin **152** lässt erkennen, dass die Säurestärke von Derivaten, die elektronenziehende Substituenten tragen, stark zunimmt (Abb. 153).^[240]

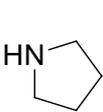
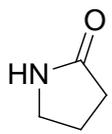
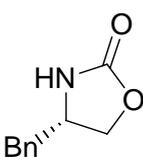
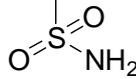
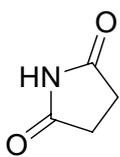
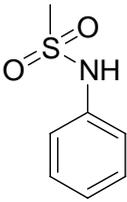
| | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|
| |  |  |  |  |  |  |
| pK _a in DMSO (H ₂ O) | 44 | 24.1 | 20.5 (12) | 17.5 | 14.7 | 12.9 |
| | 152 | | 153 | | | |

Abb. 153: pK_a-Werte von verschiedenen substituierten Stickstoffverbindungen

Im Gegensatz zu Chlorwasserstoff sind die Stickstoffverbindungen keine starken Säuren, aber ihre korrespondierenden Basen können dennoch eine negative Ladung deutlich besser durch Delokalisation stabilisieren als das Amid des Pyrrolidins (Struktur F, Abb. 152). Zudem ist die Säurestärke stark abhängig vom Lösungsmittel und da DMSO Anionen schlechter solvatisiert als z. B. Wasser kann der pK_a-Wert gesenkt und somit die Säurestärke gesteigert werden, wie es beim Oxazolidinon **153** der Fall ist (pK_a = 20.5 in DMSO; pK_a = 12 in Wasser). So kann durch die Wahl geeigneter Solventien die Alkoholyse zu einem Phosphattriester unterstützt werden.

Es sind zurzeit einige Strukturen bekannt, die elektronenziehende Gruppen am Stickstoffatom besitzen und als Phosphorylierungsreagenzien dienen (Abb. 154). Da alle Strukturen Ähnlichkeit zu einem gemischten Imid aufweisen, werden sie im Folgenden auch als (Aktiv)-Imide (Imidstruktur in Abb. 154 jeweils hervorgehoben) bezeichnet.

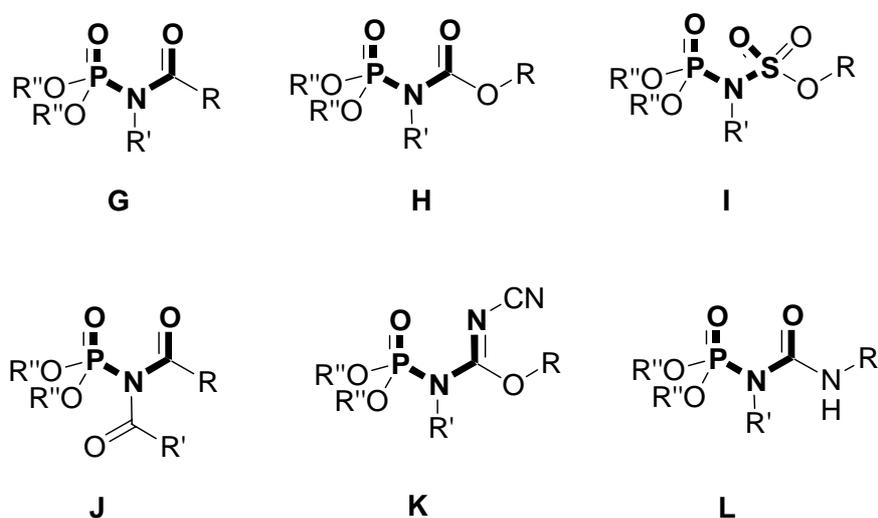


Abb. 154: Darstellung verschiedener Strukturelemente, die als Phosphorylierungsreagenzien dienen

Das meist untersuchte Motiv ist das eines gemischten Phosphoryl-carbonyl-imids **G**.^[241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248] ZIOUDROU setzte als erster Salze der *N*-Benzoylphosphoramidats **154** zum Phosphorylieren von diversen Alkoholen unter basischen Bedingungen ein (Abb. 155).^[249]

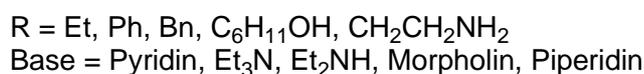
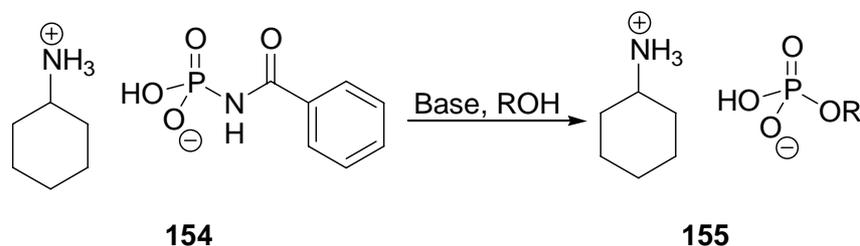


Abb. 155: *N*-Benzoylphosphoramidats **154** als Phosphorylierungsreagenz

MODRO konnte zeigen, dass eine Hydrolyse bzw. Alkoholyse unter neutralen Bedingungen einen nucleophilen Angriff auf das Phosphoratom von **156** bewirkte, so dass die P-N-Bindung gespalten und die Phosphorylverbindung **157** gebildet wurde. Während unter sauren Bedingungen das Carbonyl-Kohlenstoffatom von **156** durch das Nucleophil angegriffen und das Phosphoramidat **158** freigesetzt wurde (Abb. 156).^[250]

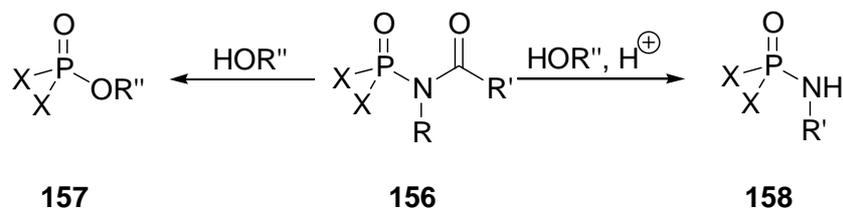


Abb. 156: Hydrolyse bzw. Alkoholyse des Imids **156**

UGI konnte durch die Alkoholyse des gemischten Phosphoryl-Sulfonyl-Imids **159** den Triester **160** unter sehr milden Bedingungen darstellen (Abb. 157).^[251]

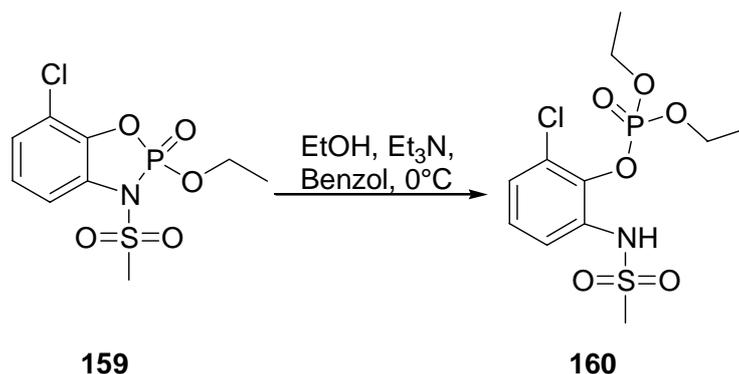


Abb. 157: Sulfonylamid als gute Abgangsgruppe im Phosphorylierungsreagenz **159**

TANAKA zeigte, dass auch die Derivate des 3-Phosphono-2-(*N*-cyanoimino)-thiazolidins **161** als Phosphorylierungsreagenzien für eine Vielzahl primärer und sekundärer Alkohole (R'OH) geeignet sind. Dabei setzten sie entweder das Alkoholat ein oder kuppelten den Alkohol durch Aktivierung mit einer Lewisäure in Abwesenheit einer Base (Abb. 158).

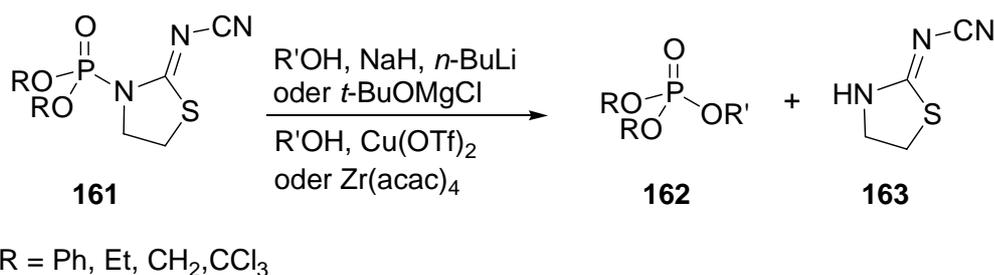


Abb. 158: Derivate des 3-Phosphono-2-(*N*-cyanoimino)-thiazolidins **161** als Phosphorylierungsreagenzien

Parallel zu dieser Arbeit veröffentlichte JONES 2004 und 2005 seine Untersuchungen zur Phosphorylierung unterschiedlicher Alkohole. Er entwickelte ein *N*-Phosphoryl-oxazolidinon-Motiv, das er in verschiedene Phosphattriester überführen konnte.^[252, 253, 254] So war es ihm möglich, einfache primäre und sekundäre Alkoholate mit **164** zum Triester **165** zu phosphorylieren und das Oxazolidinon **166** zurück zu gewinnen (Abb. 159).^[252]

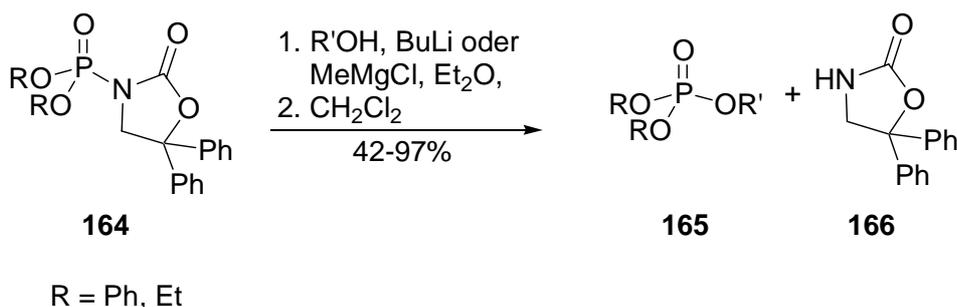


Abb. 159: Oxazolidinon **166** als Abgangsgruppe in Phosphorylierungsreagenzien

Die Reaktionsbedingungen konnten dahin optimiert werden, dass es sogar möglich war, neben unterschiedlichen Alkoholen auch ungeschützte Nucleoside, wie Guanosin und Adenosin, unter lewissaurer Katalyse zu **167** in Ausbeuten zwischen 49%–54% zu phosphorylieren (Abb. 160).

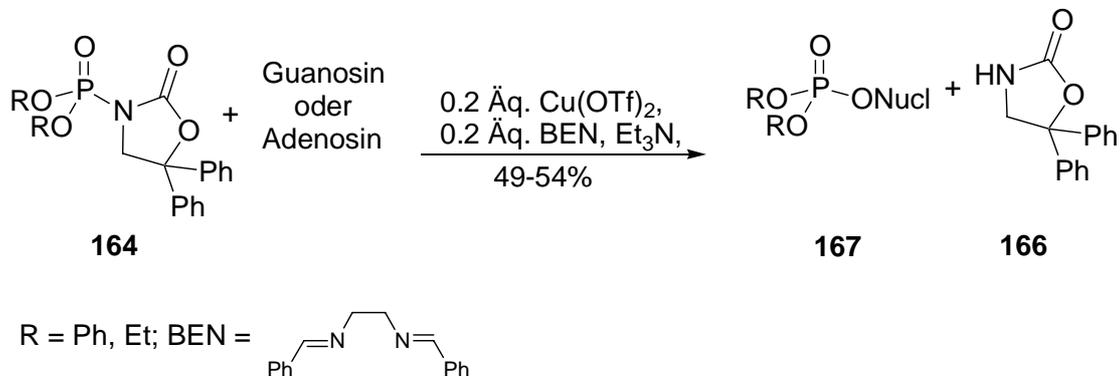


Abb. 160: Phosphorylierung ungeschützter Nucleoside

Bei der Entwicklung des Phosphorylierungsreagenz **164** hat JONES allerdings gefunden, dass an der 4- und 5-Position unsubstituierte Oxazolidinon-Derivate **168** und an der 4-Position zweifach substituierte Derivate **169** weniger geeignet sind Alkoholate, wie das Lithiumbenzylalkoholat **170**, zu phosphorylieren (Abb. 161).^[252]

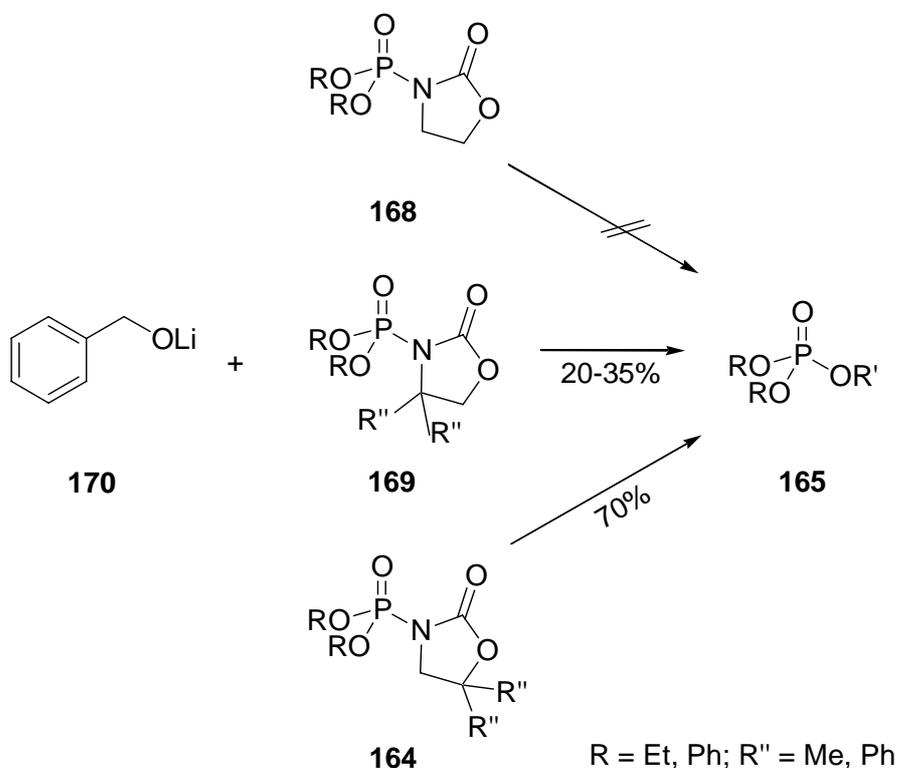


Abb. 161: Phosphorylierung von **170** durch verschiedene *N*-Phosphoryl-oxazolidinone

Dieses kann auch durch die Arbeiten von KUNIEDA bestätigt werden.^[255, 256] Er konnte zeigen, dass Oxazolidinon **171** nicht als Abgangsgruppe reagiert, während aber Derivate des Oxazolidinons **172** und **173**, die ein zusätzliches konjugiertes System besitzen, unter lewisaurer Katalyse Alkohole unter milden Bedingungen phosphorylieren. Allerdings wurde nicht untersucht, ob es möglich ist, Alkohole unter basischen Bedingungen zum Phosphorsäuretriester zu koppeln (Abb. 162). Diese konjugierten Systeme sind nicht kompatibel mit der Einführung eines Stereozentrums an der 4-Position.

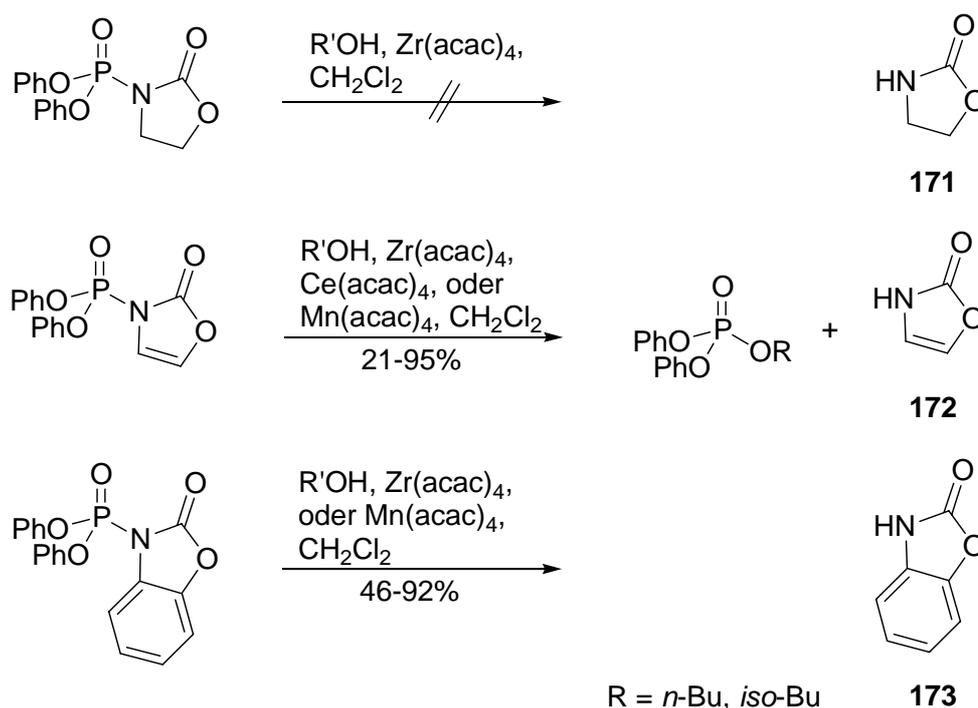


Abb. 162: Oxazolidinon **171** dient unter lewis-sauren Bedingungen nicht als Abgangsgruppe

Obwohl die von JONES verwendeten Oxazolidinon-Derivate kein erweitertes konjugiertes System besitzen, gelingt es aber durch die Einführung von zwei Alkyl- bzw. Phenyl-Substituenten in 5-Position das Oxazolidinon so zu aktivieren, dass es als gute Abgangsgruppe dient.^[252, 253, 254] Es ist JONES sogar gelungen, Diastereomere eines *N*-Phosphoryl-Oxazolidinons (*S_PS_C*)-**174** und (*R_PS_C*)-**175** darzustellen und chromatographisch trennen. Die getrennten Isomere konnten dann zu enantiomerenangereicherten (>95% *e.e.*) Phosphatriestern (*R_P*)- und (*S_P*)-**176** umgesetzt werden (Abb. 163).^[253] Bemerkenswert ist, dass die Einführung nur eines Substituenten an die 4-Position des Oxazolidinonringes die Reaktivität der Diastereomere (*S_PS_C*)-**174** und (*R_PS_C*)-**175** nicht beeinträchtigt.

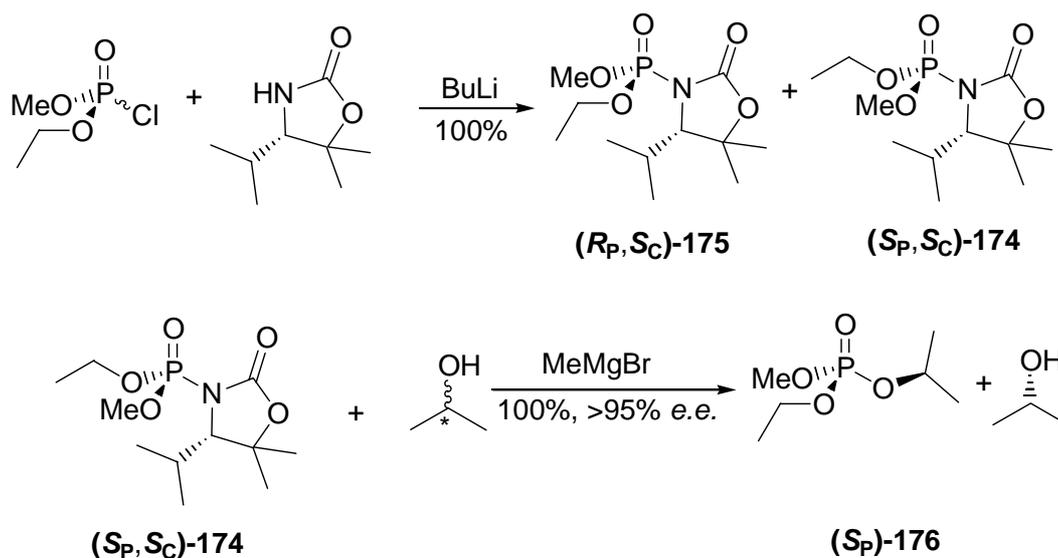
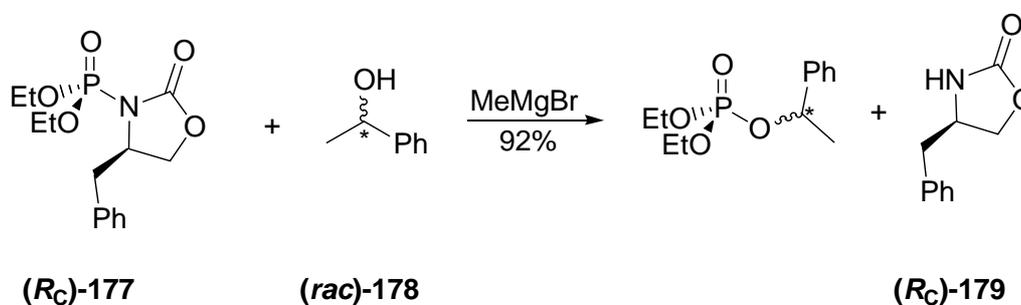


Abb. 163: Chirale Oxazolidinone als Abgangsgruppen

Auch sind Substituenten in 5-Position für die Austritteignung keine Voraussetzung, falls sich in 4-Position des Ringes ein Alkyl-Substituent befindet. So erfolgt die Phosphorylierung des sekundären 1-Phenylethanol (*rac*)-178 durch das *N*-Phosphoryl-oxazolidinon (R_C)-177 in einer 92%igen Ausbeute (Abb. 164).^[253]


 Abb. 164: Das chirale Oxazolidinon (R_C)-179 als Abgangsgruppe

4.9.4 Synthesen und Anwendungen des chiralen Auxiliars

In Anlehnung an diese Arbeiten sollte es nun möglich sein, ausgehend von einem chiralen Oxazolidinon **180** in einer dreistufigen Synthese diastereomerenangereicherte bzw. diastereomerenreine *cycloSal*-Pronucleotide darzustellen.

4.9.4.1 Oxazolidinone

Zuerst muss das Oxazolidinon zu **181** phosphoryliert werden. Im Folgeschritt erfolgt die Kupplung mit Salicylalkoholderivaten zu aktivierten *cycloSal*-Verbindungen wie **182**, die durch den Angriff eines Nucleosids die gewünschten Triester **183** bilden (Abb. 165).

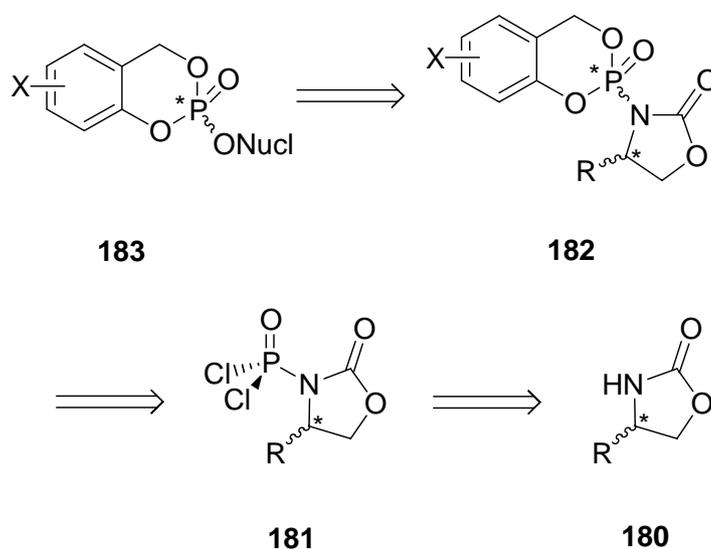


Abb. 165: Retrosyntheschema der asymmetrischen Synthese isomerenreiner *cycloSal*-Triester mit Oxazolidinonen als chirale Auxiliare

Das (*S*)-4-*iso*-Propyl-2-oxazolidinon (**S_C**)-**184** sollte als Abgangsgruppe dienen. Es ist kommerziell verfügbar oder kann durch die Umsetzung von (*S*)-Valinol (**S_C**)-**185** mit Diethylcarbonat **186** nach einer modifizierten Vorschrift von EVANS in einer Ausbeute von 83% dargestellt werden (Abb. 166).^[257]

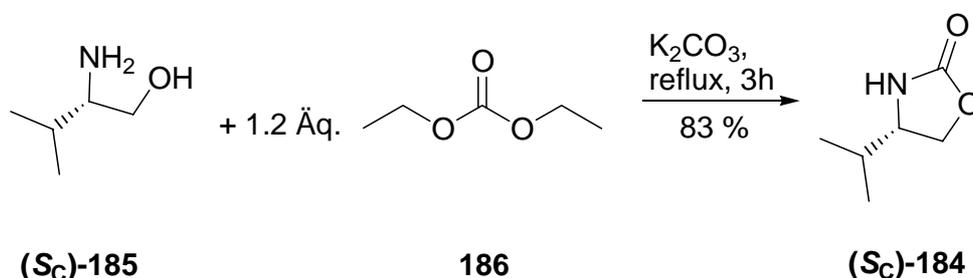


Abb. 166: Darstellung des (*S*)-4-*iso*-Propyl-2-oxazolidinon (**S_C**)-**184**

Es sollte zuvor das achirale Dichlorthiophosphorsäure-Derivat (**S_C**)-**188** dargestellt werden, um geeignete Phosphorylierungsbedingungen zu finden. In einem ersten Testversuch wurde

das Oxazolidinon mit einem Äquivalent Thiophosphorylchlorid **44** und DBU als Base umgesetzt. Das Produkt **188** ist entstanden, konnte aber nicht von einem Nebenprodukt, das zu gleichen Teilen entstanden war, auch nach mehrmaliger chromatografischer Reinigung getrennt werden. Der Einsatz von drei Äquivalenten Thiophosphorylchlorid **44** und *n*-Butyllithium als Base lieferte das Produkt in einer Ausbeute von 48% ohne das zuvor erwähnte Nebenprodukt (Abb. 167).

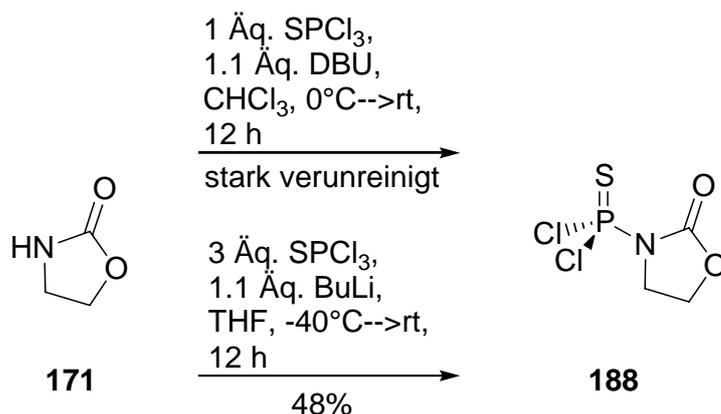


Abb. 167: Darstellung des *N*-Dichlorthiophosphoryloxazolidinons **188**

Als Testsubstanz sollte nun das Dichlorthiophosphorsäure-Derivat (*S_C*)-**187** synthetisiert werden, da diese Verbindungen gegenüber dem entsprechenden Oxo-Analogen weniger empfindlich und daher leichter zu isolieren sein sollten. Die nachfolgende Phosphorylierung mit Thiophosphorylchlorid ergab das Dichlorimid (*S_C*)-**187** in 68%iger Ausbeute, das nach chromatographischer Reinigung als farbloser Feststoff anfiel (Abb. 168).

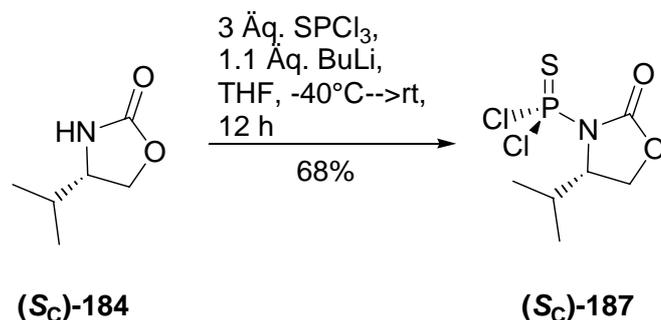


Abb. 168: Darstellung des (*S*)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-4-*iso*-propyl-2-oxazolidinons (*S_C*)-**187**

Nach Rekristallisation zeigten Einkristallstrukturuntersuchungen an (*S_C*)-**187** (Tab. 28 und Abb. 169), dass das Stickstoffatom sp^2 -hybridisiert vorlag (Σ aller Winkel um das Stickstoffatom = 359°) und die P-N-Bindungslänge 166 pm betrug. Die P-N-Bindung ist in

(S_C)-187 um 5 pm länger als in den zuvor besprochenen Amidaten (**R_C)-75**, (**S_C)-75** und (**S_C)-81** (jeweils 161 pm). Die Torsionswinkel θ betragen 20.0° (S-P-N-C⁴) bzw. 172.9° (S-P-N-C²) und liegen im gleichen Bereich wie für die Amidate (**R_C)-75**, (**S_C)-75** und (**S_C)-81** (11.1/174.7; 11.0/174.7 und 28.0/179.3). Der Torsionswinkel θ beträgt für P-N-C²-O^{Carbonyl} 178.2°, so dass die Atome S-P-N-C²-O^{Carbonyl} in nahezu in einer Ebene liegen und die p-Orbitale ein konjugiertes System bilden können. Die um 5 ppm verlängerte Bindung war daher zu erwarten und ist auf die elektronenziehende Wirkung des Carbonylkohlenstoffatoms zurückzuführen. In (**S_C)-187** befinden sich zwei elektrophile Atome (Phosphorylphosphor- und Carbonylkohlenstoffatom) in Nachbarschaft zum Stickstoffatom, so dass das Stickstoffatom Elektronendichte mittels seines freien Elektronenpaares zu beiden elektrophilen Zentren verschieben kann. Veranschaulicht wird diese Situation anhand der mesomeren Grenzstrukturen **A** und **C** in Abbildung 170.

| (S_C)- 187 | |
|---|----------|
| P-N-Bindungslänge | 165.8 pm |
| Bindungswinkel | |
| C2-N-C4 | 110.1° |
| C4-N-P | 124.3° |
| P-N-C1 | 124.6° |
| Σ | 359.0° |
| Torsionswinkel | |
| S-P-N-C ² | 172.9 |
| S-P-N-C ⁴ | 20.0 |
| P-N-C ² -O ^{Carbonyl} | 178.2 |

Tab. 28: Bindungslängen, -winkel und Torsionswinkel in (**S_C)-187**

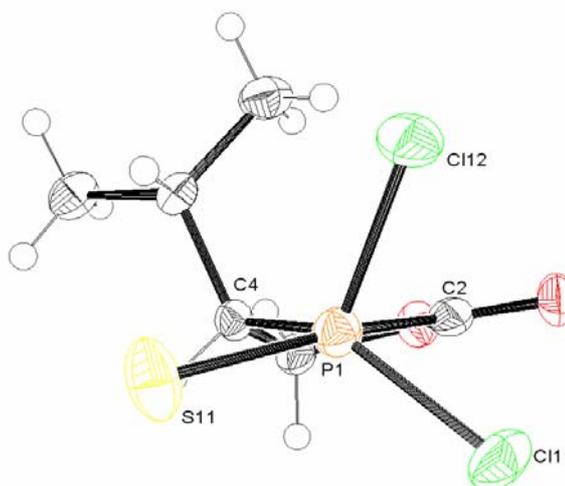


Abb. 169: Einkristallstruktur von (**S_C)-187**

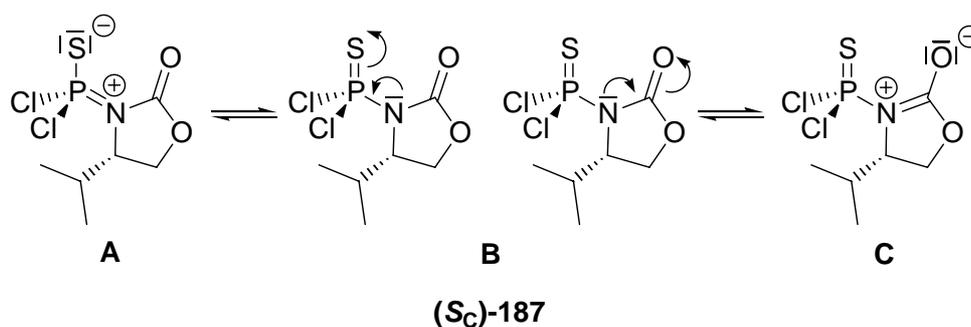


Abb. 170: Mesomere Grenzstrukturen von (**S_C)-187**

Anhand eines Bindungslängen- und Absorptionsvergleich der P=S-Doppelbindung (Tab. 29) wird deutlich, dass die Bindung zwischen dem Phosphor- und Schwefelatom in (*S_C*)-**187** im Vergleich zum Amidat (*S_C*)-**75** wieder zunimmt. Das ist die Folge einer schwächeren partiellen P=N-Doppelbindung. Diese Schwächung zeigt die Eignung von Oxazolidinonen als Austrittsgruppe (wie auch schon anhand der p*K_a*-Werte abgeschätzt), da die P-N-Bindung in Oxazolidinon- leichter als in Pyrrolidin-Derivates gebrochen werden sollte.

| | P(S)Cl ₃ | (<i>S_C</i>)- 75 | (<i>S_C</i>)- 187 |
|--------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| P=S-Bindungslänge [pm] | 185* | 189.7 | 188.8 |
| ν _{P=S} [cm ⁻¹] | 750 | 720 | 739 |

Tab. 29: P=S-Bindungslängen und Absorptionsfrequenzen von Thiophosphorylchlorid, (*R_C*)-**75**, und (*S_C*)-**187**.

*Die P=S-Bindungslänge von Thiophosphorylchlorid wurde durch Mikrowellenspektroskopie bestimmt^[157]

Die nachfolgende Kupplung mit Salicylalkohol **59** unter den Standardbedingungen (Cäsiumcarbonat in Aceton) führte zu einer Induktion am Phosphoratom und die cyclischen Diester (*R_P,S_C*)-**189** und (*S_P,S_C*)-**190** konnten in einer Ausbeute von 89% und in einem Diastereomerenverhältnis von 16:1 (88%°*d.e.*) erhalten werden (Abb. 171).

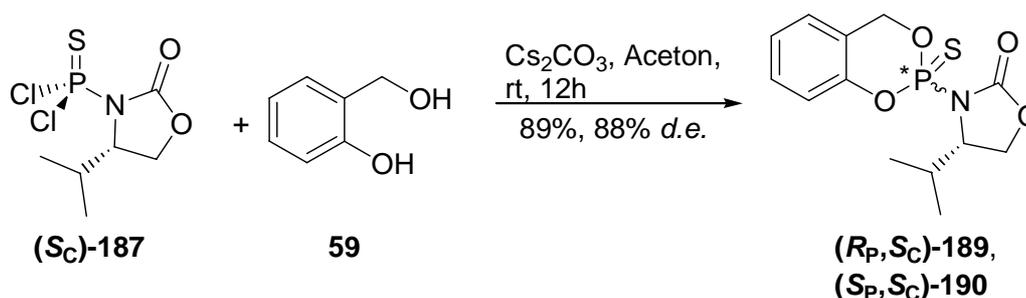


Abb. 171: Kupplung des Amidats (*S_C*)-**187** mit Salicylalkohol **59**

Die Diester (*R_P,S_C*)-**189** und (*S_P,S_C*)-**190** fielen ebenfalls als farblose Feststoffe an, konnten aber weder durch Kristallisation noch chromatographisch von einander getrennt werden, so dass anhand der Einkristalluntersuchungen nicht belegt werden kann, ob es sich um bei dem Isomer mit der *R_P*-Konfiguration (Abb. 172) um das Hauptdiastereomer oder um das

Minderdiastereomer handelt. Anhand der mechanistischen Betrachtungen (s. o.) sollte das R_P -Diastereomer aber im Überschuss entstehen.

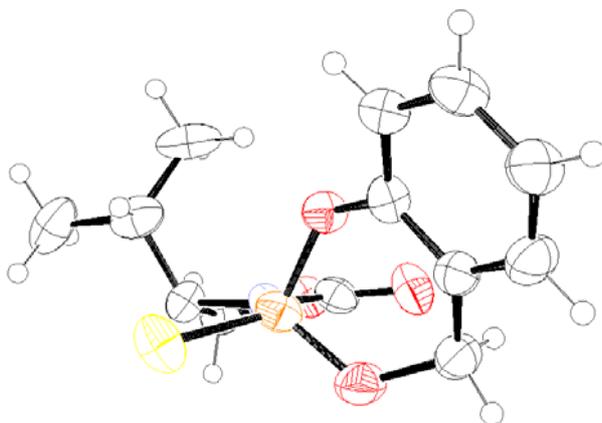


Abb. 172: Einkristallstruktur von (R_P, S_C) -189

Eine nachfolgende Methanolyse des Diastereomergemisches (R_P, S_C) -189 und (S_P, S_C) -190 sollte klären, ob das Oxazolidinon (S_C) -181 als Abgangsgruppe geeignet ist, und ob die Reaktion unter Erhalt der Stereoinformation verläuft. Dazu wurde Methanol mit n -Butyllithium deprotoniert und das entstehende Alkoholat diente zum nucleophilen Angriff auf das elektrophile Phosphoratom des Imids (S_C) -187. Das Salithion[®] (S_P) -57 und (R_P) -57 konnte in einer Ausbeute von 72% erhalten werden (Abb. 173).

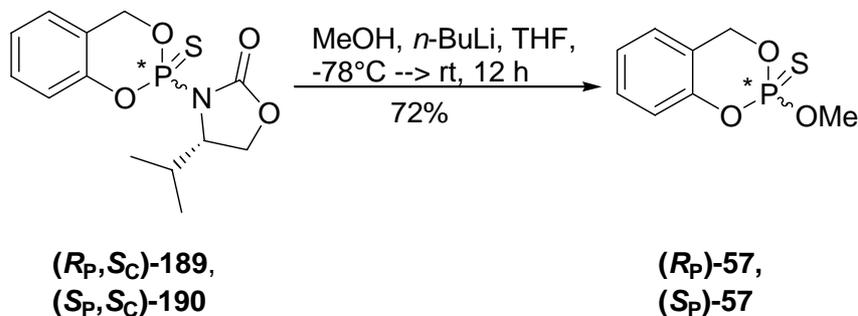


Abb. 173: Methanolyse des Diastereomergemisches (R_P, S_C) -189 und (S_P, S_C) -190

Da das Salithion[®] (S_P) -57 und (R_P) -57 aus einem Diastereomergemisch (88% *d.e.*) synthetisiert wurde, liegt es als Enantiomergemisch vor. Der Enantiomerenüberschuss (*e.e.*) sollte mittels analytischer HPLC an chiraler Phase bestimmt werden. Als Referenz diente das Racemat *(rac)*-57 (Abb. 174). Das Chromatogramm weist zwei gleich große *peaks* auf, die aber nicht Basenlinien getrennt sind.

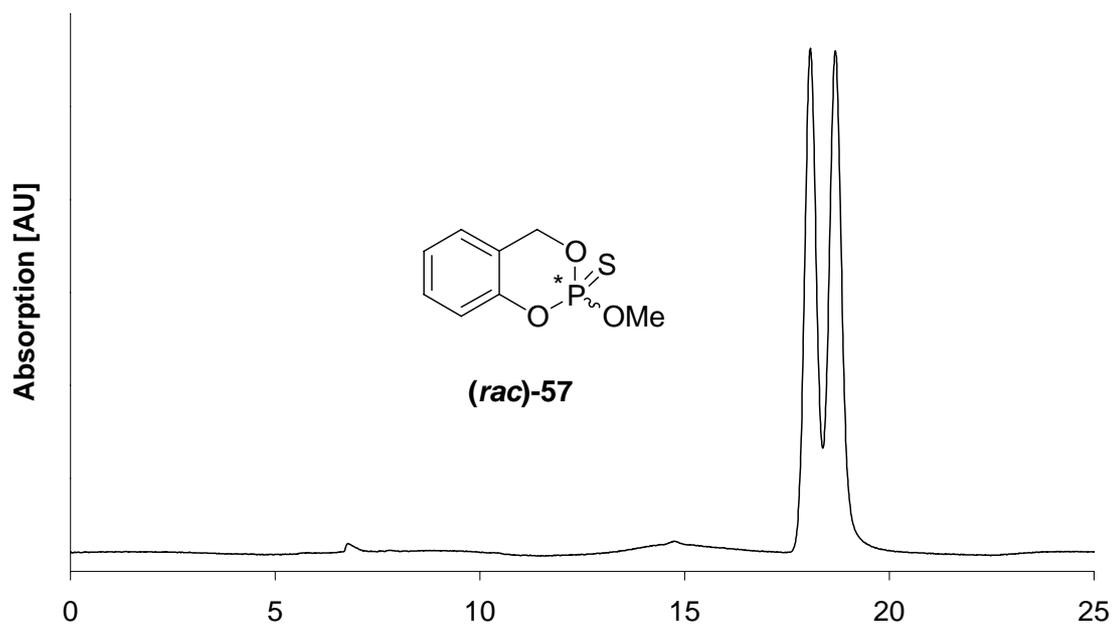


Abb. 174: HPLC-Chromatogramm des racemischen Salithions[®] (*rac*)-57

Das Chromatogramm des aus (*R_P*,*S_C*)-189 und (*S_P*,*S_C*)-190 hergestellten Salithions[®] 57 zeigt nur ein Signal (Abb. 175), obwohl zwei unterschiedlich große Signale für die beiden Enantiomere zu erwarten wären. Eine Erklärung für diese Beobachtung liegt in der unterschiedlichen Reaktivität der Diastereomere gegenüber einer Methanolyse, so dass ein

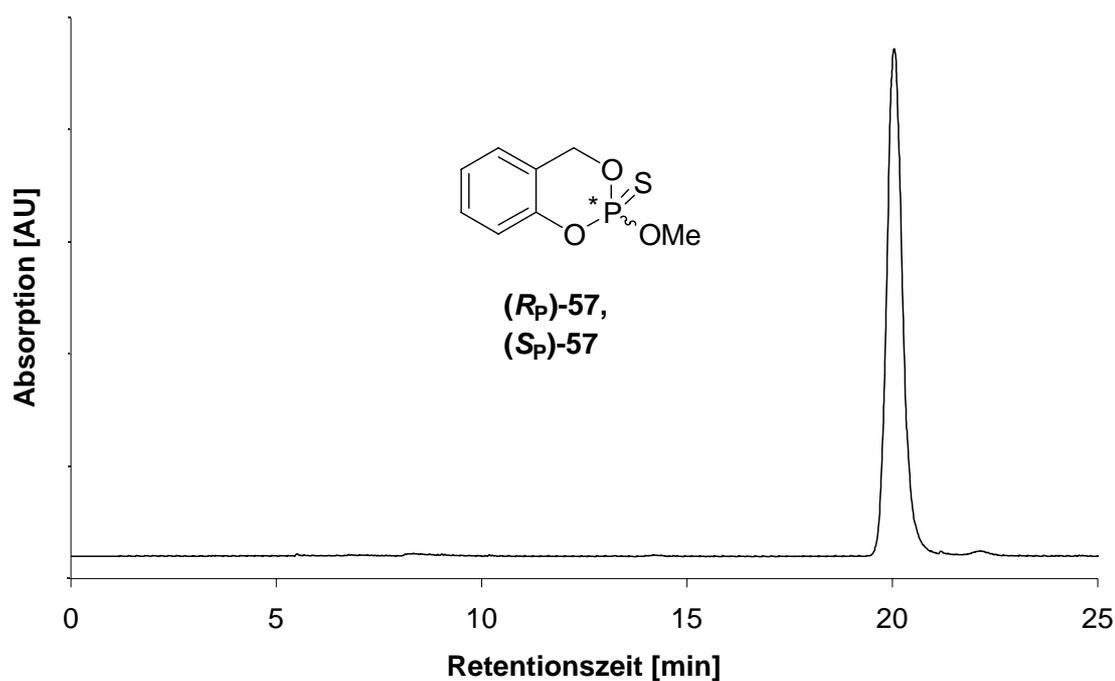


Abb. 175: HPLC-Chromatogramm des angereicherten Salithions[®] 57

Disatereomer bevorzugt reagiert. Bei einer 72%igen Ausbeute ist es daher möglich, dass das Minderdiastereomer nicht abreagiert war. Diese stimmt aber nicht mit den Ergebnissen der ^{31}P -NMR-spektroskopischen Untersuchung des Reaktionsgemisches, die keines der Edukte zeigt, überein. Daher ist anzunehmen, dass das Signal des Minderdiastereomers durch das Signal des Hauptisomers überdeckt wird, da auch im Racemat die Signale der beiden Enantiomere nicht Basislinien getrennt sind.

Durch die Methanolyse des Diastereomergemisches (R_P, S_C)-**189** und (S_P, S_C)-**190** ist nun die prinzipielle Eignung eines Oxazolidinons wie (S_C)-**181** als Abgangsgruppe in *cycloSal*-Derivaten zu bestätigen und es zeigt sich deutlich, dass die Stereoinformation am Phosphoratom erhalten bleibt.

Somit ist auf dieser Stufe die Einführung eines Nucleosidanalogons angebracht. Daher wurde das Imidgemisch (R_P, S_C)-**189** und (S_P, S_C)-**190** einer Alkoholylse mit dem 5'-O-Alkoholat des 3'-O-Me-Thymidins **191** analog zur Methanolyse unterzogen (Abb. 176). Aber auch nach 48 Stunden war weder anhand der ^{31}P -NMR-spektroskopischen noch anhand der dünnschichtchromatographischen Reaktionsverfolgung ein Produkt **192** zu erkennen, so dass anzunehmen ist, dass das Nucleosid **191** aufgrund seines sterischen Raumannspruchs im Gegensatz zu Methanol eine zu geringe Reaktivität besitzt.

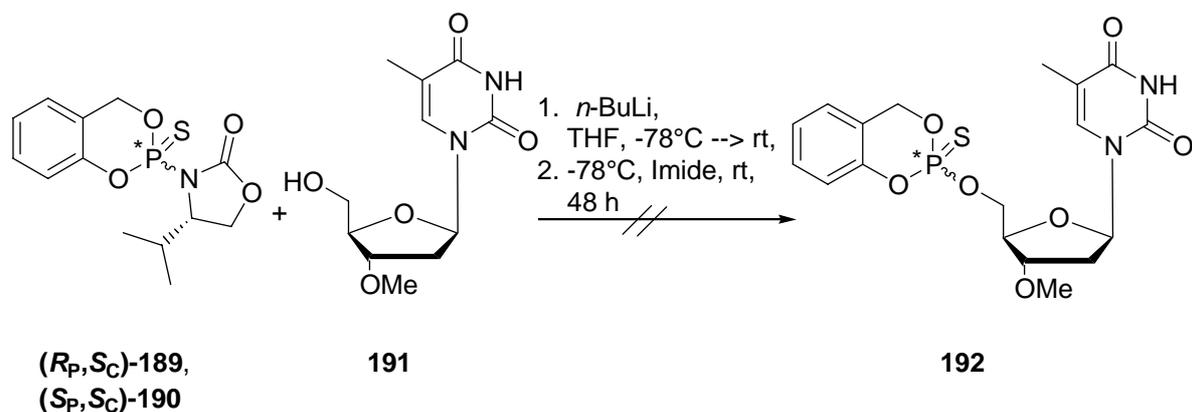


Abb. 176: Versuch der Synthese des *cycloSal*-Triesters **192**

Da das Nucleosid in dieser Reaktion das einzige Reagenz ist, das keiner großen Veränderungen zu unterwerfen ist (5'-O-Funktion muss immer erhalten bleiben), stellt sich die Frage, wie die Reaktionsbedingungen zu variieren sind. So ist eine Variation des Solvens und der Basen denkbar, doch scheint der Austausch der Thiophosphoryl- durch eine Phosphorylgruppe, wie bereits diskutiert (s. Abb. 165) viel versprechender zu sein, da somit die Elektrophilie des Phosphoratoms und damit einhergehend die Reaktivität des Imids erhöht

werden kann. Aufgrund der erhöhten Reaktivität der Phosphorylgruppe sollte zuerst anhand des preiswerten unsubstituierten Oxazolidinons **171** die Reaktionsbedingungen der Phosphorylierung zu **193** erarbeitet werden (Abb. 177)

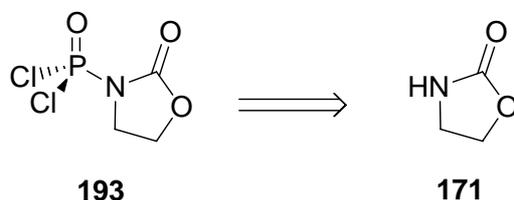


Abb. 177: Retrosyntheschema der Phosphorylierung des Oxazolidinons **171**

Zunächst wurde analog zum Thiophosphoryl-Derivat (S_C)-**187** das Oxazolidinon mit *n*-Butyllithium deprotoniert und dann zu einer Lösung des Phosphorylchlorids bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gegeben. Danach wurde das Solvens evaporiert, der Rückstand mit Dichlormethan aufgeschlämmt und chromatographisch gereinigt, so dass das Produkt **193** in einer sehr schlechten Ausbeute von 3% und sehr stark verunreinigt erhalten werden konnte (Abb. 178).

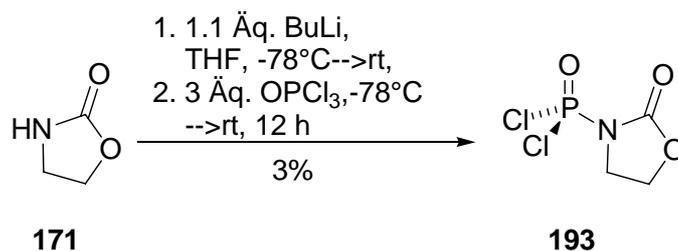


Abb. 178: Synthese des *N*-Dichlorphosphoryl-oxazolidinons **193**

Dieses schlechte Ergebnis war nicht nur unbefriedigend, sondern es schien auch im Hinblick auf die erfolgreiche Thiophosphorylierung des Oxazolidinons (S_C)-**181** unwahrscheinlich, dass die Phosphorylierung unter so einer schlechten Ausbeute verläuft. Daher wurde die Reaktion wiederholt und anhand der ^{31}P -NMR-spektroskopischen Reaktionskontrolle ist eindeutig ein nahezu quantitativer Umsatz zu **193** erkennbar (Abb. 179). Von den drei eingesetzten Äquivalenten des Phosphorylchlorids verblieben 1.8 Äquivalente ($\delta = 0.0\text{ ppm}$) erhalten, während ein 1.0 Äquivalente des Produkts **193** ($\delta = 2.14\text{ ppm}$) und 0.2 Äquivalente eines nicht genauer zu spezifizierenden Nebenprodukts ($\delta = -5.82\text{ ppm}$) entstanden. Die schlechte Ausbeute muss also einer nicht adäquaten Reinigung zugeschrieben werden.

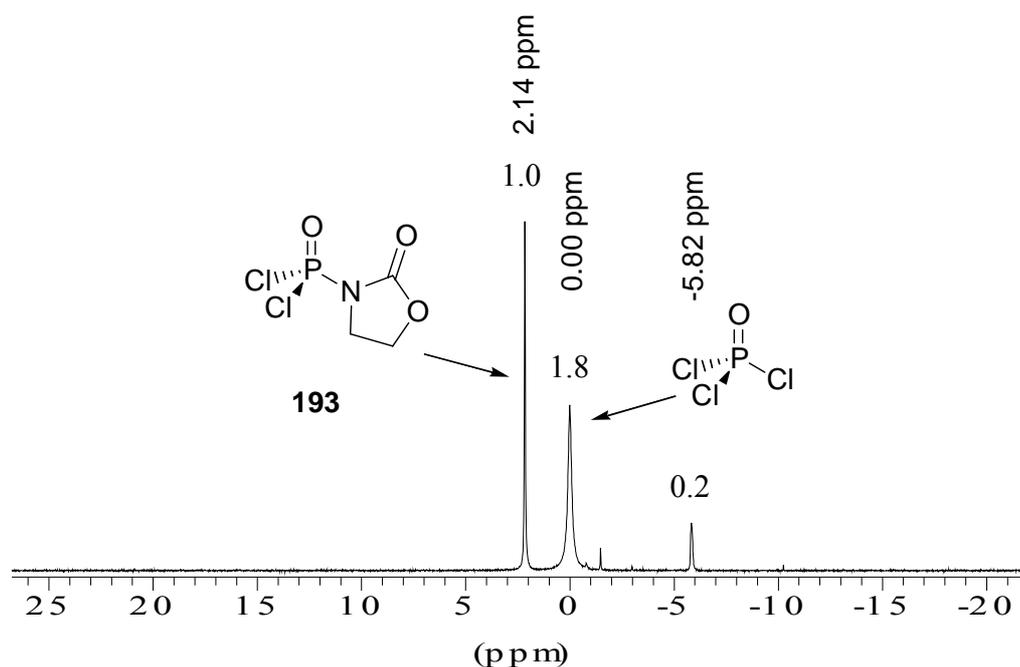


Abb. 179: ^{31}P -Spektrum des Reaktionsrohgemisches von **193**

Aufgrund der so bestätigten, erhöhten Reaktivität der *N*-Dichlorphosphoryl-oxazolidinone sollte auf eine chromatographische Reinigung verzichtet werden. Stattdessen wurde das Reaktionsrohgemisch mit 1,4-Dioxan (Sdp.: 101 °C) versetzt und Tetrahydrofuran (Sdp.: 65 °C) im Hochvakuum evaporiert. Das entstandene Lithiumchlorid fiel aus dem zurückbleibenden 1,4-Dioxan aus und konnte filtriert werden. Das Filtrat wurde jetzt von überschüssigen Phosphorylchlorid und Lösungsmittel befreit und das Produkt **193** fiel in hoher Reinheit an (Abb. 180 und Abb. 181). Allerdings sind im ^1H -NMR-Spektrum des *N*-Dichlorphosphoryl-oxazolidinons Reste des 1,4-Dioxans zu erkennen, die auch nach längerem Verbleib im Hochvakuum nicht zu evaporieren waren. 1,4-Dioxan sollte aber die Folgereaktion nicht beeinträchtigen. Zum ^{31}P -NMR-Spektrum des **193** bleibt zu vermerken, dass der *shift* des Produktsignals von 2.14 ppm (in THF/ CDCl_3) zu 5.04 ppm (in CDCl_3) auf Lösungsmittelfeffekte zurückzuführen ist. Zu erkennen ist, dass das Nebenprodukt (-5.8 ppm) nach der Reinigung nicht mehr vorhanden ist.

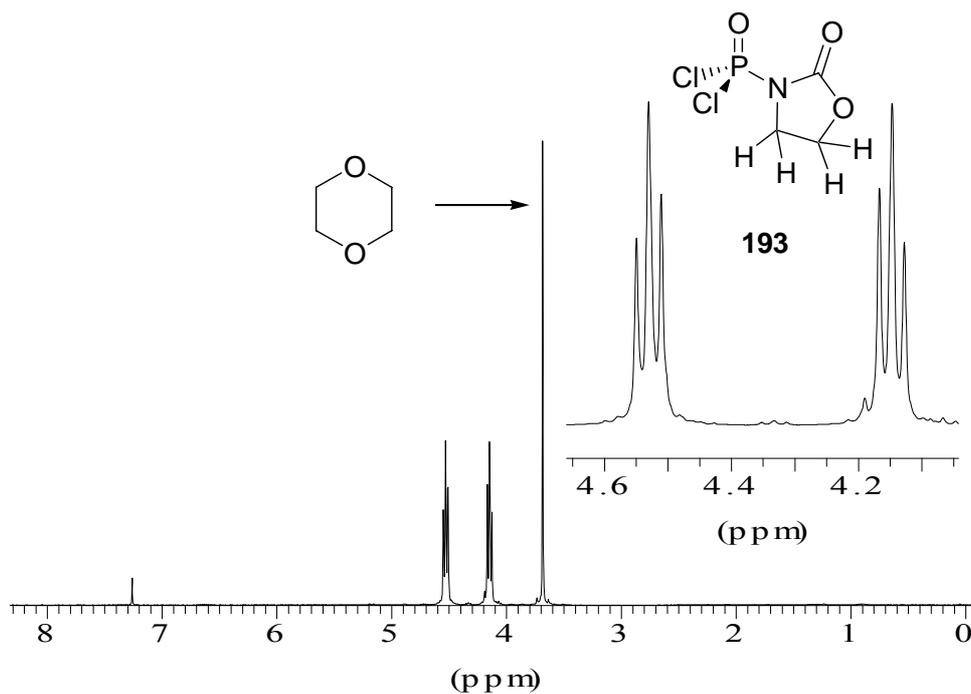


Abb. 180: ^1H -NMR-Spektrum des gereinigten **193**

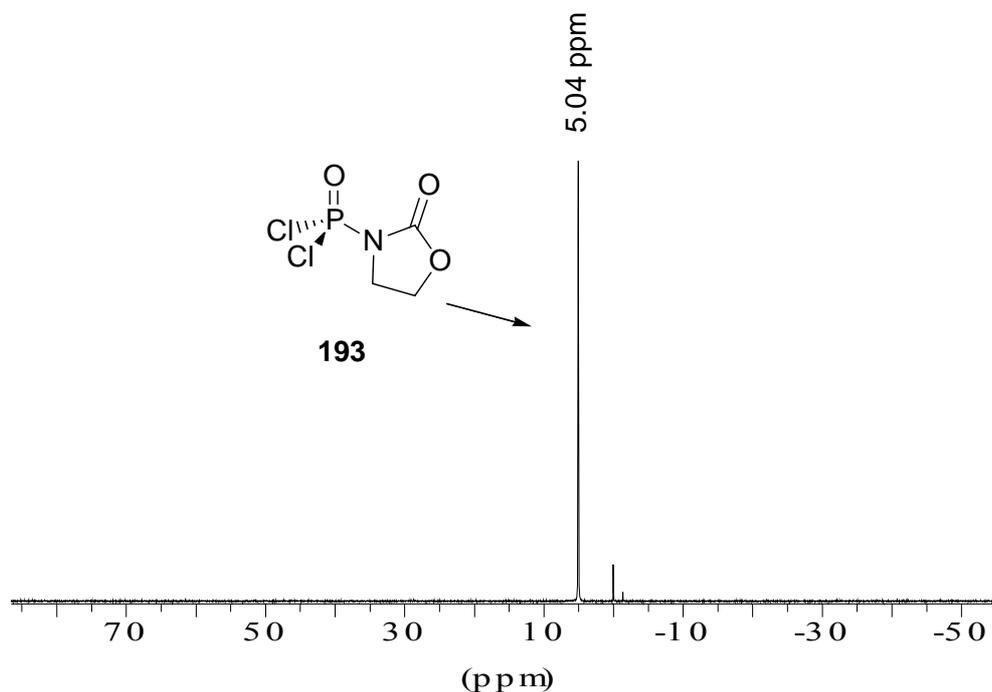
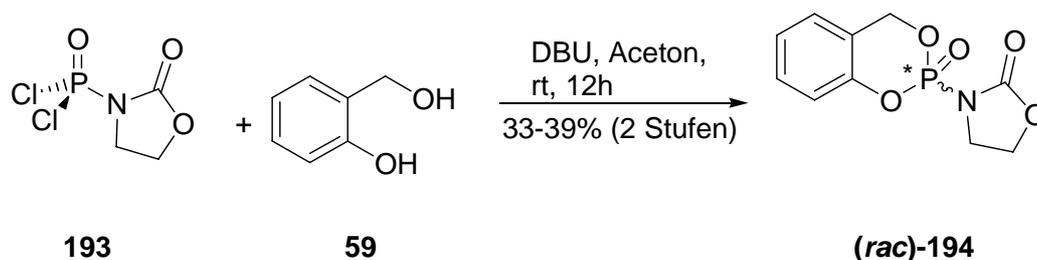
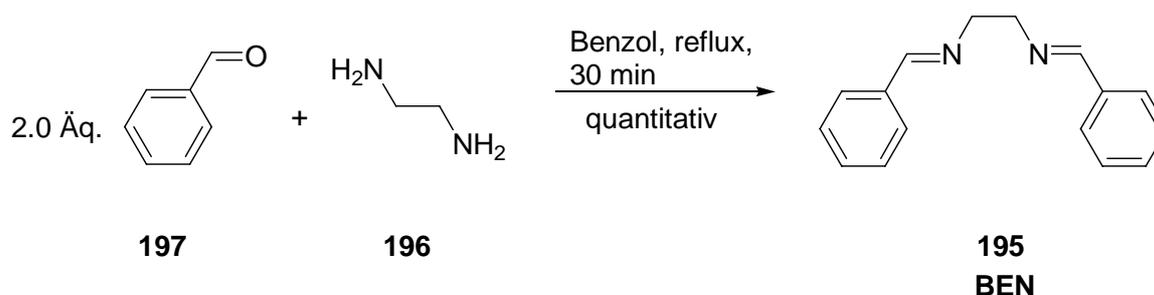


Abb. 181: ^{31}P -NMR-Spektrum des gereinigten **193**

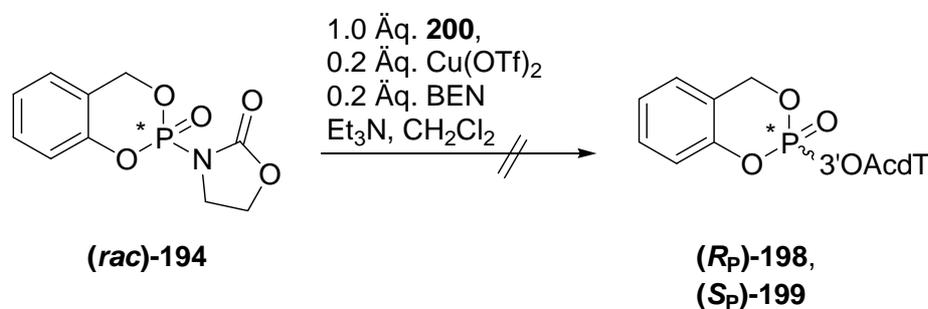
Das so gereinigte Produkt **193** wurde im Folgeschritt mit Salicylalkohol **59** zum Imid (*rac*)-**194** umgesetzt (Abb. 182).


 Abb. 182: Darstellung des Imids **(rac)-194**

Bevor das Aktivimid mit einem Nucleosid umgesetzt werden konnte, wurde zuvor der Ligand *N,N'*-Ethylen-bis-(benzylidimin) (BEN) **195** durch die Kondensation von Benzaldehyd **197** mit Ethylendiamin **196** synthetisiert (Abb 183).^[258] Das Produkt wurde nahezu quantitativ erhalten und konnte ohne Reinigung als Ligand in den Folgereaktionen eingesetzt werden.


 Abb. 183: Darstellung des Liganden BEN **195**

Die anschließende Umsetzung mit 3'-*O*-Ac-Thymin **200** unter den von JONES optimierten Bedingungen gelang aufgrund der bereits beschriebenen schlechten Reaktivität des Oxazolidinons **171** nicht (Abb. 162).^[254, 255, 256]


 Abb. 184: Versuch der Synthese der *cycloSal*-Triester **(Rp)-198** und **(Sp)-199**

Daher sollte als nächstes ein an der 4-Position alkyliertes Oxazolidinon als Abgangsgruppe dienen. Geeignet schien das (*S*)-4-*tert*-Butyl-oxazolidinon (**(S_C)-201**) zu sein. Der Einsatz einer *tert*-Butyl-Gruppe statt einer *iso*-Propyl-Gruppe sollte aufgrund des größeren sterischen Raumanpruchs zu einer besseren Diastereoselektivität führen.^[259, 260] Die Phosphorylierung von (**S_C)-201** erfolgte analog zur optimierten Phosphorylierung des Oxazolidinons **171**, so dass nach Filtration des Lithiumchlorids ein nahezu reines Produkt (**(S_C)-202**) zurückblieb (Abb. 185).

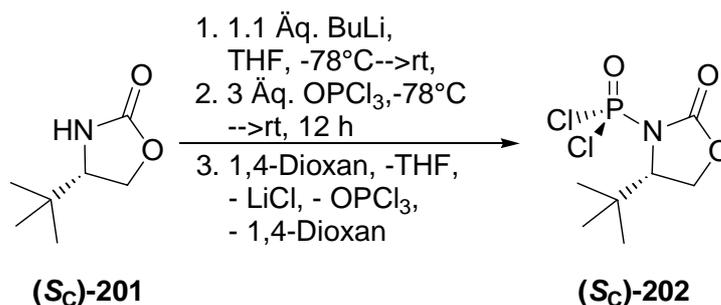


Abb. 185: Synthese des (**R_C)-202**

Die nachfolgende Cyclisierung mit Salicylalkohol **59** ergab die Diastereomere (**(R_P,S_C)-203**) und (**(S_P,S_C)-204**) in einer Ausbeute von 45% und Diastereomerenüberschüssen zwischen 60% und 88% *d.e.* (Abb. 186).

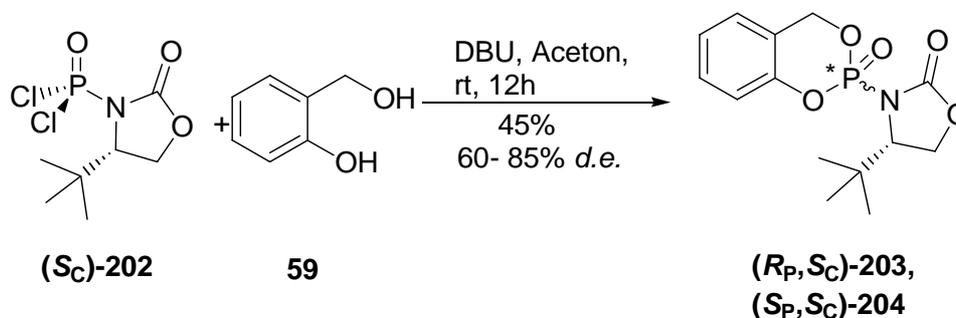


Abb. 186: Synthese der Diastereomere (**(R_P,S_C)-203**) und (**(S_P,S_C)-204**)

Die anschließende Umsetzung mit 3'-*O*-Ac-Thymidin **200** erfolgte erneut unter den von JONES optimierten Bedingungen.^[254] Doch auch nach 48 h erfolgte keine Umsetzung der Edukte (**(R_P,S_C)-203**) und (**(S_P,S_C)-204**) (Abb. 187).

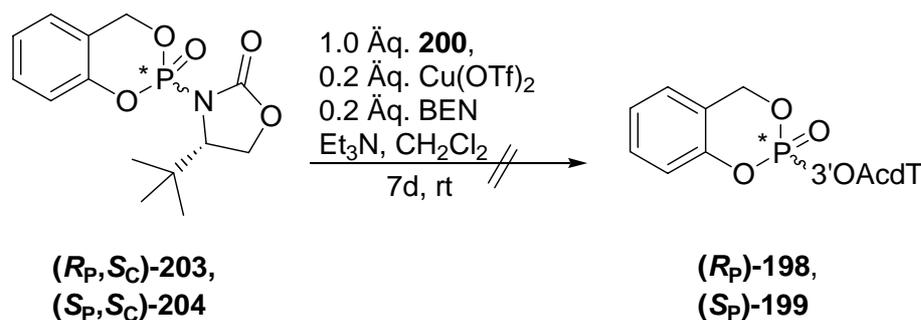


Abb. 187: Versuch der Synthese der *cycloSal*-Triester $(R_P)\text{-198}$ und $(S_P)\text{-199}$

Daher sollte das (R) -4-*iso*-Propyl-5-diphenyl-oxazolidinon $(R_C)\text{-205}$ als Abgangsgruppe getestet werden. Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zum 5-Diphenyl-oxazolidinon **164**, das von JONES bei den Phosphorylierungen von Guanosin und Adenosin verwendet wurde (vgl. Abb. 160), scheint ein Einsatz von $(R_C)\text{-205}$ viel versprechend zu sein. Der sterische Anspruch der *iso*-Propyl-Gruppe in 4-Position wird durch die zwei sich in Nachbarschaft befindenden Phenylreste erhöht, und sollte zu größeren Diastereoselektivitäten führen.^[261] Zuerst erfolgte die Umsetzung mit Phosphorylchlorid zum (R) -*N*-Dichlorphosphoryl-4-*iso*-propyl-5-diphenyl-oxazolidinon $(R_C)\text{-206}$ mit anschließender Cyclisierung zu den *cycloSal*-Aktivimiden $(R_P, R_C)\text{-207}$ und $(S_P, R_C)\text{-208}$ (Abb. 188).

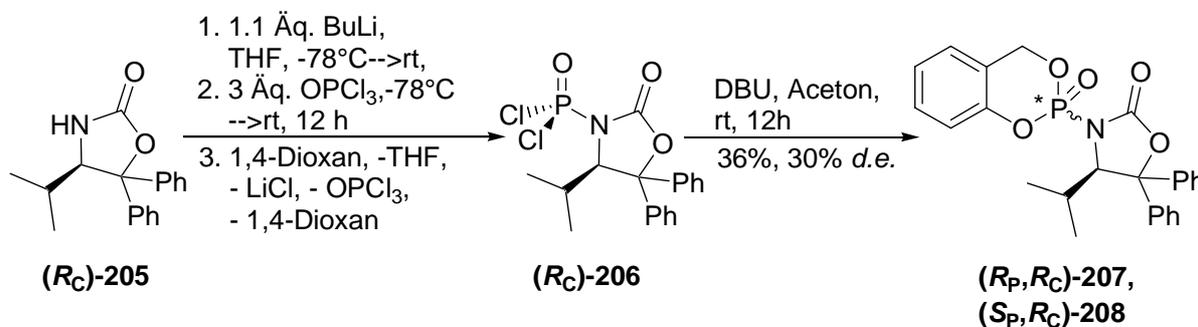


Abb. 188: Zweistufige Synthese der Aktivimide $(R_P, R_C)\text{-207}$ und $(S_P, R_C)\text{-208}$

Trotz der strukturellen Ähnlichkeit der Abgangsgruppe $(R_C)\text{-205}$ zu dem von JONES verwendeten Oxazolidinon gelang die Substitution durch das Nucleosid **200** zu den gewünschten Produkten $(R_P)\text{-198}$ und $(S_P)\text{-199}$ nicht (Abb. 189).

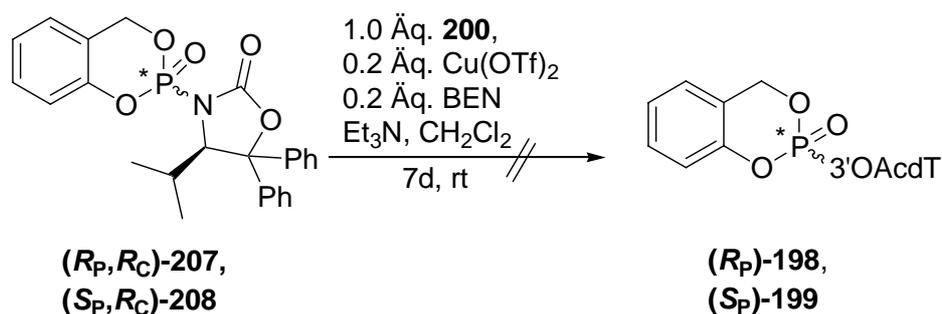


Abb. 189: Versuch der Synthese der *cycloSal*-Triester (R_P)-198 und (S_P)-199

Der große strukturelle Unterschied der Aktivimide (R_P, S_C)-203 / (S_P, S_C)-204 und (R_P, R_C)-207 / (S_P, R_C)-208 zu den von JONES synthetisierten Verbindungen liegt in der *cycloSal*-Einheit. Während die Verbindungen (S_P, S_C)-174 und (R_P, S_C)-175 eine acyclische Struktur aufweisen, befindet sich das Phosphoratom der *cycloSal*-Derivate (R_P, S_C)-203 / (S_P, S_C)-204 und (R_P, R_C)-207 / (S_P, R_C)-208 in einem Sechsring. Eine mögliche Erklärung für das Ausbleiben der nucleophilen Substitution am Phosphoratom kann ein Übergangszustand (**A**, Abb. 190) sein, der aufgrund von entstehender Ringspannung eine höhere Energie besitzt als ein acyclischer Übergangszustand (**B**, Abb. 190). Im Gegensatz dazu steht die prinzipiell leicht höhere Geschwindigkeitskonstante nucleophiler Substitution an cyclischen, sechsgliedrigen Phosphat-Derivaten gegenüber ihren acyclischen Analoga.^[262] So konnten AKSENES und BERGESEN anhand von 2-Ethoxy-[1,3,2]-dioxaphosphorinan-2-oxid (**C**) und Phosphorsäuretriethylester (**D**) zeigen, dass die Hydrolyse des cyclischen Triesters (**C**) 69mal

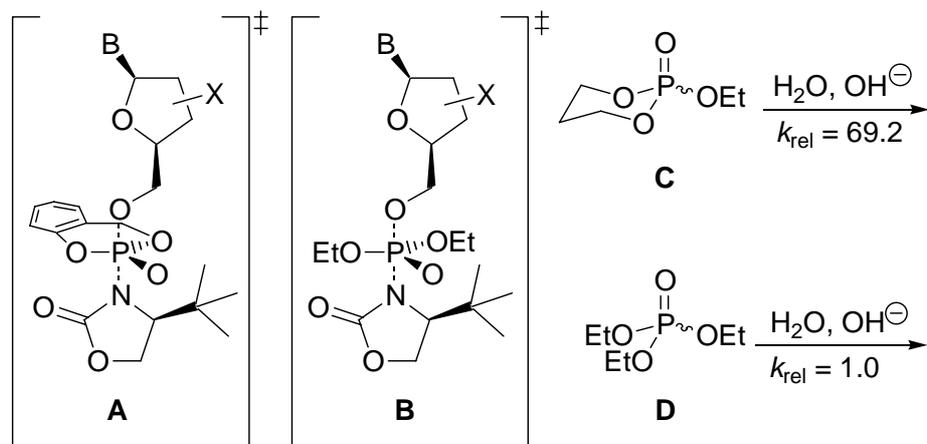


Abb. 190: Mögliche Übergangszustände der Phosphorylierung mit oxazolidinon-haltigen Reagenzien und die relativen Geschwindigkeitskonstanten der Hydrolyse eines cyclischen und acyclischen Triesters

schneller verläuft als die des acyclischen Analogons (**D**; Abb. 190).^[263] Da die Energiebarriere zwischen den Konformationsgleichgewichten (Sessel, *twist* und Wanne) in [1,3,2]-Dioxaphosphorinanen prinzipiell niedrig sind,^[262] sollte eine Vorzugskonformation auf den Übergangszustand der Reaktion keinen Einfluss haben (Curtin-Hammett-Prinzip). Allerdings ist zu beachten, dass die Imide durch ein BEN chelatisiertes Kupferion aktiviert werden, so dass möglicherweise ein nucleophiler Angriff des Nucleosids auf das Phosphoratom der *cycloSal*-Imide aufgrund des Liganden sterisch gehindert ist.

Daher sollten die Reaktionsbedingungen so umgestellt werden, dass auf eine lewissaure Aktivierung mit großen Liganden verzichtet werden konnte.^[253] Als Base wurde das GRIGNARD-Reagenz *tert*-Butylmagnesiumchlorid eingesetzt. Das Aktivimidgemisch (R_P, R_C)-**207** / (S_P, R_C)-**208** wurde mit dem so deprotonierten Nucleosid versetzt. Doch auch nach zwei Tagen waren anhand der ³¹P-NMR-Spektrums die *cycloSal*-Triester (R_P)-**198** und (S_P)-**199** nicht entstanden (Abb. 191).

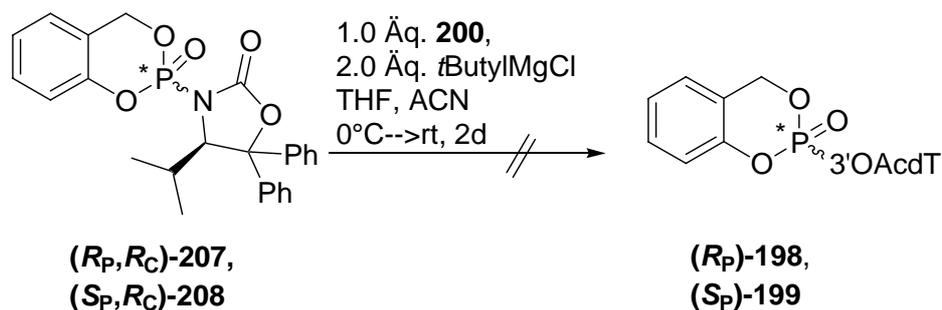


Abb. 191: Versuch der Synthese der *cycloSal*-Triester (R_P)-**198** und (S_P)-**199**

Auffallend ist, dass die erzielten Diastereomenüberschüsse bei der Umsetzung von (S_C)-**202** oder (R_C)-**206** mit Salicylalkohol **59** teilweise weit hinter den Erwartungen zurückblieben^[259, 260, 261] und dass sich sogar unter den vermeintlich gleichen Reaktionsbedingungen die Diastereomenüberschüsse stark unterschieden. Das ³¹P-NMR-Spektrum der Phosphorylierung von (*S*)-4-*tert*-Butyl-oxazolidinon (S_C)-**201** zeigt drei verschiedene Phosphorsignale (4.24, 0.00 und -6.88, Abb. 183). Ein ähnliches Bild zeigen auch die ³¹P-NMR-Spektren der Reaktionsrohgemische von (*R*)-*N*-Dichlorphosphoryl-4-*iso*-propyl-5-diphenyl-oxazolidinon (R_C)-**206** und *N*-Dichlorphosphoryl-oxazolidinon **193**, wenn auch mit unterschiedlichen Signalintegralen.

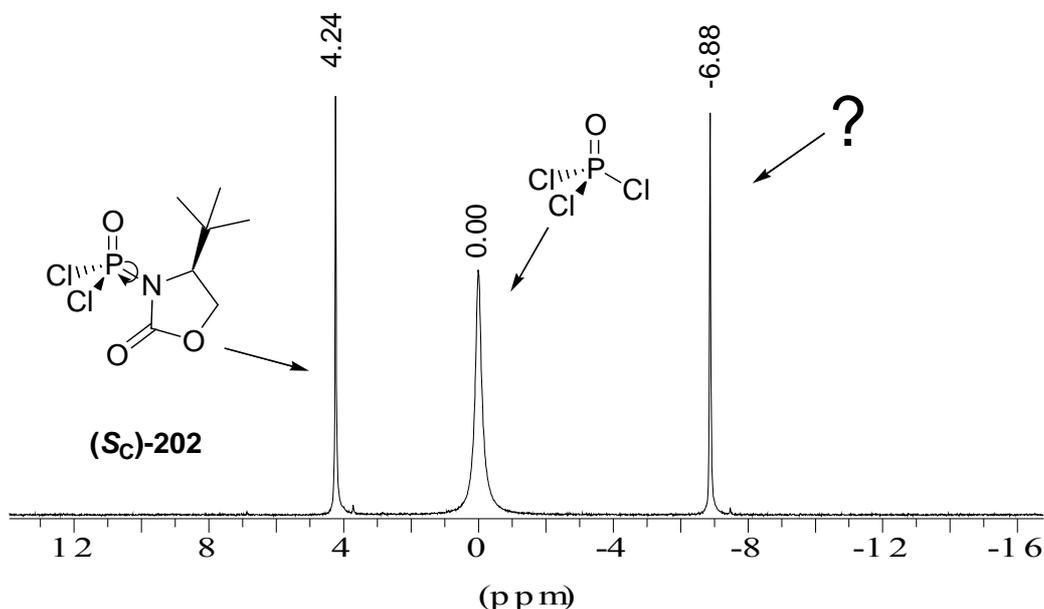


Abb. 192: ^{31}P -NMR-Spektrum der Umsetzung von (S_C)-201 zu (S_C)-202

Nach Reinigung bleibt, wie beschrieben, nur das zum Tieffeld verschobene Signal (4.24 ppm) zurück (vgl. Abb. 181). Dieses Signal wird durch das phosphorylierte Oxazolidinon (S_C)-202 verursacht, während das Signal bei 0.00 ppm vom Phosphorylchlorid stammt. Das Hochfeldsignal bei -6.88 ppm wirft Fragen auf: Falls es sich um ein Nebenprodukt handelt, dann muss es flüchtig sein, da es wie Phosphorylchlorid im Hochvakuum entfernt werden kann.

4.9.4.2 Vergleich mit EVANS-Auxiliaren

Chirale nicht racemische Oxazolidinone wurden erstmalig von EVANS verwandt, um ihre Stereoinformation zu übertragen.^[264] Seitdem wurden eine Vielzahl chirale Auxiliare auf Oxazolidinon-Basis und verschiedene Methoden für asymmetrische Synthesen verwendet, so dass sehr genaue Vorstellungen über die Reaktionsmechanismen bestehen.^[265] So ist es heute möglich asymmetrische DIELS-ALDER-Cycloadditionen mit α,β -ungesättigten *N*-Acyloxazolidinonen in hohen Stereoselektivitäten durchzuführen.^[259, 266] Enolate, basierend auf chiralen, nicht-racemischen Oxazolidinonen werden unter anderem zur asymmetrischen Aldol-^[264, 267] und MICHAEL-Reaktion,^[268] sowie zur asymmetrischen Synthese von α -

substituierten Carbonsäuren^[269] verwendet. Ebenso konnten isomerenreine Alkohole durch eine kinetische Racematspaltung^[270] erhalten werden (Abb. 193).

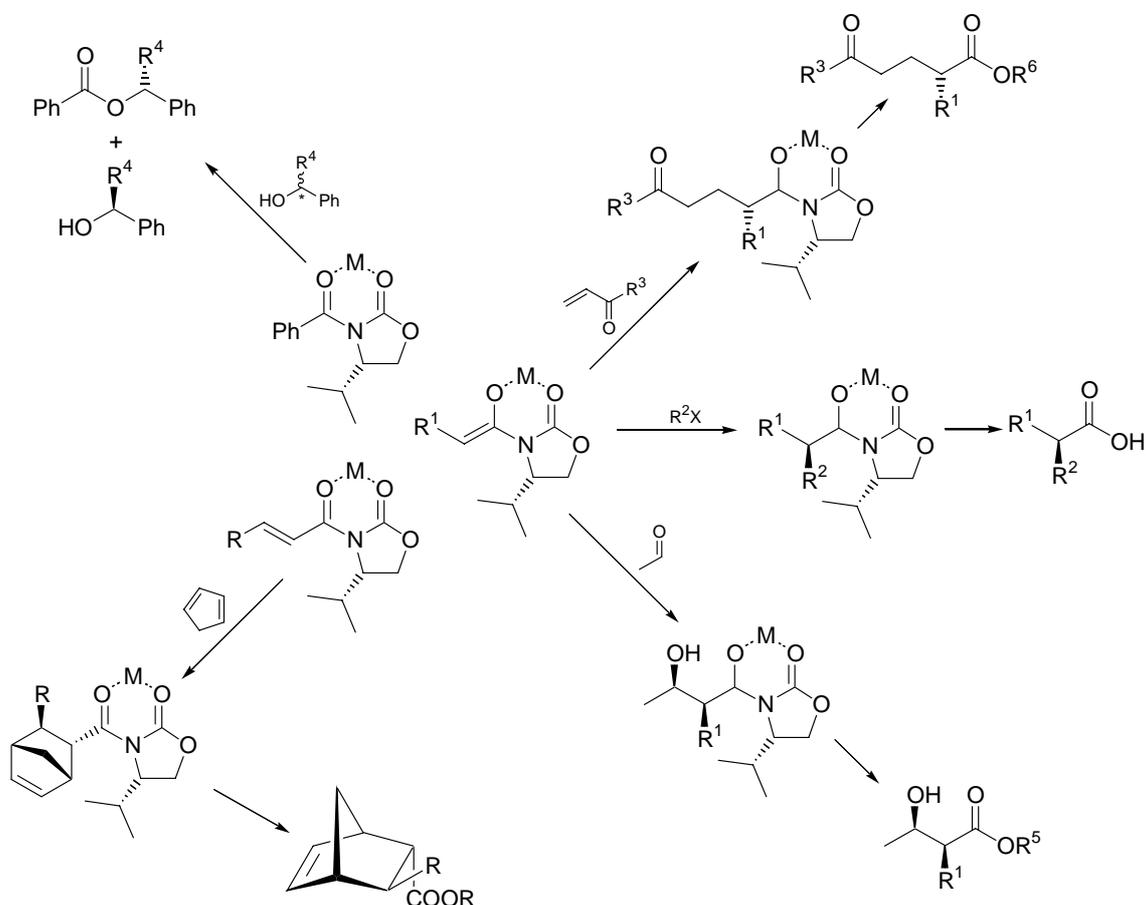


Abb. 193: Asymmetrische Synthesen, bei denen chirale nicht racemische Oxazolidinone Einsatz finden

Immanent ist allen Systemen, dass ein Metallion (B, Li, Ti, Mg, Zn, Ce etc.) durch beide Carbonylsauerstoffatome chelatisiert wird. Dieser Chelateffekt führt zu einem rigiden Molekül, dass bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten Seite angegriffen wird. Abhängig von der Art des Metallions verlaufen die asymmetrischen Aldolreaktionen über unterschiedliche Mechanismen, so dass durch die richtige Wahl des Metallions die gewünschte Konfiguration des Produkts erhalten wird.^[271] Wird das Metallion nicht chelatisiert, so dreht sich die Diastereoselektivität der Reaktion um (Abb. 194).^[260]

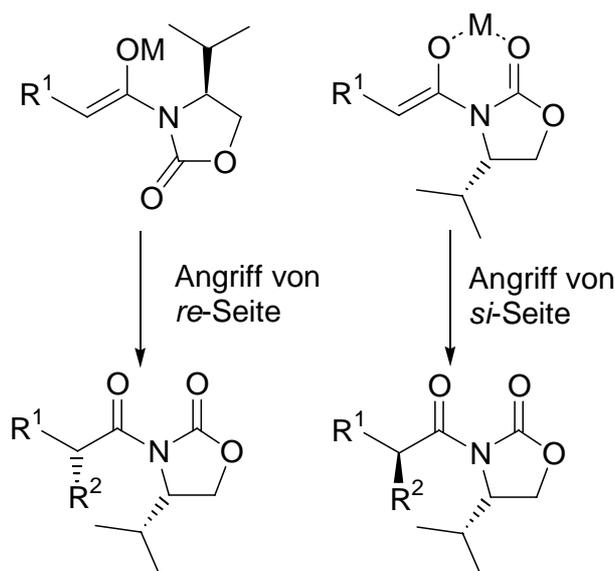


Abb. 194: Diastereoselektivität der Reaktion ist abhängig von der Chelatisierung des Metallions

Ein Vergleich der Reaktionssequenz herkömmlicher *N*-Acyl-Oxazolidinone mit *N*-Phosphoryl-Oxazolidinonen zeigt einige deutliche Parallelen auf (Abb. 195): Der erste Schritt, die Kupplung eines (Phosphor-)säurechlorids mit dem Oxazolidinon (S_C)-**201**, erfolgt unter identischen Bedingungen: Das Oxazolidinon wird in Tetrahydrofuran mittels *n*-Butyllithium deprotoniert und mit dem Säurechlorid umgesetzt (Struktur **A** bzw. (S_C)-**202**). Daraufhin wird bei *N*-Acyl-Oxazolidinonen durch Chelatisierung eines Metallions ein rigides Molekül gebildet (Struktur **B**). Dieser Schritt trifft nicht für die *N*-Phosphoryl-Oxazolidinone zu, da entstandenes Lithiumchlorid filtriert wurde. Die nachfolgende asymmetrische Synthese der Intermediate (Struktur **B** bzw. (R_P, R_C)-**203**) weist keine Gemeinsamkeiten auf. Das *N*-Acyl-Oxazolidinon **B** wird nicht am exocyclischen elektrophilen Carbonylkohlenstoffatom angegriffen, sondern das entstandene Enolat greift selbst nucleophil ein Elektrophil (E) an. Bei den *N*-Phosphoryl-Oxazolidinonen stellt das Phosphoratom das elektrophile Zentrum dar und wird durch Salicylalkohol **59** angegriffen. Der letzte Schritt zeigt erneut Gemeinsamkeiten. Das chirale Auxiliar (S_C)-**201** wird bzw. soll substituiert werden. Das Intermediat **C** wird üblicherweise durch Alkoholate bzw. Hydroxide (unterstützt durch Hydroperoxid; α -Effekt) verestert bzw. verseift. Das Intermediat (R_P, S_C)-**203** kann nicht durch ein Nucleosid zum *cycloSal*-Triester umgesetzt werden. Allerdings ist die Veresterung von (R_P, S_C)-**189** und (S_P, S_C)-**190** (P=S-, statt P=O-Funktion) durch Methanolat zum Salithion[®] möglich (vgl. Abb. 173).

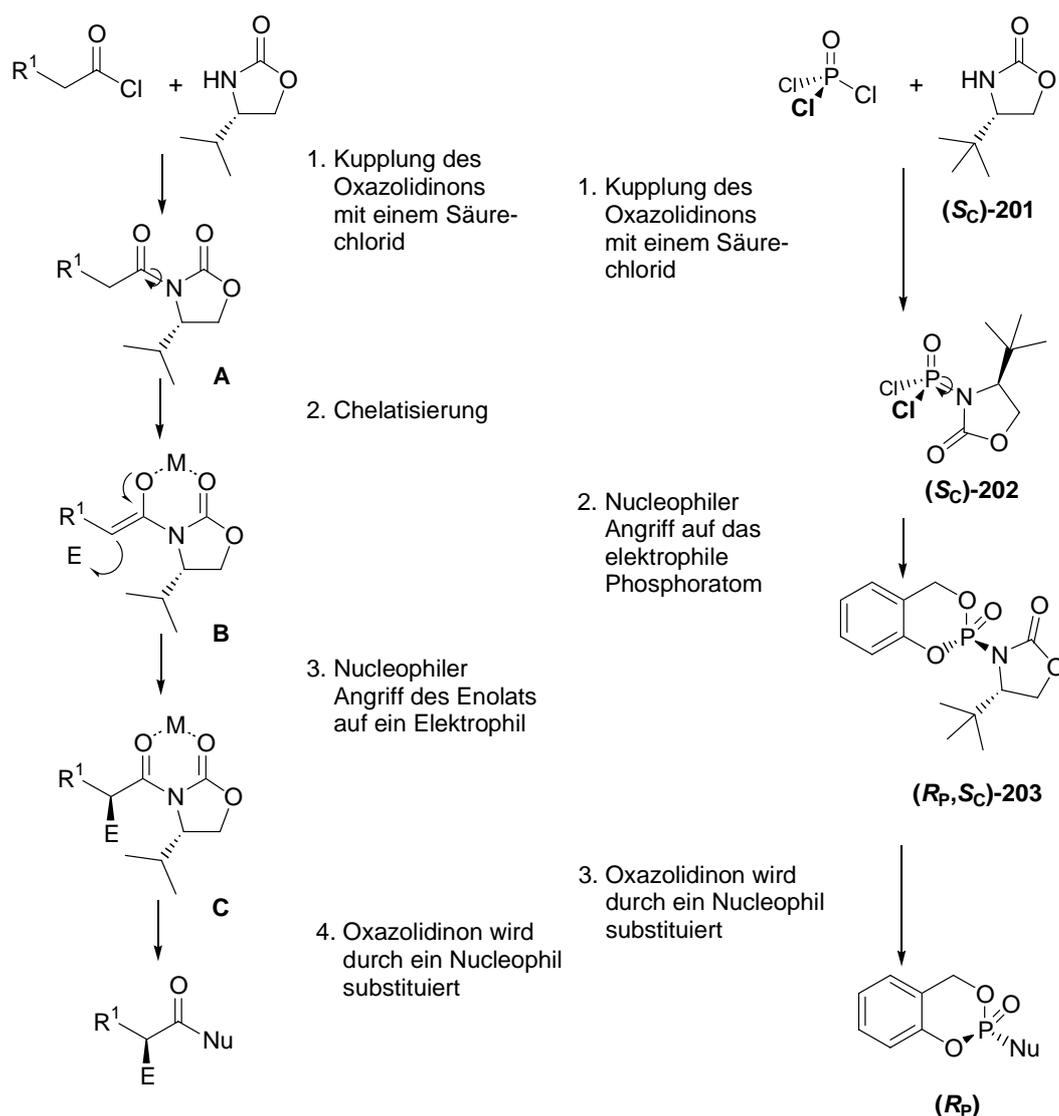


Abb. 195: Vergleich der Reaktionssequenz EVANS-*N*-Acyl-Oxazolidinone mit *N*-Phosphoryl-Oxazolidinonen

Der erste Unterschied in den Sequenzen liegt in der Chelatisierung des Metallions. Ein erneuter Blick auf das ^{31}P -NMR-Spektrum des Reaktionsrohgemisches der Umsetzung von **(S_C)-201** zu **(S_C)-202** (Abb. 196) zeigt, dass das Hochfeldsignal auf eine Struktur hindeutet, in der ein Lithiumion durch das Phosphoryl- und das Carbonylsauerstoffatom chelatisiert ist. Diese Vermutung lässt sich durch zwei Überlegungen bestärken: Ein Hochfeldshift der chemischen Verschiebung in Phosphorylverbindungen deutet immer auf elektronenziehende Substituenten am Phosphoratom hin (im Gegensatz dazu verursachen in Kohlenstoffverbindungen elektronenziehende Substituenten einen Tieffeldshift). Aufgrund des chelatisierten Lithiumions zieht das Sauerstoffatom mehr Elektronendichte vom Phosphoratom ab, was zu einem Hochfeldshift führt. Nach dem Lithiumchlorid filtriert wurde, zeigt das ^{31}P -NMR-Spektrum nur noch das Tieffeldsignal, da nun kein Metallion

chelatisiert werden kann. Das erklärt auch die Integrale der Phosphorsignale: Die drei Phosphorspezies setzen sich aus zwei Äquivalenten Phosphorylchlorid und jeweils einem halben Äquivalent der chelatisierten und nicht chelatisierten Verbindung **(*R_C*)-202** zusammen.

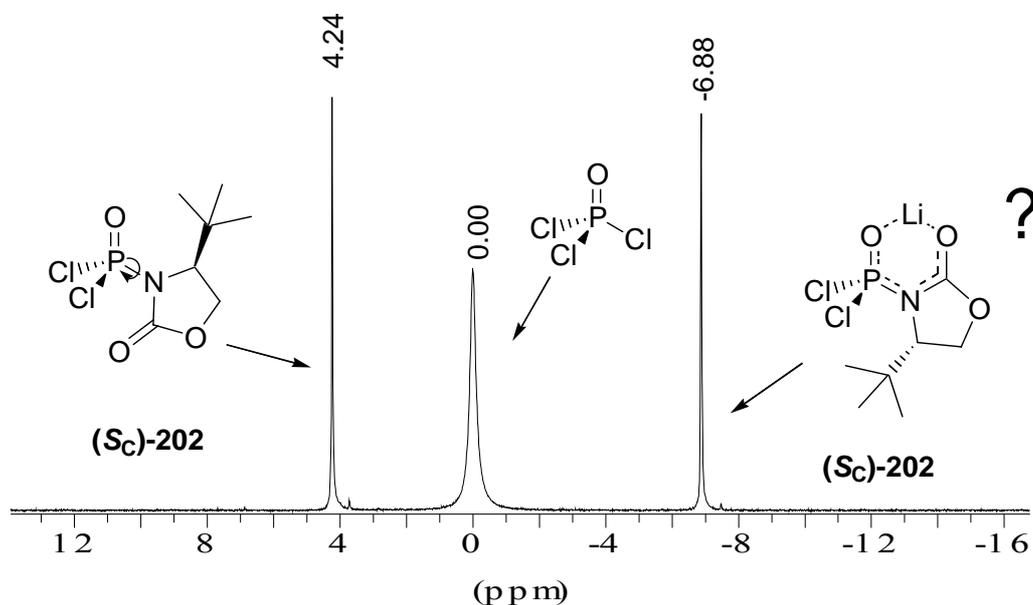
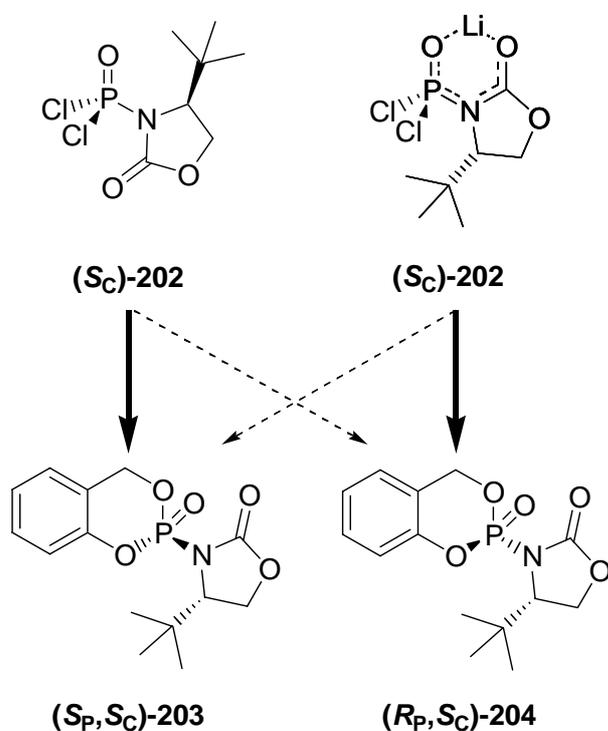


Abb. 196: ^{31}P -NMR-Spektrum der Umsetzung von **(*S_C*)-201** zu **(*S_C*)-202**



Greift Salicylalkohol **59** nicht chelatisiertes (*R*)-*N*-Dichlorphosphoryl-4-*tert*-Butyl-oxazolidinon **(*S_C*)-202** an, entsteht das erwartete Aktivimid **(*R_P,S_C*)-203** als Hauptprodukt. Wird aber die chelatisierte Struktur angegriffen, so sollte das Diastereomer **(*S_P,S_C*)-204** bevorzugt gebildet werden (Abb. 197).

Abb. 197: Ein Chelateffekt kehrt die Diastereoselektivität der Alkoholyse um

4.9.4.3 Umkehrung der Diastereoselektivität

Wie ist auf Basis dieser Erkenntnisse die teilweise geringe Diastereoselektivität der Umsetzung von (*S_C*)-**202** mit Salicylalkohol **59** zu erklären?

Es nicht davon auszugehen, dass die Filtration des Lithiumchlorids stets quantitativ gelingt. So können Reste an Lithiumionen einen Chelatkomplex in (*S_C*)-**202** bilden und eine vermehrte Bildung des Minderdiastereomers verursachen. Das führt zu einem schlechteren Diastereomerenverhältnis der Reaktion. Andererseits lässt sich dieser Chelatkomplex dazu nutzen, das vormals in geringem Maße entstandene Diastereomer nun als Hauptprodukt zu erhalten, indem das Lithiumchlorid nicht vom (*S_C*)-**202** entfernt wird. So ist bekannt, dass chelat-kontrollierte Reaktionen oft mit einer Stereoselektivität >95:5 verlaufen.^[140] Dies eröffnet die Option, abhängig von der Verwendung oder Nichtverwendung eines Metallions, das jeweils gewünschte Diastereomer zu erhalten.

Zur vermehrten Darstellung des „Minderdiastereomer“ (*S_P,S_C*)-**204** wurde das (*S*)-*N*-Dichlorphosphoryl-4-*tert*-butyl-oxazolidinon (*S_C*)-**202** synthetisiert ohne das Lithiumchlorid zu filtrieren. Es wurde nur überschüssiges Phosphorylchlorid und Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Dann wurde die Reaktion unter den gewohnten Bedingungen durchgeführt. Die erste Reaktion wurde für zwei Stunden bei 0 °C gerührt, während im zweiten Versuch die Reaktanden bei -78 °C für fünf Stunden gerührt wurden. Das Diastereomerenverhältnis konnte durch Integration der beiden Signale im ³¹P-NMR-Spektrum bestimmt werden. (Abb. 198, Abb. 199 und Tab. 30). Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Diastereoselektivität der Reaktion umkehrt, wenn Lithiumchlorid zuvor nicht entfernt wurde. Verläuft die Reaktion bei 0 °C verschiebt sich das Diastereomerenverhältnis von 13:1 (oder schlechter, abhängig von der Filtration des Lithiumchlorids) zu 1:1.6. Wird die Reaktion bei -78 °C geführt, erhöht sich das Verhältnis auf 1:4 (60% *d.e.*).

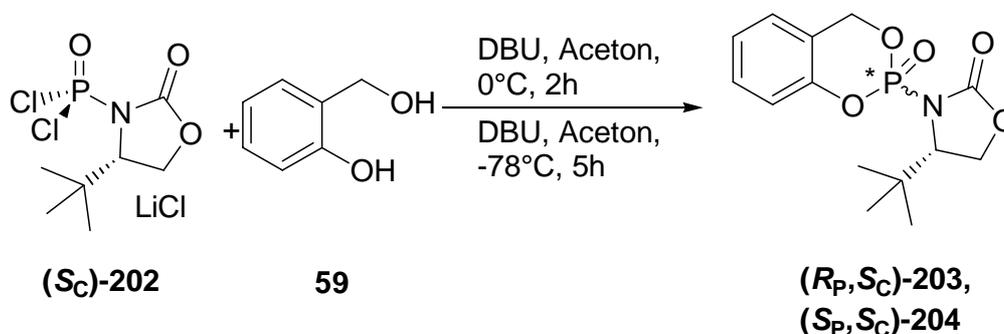


Abb. 198: Synthese der Diastereomere (*R_P,S_C*)-**203** und (*S_P,S_C*)-**204** mit Lithiumchlorid

| | LiCl | T [°C] | <i>d.r.</i> (<i>R_P</i> , <i>R_C</i>)-203 / (<i>S_P</i> , <i>R_C</i>)-204 |
|---|-----------|--------|---|
| 1 | filtriert | rt | 13:1 bis 4:1 |
| 2 | 1.0 Äq. | 0 | 1:1.6 |
| 3 | 1.0 Äq. | -78 | 1:4 |

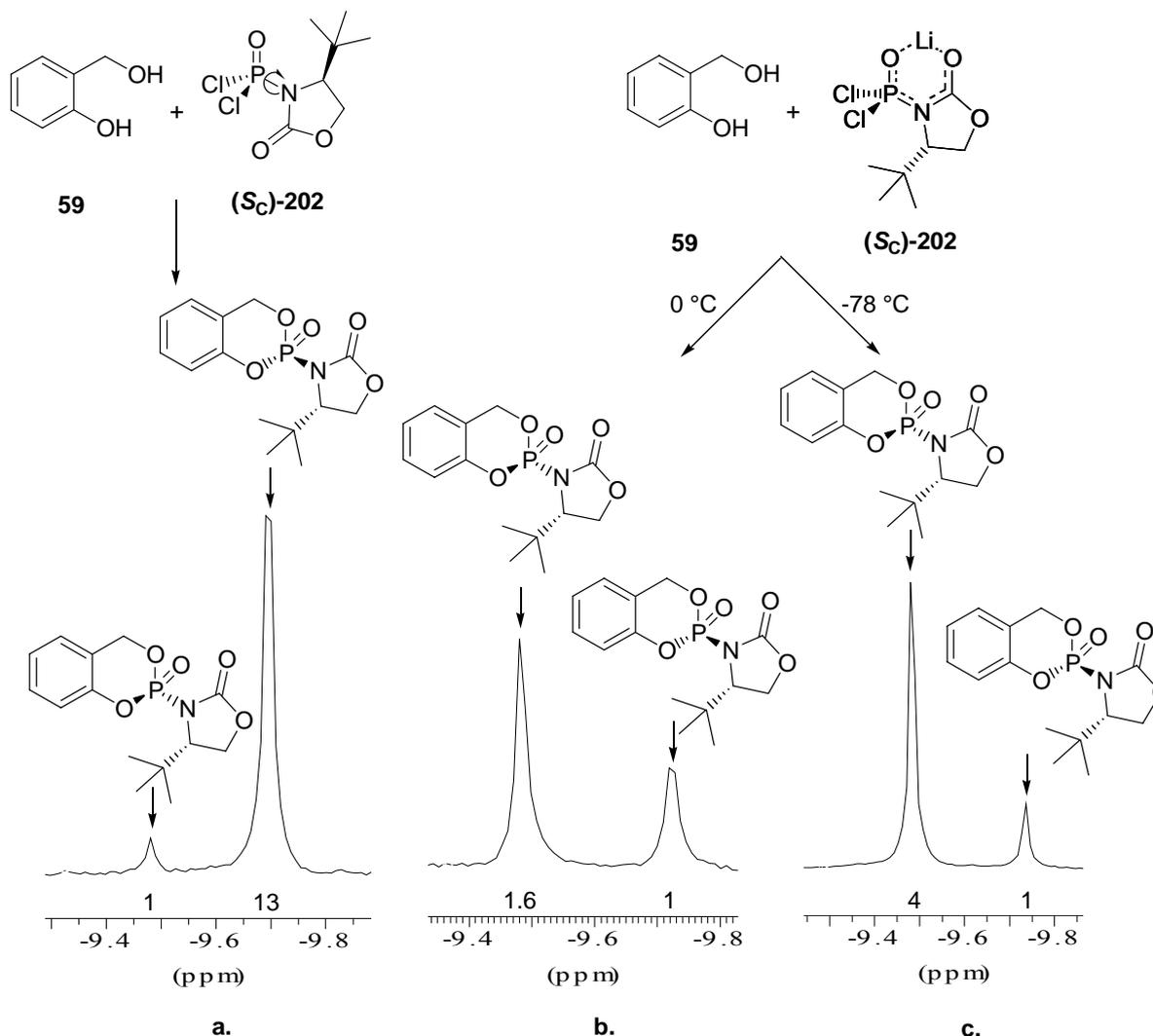
Tab. 30: Abhängigkeit der Diastereoselektivität von Lithiumchlorid und Reaktionstemperatur


Abb. 199: ^{31}P -NMR-Spektren der Umsetzung von (*S_C*)-202 mit Salicylalkohol 59. **a.** Umsetzung mit < 1.0 Äquivalenten Lithiumchlorid. **b.** Umsetzung mit 1.0 Äquivalent Lithiumchlorid bei 0 °C. **c.** Umsetzung mit 1.0 Äquivalent Lithiumchlorid bei -78 °C.

Diess Ergebnisse eröffnen nun die Möglichkeit durch Variation des Metallions und des Solvens die Stereoselektivität der Kupplungsreaktion auf ein sehr gutes Niveau (>95:5) zu optimieren.

4.9.4.4 2-Mercapto-2-thiazoline

Allerdings bleibt das Problem einer zu geringen Reaktivität der Aktivimide, auf Basis von Oxazolidinonen, gegenüber Nucleosiden. Aus diesem Grund wurde auf weitere Experimente, die zur Steigerung der Diastereoselektivität dienen, verzichtet. Da aber sowohl die *cycloSal*-Maske als auch das Nucleosid nicht zu ersetzen sind, sollte eine reaktivere Abgangsgruppe eingesetzt werden.

Bei Untersuchungen zur Synthese von Thioamiden zeigte DeBRUIN, dass es unter bestimmten Bedingungen zur Umlagerung von Thiophosphorylcarbonylimiden **209** kommt, bei denen aufgrund der Oxophilie des Phosphors das Schwefelatom zum Carbonylkohlenstoffatom wandert (**210**). Danach konnte die P-N-Bindung von **210** in einem THF/Wassergemisch unter milden Bedingungen hydrolysiert werden, so dass der Diester **211** und das Thioamid **212** freigesetzt wurden (Abb. 200).^[272, 273]

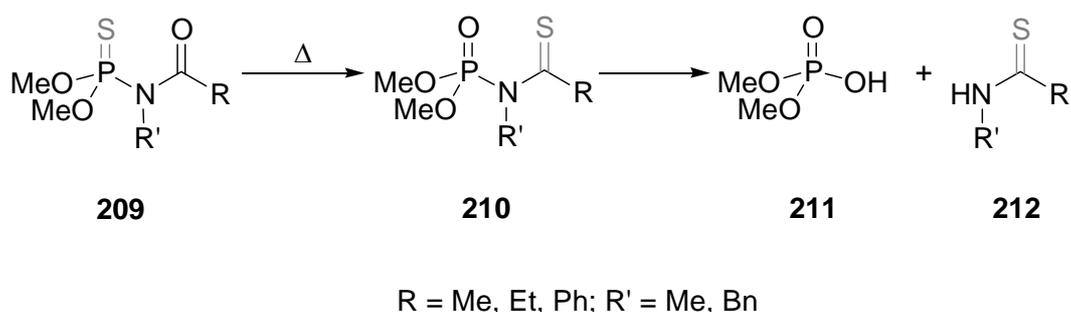


Abb. 200: Umlagerung und Hydrolyse des Imids **209**

Im Vergleich zu herkömmlichen Amiden besitzen Thioamide einen viel niedrigeren pK_a -Wert^[274] und sollten deshalb eine negative Ladung besser stabilisieren können. So zeigt das Pyridinthion **214** einen pK_a -Wert von 13.3 während das entsprechende Oxoanalogon **213** einen pK_a -Wert von 24 besitzt.^[240]

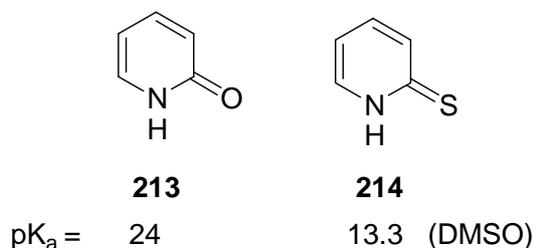


Abb. 201: Die Thiocarbonylfunktion erniedrigt den pK_a -Wert von Amiden

Die Überlappung des 3p-Orbitals des Schwefelatoms mit dem 2p-Orbital des Kohlenstoffatoms in der Thiocarbonylgruppe ist sehr viel schwächer ausgeprägt als Orbitalüberlappung in Carbonylgruppe. Das Schwefelatom zeigt eine niedrige Tendenz zur Ausbildung von C=S-Doppelbindungen, so dass das Kohlenstoffatom in Thiocarbonylverbindungen elektrophiler als in den entsprechenden Carbonylverbindungen ist, obwohl das Sauerstoffatom die höhere Elektronegativität besitzt. Erkennbar wird das anhand der Tieffeldverschiebung des ^{13}C -Signals der Carbonylkohlenstoffatome^[275] und an der Bindungsverkürzung der C-N-Bindung in Thioamiden,^[276] die aus der Zunahme der Absorptionsfrequenz der C-N-Schwingung^[277] und durch die höhere Rotationsbarriere um die C-N-Bindung belegt ist.^[278, 279]

2-Mercapto-2-thiazolin-Derivate **215** dienen als Abgangsgruppen in Carbonsäurederivaten, die unter milden Bedingungen abgespalten werden können.^[280, 281] Chirale, in 4-Position alkylierte 2-Mercapto-2-thiazoline wurden erfolgreich als EVANS-Auxiliare in der asymmetrischen Aldolreaktion eingesetzt.^[282, 283]

Es lässt sich festhalten, dass sowohl die Einführung der 2-Mercapto-2-thiazolin-Funktion in Säurechloride als auch die spätere Substitution durch ein entsprechendes Nucleophil im Vergleich zu Oxazolidinonen unter sehr viel milderem Bedingungen erfolgen kann: CRIMMINS konnte an der 4-Position alkylierte Derivate mit Triethylamin an Carbonsäurechloride kuppeln,^[282] während EVANS^[284] bzw. WU^[281] eine Veresterung mit Kaliumcarbonat/Methanol bzw. mit DMAP/Alkohol in Dichlormethan bei Raumtemperatur erreichten.

So sollte die Darstellung eines reaktiven Aktivimids **217** durch die Phosphorylierung von 2-Mercapto-2-thiazolin-Derivaten **215** zu **216** und anschließender Cyclisierung mit Salicylalkolen in zwei Stufen möglich sein (Abb. 202).

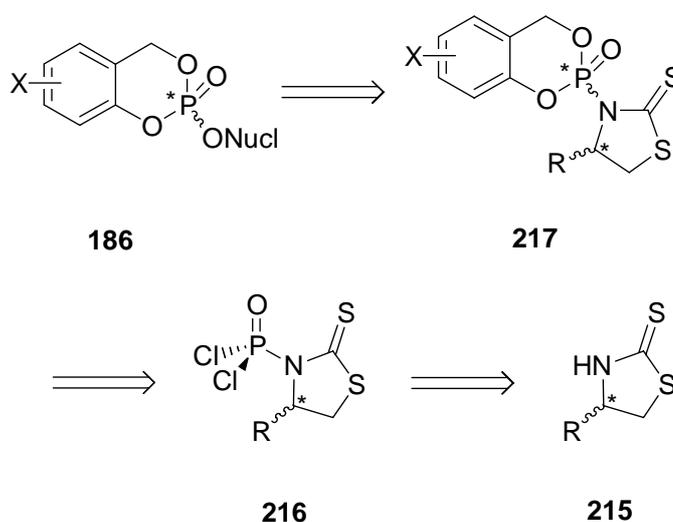


Abb. 202: Retrosyntheschema zur Darstellung von *cycloSal*-Triestern **186** über das Aktivimid **217**

Zur Prüfung der Abgangsgruppenqualität von 2-Mercapto-2-thiazolinen sollte das unsubstituierte 2-Mercapto-2-thiazolin **218** als Modells substanz eingesetzt werden. Die Kupplung an Carbonsäurechloride kann unter sehr milden Bedingungen erfolgen,^[285, 284] so dass diese Reaktionsbedingungen auch für die Phosphorylierung des 2-Mercapto-2-thiazolins **218** gewählt wurden (Abb. 203).

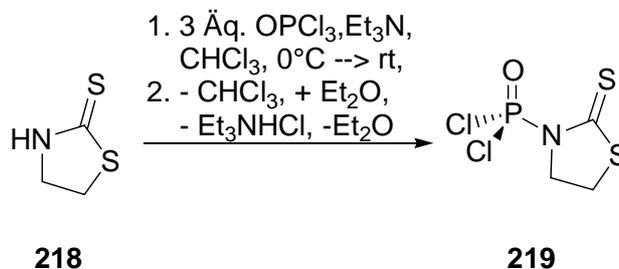


Abb. 203: Darstellung des *N*-Dichlorphosphoryl-2-Mercapto-2-thiazolin **219**

Nach der Umsetzung 2-Mercapto-2-thiazolin **218** mit Phosphorylchlorid zeigt das ³¹P-NMR-Spektrum des Rohgemisches, dass das Produkt nahezu quantitativ entstanden ist (Abb. 204).

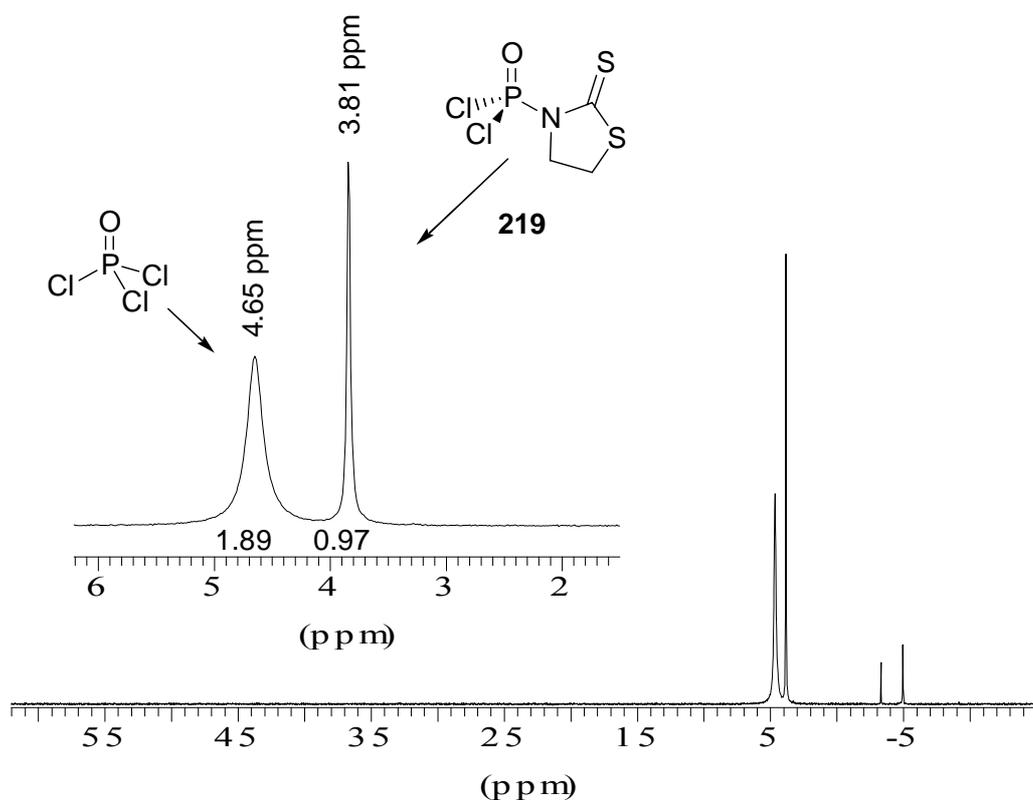


Abb. 204: ³¹P-NMR-Spektrum des Reaktionsrohgemisches von **218**

Nachdem das Solvens evaporiert und der Rückstand mit Diethylether aufgenommen wurde, konnte das entstandene Triethylammoniumchlorid zum größten Teil filtriert werden, so dass

das Produkt ohne chromatographische Reinigung **219** erhalten werden konnte (Abb. 205 und 206).

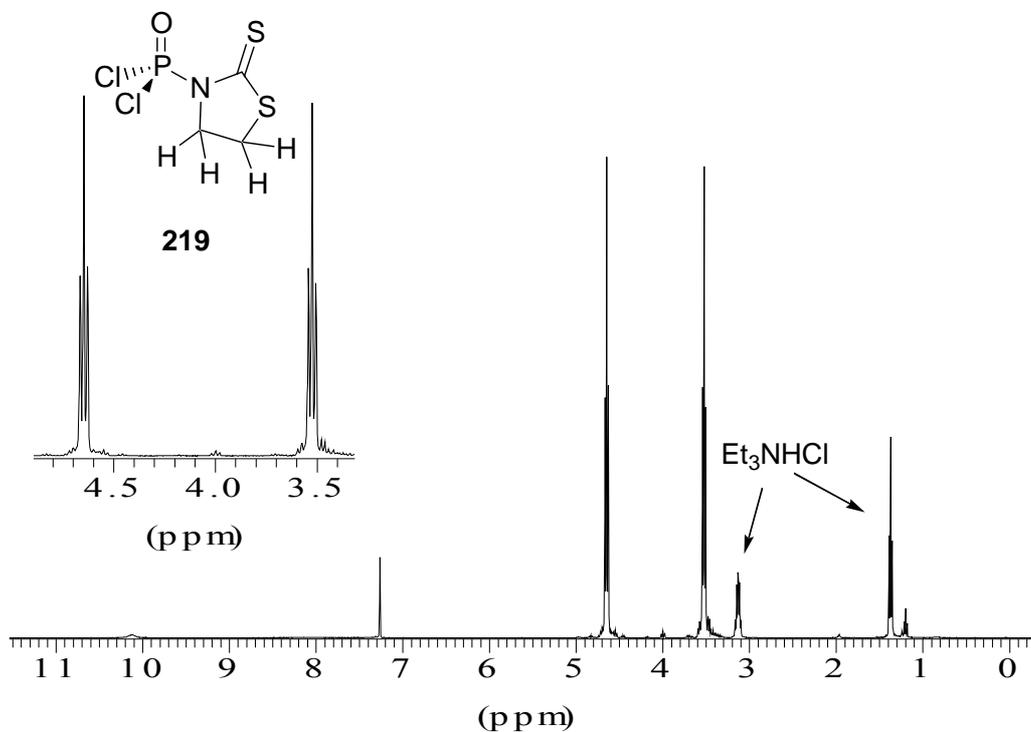


Abb. 205: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **219** nach Filtration

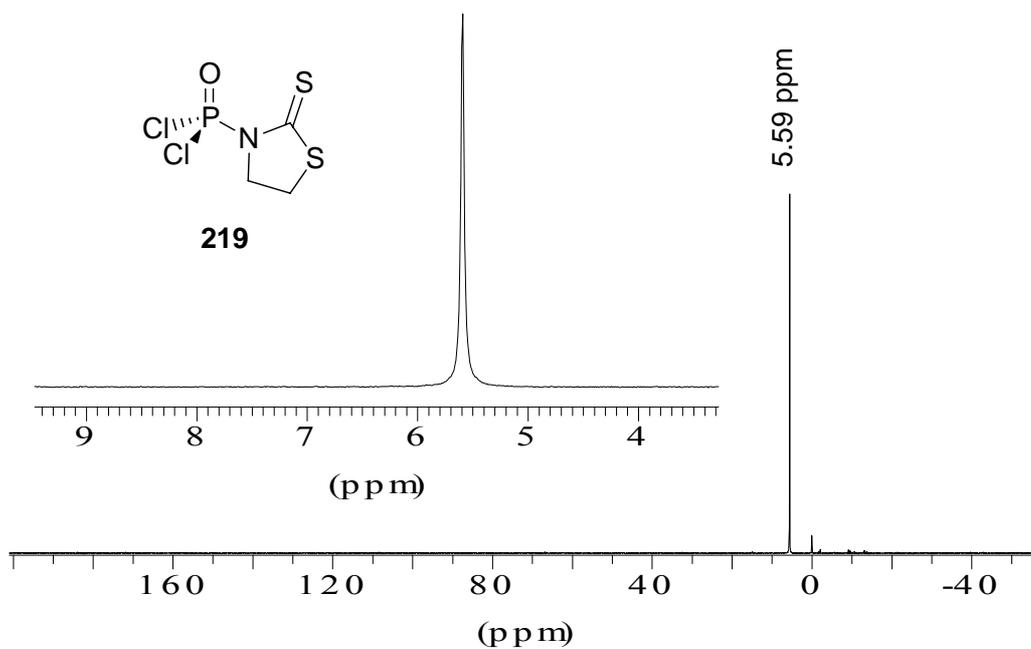


Abb. 205: $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektrum von **219** nach Filtration

Die Umsetzung des *N*-Dichlorphosphoryl-2-mercapto-2-thiazolin **219** mit Salicylalkohol erfolgte in Ausbeuten bis zu 56% (über zwei Stufen, Abb. 206).

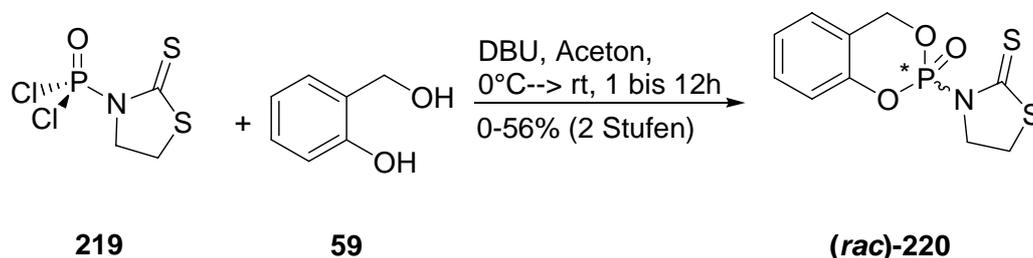


Abb. 206: Synthese des racemischen Aktivimids (*rac*)-220

In den ^{31}P -NMR-Spektren der Reaktionsrohgemische sind teilweise in erheblichem Maße phosphorhaltige Nebenprodukte zu erkennen, die nach chromatographischer Reinigung des Racemats (*rac*)-220 nicht mehr vorhanden waren (Abb. 207).

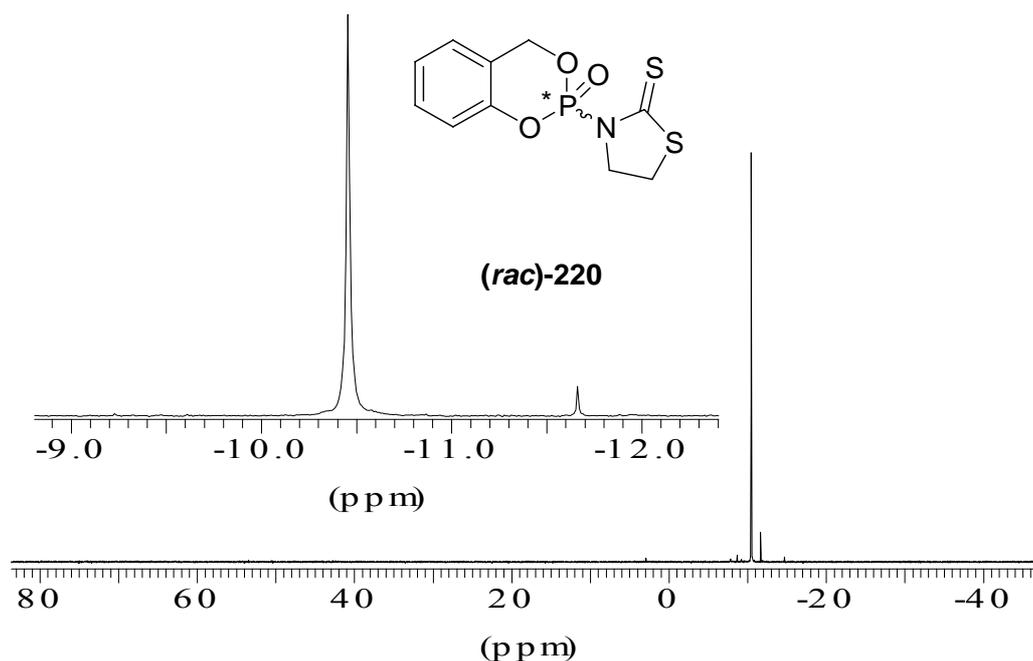


Abb. 207: ^{31}P -NMR-Spektrum des Aktivimids (*rac*)-220 nach chromatographischer Reinigung

Eine Kristallisation des Aktivimids (*rac*)-220 ermöglichte eine Einkristallstrukturuntersuchung, die den Sechsring in einer Halbsesselkonformation zeigt. Das 2-Mercapto-2-thiazolin befindet sich in einer axialen Position (Abb. 208).

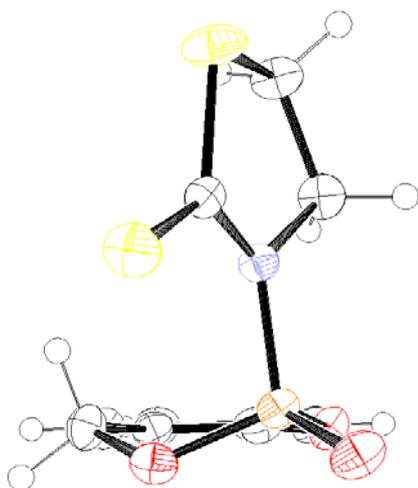
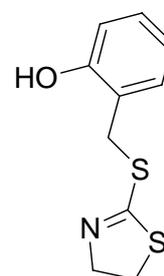


Abb. 208: Kristallstruktur des Aktivimids (*rac*)-**220**



221

Abb. 209: 2-(4,5-Dihydro-thiazol-2-ylsulfanylmethyl)-phenol **221** entsteht als Nebenprodukt

Ein Nebenprodukt, das teilweise im großen Ausmaß entstand, ist das nicht phosphorhaltige 2-(4,5-Dihydro-thiazol-2-ylsulfanylmethyl)-phenol **221** (Abb. 209), das noch nicht beschrieben worden ist. Verwandte Strukturen zeigen interessante Eigenschaften bei Blockierung der EGFR- und der HER-2-Kinase.^[286] Festzuhalten bleibt, dass dieses Nebenprodukt mit längerer Reaktionszeit vermehrt entsteht und somit ein neuer Zugang zu dieser Stoffgruppe möglich sein sollte. Auch ist das 2-Mercapto-2-thiazolin **218** entstanden.

Ein möglicher Mechanismus, der zum Phenol **221** führt, kann wie folgt aussehen (Abb. 210): Nach der Bildung des Aktivimids (*rac*)-**220** greift der Salicylalkohol **59** das Aktivimid nucleophil an, der Triester **A** wird gebildet, und das 2-Mercapto-2-thiazolin **218** tritt aus. In einem zweiten Schritt greift der freie Benzylalkohol das Phosphoratom an, ein Phenolat agiert als Abgangsgruppe und der Triester **B** wird gebildet. Der Triester **B** steht mit **C** im Gleichgewicht und beide Strukturen sind nur formal zu unterscheiden, da sie das gleiche Molekül darstellen. Im dritten und letzten Schritt kann nun ein nucleophiler Angriff durch das Schwefelatom des 2-Mercapto-2-thiazolin **218** auf das Benzylkohlenstoffatom erfolgen, so dass das Phosphat **D** als Abgangsgruppe agiert und das Phenol **221** gebildet wird.

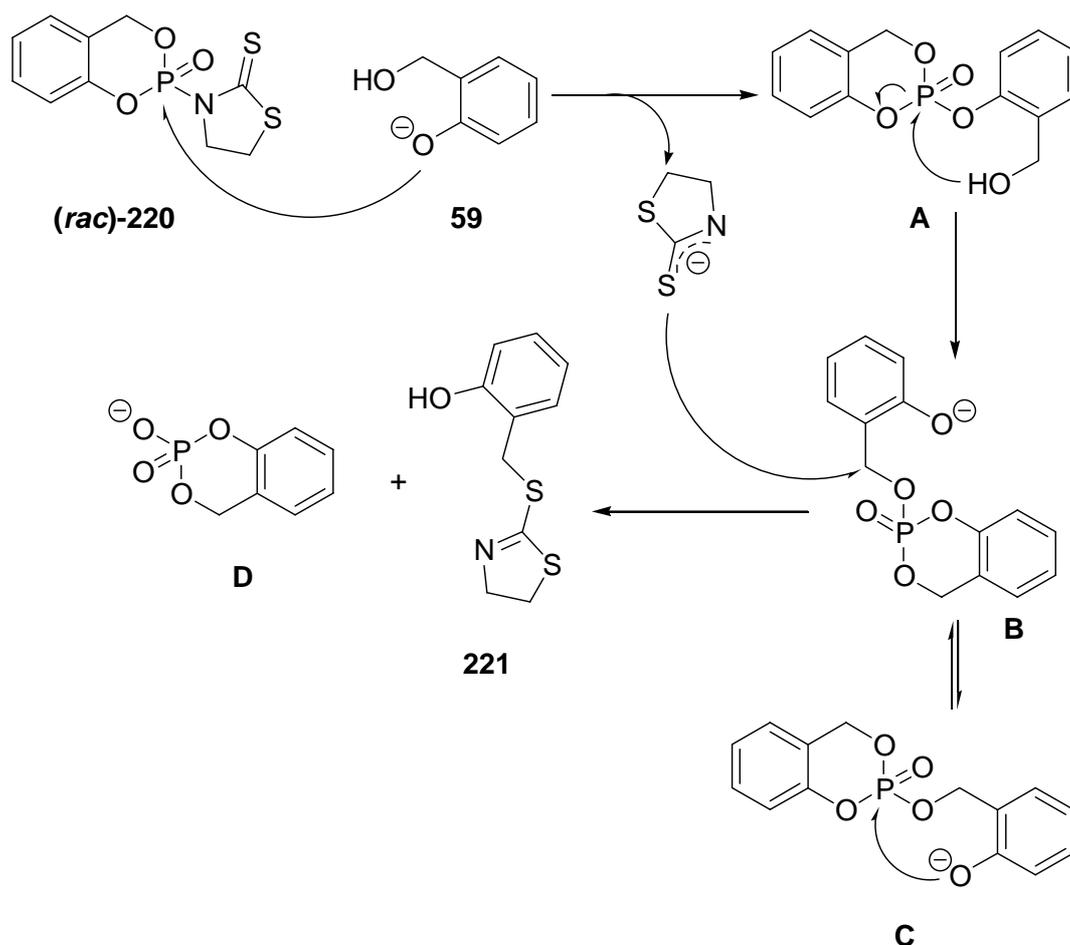


Abb. 210: Postulierter Mechanismus zur Darstellung des Phenols **221**

Das Racemat **(rac)-220** wurde mit dem Nucleosid **200** nach einer modifizierten Methode Tanakas umgesetzt.^[287] Dazu wurde das Nucleosid **200** zuerst mit *tert*-Butylmagnesiumchlorid deprotoniert und das so erhaltene Alkoholat wurde zum Aktivimid **(rac)-220** gegeben. Die Reaktionskontrolle durch ³¹P-NMR-Spektroskopie zeigte, dass nach zwölf Stunden kein Edukt mehr vorhanden waren und das das Diastereomengemisch der Triester **(R_P)-198** / **(S_P)-199** entstanden war (Abb. 212). Nach chromatographischer Reinigung konnte der Triester in einer Ausbeute von 65% erhalten werden (Abb. 211).

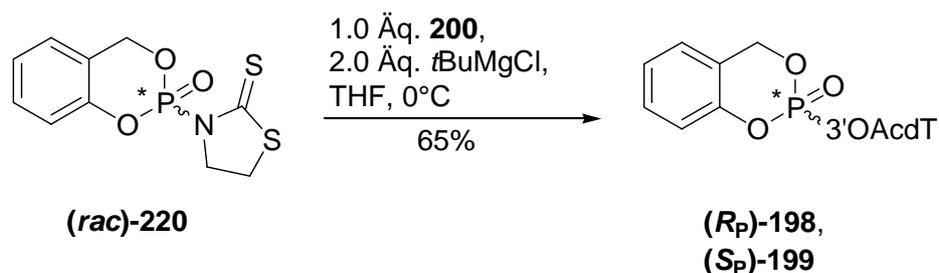


Abb. 211: Erfolgreiche Synthese der *cycloSal*-Triester **(R_P)-198** / **(S_P)-199**

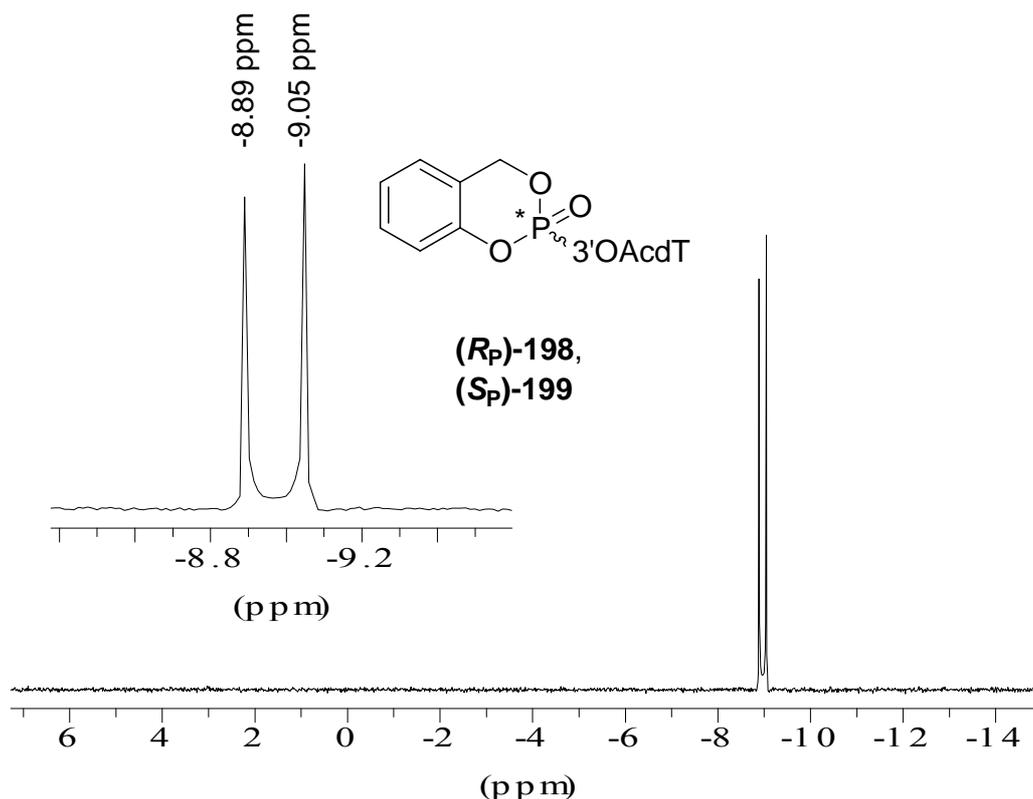


Abb. 212: ^{31}P -NMR-Spektrum der *cycloSal*-Triester (*R_P*)-198 / (*S_P*)-199

Analog dazu sollte nun das chirale (*S_C*)-4-*iso*-Propyl-2-mercapto-2-thiazolin (*S_C*)-221 Anwendung finden. Einige chirale 2-Mercapto-2-thiazoline sind seit neuester Zeit kommerziell verfügbar, können aber auch in einem bzw. zwei Stufen aus dem entsprechenden Aminoalkohol bzw. der entsprechenden Aminosäure synthetisiert werden.^[283, 288] So konnte (*S_C*)-221 durch die Umsetzung von (*S_C*)-Valinol (*S_C*)-182 mit Schwefeldisulfid in einer Ausbeute von 19% bis 56% dargestellt werden (Abb. 213).

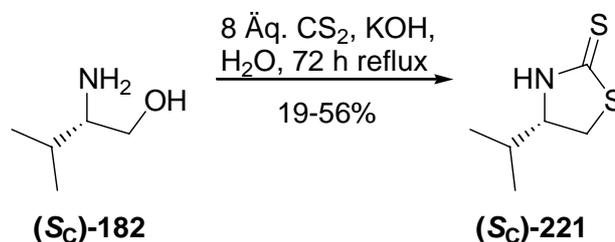


Abb. 213: Darstellung des (*S_C*)-4-*iso*-Propyl-2-mercapto-2-thiazolin (*S_C*)-221

Darauf erfolgte die Phosphorylierung des (*S_C*)-**221** unter denselben Bedingungen wie für **222** (Abb. 214).

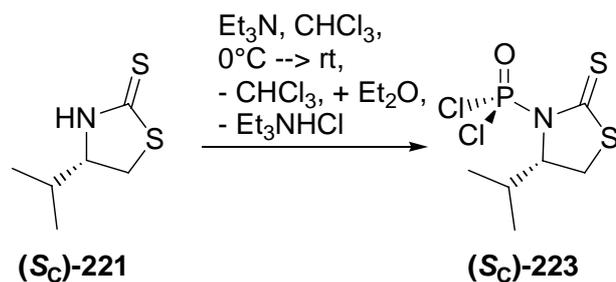


Abb. 214: Darstellung des (*S_C*)-*N*-Dichlorphosphoryl-4-*iso*-propyl-2-mercapto-2-thiazolins (*S_C*)-**223**

Das ^{31}P -NMR-Spektrum (Abb. 215) des Reaktionsrohgemisches zeigt, dass das Produkt nahezu quantitativ entstanden ist. Nach Filtration des Triethylammoniumchlorid und nachfolgender Evaporation des Solvens, ist ^{31}P -NMR-spektroskopisch nur das Produkt zu erkennen, während im ^1H -NMR noch Spuren des Triethylammoniumchlorids zu erkennen sind.

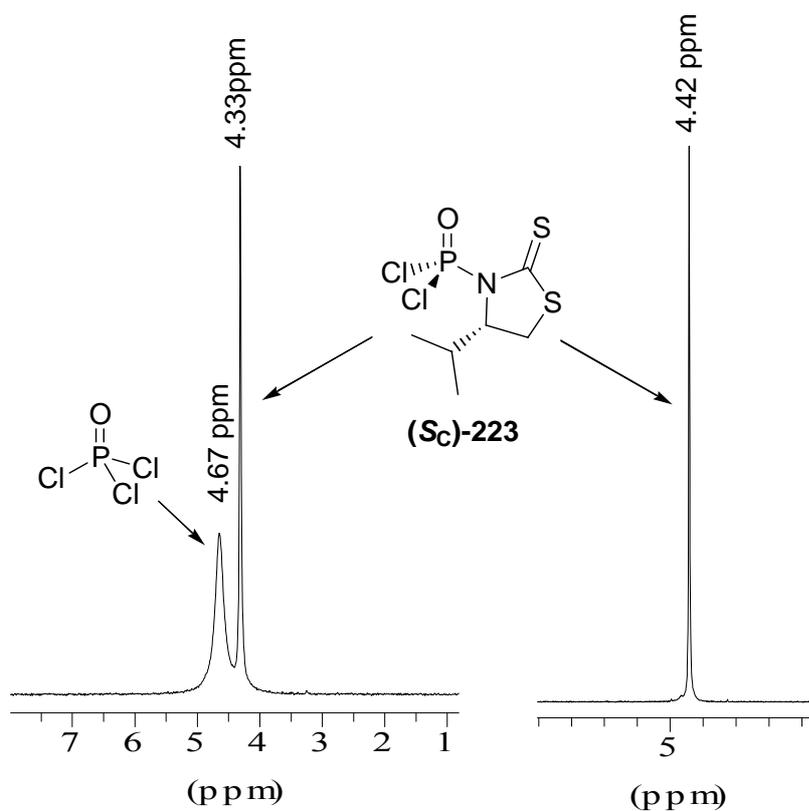


Abb. 215: ^{31}P -NMR-Spektren des (*S_C*)-*N*-Dichlorphosphoryl-4-*iso*-propyl-2-mercapto-2-thiazolins (*S_C*)-**223** (links: Rohgemisch; rechts: nach Reinigung)

Anschließend erfolgte die Kupplung des (*S_C*)-**221** mit Salicylalkohol **59** in Ausbeuten bis zu 43% (Abb. 216). Der Diastereomerenüberschuss betrug 88% *d.e.* und die Diastereomere (*R_P*,*S_C*)-**224** und (*S_P*,*S_C*)-**225** konnten durch chromatographische Reinigung als reine Isomere erhalten werden (>95% *d.e.* durch NMR-Integration bestimmt Abb. 218 und 219). Als Nebenprodukt entstand (*S_C*)-2-(4-*iso*-Propyl-4,5-dihydro-thiazol-2-yl-sulfanylmethyl)-phenol (*S_C*)-**226** (Abb. 217).

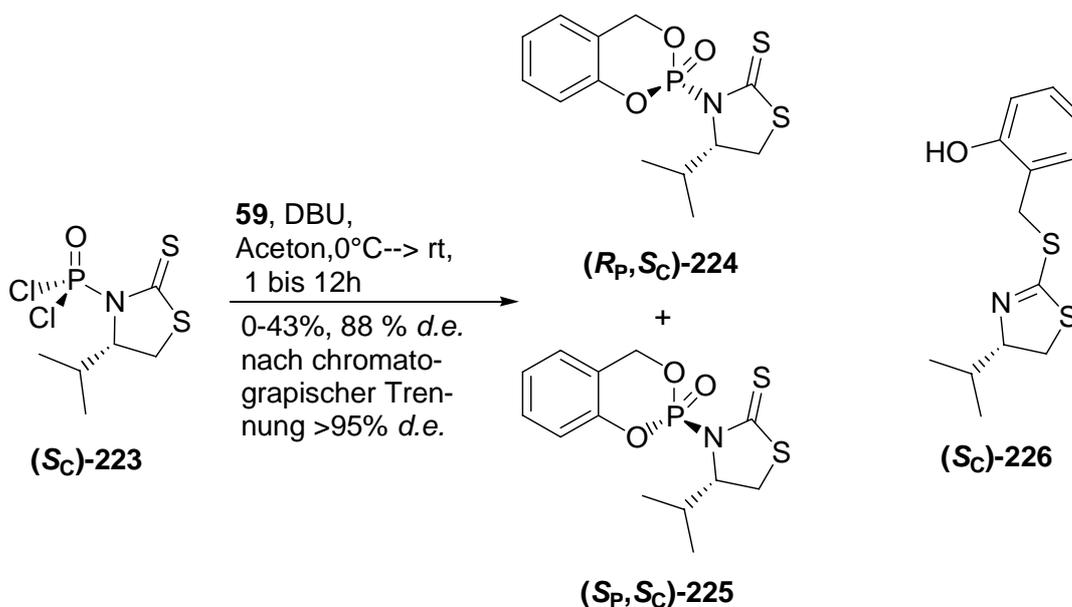


Abb. 216: Synthese und chromatographische Trennung der Aktivimide (*R_P*,*S_C*)-**224** und (*S_P*,*S_C*)-**225**

Abb. 217: (*S_C*)-2-(4-*iso*-Propyl-4,5-Dihydro-thiazol-2-ylsulfanylmethyl)-phenol (*S_C*)-**226** entsteht als Nebenprodukt

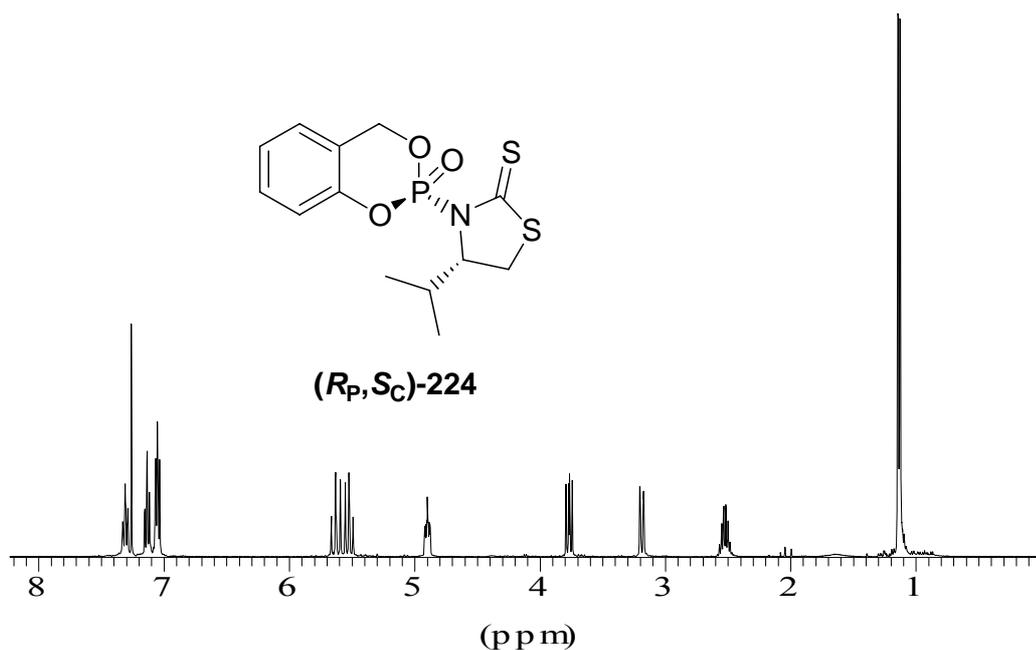
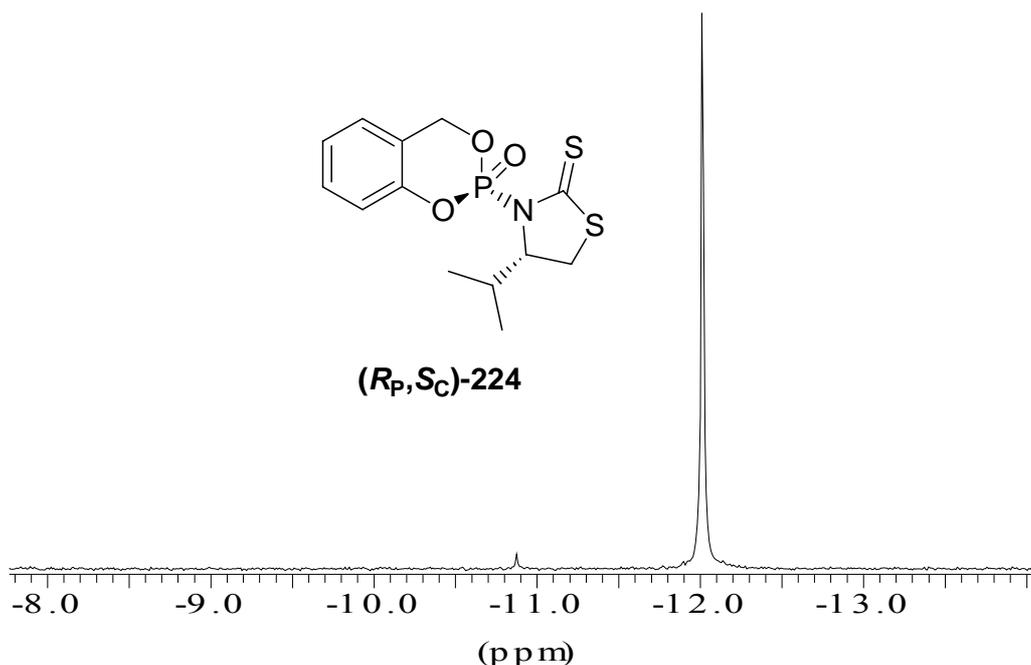
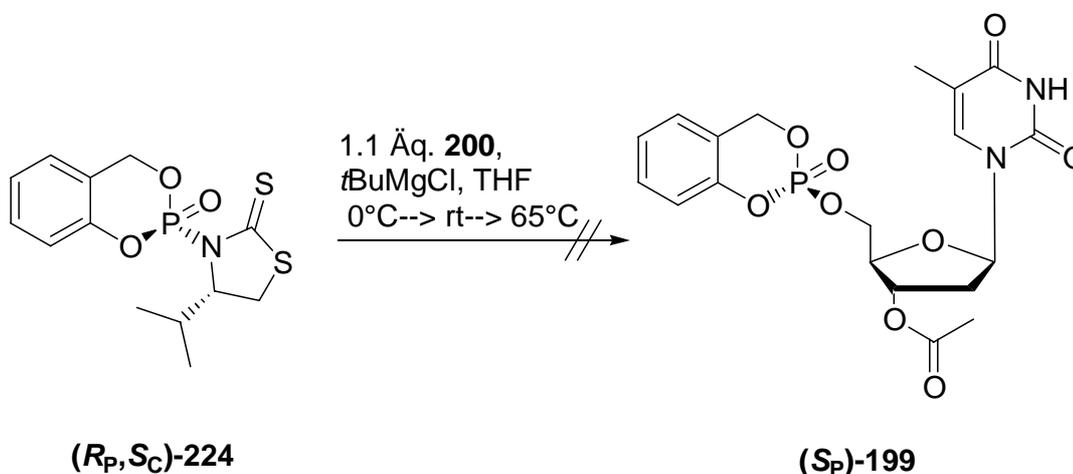


Abb. 218: ¹H-NMR-Spektrum des (*R_P*,*S_C*)-**224**


 Abb. 219: ^{31}P -NMR-Spektrum des Hauptdiastereomers (R_P, S_C) -224

Daraufhin konnte die Substitution des chiralen Auxiliars (S_C) -221 durch das Nucleosid **200** erfolgen (Abb. 220). Analog zu den Reaktionsbedingungen zur Darstellung der *cycloSal*-Triester (R_P) -198 / (S_P) -199 aus dem Aktivimid (*rac*)-220 wurde das Nucleosid **200** zuerst mit dem Grignard-Reagenz in Tetrahydrofuran deprotoniert. Die entstandene Suspension wurde dann zum Aktivimid (R_P, S_C) -224 gegeben. Nach zwölf Stunden waren 20% des Triesters (S_P) -227 bereits gebildet worden (Abb. 221). Zur Beschleunigung der Reaktion wurde die Lösung für 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Eine erneute Reaktionskontrolle zeigte, dass sowohl das Edukt (R_P, S_C) -224 als auch das bereits entstandene Produkt (S_P) -199 zerfallen waren.


 Abb. 220: Synthese des Zielmoleküls (S_P) -199

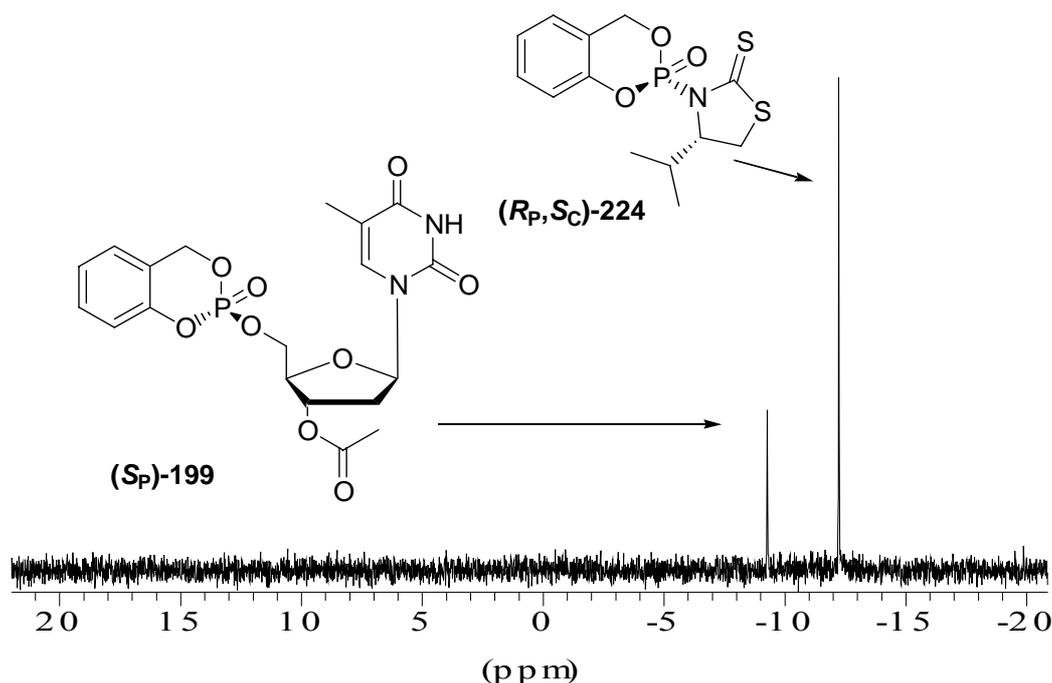
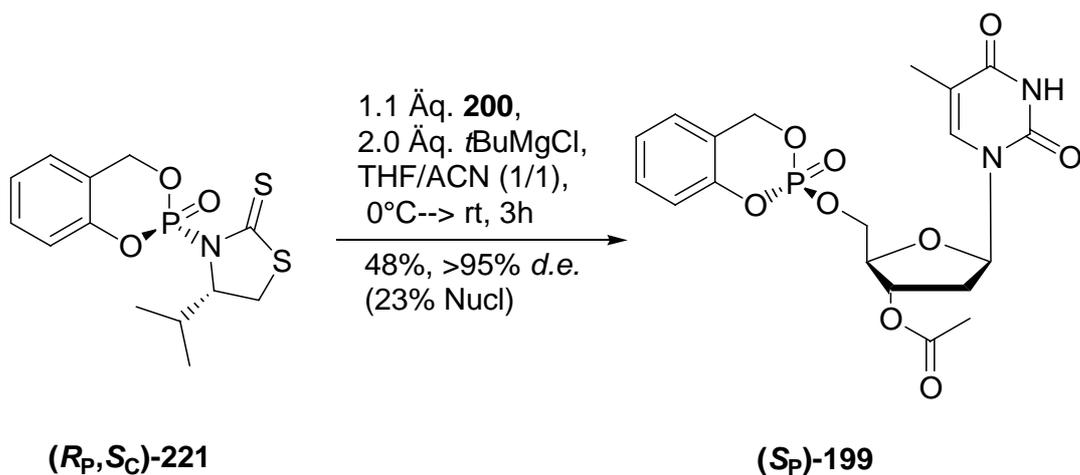
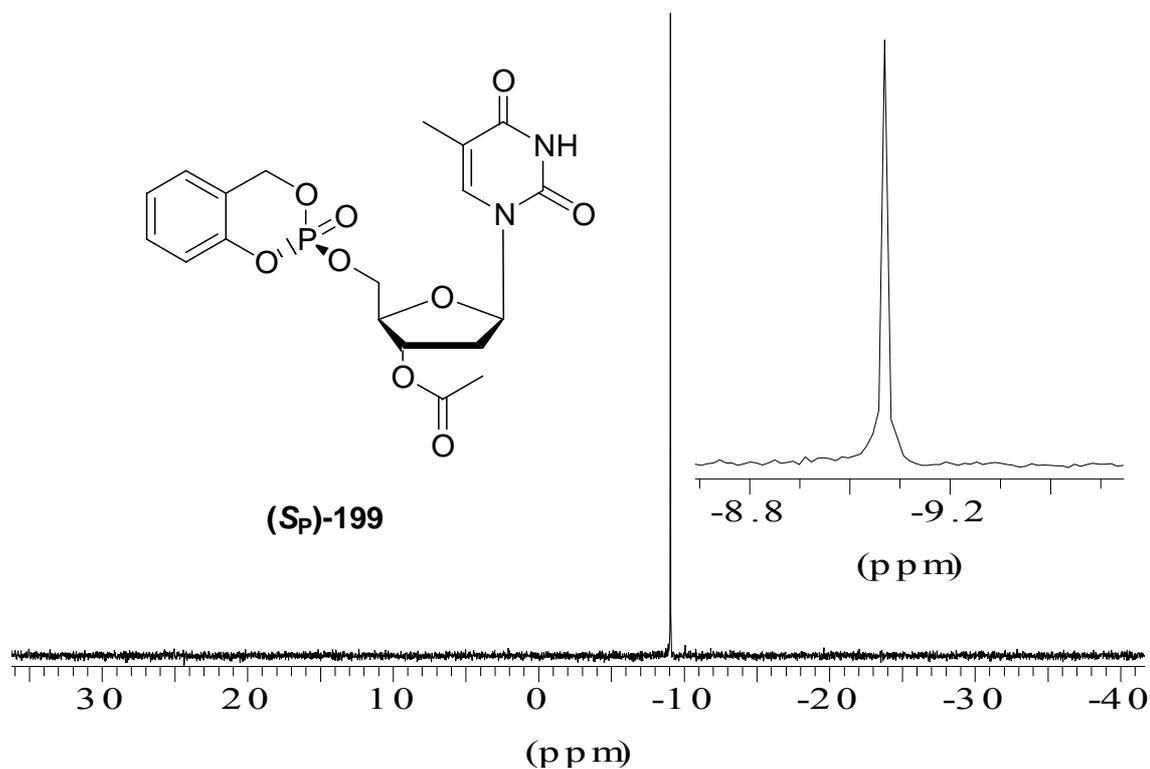


Abb. 221: ³¹P-NMR-Spektrum des Umsetzung des Aktivimids (R_P,S_C)-224 zur Zielverbindung (S_P)-199

Um die Reaktion zu beschleunigen, wurde in einem neuen Versuch die Polarität des Solvens durch die Zugabe von Acetonitril erhöht. Unter den sonst gleichen Bedingungen wurde die Substitution des chiralen Auxiliars (S_C)-221 durch das Nucleosid **200** wiederholt (Abb. 222). Nach drei Stunden erfolgte eine Reaktionskontrolle, die einen großen Umsatz zur Zielverbindung zeigte. Daraufhin wurde die Reaktion abgebrochen und das Produkt (S_P)-199 konnte in einer Ausbeute von 48% (>95% *d.e.* Abb. 223) isoliert werden. Ebenso konnten 23% des Nucleosids, und ein nicht isoliertes Produktgemisch aus dem chiralen Auxiliar (S_C)-221 und noch nicht umgesetzten Aktivimid (R_P,S_C)-224 zurück gewonnen werden. Die Zugabe des Acetonitrils beschleunigte folglich die Reaktion, die dennoch zu früh abgebrochen wurde. So ist anzunehmen, dass die Ausbeute durch längere Reaktionszeiten noch erhöht werden kann. Wichtig ist, dass die Rückgewinnung des chiralen Auxiliars (S_C)-221 möglich ist, damit es erneut verwendet werden kann.

Es konnte gezeigt werden, dass das Auxiliar (S_C)-223 bei der Umsetzung mit Salicylalkohol **59** eine Induktion (88% *d.e.*) am Phosphoratom bewirkt, dass die entstandenen Diastereomere der Aktivimide (R_P,S_C)-224 und (S_P,S_C)-225 chromatographisch von einander getrennt werden können (>95% *d.e.*), und dass diese Aktivimide hervorragend zur Synthese von diastereomerenreinen *cycloSal*-Triestern wie (S_P)-199 geeignet sind


 Abb. 222: Synthese des Zielmoleküls (S_p)-199

 Abb. 223: ^{31}P -NMR-Spektrum der Zielverbindung (S_p)-199

Mit dieser Methode wird es nun möglich sein antiviral aktive Nucleosidanaloga in ihre entsprechenden isomerenreinen *cycloSal*-Verbindungen zu überführen und diese auf ihre biologische Aktivität hin zu untersuchen. Somit sind nun Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen in Hinblick auf das Stereozentrum für die meisten *cycloSal*-Pronucleotide möglich.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die Entwicklung einer neuartigen asymmetrischen Synthese beschrieben, die zu diastereomerenreinen *cycloSal*-Prodrugs führt. Isomerenreine *cycloSal*-Triester sind besonders im Hinblick auf eine medizinische Anwendung, aber auch für sinnvolle Bestimmungen antiviraler Aktivitäten, Toxizitäten, Hydrolysehalbwertszeiten und Inhibitoreigenschaften substantiell.

Als Ausgangspunkt diente die Darstellung enantiomerenreinen Salithions[®] **57** nach ETO und CASIDA. Nach Umstellung der zwei ersten Synthesestufen, konnten die Diastereomere (**S_C,S_P**)-**61** und (**S_C,R_P**)-**62** nicht nur in einer deutlich höheren Ausbeute (78% vs. 16%) sondern auch mit einem Überschuss an (**S_C,S_P**)-**61** (~60% *d.e.*) synthetisiert werden (Kap. 4.2, S. 38 ff.). Um diese Induktion am Phosphoratom grundlegend zu verstehen und in einem Folgeschritt die Diastereoselektivität der Reaktion zu erhöhen, lag der erste Schwerpunkt dieser Arbeit in der Aufklärung des Reaktionsmechanismus (Kap. 4.4, S. 43 ff.).

Mittels Einkristallstrukturuntersuchungen, ¹H- und ³¹P-NMR-Studien, DFT-Rechnungen, MO-Abschätzungen und experimentellen Befunden kann anhand der chiralen Modellsubstanz (**S_P**)-**75** ein Reaktionsmechanismus, der zur Induktion am Phosphoratom führt, formuliert werden:

Der nucleophile Angriff (S_N2(P)) der Phenolatfunktion des Salicylalkohols **59** auf das Phosphoratom des (**S_P**)-**75** erfolgt zuerst (vgl. Abb. 114, S. 91). In diesem ersten Schritt wird die Stereoinformation vom chiralen Auxiliar auf das Phosphoratom übertragen. Dabei wird die Diastereoselektivität der Reaktion durch die *Freie Energie*-Differenz $\Delta\Delta G^\ddagger$ der beiden konkurrierenden Übergangszustände bestimmt (CURTIN-HAMMETT-Prinzip). Der energetisch niedrigste Übergangszustand wird formal durch einen Angriff des Salicylalkohols aus dem *re*-Halbraum (Unterseitenangriff) auf das energetisch günstigste Konformer des (**S_P**)-**75** gebildet. Der konkurrierende Übergangszustand entsteht entsprechend durch einen nucleophilen Angriff aus dem *si*-Halbraum (Oberseitenangriff, vgl. Abb. 115, S. 92). Der zweite Schritt besteht aus dem nucleophilen Angriff des Benzylsauerstoffatoms auf das Phosphoratom des Intermediats (**S_C,R_P**)-**84**, der zu einer Cyclisierung und somit zu den Produkten (**S_C,S_P**)-**61** und (**S_C,R_P**)-**62** führt.

Der S_N2-artige Mechanismus der Reaktion konnte mit Hilfe von DFT-Rechnungen aufgeklärt werden (Kap. 4.4.10 und 4.4.11, S. 81 ff.). Der Doppelbindungscharakter der P-N-Bindung (~165 pm) in den Amidaten wurde mittels Einkristallstrukturuntersuchungen und durch die theoretischen Abschätzungen zur Struktur der Molekülorbitale bestätigt und wies auf eine

Barriere bei der Drehung um die P-N-Bindung hin. Dass die vorhandene Rotationsbarriere um die partielle P=N-Doppelbindung keinen originären Einfluss auf die Diastereoselektivität besitzt, zeigten einerseits die Ergebnisse der DFT-Rechnungen: Die Aktivierungsenergie der Modellreaktion von Phenol **109** mit (*S_P*)-**75** liegt mit mindestens 14.63 kcal/mol deutlich höher als die elektronische Energie der Rotationsbarriere 5.99 kcal/mol in (*S_P*)-**75** (Kap. 4.4.10 und 4.4.11, S. 81 ff.). Andererseits ist bei NMR-Tieftemperaturmessungen (193 K) weder eine Barriere um die P-N-Bindung in (*S_P*)-**75** noch in der Modells substanz **107** zu erkennen (S. 79-81). Das Konformer mit der niedrigsten Energie wurde mittels Einkristallstrukturuntersuchungen, MO-Theorie und DFT-Rechnungen identifiziert. Der von NAKAYAMA postulierte Chelateffekt für Amidate konnte experimentell widerlegt werden: Nach dem Entfernen aller vermeintlichen für einen Chelat benötigten Heteroatome und dem Wechsel zu DBU, als metallfreie Base, zeigte die Reaktion dennoch die gleiche Diastereoselektivität (Kap. 4.4, S. 43 ff.).

Auf Basis dieses Reaktionsmechanismus folgten experimentelle Untersuchungen zur Abhängigkeit der Diastereoselektivität von Temperatur (Kap. 4.6.1, S. 95 ff.), Solvenspolarität (Kap. 4.6.2, S. 97 ff.) und sterischem Anspruch (Kap. 4.6.3, S. 100 ff.). Die temperaturabhängigen Experimente zeigten ein ungewöhnliches Verhalten der Diastereoselektivität. Eine erwartete Erhöhung des Diastereomerenverhältnisses mit fallender Temperatur konnte nicht beobachtet werden. Das Maximum für die Umsetzung von (*S_P*)-**75** mit Salicylalkohol **59** liegt in einem Bereich von 12 °C bis Raumtemperatur (64% *d.e.*). Die Abhängigkeit der Diastereoselektivität von der Polarität des Solvens zeigt eine eindeutige Tendenz. Mit steigender Polarität des Solvens steigt die Induktion am Phosphoratom, so dass bei der Kupplung von (*S_P*)-**75** mit Salicylalkohol **59** in Acetonitril bei Raumtemperatur ein Diastereomerenüberschuss von 69% *d.e.* (Abb. 132) erzielt wurde. Den größten Effekt auf die Stereoselektivität zeigt aber die Erhöhung des sterischen Anspruchs des Alkylsubstituenten am Stereozentrum des Pyrrolidinringes. Während sterisch anspruchsvollere Esterreste (Ethyl-, Benzyl- oder *iso*-Propyl-) keine Verbesserung der Diastereoselektivität zeigten, konnte durch die Einführung von Alkyl- bzw. Arylsubstituenten an das Carbonylkohlenstoffatom die *Freie-Enthalpie*-Differenz $\Delta\Delta G^\ddagger$ der Übergangszustände so stark erhöht werden, dass der Diastereomerenüberschuss bis zu 90% *d.e.* betrug.

Mittels Untersuchungen am Auxiliar (*S_C*)-**202** konnte gezeigt werden, dass die Diastereoselektivität der Kupplung von chiralen *N*-Dichlorphosphoryl-oxazolidinonen (Imid-

Struktur) wie (*S_C*)-**202** oder (*R_C*)-**206** mit Salicylalkohol **59** durch die Anwesenheit von Lithiumionen beeinflusst wird (Kap.4.9.4.3, S. 150 f.). Zur Erklärung kann eine Chelatisierung des Lithiumions durch die beiden Sauerstoffatome angenommen werden, die zu unterschiedlichen Übergangszuständen führt (vgl. Abb. 197, S. 149). So konnte das Diastereomerenverhältnis von 1:13 durch die Zugabe von Lithiumchlorid zu 4:1 umgekehrt werden (vgl. Abb. 199, S. 151).

Anhand der Umsetzung der Salicylalkohole **137** und **140** mit Auxiliar (*S_P*)-**75** lässt sich die Übertragbarkeit der Reaktion auf substituierte Salicylalkohole zeigen (Kap 4.7, S. 109 f.): An 5-Position-derivatisierte Alkohole lassen sich problemlos in die entsprechenden Amidate überführen, während an 3-Position-modifizierte Verbindungen, vermutlich aufgrund sterischer Wechselwirkungen, verursacht durch zwei *ortho*-Substituenten, nicht umzusetzen waren.

Der zweite Schwerpunkt dieser Arbeit wurde auf das Design eines geeigneten chiralen Auxiliars gesetzt. Um der schlechten Austrittstendenz von Pyrrolidin-Derivaten entgegenzuwirken, wurde auf stickstoffhaltige Fünfringsysteme, die sowohl einen elektronenziehenden Substituenten, als auch einen chiralen Alkylsubstituenten am Stickstoffatom besitzen, zurückgegriffen. Das von JONES beschriebene Motiv der *N*-Phosphoryl-oxazolidinone als Phosphorylierungsreagenzien (Kap. 4.9.3, S. 126 ff.) diente zusammen mit den intensiv untersuchten Dichloramidatsystemen als Ausgangspunkt für das Design eines geeigneten chiralen Auxiliars (Abb. 224).

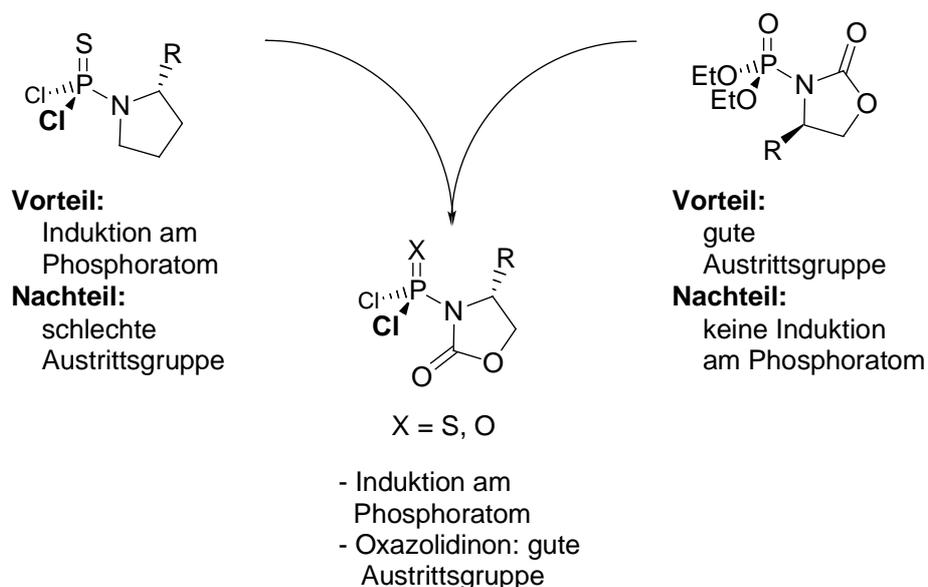


Abb. 224: Zusammenführung der Vorteile des Induktions- und des Abgangsgruppenkonzeptes

Zuerst erfolgte die Entwicklung eines neuartigen Syntheseweges zur Darstellung der phosphorylierten chiralen Auxiliare durch die Umsetzung von Oxazolidinon **171** mit Thiophosphorylchlorid **44**. Die so entwickelten Reaktionsbedingungen ließen sich auf das chirale (*S_C*)-4-*iso*-Propyl-oxazolidinon (*S_C*)-**181** übertragen. Die Kupplung des (*S_C*)-*N*-Dichlorphosphorylchlorid-4-*iso*-propyl-oxazolidinon (*S_C*)-**187** mit Salicylalkohol **59** gelang in 89%iger Ausbeute und führte zu einer Induktion am Phosphoratom (88% *d.e.*). Die nachfolgende Substitution des Auxiliars (*S_C*)-**181** durch Methanol zeigte die generelle Anwendbarkeit von Oxazolidinonen als chirale Auxiliare. Sie führen zu guten Diastereoselektivitäten und lassen sich durch Alkohole substituieren. Die Umsetzung der Aktivimide (*R_P,S_C*)-**189** und (*S_P,S_C*)-**190** mit einem Nucleosid gelang dennoch nicht (Kap. 4.9.4.1, S. 130 ff.).

Aus diesem Grund wurde die Phosphorylfunktion gewählt, die ein elektrophileres und somit reaktiveres Phosphoratom als die Thiophosphorylfunktion besitzt. Eine solche Aktivierung des Phosphoratoms führte zu *N*-Dichlorphosphoryloxazolidinonen (*S_C*)-**202** und (*R_C*)-**206**, die aufgrund ihrer hohen Reaktivität nicht chromatographisch zu reinigen waren. Aber nach Entfernen überschüssigen Phosphorylchlorids und Solvens erfolgte eine Kupplung mit Salicylalkohol in 33% - 45%.

Eine Substitution des chiralen Auxiliars durch ein Nucleosid gelang aber unter keinen von den durch JONES beschriebenen Reaktionsbedingungen. Weder durch eine Aktivierung des Phosphoratoms durch eine Lewissäure, noch durch die Aktivierung des Nucleosids mit einem Überschuss GRIGNARD-Reagenz (Kap. 4.9.4.1, S. 136 ff.).

Anstatt auf dieser Stufe durch Variation der Reaktionsbedingungen einen Zugang zu diastereomerenreinen *cycloSal*-Triestern zu finden, wurde das chirale Auxiliar einer strukturellen Änderung unterzogen (vgl Kap.4.9.4.4, S. 152). 2-Mercapto-2-thiazoline stellten die Basis für die nächsten chiralen Auxiliare. Zuerst wurde das unsubstituierte 2-Mercapto-2-thiazolin **218** phosphoryliert und anschließend mit Salicylalkohol **59** gekuppelt. Während der erste Schritt nahezu quantitativ verläuft, wird das Aktivimid (*rac*)-**220** nur in schlechten bis befriedigenden Ausbeuten gewonnen. Die nachfolgende Substitution des Auxiliars führt in einer 65%igen Ausbeute zu den *cycloSal*-Prodrugs (*R_P*)-**198** und (*S_P*)-**199**. Die Übertragung dieses Syntheseweges auf das chirale, nicht-racemische (*S_C*)-**221** gelang im ersten Schritt ebenfalls nahezu quantitativ. Doch ebenso verlief die Kupplung zu den Aktivimiden (*R_P,S_C*)-**224** und (*S_P,S_C*)-**225** unter schlechten bis befriedigenden Ausbeuten (bis zu 43%). Dieses ist

auf gewünschte Reaktivität der Aktivimide zurückzuführen, die nach ihrer Bildung durch Salicylalkohol **59** abgefangen werden können und somit verbraucht werden. Auf dieser Stufe war es möglich, nach chromatographischer Reinigung die Aktivimide (**R_P,S_C**)-**224** und (**S_P,S_C**)-**225** diastereomerenrein (>95% *d.e.*) zu erhalten. Die anschließende Kupplung mit einem Nucleosid zur Zielverbindung (**S_P**)-**199** erfolgte in Tetrahydrofuran nur langsam und eine Erhöhung der Reaktionstemperatur führte zu einer Zersetzung der bereits entstandenen Produkte sowie noch vorhandenen Edukten. Ein Wechsel zu einem polareren Solvensgemisch (Acetonitril/Tetrahydrofuran 1:1) erhöhte die Reaktionsgeschwindigkeit und der *cycloSal*-Triester (**S_P**)-**199** konnte in einer Ausbeute von 48% (>95% *d.e.*) erhalten werden.

Ein Vergleich der bisher verwendeten mit der in dieser Arbeit entwickelten Syntheseroute von *cycloSal*-Triestern (Kap. 2.2) legt deutlich das Potential dieser neuen asymmetrischen Synthese offen (Abb. 13, S. 12; Abb. 216, S. 161 und Abb. 222, S. 164). Zuvor wurden *cycloSal*-Triester in zwei- bis dreistufigen Synthesen aus den zuvor derivatisierten Salicylalkoholen gewonnen. Dieses gelang in befriedigenden bis exzellenten Ausbeuten. Jedoch führte diese Reaktionsführung stets zu Diastereomergemischen. Mit der asymmetrischen Syntheseroute ist es jetzt allerdings möglich, diastereomerenreine bzw. diastereomerenangereicherte *cycloSal*-Prodrugs in nur zwei Stufen ausgehend vom Salicylalkohol darzustellen. Die Ausbeuten reichen noch nicht an die auf dem etablierten Syntheseweg (18% - 81%) erzielten heran, sollten jedoch nach Optimierung dieses Niveau erreichen können. Ein noch nicht beseitigter Nachteil dieser Reaktionskaskade ist die unbefriedigende Eignung von an der 3-Position-derivatisierten Salicylalkoholen.

Alle Anforderungen an ein gutes chirales Auxiliar werden von 4-*iso*-Propyl-2-Mercapto-2-thiazolin (**S_C**)-**221** erfüllt. Es ist kommerziell verfügbar, oder kann in einer zweistufigen Synthese aus der kostengünstigen Aminosäure (*S*)-Valin dargestellt werden. Nach chromatographischer Reinigung besteht die Möglichkeit das chirale Auxiliar in den Syntheseprozess zurück zu führen. Es lässt sich unter milden Reaktionsbedingungen durch ein Nucleosid substituieren und führt zu einer hohen Diastereoselektivität. Allerdings liefert es Aktivimide, die aufgrund ihrer hohen Reaktivität unerwünschte Nebenreaktionen mit Salicylalkoholen eingehen können.

Auch zeigt ein Vergleich dieses neuen Syntheseweges mit den bislang publizierten Methoden etliche Vorteile auf: Der Weg ist mit nur zwei Schritten sehr kurz (vgl. Kap. 2.4.1, S. 23 ff.) und aufgrund der Diastereoselektivität des ersten Reaktionsschrittes atomökonomisch (vgl. Kap. 2.4.2, S. 26 ff.). Ebenso sind keine harschen Reaktionsbedingungen nötig, um P-N- oder

P-O-Bindungen zu spalten (Kap. 2.4.1 und Kap. 2.4.2). Und er verspricht eine generelle Anwendbarkeit auf diverse chirale Phosphorverbindungen (vgl. Kap. 2.4.3, S. 29 ff.).

6 Summary

cycloSal-phosphate triesters represent a particular class of pronucleotides. These lipophilic derivatives of various antiviral and antitumor active nucleoside analogues have been developed as intracellular delivery forms of the corresponding nucleotide analogues. Due to their synthesis *cycloSal* prodrugs are generally obtained as a mixture of diastereomers. Only in few cases a separation of the stereoisomers was possible. However, in these few cases the isomers show different behaviour in respect to antiviral activity, toxicity, stability and inhibitory activity. The use of *cycloSal* triesters, and generally of all chiral compounds, in clinical approach requires stereoisomerically pure molecules. Until today there is no appropriate synthetic method leading to diastereomerically pure nucleoside containing phosphate triesters known.

This thesis deals with the development of a new asymmetric synthesis of *cycloSal* prodrugs. After changing the first two steps of the literature known synthetic route leading to enantiomerically pure insecticide salithion[®] **57** based on the work of ETO and CASIDA a strong stereochemical induction at the phosphorus atom in the amidates (*S_C,S_P*)-**61** and (*S_C,R_P*)-**62** was observed.

So, in the first part of this thesis the mechanism of the diastereoselective reaction was elaborated by x-ray structures, ¹H- and ³¹P-NMR-studies and DFT-calculations: The reaction starts with the attack of the phenolate ion of **59** at the phosphorus atom of (*S_P*)-**75** by a S_N2(P)-mechanism. In this step the stereo information at the phosphorus centre is introduced. Depending on the difference in relative energies of the transition states (Curtin-Hammett-principle) diastereoselectivity of the reaction varies. The reaction ends with the cyclisation caused by the nucleophilic attack of the second oxygen atom. Stereoselectivity is mostly influenced by the steric effects of the pyrrolidine side chain and in smaller extent by temperature and solvents polarity. A diastereomeric excess up to 90% *d.e.* was obtained by use of amidate (*S_C*)-**125**.

Because of the poor leaving group ability of pyrrolidine derivatives the aim of the second part was the design of an ideal chiral auxiliary. Based on phosphorylating agents, described by JONES, oxazolidinone derivatives were used first. Imide (*S_C*)-**187** led to active imides (*S_C,S_P*)-**190** and (*S_C,R_P*)-**189** in 89% yield and 88% *d.e.* These compounds show in reaction with methanol generally the suitability of oxazolidinones as leaving groups, but they could not be reacted with nucleosides to the desired *cycloSal* triesters. Therefore, the thiophosphoryl group

was changed to its oxo-analogue to enhance the reactivity. However, also the active imides (**(R_P,R_C)-203** / (**(S_P,R_C)-204** and (**(R_P,R_C)-207** / (**(S_P,R_C)-208** were not suitable as phosphorylating agents for nucleosides. While synthesizing those imides from (**(R_C)-202** or (**(R_C)-206** and salicylic alcohol **59** an unexpected change in diastereoselectivity occurred depending on the presence of lithium ions. Due to a chelate effect it is possible to get both imides as major products relying on the concentration of lithium chloride.

Nevertheless a more reactive chiral auxiliary had to be found. By using (*S_C*)-*N*-Dichlorophosphoryl-4-*iso*-propyl-2-mercapto-2-thiazoline (**(S_C)-223** the active imides (**(R_P,S_C)-224** and (**(S_P,S_C)-225** could be synthesised in moderate yields but with high stereoselectivity (88% *d.e.*). After chromatography diastereomerically pure isomers were isolated (>95% *d.e.*). The active imide (**(R_P,S_C)-224** was suitable to phosphorylate a nucleoside to the desired isomerically pure *cycloSal*-prodrug (**(S_P)-199**).

In comparison to the usually used method leading to *cycloSal* triesters the recently developed asymmetric synthesis of *cycloSal* compounds demonstrated a huge potential. Although the yields of the usually *cycloSal* prodrug synthesis are not reached so far, it is now possible to prepare the desired diastereomerically pure compounds in only two steps. Moreover, the chiral auxiliary is recyclable.

7 Ausblick

Die Kupplungsreaktion der *N*-Dichlorphosphoryl-2-mercapto-2-thiazoline **219** bzw. (S_C)-**223** zu den Aktivimiden (*rac*)-**220** bzw. (R_P, S_C)-**224** und (S_P, S_C)-**225** bedarf einer Optimierung. Es stellt sich die Frage, ob 2-Mercapto-2-thiazolin-Derivate die perfekten chiralen Auxiliare darstellen, oder ob die daraus resultierenden Aktivimide nicht zu reaktiv sind und daher das Auxiliar durch geeignetere Heterocyclen ersetzt werden sollte. In diesem Zusammenhang kann zuerst der postulierte Mechanismus zur Entstehung der ungewünschten 2-(4,5-Dihydrothiazol-2-ylsulfanylmethyl)-phenole **221** bzw. (S_C)-**226** bestätigt bzw. verworfen werden (vgl. Abb. 210). Durch eine Umsetzung der gereinigten Aktivimide (*rac*)-**220**, (R_P, S_C)-**224** oder (S_P, S_C)-**225** mit Salicylalkohol **59** kann festgestellt werden, ob die Nebenprodukte **221** bzw. (S_C)-**226** gebildet werden. Lässt sich dieses Postulat bestätigen, können unterschiedliche Ansätze verfolgt werden, um dieser ungewünschten Nebenreaktion zu begegnen: Zuerst sollten die Reaktionsbedingungen untersucht werden. So ist durch die Variation der Base, des Solvens und der Reaktionstemperatur die Entstehung des Nebenproduktes womöglich zurückzudrängen.

Es können aber auch verschiedene, kommerziell erhältlich bzw. zu synthetisierende Heterocyclen auf ihre Eigenschaft als Abgangsgruppen getestet werden (Abb. 225).

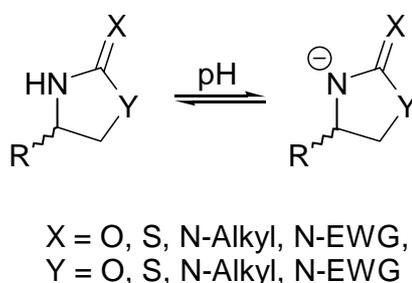


Abb. 225: Übersicht über die Struktur zukünftiger Auxiliare

Da die Abgangsgruppeneigenschaft abhängig vom pK_a -Wert der Heterocyclen sind, können sie einerseits nach sinkenden pK_a -Werten, andererseits durch konkurrierende Phosphorylierungen von Alkoholen geordnet werden. So kann dann schnell in Bezug auf 2-Mercapto-2-thiazolin-Derivate eine weniger saure, und somit zwar „schlechtere“, aber geeignetere Abgangsgruppe gefunden werden, die sich besser als chirales Auxiliar eignet. Besonders cyclische Harnstoff-Analoga (X oder $Y = N\text{-Alkyl}$ bzw. $N\text{-EWG}$) zeigen hier ein interessantes Potential. Durch die zusätzliche Substitutionsmöglichkeit am Stickstoffatom kann mit Einführung von Elektronendichte ziehenden (EWG) bzw. Elektronendichte

gebenden funktionellen Gruppen (Alkylreste) an diesem Stickstoffatom ein *finetuning* des pK_a -Wertes erfolgen, so dass ideale Abgangsgruppeneigenschaften des Auxiliars eingestellt werden können. Eine zusätzliche Möglichkeit die Auxiliare nach ihrem Austrittsvermögen zu ordnen, besteht in der Durchführung von Reaktivitätsuntersuchungen, bei zwei Phosphorylierungsreagenzien **A** und **B** um ein Äquivalent Methanol konkurrieren (Abb. 226).

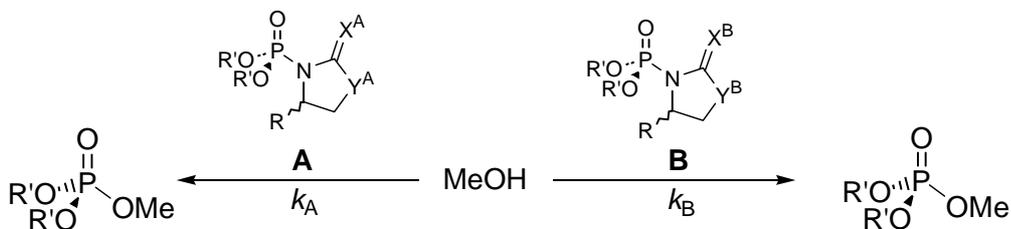


Abb. 226: Durch konkurrierende Phosphorylierungen von einfachen Alkoholen können zukünftige Auxiliare nach ihrem Austrittsvermögen geordnet werden

Ein kürzerer Ansatz kann in der nachgelagerten Aktivierung von, gegenüber Nucleosiden wenig reaktiven, Aktivimiden wie (R_P, R_C) -203 / (S_P, R_C) -204 / (R_P, R_C) -207 und (S_P, R_C) -208 bestehen (Struktur **E**, Abb. 227). Die oxazolidinonhaltigen Imide werden zuerst auf dem bereits beschriebenen Weg dargestellt und können anschließend (z. B. durch das LAWESSONS-Reagenz) in das aktivere Thiocarbonyl-Derivat (Struktur **D**, Abb. 227) überführt werden. Dieses sollten eine vergleichbare hohe Reaktivität bei der Phosphorylierung von Nucleosiden wie die Aktivimide (rac) -220, (R_P, S_C) -224 oder (S_P, S_C) -225 zeigen und den gewünschten *cycloSal*-Triester (Struktur **C**, Abb. 227) liefern.

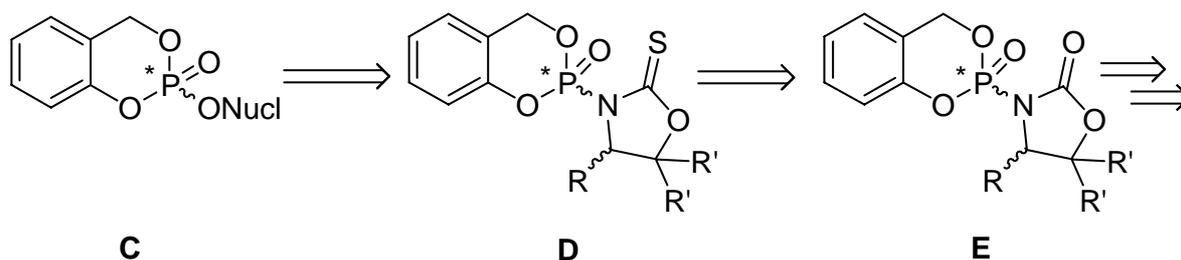


Abb. 227: Aktivierung weniger reaktiver Imide durch das LAWESSONS-Reagenz

Ebenso kann zuerst die Einführung des Nucleosids von Vorteil sein (Abb. 228). Das Intermediat **F** kann daraufhin mit Salicylalkohol zum *cycloSal*-Triester **C** umgesetzt werden. Diese Reaktionsführung bietet den Vorteil, dass die gegenüber Nucleosiden wenig reaktive Oxazolidinonfunktion durch das strukturell einfache Benzylsauerstoffatom substituiert

werden kann. Der letzte Reaktionsschritt wird zusätzlich durch die Bildung des Sechsrings und des Entropiegewinns der Cyclisierung unterstützt.

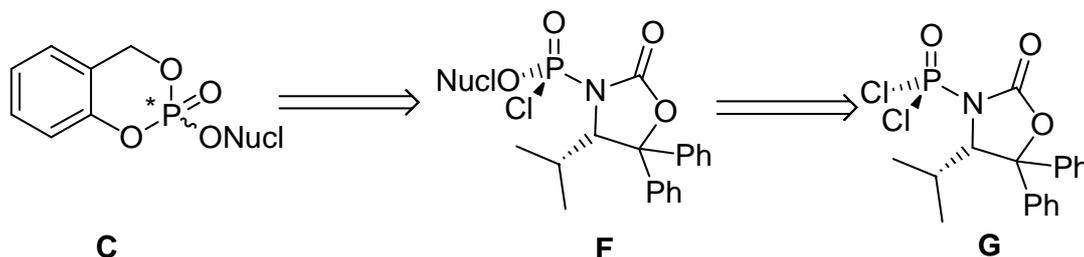


Abb. 228: Umstellen der Synthesesequenz kann den Einsatz weniger reaktiver Auxiliare ermöglichen

Abbildung 229 zeigt eine allgemeine Übersicht über die Optimierungsmöglichkeiten des chiralen Auxiliars: Wie oben beschrieben, kann durch die Wahl des Substitutionsmusters die Abgangsgruppeneigenschaft eingestellt werden. Zu optimieren bleibt auch die Verwendung von Metallionen, die sowohl durch die Bildung eines Chelates zu einer höheren Diastereoselektivität als auch zur Erhöhung der Elektrophilie am Phosphoratom führen kann. Ferner kann untersucht werden, welchen Einfluss der sterische Anspruch des Restes an der 4-Position des Auxiliars auf Diastereoselektivität und Reaktivität besitzt. Die Wirkung der achiralen Abgangsgruppen (LG) auf die Reaktion wurde in dieser Arbeit wenig berücksichtigt. Durch die Einführung anderer Abgangsgruppen (z. B. anderer Halogenide oder Phenolderivate) kann die Reaktivität verändert und somit auch die Diastereoselektivität beeinflusst werden.

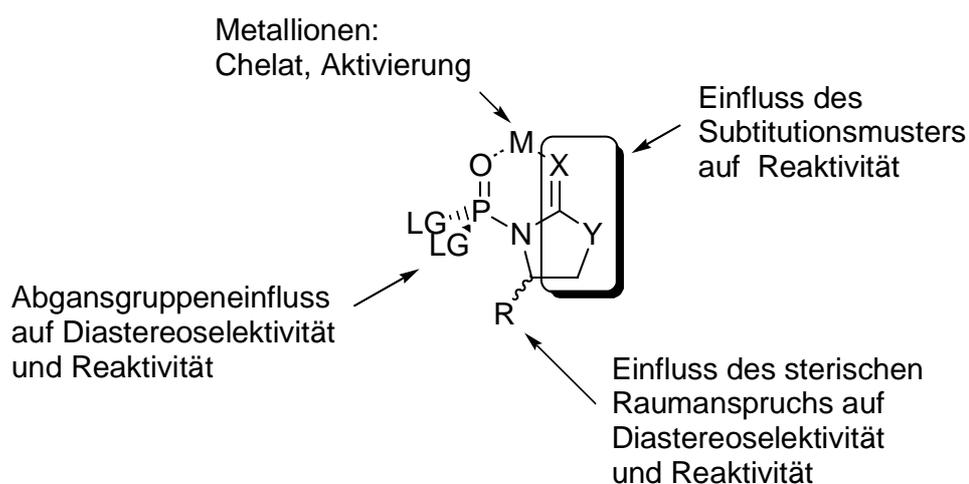


Abb. 229: Übersichtsschema zu Optimierungsmöglichkeiten des chiralen Auxiliars und seiner Umsetzung

In Hinblick auf den Reaktionsmechanismus können noch einige spannende Fragestellungen formuliert werden. Zuerst sollten die DFT-Rechnungen auf die Reaktionen der Imide, in Hinblick auf den Chelateffekt und die Reaktionsbedingungen, ausgeweitet werden. Diese neu gewonnenen Erkenntnisse können dann die synthetische Strategie unterstützen. In diesem Zusammenhang ist die Vertiefung des Verständnis über den Mechanismus der zur Induktion am Phosphoratom führt, von großem Interesse. *N*-Dichlorthiophosphoryl-Amidate zeigen gegenüber einfachen Alkoholen eine geringe Reaktivität, während *N*-Dichlor(thio-)phosphoryl-Imide hochreaktiv und somit für mechanistische Untersuchungen wenig geeignet sind. *N*-Dichlorphosphoryl-Amidate (Struktur **H**, Abb. 230) hingegen sollten eine angemessene Reaktivität in Bezug auf Alkoholysen besitzen, so dass es möglich sein sollte den ersten, die Diastereoselektivität bestimmenden Schritt, intensiver zu untersuchen. Möglicherweise ist ein Zusammenhang zwischen Ringgröße und Diastereoselektivität zu beobachten (Struktur **J** und **K**, Abb. 230).

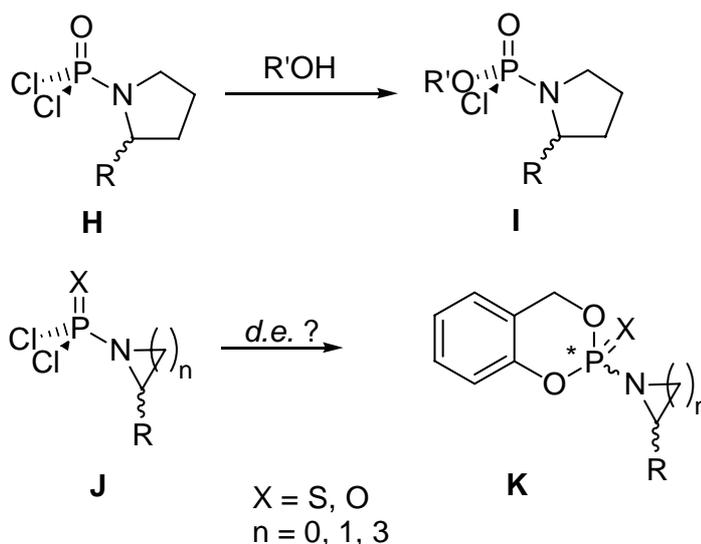


Abb. 230: Kurze Reaktionssequenzen, die das Verständnis des Reaktionsmechanismus erhöhen können

cycloSal-Triester zeigen keine Inhibition der Acetylcholinesterase (Kap.2.2 und Tab. 3). Dieses muss aber nicht für die synthetisierten Aktivimide und ihre Intermediate gelten. Daher ist die Entwicklung eines Testsystems, das die Eigenschaften der Aktivimide und ihrer Intermediate in Bezug auf eine Inhibition der AChE untersucht, notwendig, um das Gefahrenpotential der Intermediate einschätzen zu können.

Die in dieser Arbeit entwickelte Methode zur Darstellung diastereomerenreinen *cycloSal*-Triester besticht durch ihre Kürze und potentiell generelle Anwendbarkeit auf die meisten

chiralen Phosphorverbindungen. Eine sehr große, aber lohnende Herausforderung stellt daher die Übertragung dieser asymmetrischen Synthesemethode auf bisher nicht oder nur aufwendig darzustellende Phosphorverbindungen dar: So sollte es möglich sein, die bereits erwähnten Pronucleotide, Insektizide, Antitumorwirkstoffe, Übergangszustandsanaloga und Antisense-Oligonucleotide auf einen kurzen asymmetrischen Weg darzustellen (Abb. 231).

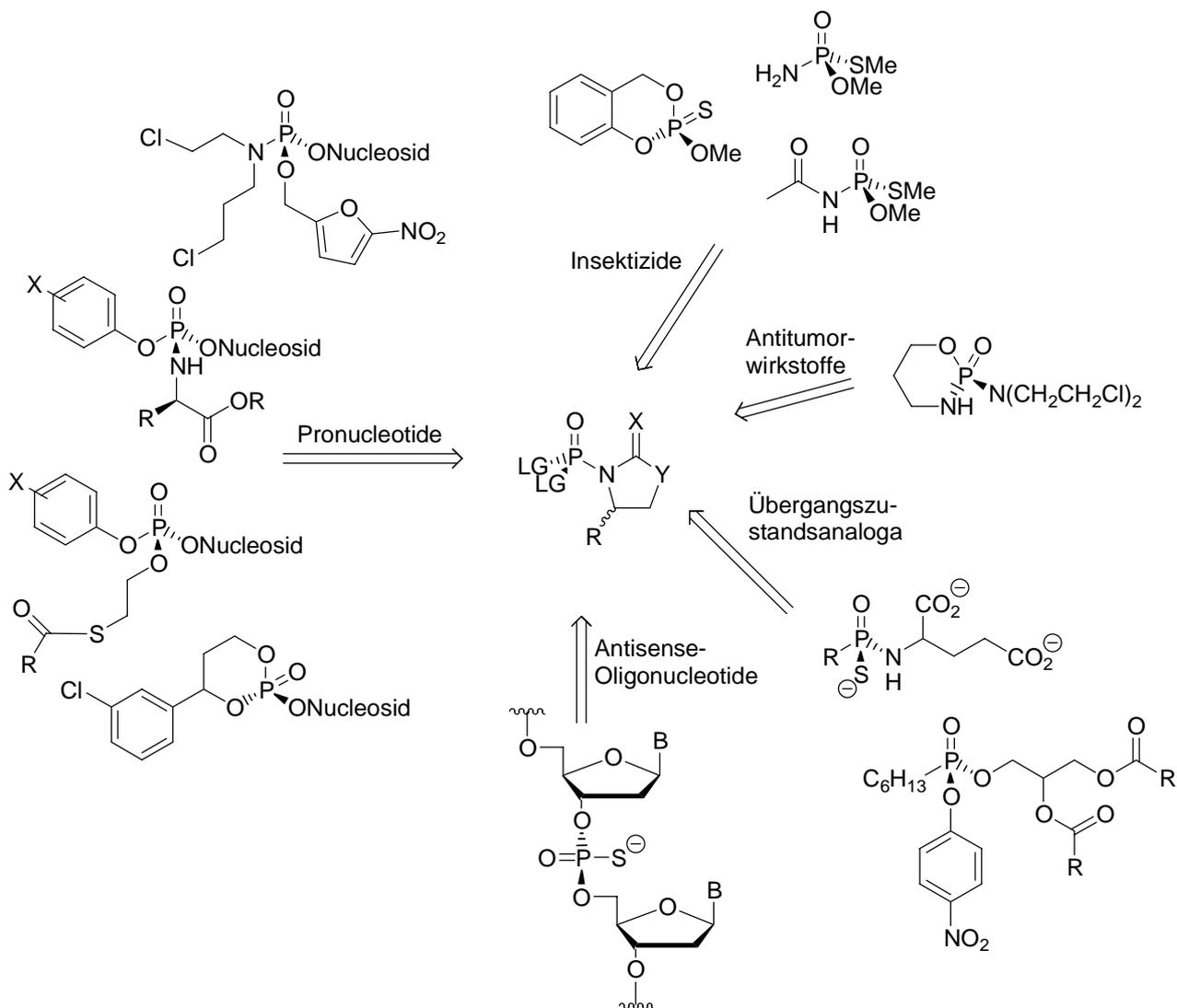


Abb. 231: Potentielle Anwendbarkeit der asymmetrischen Synthese auf chirale Phosphorverbindungen

Von großem Interesse wird es sein, isomerenreine chirale Phosphor(III)-Verbindungen zu synthetisieren. Das kann einerseits durch die Anwendung von Phosphoramiditen und ihren Analoga, andererseits durch die Reduktion entsprechender Phosphor(V)-Verbindungen geschehen (Abb. 232).

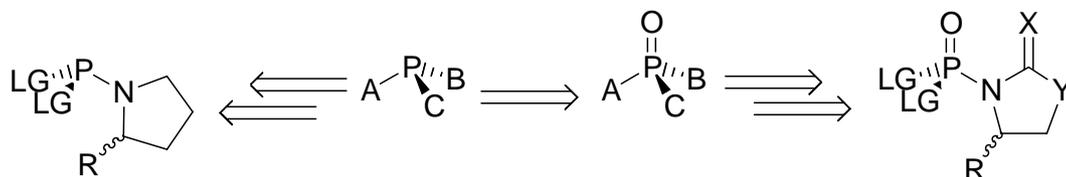


Abb. 232: Retrosyntheseschema zur Darstellung isomerenreiner P(III)-Verbindungen

8 Experimenteller Teil

8.1 Lösungsmittel

- Acetonitril: C_2H_3N ; Sdp.: 81 – 82 °C; über Calciumhydrid getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Benzen: C_6H_6 ; Sdp.: 80 °C; über Kalium getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Dichlormethan: CH_2Cl_2 ; Sdp.: 40 °C; zur präparativen Chromatographie über Calciumchlorid getrocknet und bei Normaldruck destilliert; zur Synthese über Calciumhydrid getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Diethylether: $C_4H_{10}O$; Sdp.: 35 °C; über Natrium getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Dimethylformamid: C_3H_7NO ; Sdp.: 153 °C; über Calciumhydrid getrocknet und im Vakuum unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Dimethylsulfoxid: C_2H_6OS ; Sdp.: 189 °C; puriss. absolut, über Molsieb, Fluka Nr. 41648
- Dioxan: $C_4H_8O_2$; Sdp.: 101 °C; über Kalium getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Essigsäureethylester: $C_4H_8O_2$; Sdp.: 77 °C; zur Chromatographie über Calciumchlorid getrocknet und bei Normaldruck destilliert.
- Ethanol: C_2H_6O ; Sdp.: 78 °C; über Natrium und Phthalsäurediethylester getrocknet und unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Methanol: CH_4O ; Sdp.: 64 °C; zur präparativen Chromatographie bei Normaldruck destilliert.
- Petrolether (50-70): Sdp.: 50 – 70 °C; zur präparativen Chromatographie bei Normaldruck destilliert.
- Tetrachlormethan: CCl_4 ; Sdp.: 77 °C; bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert und über Molsieb (4Å) getrocknet.

- Tetrahydrofuran: C_4H_8O ; Sdp.: 65 °C; über Kalium getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Pyridin: C_5H_5N ; Sdp.: 116 °C; über Calciumhydrid getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Toluen: C_7H_8 ; Sdp.: 110 °C; über Natrium getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.

8.2 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie (DC)

Es wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (Merck Nr. 5554; Schichtdicke 0.2 mm) verwendet. Die Platten wurden auf eine Größe von 2 – 4 x 10 cm zugeschnitten; die Laufstrecke betrug 6 – 7 cm. Alle R_f -Werte wurden bei Kammer sättigung ermittelt. Die Detektion der UV-aktiven Substanzen erfolgte mit einer UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 254 nm und durch Besprühen mit 10%iger ethanolischer Schwefelsäure und anschließender Wärmebehandlung. Zur Detektion von ungesättigten Verbindungen wurde eine Iodkammer verwendet.

Zirkulare, zentrifugale Dünnschichtchromatographie (CCTLC)

Mittels eines Chromatotrons der Firma Harrison Research, Modell 7924 T, wurden Substanzgemische mit Rohausbeuten von maximal 4 g getrennt. Als Trennmaterial diente gipshaltiges Kieselgel 60 PF254 (Merck Nr. 7749) in Schichtdicken von 1, 2 und 4 mm auf Glasplatten (Durchmesser: 20 cm). Die Detektion der UV-aktiven Substanzen erfolgte mit einer UV-Lampe der Firma Konrad Benda bei einer Wellenlänge von 254 nm.

Präparative Säulenchromatographie (Flash-Chromatographie)

Die säulenchromatographischen Trennungen wurden an Kieselgel 60 (230 – 400 mesh, Korngröße 0.040 – 0.063 nm, Merck) nach dem Flash-Verfahren bei einem Überdruck von 0.2 – 0.4 bar durchgeführt. Es wurden stets destillierte Lösemittel verwendet.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurde an einer Merck-Hitachi-Anlage durchgeführt.

| | |
|-------------------------------|---|
| Software: | Chromatography Data Station Software HPLC System Manager Version 3.1.1. |
| Interface: | Model L-7000 |
| Pumpe: | Model L-7100 |
| Automatischer Probenwechsler: | Model L-7200 |
| Dioden Array Detektor: | Model L-7455 |
| Analytische Säulen: | LiChroCART 250-3 mit Lichrospher 100-3 RP 18 (5 μm) Füllmaterial Daicel CHIRALPAK [®] AD-H mit Amylose-tris-(3,5-dimethylphenylcarbamat auf 5 μmol Silica Gel, 250 mm \times 4.6 mm |

8.3 Analytik

8.3.1 Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die NMR-Spektren wurden in den NMR-spektroskopischen Abteilungen der Universität Hamburg aufgenommen. Es standen folgende Geräte zur Verfügung:

- Bruker AMX 400 (¹H mit 400 MHz; ¹³C mit 101 MHz)
- Bruker DMX 500 (¹H mit 500 MHz; ¹³C mit 126 MHz; ³¹P mit 202 MHz)
- Bruker AMX 400 (³¹P mit 162 MHz)

¹H-NMR: Die Standardisierung erfolgte gegen CDCl₃ ($\delta = 7.27$ ppm), DMSO-d₆ ($\delta = 2.49$ ppm) und Aceton-d₆ ($\delta = 2.05$ ppm).

¹³C-NMR: Die Standardisierung erfolgte gegen CDCl₃ ($\delta = 77.16$ ppm), DMSO-d₆ ($\delta = 39.52$ ppm) und Aceton-d₆ ($\delta = 29.84$ ppm und 206.26 ppm).

³¹P-NMR: Die Standardisierung erfolgte gegen einen externen Standard (85%ige Phosphorsäure).

Zur Wiedergabe der Multiplizitäten in den ^1H -, ^{13}C - und ^{31}P -NMR-Spektren finden folgende Abkürzungen Verwendung: br. = breit, s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, sept = Septett, m = Multiplett, arom. = aromatisch.

8.3.2 Massenspektrometrie (MS)

Die ESI-Massenspektren wurden an der Universität Hamburg mit einem Elektrospray-Gerät (Hewlett Packard HP 5989 B MS mit einem ESI Interface HP 599 87 A API oder Finnegan MAT 95 Trap XL) gemessen und mit der Software ISIS 8.1 nachbearbeitet. Als Fließmittel wurde Acetonitril mit 0.1 % Essigsäure (ESI^+) oder Acetonitril/Wasser 50:50 v/v benutzt.

Die FAB-Massenspektren wurden an der Universität Hamburg mit einem doppelfokussierenden Spektrometer VG/70-250 F der Firma VG Analytical gemessen. Als Matrix wurde *m*-Nitrobenzylalkohol verwendet.

8.3.3 Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie (FT-IR)

Die Infrarotspektren wurden an einem Avatar 370 FT-IR der Firma ThermoNicolet aufgenommen.

8.3.4 Polarimeter

Drehwerte optisch aktiver Substanzen wurden mit einem Perkin-Elmer Polarimeter 241 oder einem Jasco DIP-370 Digital Polarimeter in 10 cm Küvetten mit einer Natriumlampe bei einer Wellenlänge von 589 nm gemessen.

8.3.5 Schmelzpunktbestimmungsapparatur

Schmelzpunkte wurden am Schmelzpunktbestimmer der Fima Apotec gemessen und sind unkorrigiert.

8.4 Geräte

Zentrifuge

Suspensionen des Hydrierkatalysators wurden an einer Heraeus Biofuge Primo R bei 6000 U/min zentrifugiert.

8.5 Präparative Arbeitsvorschriften:

8.5.1 Darstellung der *N*-Dichlorthiophosphoryl-Pyrrolidin-Derivate (AAV 1)

Variante A: 1.0 Äq. des Pyrrolidin-Derivates wurde in trockenem Chloroform gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde die Reaktionslösung mit Thiophosphorylchlorid **44** versetzt. In Chloroform gelöstes Triethylamin wurde bei 0 °C langsam zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionslösung wurde 1 h bis 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde in Dichlormethan aufgenommen, dreimal mit Wasser gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Evaporation des Solvens wurde das Produkt chromatographisch mit einem PE/EE-Gradienten gereinigt.

Variante B: 1.0 Äq. des Pyrrolidin-Derivates wurde in trockenem THF gelöst und auf -40 °C gekühlt. Dann wurden nacheinander Triethylamin und Thiophosphorylchlorid **44** langsam zugetropft. Dabei fiel Triethylammoniumchlorid als farbloser Niederschlag aus. Das Kältebad wurde entfernt und die Reaktionslösung wurde 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde filtriert und das Solvens im Hochvakuum entfernt. Das Produkt wurde chromatographisch mit einem PE/EE-Gradienten gereinigt.

Variante C: 1.0 Äq. des Pyrrolidin-Derivates wurde in trockenem Diethylether gelöst und mit einem Ethanol-Stickstoff-Gemisch auf -40 °C gekühlt. Die gekühlte Lösung wurde mit

Thiophosphorylchlorid **44** versetzt. Dazu wurde das in absoluten Diethylether gelöste Pyridin zugetropft. Das Kältebad wurde entfernt und die Reaktionslösung wurde 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Der sich bildende farblose Niederschlag wurde filtriert und das Solvens im Hochvakuum entfernt. Das Produkt wurde chromatographisch mit einem PE/EE-Gradienten gereinigt.

8.5.2 Darstellung der 2-[1-Pyrrolidyl]-4H-benzo-[1,3,2]-dioxaphosphorin-2-sulfide (AAV 2)

Variante A:^[108] 1.0 Äq. Pyrrolidin-Derivat und Triethylamin wurden in absolutem Chloroform gelöst und gerührt. Zur Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 15 min eine Lösung von 1.1 Äq. 2-Chlor-4H-benzo-[1,3,2]-dioxaphosphorin-2-sulfid (*rac*)-**60** in absolutem Chloroform getropft. Die Reaktionslösung wurde weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde chromatographisch mit einem PE/EE-Gradienten gereinigt.

Variante B: 1.0 Äq. *N*-Dichlorthiophosphoryl-Pyrrolidin und Salicylalkohol **59** wurden in abs. Aceton gelöst, mit Lithium-, Natrium-, Kalium-, Cäsium-, Magnesium- oder Calciumcarbonat versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Im Fall eines unbefriedigenden Umsatzes des Edukts wurde die Reaktionslösung unter Rückfluss erhitzt. Falls eine Reinigung des Produktes erfolgte, wurde nicht gelöstes Carbonat filtriert, das Filtrat in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das Produkt wurde chromatographisch mit einem PE/EE-Gradienten gereinigt. Für Reaktionskontrollen durch ³¹P-NMR-Spektroskopie wurden zwischen 100 µL und 500 µL des Reaktionsrohgemisches mit deuteriertem Lösungsmittel auf 700 µL aufgefüllt.

Variante C: 1.0 Äq. *N*-Dichlorthiophosphoryl-Pyrrolidin und Salicylalkohol **59** wurden in Aceton gelöst. Dazu wurde DBU, in Aceton gelöst, zugetropft. Zur Reinigung wurde das Reaktionsgemisch in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das Produkt wurde chromatographisch mit einem PE/EE-Gradienten gereinigt. Für Reaktionskontrollen durch ³¹P-NMR-Spektroskopie wurden zwischen 100 µL und 500 µL des Reaktionsrohgemisches mit deuteriertem Lösungsmittel auf 700 µL aufgefüllt.

8.5.3 Darstellung der *N*-Dichlorphosphoryl-oxazolidinon-Derivate (AAV 3)

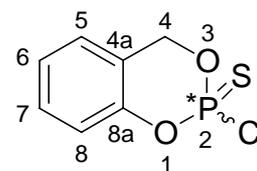
Das Oxazolidinon-Derivat wurde in Tetrahydrofuran gelöst (Oxazolidinon **171** löst sich im Gegensatz zu seinen Derivaten nur schwer in THF) und die Reaktionslösung auf -78 °C gekühlt. Zur Lösung wurde eine *n*-Butyllithium-Lösung in Hexan (15%ig) langsam bei -78 °C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 min bei -78 °C gerührt. Die entstandene Suspension wurde entweder in einen Tropftrichter überführt oder aber über eine Spritze durch ein Septum zum, in THF gelöstem, Phosphorylchlorid bei -78 °C gegeben. Danach wurde die Reaktionslösung solange gerührt bis das Kältebad Raumtemperatur erreicht hatte. Daraufhin wurde das Lösungsmittel nahezu vollständig im Hochvakuum evaporiert. Das Reaktionsgemisch wurde mit wenig Dioxan aufgenommen. Nach kurzer Zeit war das entstandene Lithiumchlorid aus der Lösung ausgefallen und konnte filtriert werden. Das Filtrat wurde erneut im Hochvakuum eingeengt bis kein Phosphorylchlorid ^{31}P -NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden konnte. Spuren von Dioxan störten die Folgereaktion nicht.

8.5.4 Darstellung der *N*-Dichlorphosphoryl-2-mercapto-2-thiazolin-Derivate (AAV 4)

Das 2-Mercapto-2-thiazolin-Derivat wurde in Chloroform bzw. Dichlormethan gelöst und das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt. Dazu wurde das Phosphorylchlorid gegeben. Dann wurde Triethylamin, in Chloroform bzw. Dichlormethan gelöst, langsam zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen 1 h und 12 h Stunden gerührt, während das Eisbad langsam Raumtemperatur erreichte. Die Reaktionskontrolle erfolgte durch ^{31}P -NMR-Spektroskopie des Reaktionsrohgemisches. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum evaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wurde in Diethylether aufgenommen, so dass sich das Produkt löste und möglichst wenig Triethylammoniumchlorid in Lösung ging. Der Feststoff wurde filtriert und das Filtrat erneut im Hochvakuum eingeengt bis ^{31}P -NMR-spektroskopisch kein Phosphorylchlorid mehr nachweisbar war.

8.5.5 (*rac*)-2-Chlor-4*H*-benzo-[1,3,2]-dioxaphosphorin-2-sulfid (*rac*)-60

Variante A (Solvens Benzol):^[108] Zu einer Lösung aus 1.0 Äq. Salicylalkohol **59** und Triethylamin in Benzen wurde bei 5 °C in Benzen gelöstes Thiophosphorylchlorid **44** zugetropft. Nach dreistündigem Rühren wurde der Niederschlag filtriert und mit Toluol gewaschen. Das so erhaltene Rohprodukt wurde chromatographisch mit einem PE/EE-Gradienten gereinigt.

**(rac)-60**

| | 59 [mmol] | Äq. Basen | Äq. P(S)Cl ₃ | Vol. [mL] | Konz. [mol/L] | Ausbeute [%] |
|---|---------------------|--------------|----------------------------|--------------|------------------|-----------------|
| 1 | 80 | 2.0 | 1.0 | 64 | 1.25 | 6 |
| 2 | 80 | 2.2 | 1.1 | 64 | 1.25 | 4 |
| 3 | 240 | 2.9 | 1.0 | 170 | 1.41 | - |
| 4 | 120 | 2.2 | 5.0 | 250 | 0.48 | 11 |
| 5 | 24 | 4.5 | 1.1 | 95 | 0.25 | 15 |
| 6 | 54 | 2.3 | 1.1 | 300 | 0.18 | 16 |
| 7 | 8 | 2.2 | 1.1 | 60 | 0.13 | 17 |

Variante B: 109 mg (0.88 mmol, 1.0 Äq.) Salicylalkohol **59** und 0.27 mL (0.20 g, 1.9 mmol, 2.2 Äq.) Triethylamin wurden in 5 mL absolutem Diethylether gelöst. Unter Rühren und Kühlung auf -30 °C bis -40 °C wurde über einem Zeitraum von 5 min eine Lösung aus 0.10 mL (0.20 g, 1.0 mmol) Thiophosphorylchlorid **44** in 3 mL absolutem Diethylether zugetropft, wobei Triethylammoniumchlorid als farbloser Feststoff ausfiel. Die Reaktionslösung wurde weitere 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde filtriert und mit Toluol gewaschen. Das so erhaltene Rohprodukt wurde chromatographisch mit einem PE/EE-Gradienten gereinigt.

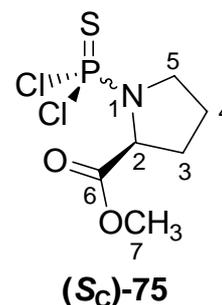
Ausbeute: 29 mg (0.13 mmol, 15%) eines gelben Öls. - DC: $R_f = 0.35$ (PE/EE 2:1)-
Summenformel: C₇H₆ClO₃P - Molgewicht: 203.97 g/mol - ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 7.38-7.07 (m, 4H, H-Arom.), 5.53 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 14.5 Hz, ³J_{H-P} = 7.1 Hz, H4), 5.43 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 14.5 Hz, ³J_{H-P} = 25.2 Hz, H4').

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[108]

8.5.6 (S_C)-N-Dichlorthiophosphoryl-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (S_C)-75

Die Darstellung erfolgte nach AAV 1 (Variante A) aus 1.00 g (6.00 mmol, 1.0 Äq.) L-Prolinmethylesterhydrochlorid, 1.84 mL (3.07 g, 18.1 mmol, 3.0 Äq.) Thiophosphorylchlorid, in 30 mL Chloroform gelöst, und 1.84 mL (1.34 g, 13.3 mmol, 2.2 Äq.) Triethylamin in 30 mL Chloroform gelöst.

Ausbeute: 1.35 g (5.14 mmol), 85%.



Die Darstellung erfolgte nach AAV 1 (Variante B) aus 9.30 g (56.2 mmol, 1.0 Äq.) L-Prolinmethylesterhydrochlorid, 8.56 mL (14.3 g, 84.3 mmol, 1.5 Äq.) Thiophosphorylchlorid in 50 mL THF gelöst und 23.4 mL (17.06 g, 168.6 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin in 50 mL THF gelöst.

Ausbeute: 7.66 g (29.2 mmol), 52%.

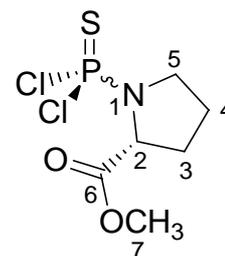
Die Darstellung erfolgte nach AAV 1 (Variante C) aus 1.00 g (6.04 mmol, 1.0 Äq.) L-Prolinmethylesterhydrochlorid, 0.70 mL (1.2 g, 7.3 mmol, 1.2 Äq.) Thiophosphorylchlorid in 30 mL Diethylether gelöst und 1.10 mL (1.10 g, 14.0 mmol, 2.3 Äq.) in 5 mL Diethylether gelöst.- Ausbeute: 0.76 g (2.90 mmol), 48%.

Zur Kristallisation wurde das Produkt in einem Reagenzglas in wenig EE gelöst und das zehnfache Volumen an PE zugegeben. Das Reagenzglas wurde mit Parafilm verschlossen und anschließend wurde der Parafilm perforiert, so dass das Lösungsmittel langsam bei Raumtemperatur verdampfen konnte.

Aussehen: farbloser Feststoff. - Summenformel: C₆H₁₀Cl₂NO₂PS - Molgewicht: 262.09 g/mol - Schmelzpunkt 64.3 °C. - DC: R_f = 0.43 (PE/EE 2:1) - ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 4.69 – 4.64 (m, 1H, H2), 3.75 (s, 3H, H7), 3.67 – 3.52 (m, 2H, H5), 2.33 – 2.24 und 2.17 – 2.04 (m, 4H, H3 und H4) - ¹³C-NMR: δ [ppm] (100 MHz, CDCl₃): 172.9 (C6), 63.3 (d, ²J_{C-P} = 6.6 Hz, C2), 52.7 (C7), 49.6 (d, ²J_{C-P} = 2.6 Hz, C5), 31.5 (d, ³J_{C-P} = 10.2 Hz, C4), 25.4 (d, ³J_{C-P} = 10.2 Hz, C3). - ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃): 54.9. - MS (FAB): ber.: 261.9625 (M + H⁺), gef.: 261.9634 (M + H⁺)- IR (NaCl): ν [cm⁻¹]: 2957, 2881, 1746, 1430, 1339, 1212, 1112, 720, 541, 511.

8.5.7 (*R_C*)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (*R_C*)-75

Die Darstellung erfolgte nach AAV 1 (Variante B) aus 1.4 g (9.0 mmol, 1.0 Äq.) *D*-Prolinmethylesterhydrochlorid, 1.3 mL (2.2 g, 13 mmol, 1.5 Äq.) Thiophosphorylchlorid in 50 mL THF gelöst und 3.6 mL (2.7 g, 26 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin in 50 mL THF gelöst.



(*R_C*)-75

Zur Kristallisation wurde das Produkt in einem Reagenzglas in wenig EE gelöst und das zehnfache Volumen an PE zugegeben. Das Reagenzglas wurde mit Parafilm verschlossen und anschließend wurde der Parafilm perforiert, so dass das Lösungsmittel langsam bei Raumtemperatur verdampfen konnte.

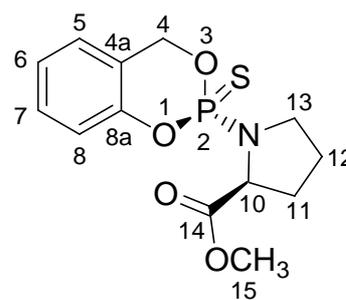
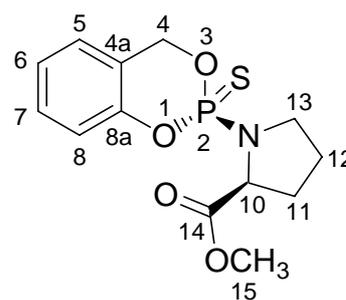
Ausbeute: 1.2 g (29 mmol), 52%. - Aussehen: farbloser Feststoff. - Summenformel: C₆H₁₀Cl₂NO₂PS - Molgewicht: 262.09 g/mol Schmelzpunkt 64.1 °C. - DC: R_f = 0.43 (PE/EE 2:1) - ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 4.70 – 4.64 (ddd, 1H, ³J_{H-H} = 2.5 Hz, ³J_{H-H} = 6.6 Hz, ³J_{H-P} = 8.6 Hz, H2), 3.75 (s, 3H, H7), 3.67 – 3.51 (m, 2H, H5), 2.33 – 2.23 und 2.18 – 2.04 (m, 4H, H3 und H4) - ¹³C-NMR: δ [ppm] (100 MHz, CDCl₃): 172.9 (C6), 63.3 (d, ²J_{C-P} = 6.6 Hz, C2), 52.7 (C7), 49.6 (d, ²J_{C-P} = 2.6 Hz, C5), 31.5 (d, ³J_{C-P} = 10.2 Hz, C4), 25.4 (d, ³J_{C-P} = 10.2 Hz, C3). - ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃): 54.9.

8.5.8 1-(2-Thioxo-4*H*-benzo[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (*S_C*,*S_P*)-61 und (*S_C*,*R_P*)-62

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante A) mit 1.4 mL (1.0 g, 10 mmol, 2.3 Äq.) Triethylamin, 0.71 g (4.3 mmol, 1.0 Äq.) *L*-Prolinmethylesterhydrochlorid in 20 mL absolutem Chloroform und 1.0 g (4.7 mmol, 1.1 Äq.) (*rac*)-2-Chloro-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfid (*rac*)-60 in 10 mL absolutem Chloroform gelöst. Aussehen: farbloses Öl und farblose Kristalle Ausbeute: 1.2 g (3.9 mmol), 91%.

Trennung der Diastereomere durch fraktionierte Kristallisation: Das farblose Öl, das beginnende Kristallisation zeigte, wurde in wenig Diethylether gelöst und gekühlt. Dann wurde tropfenweise kaltes *n*-Hexan dazugegeben, bis sich der bei jedem Tropfen zu beobachtende Niederschlag nicht mehr auflöste. Zur Vervollständigung der Kristallisation wurde die Lösung über Nacht im Kühlschrank gelagert. Es waren sowohl Kristalle zu sehen,

als auch ein sich absetzendes Öl, das die Trennung erschwerte. Ein Versuch der Kristallisation aus Hexan/Diethylether 3:1 lieferte das gleiche Gemisch aus Kristallen und Öl. Die Mischung wurde daher am Rotationsverdampfer eingengt und mit sehr wenig Diethylether angelöst, bis das gesamte Öl in Lösung ging, und nur noch Kristalle zurück blieben. Die Kristalle wurden von der Lösung mit Hilfe einer Filterpipette abfiltriert, um beide Diastereomere anzureichern. Die Kristalle wurden aus Hexan erneut umkristallisiert.

**(S_C, R_P)-62****(S_C, S_P)-61**

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante B) mit 1.87 g, (13.5 mmol, 3.6 Äq.) Kaliumcarbonat, 980 mg (3.70 mmol, 1.0 Äq.) (S_C)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-pyrrolidin-2-Carbonsäuremethylester (S_C)-75 und 0.67 mg (3.9 mmol, 1.1 Äq.) Salicylalkohol **59** in 75 mL absolutem Aceton. Das

Reaktionsgemisch wurde drei Stunden zum Rückfluss erhitzt und weitere zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Aussehen: farbloses Öl und farblose Kristalle Ausbeute: 972 mg (3.4 mmol), 92%, 60% *d.e.*

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante B) mit 3.66 g, (11.2 mmol, 3.6 Äq.) Cäsiumcarbonat, 1.18 g (4.50 mmol, 1.0 Äq.) (S_C)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (S_C)-75 und 0.56 g (4.5 mmol, 1.0 Äq.) Salicylalkohol **59** in 10 mL absolutem Aceton. Das Reaktionsgemisch wurde fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Aussehen: farbloses Öl und farblose Kristalle Ausbeute: 0.83 g (2.65 mmol), 59%, 60% *d.e.*

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante C) mit 10 g (38 mmol, 1.0 Äq.) (S_C)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-Pyrrolidin-2-Carbonsäuremethylester (S_C)-75, 4.7 g (38 mmol, 1.0 Äq.) Salicylalkohol **59** in 50 mL absolutem Aceton und 12 mL (12 g, 80 mmol, 2.1 Äq.) DBU. Das Reaktionsgemisch wurde fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Aussehen: farbloses Öl und farblose Kristalle Ausbeute: 7.5 g (24 mmol), 63%, 60% *d.e.*

Versuchsreihe: *Variation der Reaktionsbedingungen:*

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante B). Alle Reaktionen (bis auf 4, 6 und 8) wurden zunächst fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend fünf Stunden

zum Rückfluss erhitzt. Die Ansätze 4, 6 und 8 wurden nur für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Produkte wurden nicht isoliert. Der Umsatz wurde durch ^{31}P -NMR-Spektroskopie bestimmt.

| | (S_C)-75 | 59 | Base | Solvens |
|---|---------------------------|-----------------|--|------------------------|
| | [mg, mmol, Äq.] | [mg, mmol, Äq.] | [mg, mmol, Äq.] | [mL] |
| 1 | [100, 0.380, 1.0] | [47, 0.38, 1.0] | Li ₂ CO ₃ [70.0, 0.950, 2.5] | Aceton [20] |
| 2 | [100, 0.380, 1.0] | [47, 0.38, 1.0] | Na ₂ CO ₃ [100, 0.950, 2.5] | Aceton [17] |
| 3 | [100, 0.380, 1.0] | [47, 0.38, 1.0] | CaCO ₃ [95.0, 0.950, 2.5] | Aceton [10] |
| 4 | [100, 0.380, 1.0] | [47, 0.38, 1.0] | Cs ₂ CO ₃ [300, 0.950, 2.5] | Aceton [10] |
| 5 | [100, 0.380, 1.0] | [47, 0.38, 1.0] | MgCO ₃ [80.1, 0.950, 2.5] | Aceton [12] |
| 6 | [100, 0.380, 1.0] | [47, 0.38, 1.0] | DBU [145, 0.950, 2.5] | Aceton [50] |
| 7 | [100, 0.380, 1.0] | [47, 0.38, 1.0] | K ₂ CO ₃ [158, 1.14, 3.3] | THF [15] |
| 8 | [100, 0.380, 1.0] | [47, 0.38, 1.0] | K ₂ CO ₃ [158, 1.14, 3.3] | DMF [5] |
| 9 | [100, 0.380, 1.0] | [47, 0.38, 1.0] | K ₂ CO ₃ [130, 0.950, 2.5] | CHCl ₃ [10] |

Versuchsreihe: *Temperaturabhängigkeit der Diastereoselektivität*

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante C) mit 100 mg (0.380 mmol, 1.0 Äq) (S_C)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (**(S_C)-75**), 47 mg (38 mmol, 1.0 Äq.) Salicylalkohol **59** in 5 mL absolutem Aceton. Das Reaktionsgemisch wurde auf die gewünschte Temperatur erhitzt bzw. gekühlt. Dazu wurden 125 µL (127 mg, 0.840 mmol, 2.2 Äq.) DBU in 2 mL Aceton gelöst langsam zugetropft. Die DBU-Lösung besaß immer Raumtemperatur. Nach zwei Stunden wurde die Reaktion mittels ^{31}P -NMR-Spektroskopie verfolgt.

Versuchsreihe: *Solvensabhängigkeit der Diastereoselektivität*

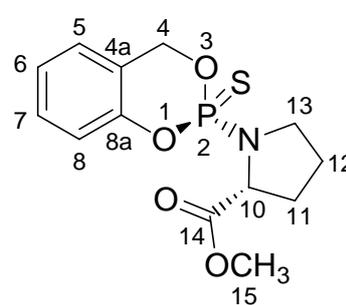
Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante C) mit 100 mg (0.380 mmol, 1.0 Äq) (S_C)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (**(S_C)-75**) und 47 mg (38 mmol, 1.0 Äq.) Salicylalkohol **59** in 5 mL absolutem Lösungsmittel. Dazu wurden 125 µL (127 mg, 0.840 mmol, 2.2 Äq.) DBU in 2 mL desselben Lösungsmittels gelöst durch ein Septum langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Nach zwei Stunden wurde die Reaktion mittels ^{31}P -NMR-Spektroskopie verfolgt.

Aussehen: (S_C, R_P)-**62** = farbloser Feststoff; (S_C, S_P)-**61** = farbloses Öl. - Summenformel: $C_{13}H_{16}NO_4PS$ - Molgewicht: 313.31 g/mol - DC: $R_f = 0.35$ (PE/EE 2:1).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[108]

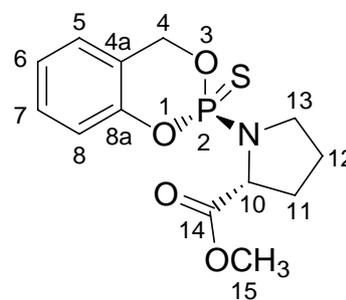
8.5.9 1-(2-Thioxo-4H-benzo[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (R_C, S_P)-**62** und (R_C, R_P)-**61**

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante B) mit 2.24 g, (16.2 mmol, 3.6 Äq.) Kaliumcarbonat, 1.17 g (4.46 mmol, 1.0 Äq.) (R_C)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-Pyrrolidin-2-Carbonsäuremethylester (R_C)-**75** und 608 mg (4.91 mmol, 1.1 Äq.) Salicylalkohol **59** in 75 mL absolutem Aceton. Das Reaktionsgemisch wurde drei Stunden zum Rückfluss erhitzt und weitere zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.



(R_C, R_P)-**61**

Ausbeute: 1.15 g (3.66 mmol), 82%, 60% *d.e.* Die Diastereomere wurden nicht voneinander getrennt. - Aussehen: farbloser Feststoff in farblosem Öl. - Summenformel: $C_{13}H_{16}NO_4PS$ - Molgewicht: 313.31 g/mol - DC: $R_f = 0.35$ (PE/EE 2:1).



(R_C, S_P)-**62**

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der (S_C, S_P)-**61** und (S_C, R_P)-**62** überein.

8.5.10 (S_C)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-2-benzhydryl-pyrrolidin (S_C)-**81**

Die Darstellung erfolgte nach AAV 1 (Variante A) mit 500 mg (2.11 mmol, 1.0 Äq.) 2-Benzhydryl-pyrrolidine (S_C)-**80**, 642 μ L (1.07 g, 6.33 mmol, 3.0 Äq.) Thiophosphorylchlorid in 10 mL Chloroform gelöst und 322 μ L (235 mg, 2.32 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin in 5 mL

Chloroform gelöst. Die Reaktionslösung wurde 12 h gerührt.

Ausbeute: 685 mg (1.85 mmol), 88%.

Aussehen: farbloser Feststoff. - Summenformel:

$C_{17}H_{18}Cl_2NPS$ - Molgewicht: 370.28 g/mol – Smp.: 88.1 °C.

- DC: $R_f = 0.60$ (PE/EE 2:1) - 1H -NMR: δ [ppm] (400 MHz,

$CDCl_3$): 7.34 – 7.19 (m, 10H, H-aromat.), 5.04 (dddd, 1H,

$^3J_{H-H} = 2.3$ Hz, $^3J_{H-H} = 6.0$ Hz, $^3J_{H-H} = 8.1$ Hz, $^3J_{H-P} = 15.4$

Hz, H2), 4.57 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 6.3$ Hz H6), 3.58 (dddd, 1H,

$^3J_{H-H} = 2.2$ Hz, $^3J_{H-H} = 6.5$ Hz, $^3J_{H-H} = 10.6$ Hz, $^3J_{H-P} = 16.7$ Hz, H5a), 3.09 (dddd, 1H, $^3J_{H-H} =$

5.4 Hz, $^3J_{H-H} = 8.4$ Hz, $^3J_{H-H} = 11.1$ Hz, $^3J_{H-P} = 11.1$ Hz, H5b), 2.21 - 1.95 (m, 2H, H3), 1.90 –

1.75 und 1.45 - 1.35 (m, 2H, H4), - ^{13}C -NMR: δ [ppm] (100 MHz, $CDCl_3$): 141.6, 140.9

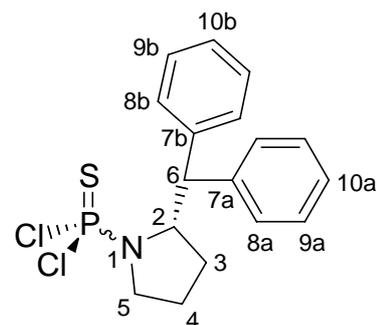
(C7a, C7b), 129.9, 129.1 (C9a, C9b), 128.5, 128.4 (C8a, C8b), 127.0, 126.8 (C10a,

C10b), 65.8 (d, $^2J_{C-P} = 2.8$ Hz, C2), 55.5 (d, $^3J_{C-P} = 4.6$ Hz, C6), 49.3 (C5), 29.7 (d, $^3J_{C-P} = 6.4$

Hz, C3), 24.5 (d, $^3J_{C-P} = 7.3$ Hz, C4). - ^{31}P -NMR: δ [ppm] (162 MHz, $CDCl_3$): 58.1. - MS

(FAB): ber.: 370.0353 ($M + H^+$), gef.: 370.0342 ($M + H^+$)- IR (NaCl): ν [cm^{-1}]: 3062, 2991,

1491, 1448, 1204, 1107, 1073, 1056, 727, 701, 529, 501.



(S_C)-81

8.5.11 2-Benzhydryl-1-(2-thioxo-4H-benzo[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-pyrrolidin

(S_C, S_P)-82 und (S_C, R_P)-83

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante C) mit

200 mg (0.54 mmol, 1.0 Äq.) (S_C)-*N*-

Dichlorthiophosphoryl-2-Benzhydryl-Pyrrolidin (S_C)-**81**,

67 mg (0.54 mmol, 1.0 Äq.) Salicylalkohol **59** in 10 mL

absolutem Aceton und 178 μ L (181 mg, 1.19 mmol,

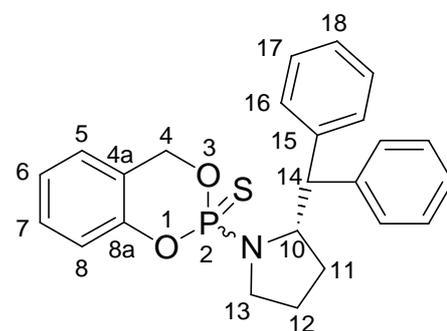
2.1 Äq.) DBU in 5 mL Aceton. Das Reaktionsgemisch

wurde zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Ausbeute: 160 mg (0.38 mmol), 70%, 88% *d.e.* -

Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:

$C_{24}H_{24}NO_2PS$ - Molgewicht: 421.50 g/mol – Smp.: 130.9 °C. - DC: $R_f = 0.67$ (PE/EE 1:2) -



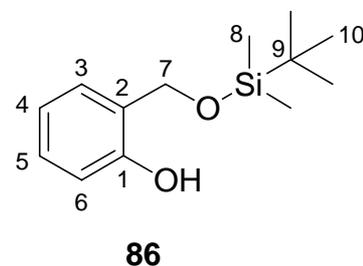
(S_C, S_P)-82,

(S_C, R_P)-83

$^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): Hauptdiastereomer: 7.35 – 7.08 (m, 14H, H-aromat.), 5.51 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 14.0$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 6.6$ Hz, H4), 4.97 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-P}} = 24.4$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 14.0$ Hz, H4'), 4.89 – 4.80 (m, 1H, H10), 4.49 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.3$ Hz, H14), 3.55 – 3.40 (m, 1H, H13), 2.95 – 2.85 (m, 1H, H13'), 2.21 - 1.85 (m, 2H, H11), 1.75 – 1.64 und 1.36 - 1.24 (m, 2H, H12). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (100 MHz, CDCl_3): 150.9 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 8.3$ Hz, 8a), 142.4, 141.9 (C15, C15'), 129.8 (C17), 129.3 (Sal-C-aromatisch), 129.1 (C17'), 128.4, 128.4 (C16, C16'), 126.7, 126.4 (C18, C18'), 125.2 (Sal-C-aromatisch), 123.6 (Sal-C-aromatisch), 121.4 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 11.9$ Hz, 4a), 119.0 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 7.33$ Hz, 8), 66.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 6.4$ Hz, C4), 63.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.5$ Hz, C10), 55.2 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 1.8$ Hz, C14), 47.5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz, C13), 29.6 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz, C11), 24.7 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz, C12). - $^{31}\text{P-NMR}$: δ [ppm] (162 MHz, CDCl_3): Hauptdiastereomer: 63.3. Minderdiastereomer 63.7. - MS (FAB): ber.: 422.1344 ($\text{M} + \text{H}^+$), gef.: 422.1349 ($\text{M} + \text{H}^+$). - IR (NaCl): ν [cm^{-1}]: 2928, 2869, 2361, 1610, 1586, 1495, 1483, 1459, 1234, 1181, 1103, 109, 1560, 730, 703. 559, 533, 523.

8.5.12 2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-phenol **86**^[158]

2.0 g (16 mmol, 1.0 Äq.) Salicylalkohol **59** wurden in 30 mL Pyridin gelöst, und das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt. Dazu wurden 2.7 g (18 mmol, 1.1 Äq.) *tert*-Butylchlorodimethylsilan (TBDMSCl) gegeben. Die Reaktion wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 5 mL Wasser versetzt, mit



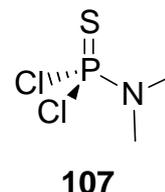
Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer evaporiert. Das Produkt wurde chromatographisch mit einem DCM/MeOH-Gradienten gereinigt.

Ausbeute 2.6 g (11 mmol, 68%). - Aussehen: farblose Flüssigkeit. - Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$ - Molgewicht: 238.40 g/mol - DC: $R_f = 0.76$ (DCM/MeOH 9:1) - $^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 8.06 (s, br, 1H, OH), 7.21 – 7.17 (m, 1H, H-aromat.), 6.97 – 6.81 (m, 3H, H-aromat.), 4.92 (s, 2H, H7), 0.94 (s, 9H, H10), 0.15 (s, 6H, H8).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[158]

8.5.13 *N*-Dichlorthiophosphoryl-dimethylamidat 107

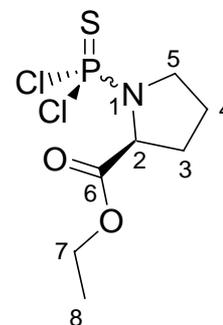
Die Darstellung erfolgte nach AAV 1 (Variante A) mit 0.50 g (6.1 mmol, 1.0 Äq.) Dimethylammoniumchlorid, 1.8 mL (3.1 g, 18 mmol, 3.0 Äq.) Thiophosphorylchlorid in 30 mL Dichlormethan und 2.0 mL (2.1 g, 13 mmol, 2.2 Äq.) DBU in 30 mL Dichlormethan. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Ausbeute: 0.73 g (4.1 mmol), 68%.



Aussehen: farblose Flüssigkeit. - Summenformel: C₂H₆Cl₂NPS - Molgewicht: 178.02 g/mol - DC: R_f = 0.73 (PE/EE 1:2) - ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, Aceton-d₆): 3.00 (d, 6H, ³J_{H-P} = 17.6 Hz, H1). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (100 MHz, CDCl₃): 38.7 (d, ³J_{C-P} = 3.1 Hz, C1)- ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, Aceton-d₆): 64.3.- MS (EI): gef.:177 (M). - IR (NaCl): ν [cm⁻¹]: 2931, 1454, 1285, 1172, 10622, 986, 763, 673.

8.5.14 (*S*_C)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester (*S*_C)-115

Die Darstellung erfolgte nach AAV 1 (Variante C) mit 1.56 g (8.69 mmol, 1.0 Äq.) L-Prolinethylesterhydrochlorid, 1.33 mL (2.21 g, 13.0 mmol, 1.5 Äq.) Thiophosphorylchlorid in 10 mL Diethylether und 3.6 mL (2.63 g, 13.0 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin. Die Zugabe der Base erfolgte bei -40 °C. Nach Zugabe wurde das Kältebad entfernt und die Reaktionslösung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

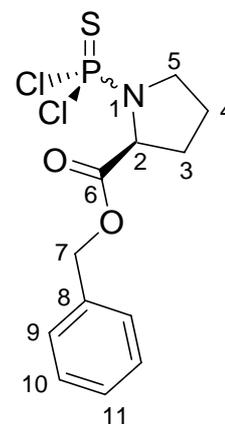


(S_C)-115

Ausbeute: 1.55 g (5.91 mmol, 68%). - Aussehen: farbloses Öl. - Summenformel: C₇H₁₂Cl₂NO₂PS - Molgewicht: 276.12 g/mol - DC: R_f = 0.42 (PE/EE 2:1) - ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 4.66 – 4.62 (m, 1H, H2), 4.22 (q, ³J_{H-H} = 7.1 Hz, 2H, H7), 3.50 – 3.65 (m, 2H, H5), 2.31 – 2.04 (4H, H3, H4), 1.28 (t, ³J_{H-H} = 7.1 Hz, 3H, H8). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (100 MHz, CDCl₃): 172.5 (C6), 63.7 (d, ²J_{C-P} = 6.3 Hz, C2), 62.0 (C7), 49.8 (d, ²J_{C-P} = 2.4 Hz, C5), 31.8 (d, ³J_{C-P} = 9.9 Hz, C3), 25.6 (d, ³J_{C-P} = 10.3 Hz, C4), 14.6 (C8). - ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃): 54.8. - MS (FAB): ber.: 275.9782 (M + H⁺), gef.: 274.9809 (M + H⁺)- IR (NaCl): ν [cm⁻¹]: 2981, 1744, 1276, 1206, 1108, 1029, 724, 539.- Smp.: 58.1 °C. - [α]_D²⁵ = -32.3° (c=2, CHCl₃).

8.5.15 (*S_C*)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-Pyrrolidin-2-Carbonsäurebenzylester (*S_C*)-116

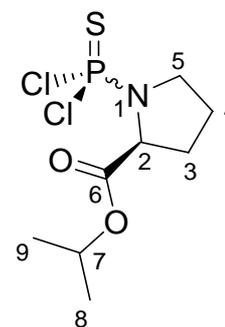
Die Darstellung erfolgte nach AAV 1 (Variante C) mit 0.50 g (2.1 mmol, 1.0 Äq.) L-Prolinbenzylesterhydrochlorid, 0.23 mL (0.39 g 2.3 mmol, 1.1 Äq.) Thiophosphorylchlorid in 50 mL Diethylether und 0.70 mL (4.6 mmol, 2.2 Äq.) Triethylamin. Die Zugabe der Base erfolgte bei -40 °C. Nach Zugabe wurde das Kältebad entfernt und die Reaktionslösung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

**(*S_C*)-116**

Ausbeute: 0.55 g (1.6 mmol, 78%). - Aussehen: hellgelbes Öl. -
 Summenformel: C₁₂H₁₄Cl₂NO₂PS - Molgewicht: 338.19 g/mol - DC: R_f = 0.47 (PE/EE 2:1) - ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 7.39 - 7.32 (m, 5H, H-aromat.), 5.24 - 5.15 (m, 2H, H7), 4.74 - 4.68 (m, 1H, H2), 3.67 - 3.50 (m, 2H, H5), 2.33 - 2.10 (m, 4H, H3 und H4).- ¹³C-NMR: δ [ppm] (100 MHz, CDCl₃): 172.0 (C6), 135.4 (C8), 128.7, 128.6, 128.5 (C9, C10, C11), 67.4 (C7), 63.4 (d, ²J_{C-P} = 6.1 Hz, C2), 49.6 (d, ²J_{C-P} = 2.0 Hz, C5), 31.5 (d, ³J_{C-P} = 10.2 Hz, C3), 25.4 (d, ³J_{C-P} = 10.1 Hz, C4).- ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃): 53.7. - MS (FAB): ber.: 337.9938 (M + H⁺), gef.: 337.9881 (M + H⁺)- IR (NaCl): □ [cm⁻¹]: 2956, 2885, 1747, 1497, 1455, 1381, 1340, 1299, 1272, 1205, 1108, 1026, 977, 755, 723, 697, 539, 507.

8.5.16 (*S_C*)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-pyrrolidin-2-carbonsäureisopropylester (*S_C*)-117

Die Darstellung erfolgte nach AAV 1 (Variante C) mit 1.68 g (8.69 mmol, 1.0 Äq.) L-Prolin*iso*-propylesterhydrochlorid, 1.33 mL (2.21 g, 13.0 mmol, 1.5 Äq.) Thiophosphorylchlorid in 10 mL Diethylether und 3.6 mL (2.6 g, 13 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin. Die Zugabe der Base erfolgte bei -40 °C. Nach Zugabe wurde das Kältebad entfernt und die Reaktionslösung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

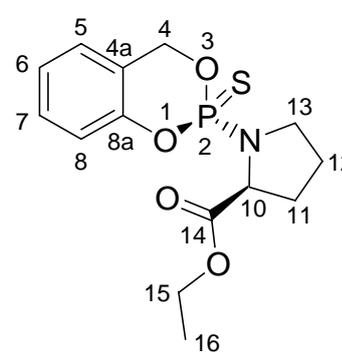
**(*S_C*)-117**

Ausbeute: 11.4 g (4.78 mmol, 55%). - Aussehen: braunes Öl. -
 Summenformel: C₈H₁₄Cl₂NO₂PS - Molgewicht: 290.15 g/mol - DC: R_f = 0.58 (PE/EE 2:1). -
¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 5.10 - 5.02 (sept, 1H, ³J_{H-H} = 6.2 Hz, H7), 4.63 - 4.59 (m, 1H, H2), 3.63 - 3.45 (m, 2H, H5), 2.35 - 2.04 (m, 4H, H3 und H4), 1.26 - 1.22 (m, 6H,

H8 und H9).- ^{13}C -NMR: δ [ppm] (100 MHz, CDCl_3): 169.1 (C6), 69.7 (C7), 63.9 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 6.3$ Hz, C2), 49.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 2.5$ Hz, C5), 31.9 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 10.0$ Hz, C3), 29.4 (C8), 25.6 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 10.2$ Hz, C4), 24.1 (C9). - ^{31}P -NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl_3): 54.7. - MS (FAB): ber.: 289.9938 ($\text{M} + \text{H}^+$), gef.: 289.9909 ($\text{M} + \text{H}^+$). - IR (NaCl): ν [cm^{-1}]: 2981, 1744, 1276, 1206, 1108, 1029, 724, 539. - $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -29.1^\circ$ (c=2, CHCl_3).

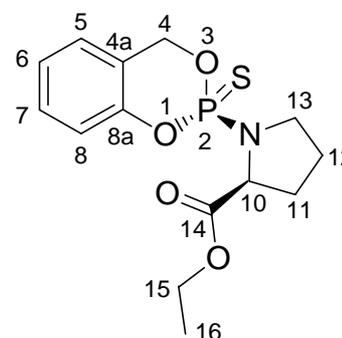
8.5.17 1-(2-Thioxo-4H-benzo[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester ($S_{\text{C}}, S_{\text{P}}$)-118 und ($S_{\text{C}}, R_{\text{P}}$)-119

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante B) mit 200 mg, (1.45 mmol, 3.8 Äq.) Kaliumcarbonat, 100 mg (0.38 mmol, 1.0 Äq.) (S_{C})-*N*-Dichlorthiophosphorylpyrrolidin-2-carbonsäureethylester (S_{C})-115 und 48.0 mg (0.38 mmol, 1.0 Äq.) Salicylalkohol **59** in 75 mL absolutem Aceton. Das Reaktionsgemisch wurde sechs Stunden zum Rückfluss erhitzt und weitere zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.



($S_{\text{C}}, R_{\text{P}}$)-118

Ausbeute: 60 mg (0.18 mmol, 48%) 65% *d.e.* - Aussehen: gelbes Öl. - Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{PS}$ - Molgewicht: 327.34 g/mol - DC: $R_f = 0.45$ (PE/EE 2:1) - ^1H -NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): Hauptdiastereomer: 7.25 - 7.02 (m, 4H, H-aromat.), 5.58 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 14.0$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 6.6$ Hz, H4), 5.14 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 14.1$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 24.8$ Hz, H4'), 5.08 - 4.46 (m, 1H, H10), 4.18 (q, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, H15), 3.44 - 3.53 (m, 2H, H13), 2.27 - 1.92 (m, 4H, H11 und H12), 1.27 (t, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, H16). ^{13}C -NMR: δ [ppm] (100



($S_{\text{C}}, S_{\text{P}}$)-119

MHz, CDCl_3): 173.8 (C14), 156.0 (C8a), 129.7 (C5), 128.2 (C6), 125.2 (C7), 120.3 (C8), 116.8 (C4a), 70.1 (C4), 63.7 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 6.2$ Hz, C10), 62.1 (C15), 31.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 9.9$ Hz, C13), 29.3 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 11.9$ Hz, C11), 25.5 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 10.2$ Hz, C12), 14.6 (C16). - ^{31}P -NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl_3): Hauptdiastereomer: 63.7. Minderdiastereomer 63.7. - MS (FAB): ber.: 328.0772 ($\text{M} + \text{H}^+$), gef.: 328.0799 ($\text{M} + \text{H}^+$) - IR (NaCl): ν [cm^{-1}]: 3447, 2979, 1743, 1487, 1458, 1271, 1241, 1194, 1146, 1105, 1018, 907, 834, 758, 735, 670.

8.5.18 1-(2-Thioxo-4*H*-benzo[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-pyrrolidin-2-carbonsäurebenzylester (*S_C,S_P*)-121 und (*S_C,R_P*)-120

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante B) mit 0.12 g (0.89 mmol, 3.0 Äq.) Kaliumcarbonat, 0.1 g (0.3 mmol, 1.0 Äq.) (*S_C*)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-Pyrrolidin-2-Carbonsäurebenzylester (*S_C*)-116 und 0.04 g (0.3 mmol, 1 Äq.) Salicylalkohol **59** in 6 mL absolutem Aceton. Das Reaktionsgemisch wurde acht Stunden zum Rückfluss erhitzt und weitere zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Ausbeute: 0.07 g (0.2 mmol, 57 %). 60% *d.e.* - Aussehen: farbloses Öl. - Summenformel: C₁₉H₂₀NO₄PS - Molgewicht:

389.41 g/mol - DC: R_f = 0.35 (PE/EE 2:1). - ¹H-NMR: δ [ppm]

(400 MHz, CDCl₃): Hauptdiastereomer: 7.35 - 6.83 (m, 9H, H-

aromat.), 5.50 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 14.0 Hz, ³J_{H-P} = 7.0 Hz, H4),

5.10 (s, 2H, H15), 4.99 (dd, 1H, ³J_{H-P} = 25.1 Hz, ²J_{H-H} = 14.0

Hz, H4'), 4.47 (ddd, 1H, ³J_{H-H} = 3 Hz, ³J_{H-H} = 5 Hz, ³J_{H-P} = 9

Hz, H10), 3.45 - 3.30 (m, 2H, H13), 2.23 - 2.10 (m, 1H, H11),

2.00 - 1.92 (m, 2 H, H11'), 1.92 - 1.80 (m, 1H, H12). - ¹³C-

NMR: δ [ppm] (100 MHz, CDCl₃): Hauptdiastereomer: 173.2

(C14), 150.8 (C8a), 135.7, 129.4, 128.5, 128.2, 125.1, 123.6,

121.2, 119.0, 118.9, 66.8 (C4), 66.7 (d, ²J_{C-P} = 6.0 Hz, C10),

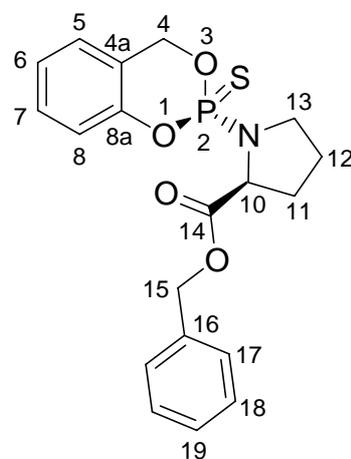
61.5 (C15), 47.7 (d, ²J_{C-P} = 3.0 Hz, C13), 31.1 (d, ³J_{C-P} = 10.1

Hz, C11), 25.3 (d, ³J_{C-P} = 7.9 Hz, C12) 14.6 (C16). - ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃):

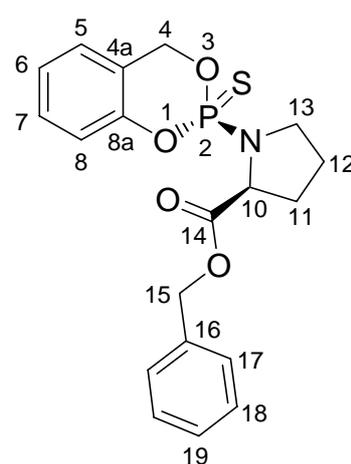
Hauptdiastereomer: 62.4. Minderdiastereomer 62.6. - IR (NaCl): ν [cm⁻¹]: 3032, 2975, 2872,

1743, 1613, 1585, 1487, 1456, 1382, 1271, 1241, 1193, 1106, 1018, 908, 835, 757, 735, 697,

672.



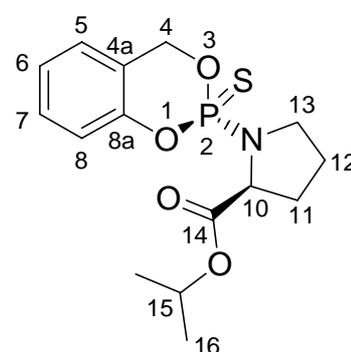
(*S_C,R_P*)-120



(*S_C,S_P*)-121

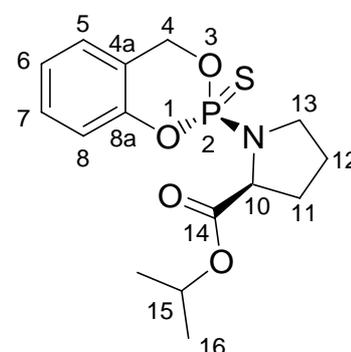
8.5.19 1-(2-Thioxo-4*H*-benzo[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-isopropyl-ester (*S_C,S_P*)-122 und (*S_C,R_P*)-123

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante B) mit 200 mg, (1.45 mmol, 3.8 Äq.) Kaliumcarbonat, 110 mg (0.38 mmol, 1.0 Äq.) (*S_C*)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-Pyrrolidin-2-Carbonsäure-*isopropylester* (*S_C*)-117 und 52 mg (0.42 mmol, 1.1 Äq.) Salicylalkohol **59** in 75 mL absolutem Aceton. Das Reaktionsgemisch wurde sechs Stunden zum Rückfluss erhitzt und weitere 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.



(*S_C,R_P*)-123

Ausbeute: 65 mg (0.19 mmol, 50%) 62% *d.e.* - Aussehen: gelbes Öl. - Summenformel: C₁₅H₂₀NO₄PS - Molgewicht: 341.36 g/mol - DC: R_f = 0.55 (PE/EE 2:1) - ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): Hauptdiastereomer: 7.11 - 7.01 (m, 4H, H-aromat.), 5.58 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 14.2 Hz, ³J_{H-P} = 6.6 Hz, H4), 5.14 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 14.2 Hz, ³J_{H-P} = 25.4 Hz, H4'), 5.12 (sept, 1H, ³J_{H-H} = 6.2 Hz, H-15), 4.53 - 4.41 (m, 1H, H10), 3.51 - 3.36 (m, 2H, H13), 2.31 - 2.17 und 2.07 - 1.92



(*S_C,S_P*)-122

(m, 4H, H11 und H12), 1.21 - 1.15 (m, 6H, H16). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (100 MHz, CDCl₃): 173.6 (C14), 153.0 (C8a), 129.7, 125.5, 123.9 (C5, C6, C7), 119.4 (d, ²J_{C-P} = 8.0 Hz, C4a), 116.8 (C8), 69.1 (C4), 67.1 (d, ²J_{C-P} = 6.2 Hz, C10), 62.1 (C15), 48.0 (C13), 31.6 (d, ³J_{C-P} = 9.9 Hz, C11), 25.7 (d, ³J_{C-P} = 10.2 Hz, C12), 22.2 (C16), 22.1 (C16'). - ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃): Hauptdiastereomer: 63.8. Minderdiastereomer 63.7. - MS (FAB): ber.: 342.0929 (M + H⁺), gef.: 342.0928 (M + H⁺) - IR (NaCl): ν [cm⁻¹]: 2979, 1740, 1488, 1458, 1374, 1274, 1241, 1195, 1147, 1105, 1018, 999, 908, 834, 815, 759, 735, 670.

8.5.20 (S_C)-1-Benzyl-2-carboxyethyl-pyrrolidin (S_C)-127^[203]

1. *Darstellung des O-Benzyl-N,N-dicyclohexylharnstoff*: 16 mL (16 g, 0.15 mol, 1.2 Äq.) frisch destillierter Benzylalkohol, 34 g (0.17 mol, 1.3 Äq.) und 0.30 g (3.00 mmol, 0.02 Äq.) Kupfer-(I)-chlorid wurden zwölf Stunden bei 60 °C gerührt.

2. *Darstellung des L-Prolinethylesters*: Zu einer Lösung von 15 g (0.13 mol, 1.0 Äq.) L-Prolin und 3 mL *N,N*-Dimethylformamid in 50 mL Ethanol wurde bei -30 °C langsam 19 mL (31 g, 0.26 mol, 2.0 Äq.) Thionylchlorid zugetropft. Danach wurde das Kältebad entfernt und nachdem das Reaktionsgemisch Raumtemperatur erreicht hatte, wurde

es für eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung mit 39 mL (28 g, 0.28 mol, 2.2 Äq) Triethylamin und dem Rohprodukt des *O*-Benzyl-*N,N*-dicyclohexylharnstoffs versetzt und weitere vier Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der entstandene Feststoff wurde filtriert, das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt mit Diethylether aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Hochvakuum destilliert.

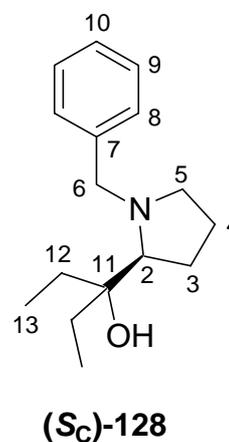
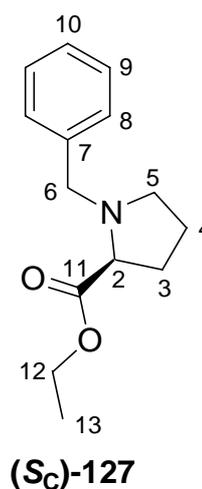
Ausbeute: 22 g (0.10 mol, 73%). - Aussehen: hellgelbes Öl. - Summenformel: C₁₄H₁₉NO₂ - Molgewicht: 233.31 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[203]

8.5.21 (S_C)-1-Benzyl-2-(1-hydroxy-1-ethylpropyl)-pyrrolidin (S_C)-128^[203]

1. *GRIGNARD-Reagenz*: 1.3 g (53 mmol, 2.5 Äq.) Magnesium wurden in 10 mL Diethylether suspendiert. Dazu wurden langsam 0.5 mL Ethylbromid getropft, so dass die Reaktionslösung begann zu sieden und die Reaktion initiiert wurde. Danach wurde das restliche Ethylbromid (insgesamt 3.9 mL, 5.8 g, 53 mmol, 2.5 Äq.) in 30 mL Diethylether so zugetropft, dass die Reaktionslösung stets gelinde siedete. Nach Zutropfen des Ethylbromids wurde die Reaktion eine weitere Stunde zum Rückfluss erhitzt.

2. *GRIGNARD-Reaktion*: Danach wurde die Lösung in einen



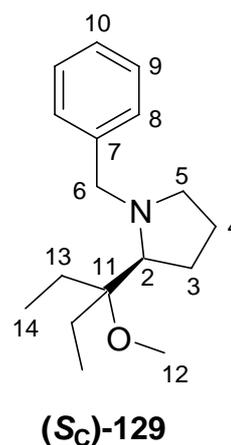
Tropftrichter überführt und langsam zu 5.0 g (21 mmol, 1.0 Äq.) (*S_C*)-1-Benzyl-2-carboxyethyl-pyrrolidin (*S_C*)-**127** in 30 mL Diethylether getropft. Nach Zugabe wurde die Reaktion erneut für eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionslösung auf eine kalte gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung gegeben. Danach wurde die organische über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 4.7 g (19 mmol, 90%). - Aussehen: hellgelbes Öl, das sich mit der Zeit braun färbt.
- Summenformel: C₁₆H₂₅NO - Molgewicht: 247.38 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[203]

8.5.22 (*S_C*)-1-Benzyl-2-(1-methoxy-1-ethylpropyl)-pyrrolidin (*S_C*)-**129**^[203]

5.0 g (20 mmol, 1.0 Äq.) (*S_C*)-1-Benzyl-2-(1-hydroxy-1-ethylpropyl)-pyrrolidin (*S_C*)-**128** wurden in 20 mL Tetrahydrofuran gelöst und auf -30 °C gekühlt. Dazu wurden 1.7 mL (3.7 g, 26 mmol, 1.3 Äq.) Methyljodid getropft. Nach Zugabe wurden 0.88 g (22 mmol, 1.1 Äq.) Natriumhydrid-Dispersion zur Reaktionslösung gegeben. Das Kältebad wurde entfernt und nach dem die Lösung Raumtemperatur erreichte wurde sie für drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionslösung auf eine kalte gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung gegeben. Danach wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und im Hochvakuum destilliert.

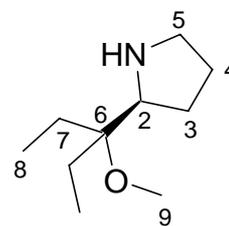


Ausbeute: 4.9 g (19 mmol, 93%). - Aussehen: hellgelbes Öl. - Summenformel: C₁₇H₂₇NO - Molgewicht: 261.40 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[203]

8.5.23 (*S_C*)-2-(1-Methoxy-1-ethylpropyl)-pyrrolidin (*S_C*)-124^[203]

3.0 g (12 mmol, 1.0 Äq.) (*S_C*)-1-Benzyl-2-(1-methoxy-1-ethylpropyl)-pyrrolidin (*S_C*)-129 wurden in 200 mL Ethanol (99.8%) gelöst und mit 180 mg Pd/C-Katalysator versetzt. Die Reaktionsatmosphäre wurde durch dreimaliges Anlegen des Hochvakuums und anschließendem Spülen mit Wasserstoff (Hydrierballon) gesättigt. Die Reaktion wurde zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung zentrifugiert und vom Katalysator dekantiert. Der zurückbleibende Katalysator wurde dreimal mit Methanol suspendiert und das Lösungsmittel wurde ebenfalls dekantiert. Die organischen Phasen wurden vereint, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Wasser versetzt. Überschüssiges Methanol und Ethanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan gewaschen. Danach wurde die wässrige Phase in Dichlormethan aufgenommen, mit Kaliumcarbonat bis zur alkalischen Reaktion versetzt und das Produkt wurde mit Dichlormethan extrahiert. Danach wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und im Hochvakuum destilliert (Kugelrohrdestille).

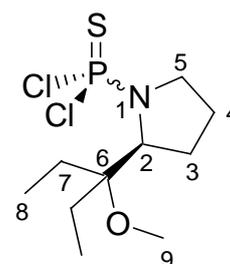
**(*S_C*)-124**

Ausbeute: 1.4 g (8 mmol, 70%). - Aussehen: farbloses Öl. - Summenformel: C₁₀H₂₁NO - Molgewicht: 171.28 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[203]

8.5.24 (*S_C*)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-2-(1-Methoxy-1-ethylpropyl)-pyrrolidin (*S_C*)-125

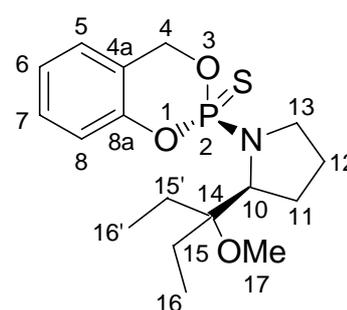
Die Darstellung erfolgte nach AAV 1 (Variante A) aus 600 mg (3.50 mmol, 1.0 Äq.) (*S_C*)-2-(1-Methoxy-1-ethylpropyl)-pyrrolidin (*S_C*)-124, 1.10 mL (1.78 g, 10.5 mmol, 3.0 Äq.) Thiophosphorylchlorid in 10 mL Chloroform gelöst und 534 µL (390 mg, 3.85 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin in 10 mL THF gelöst. Die Reaktion wurde für zwölf Stunden gerührt.

**(*S_C*)-125**

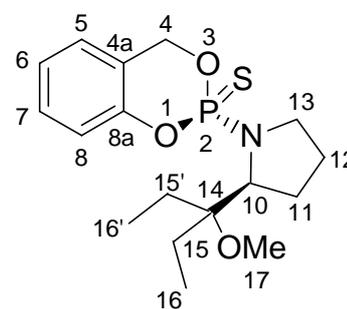
Ausbeute: 777 mg (2.56 mmol), 73%. - Aussehen: farblose Flüssigkeit. - Summenformel: $C_{10}H_{20}Cl_2NOPS$ - Molgewicht: 304.22 g/mol - DC: $R_f = 0.48$ (PE/EE 2:1) - 1H -NMR: δ [ppm] (400 MHz, $CDCl_3$): 4.38 (ddd, 1H, $^3J_{H-H} = 20.0$ Hz, $^3J_{H-H} = 8.4$ Hz, $^3J_{H-P} = 2.5$ Hz, H2), 3.83 – 3.70 (m, 1H, H5), 3.36 - 3.25 (m, 1H, H5'), 3.23 (s, 3H, H9), 2.17 – 1.45 (m, 8H, H3, H4, H7 und H7'), 0.93 (t, 3H, $^3J_{H-H} = 7.4$ Hz, H8), 0.85 (t, 3H, $^3J_{H-H} = 7.6$ Hz, H8'). - ^{13}C -NMR: δ [ppm] (100 MHz, $CDCl_3$): 81.7 (d, $^3J_{C-P} = 8.8$ Hz, C6), 64.7 (d, $^2J_{C-P} = 14.7$ Hz, C2), 50.6 (C9), 49.2 (d, $^2J_{C-P} = 5.1$ Hz, C5), 26.8 (d, $^3J_{C-P} = 3.7$ Hz, C3), 26.4 (C7), 26.0 (C7'), 25.3 (d, $^3J_{C-P} = 3.1$ Hz, C4), 8.7 (C8), 8.4 (C8'). - ^{31}P -NMR: δ [ppm] (162 MHz, $CDCl_3$): 64.7. - IR (NaCl): ν [cm^{-1}]: 2967, 2875, 1748, 1458, 1207, 1106, 1035, 824, 726, 682, 667, 535.

8.5.25 (S_C, S_P)-, (S_C, R_P)-2-(1-Ethyl-1-methoxypropyl)-1-(2-Thioxo-4H-benzo-[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-pyrrolidin (S_C, S_P)-126 und (S_C, R_P)-130

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante B) mit 114 mg, (0.820 mmol, 2.5 Äq.) Kaliumcarbonat, 100 mg (0.330 mmol, 1.0 Äq.) (S_C)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-2-(1-Methoxy-1-ethylpropyl)-pyrrolidin (S_C)-125 und 45 mg (0.42 mmol, 1.1 Äq.) Salicylalkohol **59** in 10 mL absolutem Aceton. Das Reaktionsgemisch wurde dreißig Minuten bei 0 °C und weitere zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.



(S_C, S_P)-126



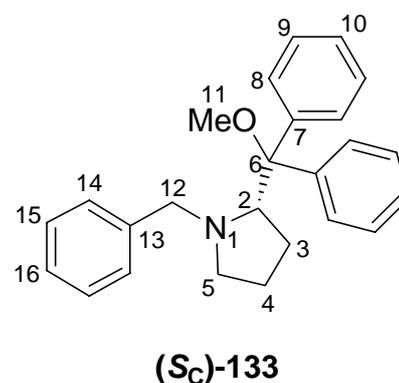
(S_C, R_P)-130

Ausbeute: 93.8 mg (0.26 mmol, 80%) 90% *d.e.* - Aussehen: gelbes Öl. - Summenformel: $C_{17}H_{26}NO_3PS$ - Molgewicht: 355.43 g/mol - DC: $R_f = 0.30$ (PE/EE 2:1) - 1H -NMR: δ [ppm] (400 MHz, $CDCl_3$): Hauptdiastereomer: 7.53 - 7.45 (m, 1H, H-aromat.), 7.25 - 7.21 (m, 2H, H-aromat.), 7.19 - 7.18 (m, 1H, H-aromat.), 5.80 (dd, 1H, $^2J_{H-H} = 14.1$ Hz, $^3J_{H-P} = 6.0$ Hz, H4), 5.35 (dd, 1H, $^2J_{H-H} = 14.1$ Hz, $^3J_{H-P} = 24.4$ Hz, H4'), 4.39 (ddd, 1H, $^3J_{H-H} = 14.2$ Hz, $^3J_{H-H} = 8.2$ Hz, $^3J_{H-P} = 3.9$ Hz, H10), 4.02 – 3.96 (m, 1H, H13), 3.41 (s, 3H, H17), 3.34 - 3.26 (m, 1H, H13'), 2.30 - 2.24 (m, 1H, H11), 2.17 – 1.84 (m, 6H, H11', H12, H15 und H15'), 1.75 – 1.68 (m, 1H, H12'), 1.13 (t, 3H, $^3J_{H-H} = 7.6$ Hz), 1.06 (t, 3H, $^3J_{H-H} = 7.4$ Hz). - ^{13}C -NMR: δ [ppm] (100

MHz, CDCl₃): 153.0 (d, ²J_{C-P} = 7.6 Hz C8a), 129.2 (d, ³J_{C-P} = 8.0 Hz, C-aromatisch), 125.5 (C-aromatisch), 123.5 (C-aromatisch), 121.2 (d, ³J_{C-P} = 11.4 Hz, C4a), 119.0 (d, ³J_{C-P} = 8.4 Hz, C-aromatisch), 81.1 (C14), 67.0 (d, ²J_{C-P} = 8.4 Hz, C4), 65.4 (d, ²J_{C-P} = 3.8 Hz, C10), 50.5 (C17), 49.1 (d, ²J_{C-P} = 3.8 Hz, C13), 26.7 (d, ³J_{C-P} = 5.3 Hz, C11), 26.3 (C15), 26.3 (d, ³J_{C-P} = 3.1 Hz, C12), 25.1 (C15'), 8.6 (C16), 8.6 (C16'). - ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃): Hauptdiastereomer: 69.9. Minderdiastereomer 69.9. - MS (FAB): ber.: 356.1449 (M + H⁺), gef.: 356.1320 (M + H⁺). - IR (NaCl): ν [cm⁻¹]: 2969, 2881, 1585, 1487, 1457, 1270, 1241, 1220, 1192, 1086, 1017, 909, 833, 809, 756, 735, 670.

8.5.26 (*S_C*)-1-Benzyl-2-(1-methoxy-1,1-diphenylmethyl)-pyrrolidin (*S_C*)-133^[203]

Zuerst wurde 1.0 g (2.9 mmol, 1.0 Äq.) (*S*)-1-Benzyl-2-(1-hydroxy-1,1-diphenylmethyl)-pyrrolidin (*S_C*)-132 in 30 mL abs. THF gelöst und auf -30°C gekühlt. Das Kältebad wurde entfernt und 0.24 mL (3.8 mmol, 1.3 Äq.) Methyljodid wurden langsam zugetropft. Danach wurden in einer Portion 0.18 g (7.5 mmol, 1.3 Äq.) Natriumhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch vier Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Filtration des Niederschlages wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und das Rohprodukt chromatographisch mit einem PE/EE-Gradienten gereinigt.

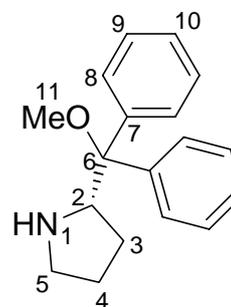


Ausbeute: 0.53 g (1.5 mmol, 51%). - Aussehen: farbloser Feststoff. - Summenformel: C₂₇H₃₁NO - Molgewicht: 385.54 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[203]

8.5.27 (S_C)-2-(1-Methoxy-1,1-diphenylmethyl)-pyrrolidin (S_C)-134^[203]

Zuerst wurden 0.50 g (1.5 mmol, 1.0 Äq.) (*S*)-1-Benzyl-2-(1-methoxy-1,1-diphenylmethyl)-pyrrolidin (**S_C-134**) in 25 mL Ethanol gelöst und 0.1 g 10% Pd/C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Wasserstoffatmosphäre 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsatmosphäre wurde durch dreimaliges Anlegen des Hochvakuums und anschließendem Spülen mit Wasserstoff (Hydrierballon) gesättigt. Die Reaktion wurde zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung

**(S_C)-134**

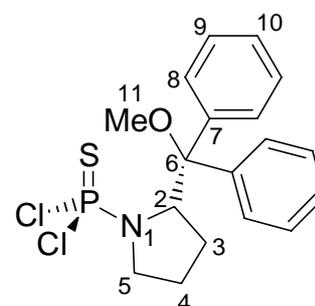
zentrifugiert und vom Katalysator dekantiert. Der zurückbleibende Katalysator wurde dreimal in Methanol suspendiert und das Lösungsmittel wurde ebenfalls dekantiert. Die organischen Phasen wurden vereint, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Wasser versetzt. Überschüssiges Methanol und Ethanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan gewaschen. Danach wurde die wässrige Phase in Dichlormethan aufgenommen, mit Kaliumcarbonat bis zur alkalischen Reaktion versetzt und das Produkt wurde mit Dichlormethan extrahiert. Danach wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und chromatographisch mit PE/EE-Gradienten gereinigt.

Ausbeute: 0.32 g (1.2 mmol, 87%). - Aussehen: hellgelbes Öl. - Summenformel: C₂₀H₂₅NO - Molgewicht: 295.42 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[203]

8.5.28 (*S_C*)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-2-(1-Methoxy-1,1-diphenylmethyl)-pyrrolidin (*S_C*)-131

Die Darstellung erfolgte nach AAV 1 (Variante A) aus 0.28 g (1.0 mmol, 1.0 Äq.) (*S_C*)-2-(1-Methoxy-1,1-diphenylmethyl)-pyrrolidin (*S_C*)-**134**, 0.11 mL (0.19 g, 1.1 mmol, 1.1 Äq.) Thiophosphorylchlorid in 10 mL Chloroform gelöst und 0.15 mL (0.11 g, 1.1 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin in 10 mL Chloroform gelöst. Nach Zugabe der Reagenzien wurde eine Stunde bei 0 °C und danach zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

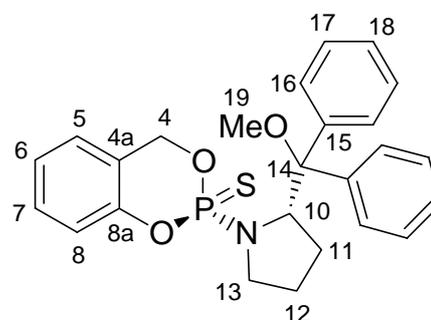


(*S_C*)-**131**

Ausbeute: 0.16 g (40 mmol), 38%. - Aussehen: farblose Flüssigkeit. - Summenformel: C₂₀H₂₄Cl₂NOPS - Molgewicht: 400.30 g/mol - DC: R_f = 0.64 (PE/EE 2:1) - ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 7.27 - 7.60 (m, 10H, H-aromat.), 5.32 (ddd, 1H, ³J_{H-H} = 16.4 Hz, ³J_{H-H} = 9.0 Hz, ³J_{H-P} = 3.0 Hz, H2), 3.70 - 3.50 (m, 1H, H5), 2.98 (s, 3H, H11), 2.17 - 1.98 (m, 3H, H3 und H5'), 1.73 - 1.66 (m, 1H, H4), 1.43 - 1.33 (m, 1H, H4'). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (100 MHz, CDCl₃): 139.7 und 138.7 (C7 und C7'), 130.2, 130.0, 128.0, 127.9 (C8, C8', C9, und C9'), 86.9 (d, ³J_{C-P} = 5.1 Hz, C6), 69.1 (d, ²J_{C-P} = 2.2 Hz, C2), 52.6 (C11), 50.6 (C5), 28.3 (d, ³J_{C-P} = 5.1 Hz, C3), 24.7 (d, ³J_{C-P} = 5.1 Hz, C4). - ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃): 61.1. - [α]_D²⁰ = + 5.1 (c = 1.23 mg/mL, CHCl₃)

8.5.29 (S_C,S_P)-, (S_C,R_P)- **2-(1-Methoxy-1,1-diphenylmethyl)-1-(2-Thioxo-4H-benzo[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-pyrrolidin** (S_C,S_P)-135 und (S_C,R_P)-136

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante C) mit 100 mg (0.330 mmol, 1.0 Äq.) (S_C)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-2-(1-Methoxy-1,1-diphenylmethyl)-pyrrolidin (S_C)-131, 31 mg (0.25 mmol, 1.0 Äq.) Salicyl-alkohol **59** in 50 mL absolutem Aceton und 93 μ L (95 mg, 0.63 mmol, 2.5 Äq.) DBU, Das Reaktionsgemisch wurde zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.



(S_C,R_P)-136

Ausbeute: 57.0 mg (0.13 mmol, 52%) 90% *d.e.* -

Aussehen: farbloses Öl. - Summenformel:

$C_{25}H_{26}NO_3PS$ - Molgewicht: 451.52 g/mol - DC: $R_f =$

0.42 (PE/EE 2:1) - 1H -NMR: δ [ppm] (400 MHz,

$CDCl_3$): Hauptdiastereomer: 7.41 – 6.97 (m, 14H, H-

aromat.), 5.43 (dd, 1H, $^2J_{H-H} = 14.0$ Hz, $^3J_{H-P} = 7.4$ Hz,

H4), 5.12 (ddd, 1H, $^3J_{H-H} = 10.7$ Hz, $^3J_{H-H} = 8.9$ Hz, $^3J_{H-}$

$P = 3.7$ Hz, H10), 4.78 (dd, 1H, $^2J_{H-H} = 14.0$ Hz, $^3J_{H-P} =$

22.9 Hz, H4'), 3.58 (dddd, 1H, $^3J_{H-H} = 10.4$ Hz, $^3J_{H-H} =$

10.4 Hz, $^3J_{H-P} = 8.4$ Hz, $^2J_{H-H} = 4$ Hz, H13), 2.73 (s, 3H, H19), 2.22 - 2.14 (m, 1H, H13'), 2.07

– 1.99 (m, 1H, H11), 1.90 - 1.80 (m, 1H, H11'), 1.57 - 1.50 (m, 1H, H12), 1.00 - 0.80 (m, 1H,

H12). - ^{13}C -NMR: δ [ppm] (100 MHz, $CDCl_3$): 150.8 (d, $^2J_{C-P} = 7.6$ Hz C8a), 139.7 und 138.3

(C15 und C15'), 130.3 und 130.1 (C17 und C17'), 129.1 (Sal-C-aromatisch), 127.8 und 127.4

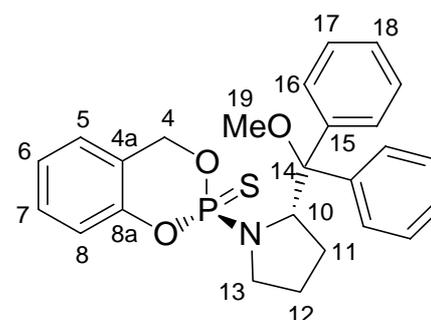
(C16 und C16'), 127.4 und 127.3 (C18 und C18'), 125.1 (Sal-C-aromatisch), 123.4 (Sal-C-

aromatisch), 121.3 (d, $^3J_{C-P} = 11.7$ Hz, C4a), 119.2 (d, $^3J_{C-P} = 8.1$ Hz, Sal-C-aromatisch), 86.2

(d, $^3J_{C-P} = 3.1$ Hz, C14), 66.9 (d, $^3J_{C-P} = 3.1$ Hz, C4), 66.6 (d, $^3J_{C-P} = 2.5$ Hz, C10), 52.0 (C19),

50.3 (d, $^2J_{C-P} = 6.6$ Hz, C13), 28.8 (d, $^3J_{C-P} = 6.1$ Hz, C11), 24.7 (d, $^3J_{C-P} = 5.6$ Hz, C12).- ^{31}P -

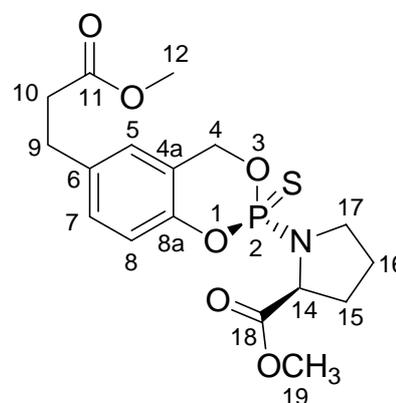
NMR: δ [ppm] (162 MHz, $CDCl_3$): Hauptdiastereomer: 66.6. Minderdiastereomer 66.8.



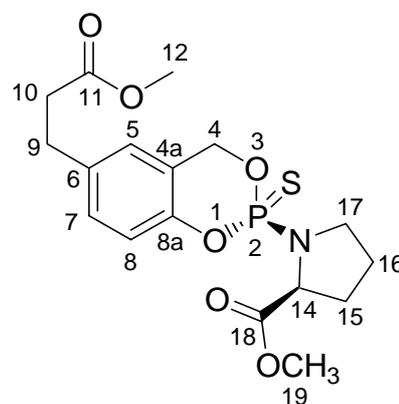
(S_C,S_P)-135

8.5.30 1-(6-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-2-thioxo-4*H*-benzo-[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (*S_C,S_P*)-138 und (*S_C,R_P*)-139

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante B) mit 470 mg (1.44 mmol, 3.0 Äq.) Kaliumcarbonat, 125 mg (0.480 mmol, 1.0 Äq.) (*S_C*)-*N*-Dichlorthiophosphorylpyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (*S_C*)-75 und 100 mg (0.480 mmol, 1.0 Äq.) Salicylalkohol **59** in 10 mL absolutem Aceton. Das Reaktionsgemisch wurde zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.



(*S_C,R_P*)-139

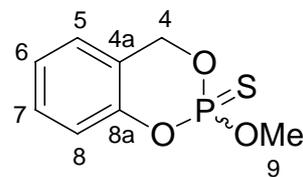


(*S_C,S_P*)-138

Ausbeute: 140 mg (0.35 mmol, 73%) 56% *d.e.* - Aussehen: farblose Flüssigkeit. - Summenformel: C₁₇H₂₂NO₆PS - Molgewicht: 399.40 g/mol - DC: R_f = 0.26 (PE/EE 2:1) - ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): Hauptdiastereomer: 7.11 – 6.88 (m, 3H, H-aromat.), 5.55 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 14.1 Hz, ³J_{H-P} = 6.6 Hz, H4), 5.11 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 14.1 Hz, ³J_{H-P} = 24.7 Hz, H4'), 4.51 (ddd, 1H, ³J_{H-H} = 18.4 Hz, ³J_{H-H} = 5.0 Hz, ³J_{H-P} = 3.2 Hz, H14), 3.73 (s, 3H, H19), 3.67 (s, 3H, H12), 3.49 – 3.37 (m, 2H, H17), 2.90 (t, 3H, ³J_{H-H} = 7.7 Hz, H10), 2.60 (t, 3H, ³J_{H-H} = 7.7 Hz, H9), 2.29 – 1.55 (m, 4H, H15 und H16). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (100 MHz, CDCl₃): Hauptdiastereomer: 173.9 und 173.1 (C11 und C18), 149.3 (d, ²J_{C-P} = 7.3 Hz C8a), 136.0 (C-aromatisch), 129.3 (d, ²J_{C-P} = 1.5 Hz, C-aromatisch), 124.9 (C-aromatisch), 121.0 (C-aromatisch), 121.2 (d, ³J_{C-P} = 11.7 Hz, C4a), 119.2 (d, ³J_{C-P} = 8.1 Hz, C-aromatisch), 66.9 (d, ²J_{C-P} = 5.9 Hz, C4), 61.4 (d, ²J_{C-P} = 8.8 Hz, C14), 52.4 und 51.8 (C19 und C12), 47.7 (d, ²J_{C-P} = 3.7 Hz, C17), 35.7 (C10), 31.3 (d, ³J_{C-P} = 9.5 Hz, C15), 30.2 (C9), 25.4 (d, ³J_{C-P} = 8.8 Hz, C16). - ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃): Hauptdiastereomer: 62.6. Minderdiastereomer 62.6.

8.5.31 2-Methoxy-4*H*-benzo[1,3,2]dioxaphosphinine 2-sulfide 57

Variante A:^[108] Zu einer Lösung von 3.0 mL (5.5 g, 0.60 mol, 19 Äq.) Schwefelsäure in 76 mL Methanol wurden bei 0 °C 1.0 g (3.0 mmol, 1 Äq) 1-(2-Thioxo-4*H*-benzo[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (*S_C,S_P*)-**61** und (*S_C,R_P*)-**62** gegeben. Danach wurde das Eisbad entfernt, die Reaktion sechs Stunden zum Rückfluss erhitzt und zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und mit Diethylether extrahiert. Danach wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und chromatographisch mit PE/EE-Gradienten gereinigt. Ausbeute: 0.39 g (1.5 mmol, 50%).

**57**

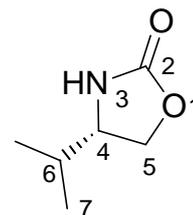
Variante B: Es wurde 1.0 g (5.6 mmol, 1.0 Äq.) 2-Chlor-4*H*-benzo-[1,3,2]-dioxaphosphorin-2-sulfid (*rac*)-**60** in 50 mL Toluol gelöst und 0.23 mL (0.20 g, 5.6 mmol, 1.0 Äq.) Methanol zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf -30 °C gekühlt und 0.92 mL des in 10 mL Toluol gelösten DBU langsam zugetropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Lösung zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wurde evaporiert und das Produkt chromatographisch mit PE/EE-Gradienten gereinigt. Ausbeute: 0.28 g (1.3 mmol, 29%).

Aussehen: farbloses Öl. - Summenformel: C₈H₉O₃PS - Molgewicht: 216.20 g/mol -

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[108]

8.5.32 (*S_C*)-4-*iso*-Propyl-oxazolidinon (*S_C*)-181**^[257, 289]**

3.2 mL (3.0 g, 30 mmol, 1.0 Äq.) (*S*)-Valinol (*S_C*)-**182** und 0.42 g (3.0 mmol, 0.1 Äq.) Kaliumcarbonat wurden in 4.4 mL (4.3 g, 36 mmol, 1.2 Äq.) Diethylcarbonat gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde erhitzt, so dass entstehendes Ethanol aus der Reaktionslösung destillativ entfernt wurde. Nachdem das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde es in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser

**(*S_C*)-181**

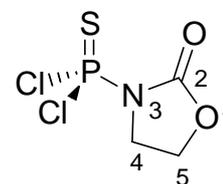
gewaschen. Danach wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und chromatographisch mit PE/EE-Gradienten gereinigt.

Ausbeute: 3.2 g (25 mmol, 83%). - Aussehen: farbloser Feststoff. - Summenformel: $C_6H_{11}NO_2$ - Molgewicht: 129.16 g/mol -

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[289]

8.5.33 N-Dichlorthiophosphoryloxazolidinon **188**

Variante A: 0.5 g (5.7 mmol, 1.0 Äq.) Oxazolidinon **171** wurden in 10 mL Chloroform gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, und mit 0.6 mL (5.7 mmol, 1.0 Äq.) Thiophosphorylchlorid **44** versetzt. Darauf wurden 0.90 mL (6.3 mmol, 1.1 Äq.) DBU langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde für weitere drei Stunden gerührt und dann mit Wasser versetzt.



188

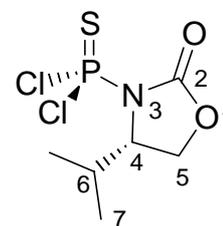
Das Produkt wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Danach wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und chromatographisch mit PE/EE-Gradienten gereinigt. Ausbeute: wurde nicht bestimmt, da das Produkt durch ein Nebenprodukt in erheblichem Ausmaß verunreinigt war.

Variante B: 5.0 g (60 mmol, 1.0 Äq.) Oxazolidinon **171** wurden in 100 mL Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt, und 40 mL (60 mmol, 1.0 Äq.) einer 15%igen Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan wurden langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 min bei -78 °C gerührt. Dann wurde die entstandene Suspension in einen Tropftrichter überführt und langsam zu einer Lösung aus 18 mL (29 g, 170 mmol, 3.0 Äq.) Thiophosphorylchlorid in 50 mL Tetrahydrofuran bei -78 °C getropft. Das Kältebad wurde entfernt und nachdem das Reaktionsgemisch Raumtemperatur erreicht hatte wurde überschüssiges *n*-Butyllithium durch die Zugabe einer gesättigten Ammoniumchloridlösung vernichtet. Das Produkt wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Danach wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und chromatographisch mit PE/EE-Gradienten gereinigt.

Ausbeute: 6.3 g (28 mmol, 48%). - Aussehen: farbloser Feststoff. - Summenformel: $C_3H_4NO_2Cl_2PS$ - Molgewicht: 220.02 g/mol. - DC: $R_f = 0.60$ (PE/EE 1:2). - Smp.: 78.3. - 1H -NMR: δ [ppm] (400 MHz, $CDCl_3$): 4.48 (t, 2H, $^3J_{H-H} = 7.9$ Hz, H5), 4.25 (dt, 2H, $^3J_{H-H} = 7.9$ Hz, $^3J_{H-P} = 0.4$ Hz, H4). - ^{13}C -NMR: δ [ppm] (100 MHz, $CDCl_3$): 152.3 (d, $^2J_{C-P} = 4.6$ Hz, C2), 63.1 (d, $^2J_{C-P} = 12.2$ Hz, C4), 47.3 (d, $^3J_{C-P} = 5.3$ Hz, C5). - ^{31}P -NMR: δ [ppm] (162 MHz, $CDCl_3$): 42.2. - IR (NaCl): ν [cm^{-1}]: 2959, 1779, 1476, 1384, 1351, 1182, 1025, 758, 729, 577, 539, 520.

8.5.34 (S_C)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-4-*iso*-propyl-oxazolidinon (S_C)-187

2.0 g (16 mmol, 1 Äq.) (S_C)-4-*iso*-Propyl-oxazolidinon (S_C)-181 wurden in 15 mL Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt, und 11 mL (17 mmol, 1.1 Äq.) einer 15%igen Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan wurden über eine Spritze langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 min bei -78 °C gerührt. Dann wurde die entstandene Suspension in einen Tropftrichter überführt und langsam zu einer Lösung aus 4.7 mL (7.9 g, 47 mmol, 3 Äq.)



(S_C)-187

Thiophosphorylchlorid in 15 mL Tetrahydrofuran bei -78 °C getropft. Das Kältebad wurde entfernt und nachdem das Reaktionsgemisch Raumtemperatur erreicht hatte wurde überschüssiges *n*-Butyllithium durch die Zugabe einer gesättigten Ammoniumchloridlösung vernichtet. Das Produkt wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Danach wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und chromatographisch mit PE/EE-Gradienten gereinigt.

Für die Einkristalluntersuchungen wurde das Produkt in wenig EE gelöst und mit dem zehnfachen Volumen an PE versetzt. Nach abdampfen des Lösungsmittelgemisches bei Raumtemperatur wurden Einkristalle erhalten.

Ausbeute: 2.8 g (11 mmol, 68%). - Aussehen: farbloser Feststoff. - Summenformel: $C_6H_{10}NO_2Cl_2PS$ - Molgewicht: 262.09 g/mol. - DC: $R_f = 0.65$ (PE/EE 1:2). Smp.: 75.2 °C. - 1H -NMR: δ [ppm] (400 MHz, $CDCl_3$): 4.59 – 4.53 (m, 1H, H4), 4.39 (dd, 1H, $^2J_{H-H} = 9.0$ Hz, $^3J_{H-H} = 8.2$ Hz, H5), 4.28 (ddd, 1H, $^2J_{H-H} = 9.0$ Hz, $^3J_{H-H} = 3.5$ Hz, $^3J_{H-P} = 1.8$ Hz, H5'), 2.65 – 2.53 (m, 1H, H6), 1.02 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 7.1$ Hz, H7), 0.97 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 7.1$ Hz, H7'). - ^{13}C -NMR: δ [ppm] (100 MHz, $CDCl_3$): 64.8 (d, $^2J_{C-P} = 5.1$ Hz, C4), 64.3 (d, $^3J_{C-P} = 11.7$ Hz, C5),

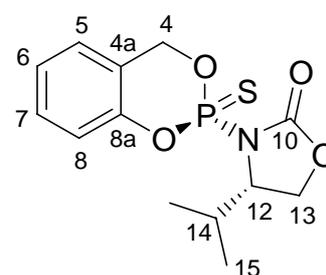
31.7 (C6), 18.1 (C7), 14.5 (C7'). - ^{31}P -NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl_3): 42.0. - IR (NaCl): ν [cm^{-1}]: 3530, 2969, 1774, 1481, 1461, 1311, 1173, 1047, 971, 931, 775, 139, 718, 593, 560, 543.

8.5.35 (S_C, S_P)-, (S_C, R_P)- 4-*iso*-Propyl-3-(2-thioxo-4H-benzo[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-oxazolidinon (S_C, S_P)-190 und (S_C, R_P)-189

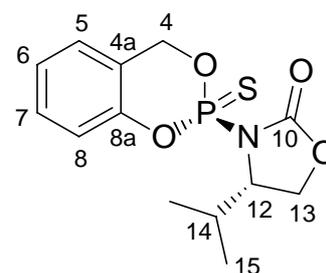
Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante B) mit 7.4 g, (23 mmol, 3.0 Äq.) Cäsiumcarbonat, 2.0 g (7.6 mmol, 1.0 Äq.) (S_C)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-4-*iso*-propyl-oxazolidinon (S_C)-187 und 1.0 g (8.4 mmol, 1.1 Äq.) Salicylalkohol **59** in 100 mL absolutem Aceton. Das Reaktionsgemisch wurde zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Für die Einkristalluntersuchungen wurde das Produkt in wenig EE gelöst und mit dem zehnfachen Volumen an PE versetzt. Nach abdampfen des Lösungsmittelgemisches bei Raumtemperatur wurden Einkristalle erhalten.

Ausbeute: 2.1 g (6.8 mmol, 89%) 88% *d.e.* - Aussehen: farbloser Feststoff. - Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{PS}$ - Molgewicht: 313.31 g/mol - DC: $R_f = 0.35$ (PE/EE 2:1) - ^1H -NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): Hauptdiastereomer: 7.35 – 7.31 (m, 1H, H-aromat.), 7.18 – 7.09 (m, 3H, H-aromat.), 5.73 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.2$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 13.2$ Hz, H4), 5.39 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.2$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 18.5$ Hz, H4'), 4.41 – 4.26 (m, 2H, H12 und H13), 4.25 – 4.22 (m, 1H, H13'), 2.65 – 2.58 (m, 1H, H14), 1.01 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, H15), 0.96 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, H15'). - ^{13}C -NMR: δ [ppm] (100 MHz, CDCl_3): Hauptdiastereomer: 154.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 3.8$ Hz C10), 149.9 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 8.4$ Hz C8a), 130.0 (C-aromat.), 125.7 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 1.5$ Hz, C-aromatisch), 124.8 (C-aromatisch), 123.0 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 12.2$ Hz, C4a), 119.1 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 8.1$ Hz, C-aromatisch), 70.7 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 8.4$ Hz, C4), 64.7 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 10.9$ Hz, C13), 63.3 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 8.4$ Hz, C12), 30.9 (C14), 18.1 (C15), 14.3 (C15'). - ^{31}P -NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl_3): Hauptdiastereomer: 53.2. Minderdiastereomer 53.4. - MS (FAB): ber.: 314.0616 ($\text{M} + \text{H}^+$), gef.: 314.0631 ($\text{M} +$



(R_P, S_C)-189

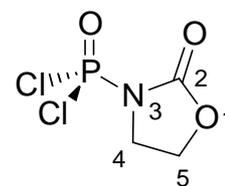


(S_P, S_C)-190

H⁺) - IR (NaCl): ν [cm⁻¹]: 2967, 1759, 1488, 1459, 1387, 1295, 1104, 1063, 1001, 918, 812, 760, 727, 680, 485.

8.5.36 *N*-Dichlorphosphoryl-oxazolidinon **193**

Die Darstellung erfolgte nach AAV 3 mit 3.0 g, (35 mmol, 1.0 Äq.) Oxazolidinon **171** in 50 mL Tetrahydrofuran und 24 mL (39 mmol, 1.1 Äq.) *n*-Butyllithium, sowie 9.7 mL (16 g, 0.10 mol, 3.0 Äq.) Phosphorylchlorid in 50 mL Tetrahydrofuran. Ausbeute: wurde nicht bestimmt. Das Produkt wurde sofort mit Salicylalkohol **54** umgesetzt.



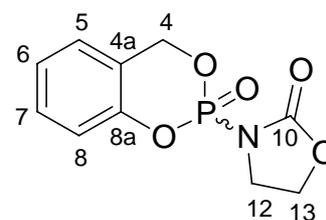
193

Aussehen: farbloser Feststoff bis gelbes Öl (Spuren von Dioxan). - Summenformel: C₃H₄NO₃Cl₂PS - Molgewicht: 203.95 g/mol - DC: R_f = Produkt zerfällt (PE/EE 2:1). - ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 4.53 (t, 2H, ³J_{H-H} = 7.8 Hz, H5), 4.53 (t, 2H, ³J_{H-H} = 7.8 Hz, H4). - ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃): 5.0.

Aufgrund der hohen Reaktivität des Produktes wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

8.6.37 (*rac*)-(2-Oxo-4*H*-benzo[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-oxazolidinon (*rac*)-**193**

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante C) mit 35 mmol (1.0 Äq. Rohprodukt) *N*-Dichlorphosphoryl-oxazolidinon **193** und 4.4 g (35 mmol, 1.0 Äq.) Salicylalkohol **59** in 20 mL Aceton. Dazu wurden 12 mL (12 g, 77 mmol, 2.2 Äq.) DBU in 15 mL Aceton bei Raumtemperatur zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde zwölf Stunden gerührt.



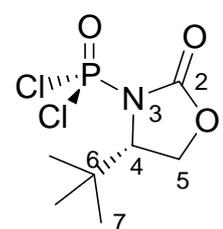
(rac)-193

Ausbeute: 3.5 g (14 mmol, 39%). - Aussehen: farbloser Feststoff. - Summenformel: C₁₀H₁₀NO₅P - Molgewicht: 255.16 g/mol - DC: R_f = 0.15 (PE/EE 1:2) - ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 7.34 – 7.30 (m, 1H, H-aromat.), 7.17 – 7.08 (m, 3H, H-aromat.), 5.80 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.4 Hz, ³J_{H-P} = 10.3 Hz, H4), 5.35 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.4 Hz, ³J_{H-P} = 19.4 Hz, H4'), 4.49 (t, 2H, ³J_{H-H} = 7.9 Hz, H13), 4.09 (dt, 2H, ³J_{H-H} = 7.9 Hz, ³J_{H-P} = 2.2 Hz, H12). -

^{13}C -NMR: δ [ppm] (100 MHz, CDCl_3): 156.0 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 9.2$ Hz C10), 150.4 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 6.9$ Hz C8a), 130.0 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 1.5$ Hz, C-aromatisch), 125.5 (C-aromatisch), 124.8 (C-aromatisch), 121.7 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 9.9$ Hz, C4a), 118.5 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 7.6$ Hz, C-aromatisch), 70.2 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 7.6$ Hz, C4), 64.6 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 9.9$ Hz, C13), 44.9 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.3$ Hz, C12). - ^{31}P -NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl_3): -10.2. - IR (NaCl): ν [cm^{-1}]: 3000, 2930, 2361, 1759, 1489, 1458, 1388, 1262, 1189, 1162, 1044, 950, 820, 754, 603, 544, 470.

8.5.38 (S_C)-*N*-Dichlorophosphoryl-4-*tert*-butyl-oxazolidinon (S_C)-202

Die Darstellung erfolgte nach AAV 3 mit 1.0 g, (7.0 mmol, 1.0 Äq.) (R_C)-4-*tert*-Butyl-oxazolidinon (R_C)-202 in 30 mL Tetrahydrofuran und 4.8 mL (7.7 mmol, 1.1 Äq.) *n*-Butyllithium, sowie 1.3 mL (2.1 g, 14 mmol, 2.0 Äq.) Phosphorylchlorid in 30 mL Tetrahydrofuran. Ausbeute: wurde nicht bestimmt. Das Produkt wurde sofort mit Salicylalkohol **54** umgesetzt.



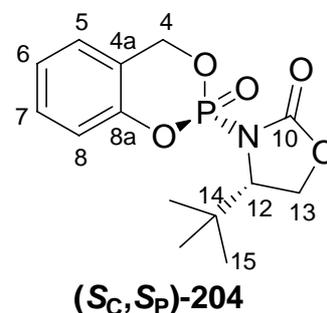
(S_C)-202

Aussehen: farbloser Feststoff bis gelbes Öl. - Summenformel: $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{Cl}_2\text{P}$ - Molgewicht: 262.09 g/mol. - DC: R_f = Produkt zerfällt (PE/EE 2:1). - ^1H -NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 4.44 – 4.38 (m, 2H, H4 und H5), 4.31 – 4.25 (m, 2H, H5'), 1.03 (s, 9H, H7). - ^{13}C -NMR: δ [ppm] (100 MHz, CDCl_3): 67.5 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 8.6$ Hz, C5), 67.3 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 2.0$ Hz, C4), 25.7 (C7). - ^{31}P -NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl_3): 7.0.

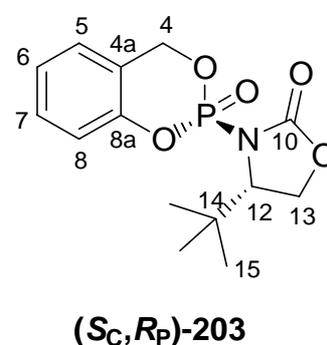
Aufgrund der hohen Reaktivität des Produktes wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

8.5.39 (*S_C,S_P*)-, (*S_C,R_P*)- 4-*tert*Butyl-3-(2-oxo-4*H*-benzo[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-oxazolidinon (*S_C,S_P*)-204 und (*S_C,R_P*)-203

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante C) mit 7.0 mmol (1.0 Äq. Rohprodukt) (*R_C*)-*N*-Dichlorphosphoryl-4-*tert*-butyl-oxazolidinon (***R_C***-202) und 0.87 g (7.0 mmol, 1.0 Äq.) Salicylalkohol **59** in 30 mL Aceton. Dazu wurden 2.4 mL (2.4 g, 15 mmol, 2.2 Äq.) DBU in 15 mL Aceton bei Raumtemperatur zutropft. Das Reaktionsgemisch wurde zwölf Stunden gerührt.

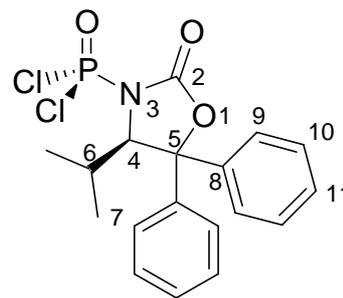


Ausbeute: 0.98 g (3.2 mmol, 45%). *d.r.* 1.6:1 bis 1:13. - Aussehen: farbloser Feststoff. - Summenformel: C₁₄H₁₈NO₅P - Molgewicht: 311.27 g/mol - DC: R_f = 0.47 (PE/EE 1:2). ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): Hauptdiastereomer: 7.35 – 7.31 (m, 1H, H-aromat.), 7.15 – 7.04 (m, 3H, H-aromat.), 5.74 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.0 Hz, ³J_{H-P} = 12.1 Hz, H4), 5.38 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.0 Hz, ³J_{H-P} = 17.0 Hz, H4'), 4.49 – 4.32 (m, 2H, H13), 4.12 (ddd, 1H, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, ³J_{H-H} = 4.3 Hz, ³J_{H-P} = 1.5 Hz, H12), 1.06 (s, 9H, H15). Minderdiastereomer: 7.35 – 7.31 (m, 1H, H-aromat.), 7.15 – 7.04 (m, 3H, H-aromat.), 5.79 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.4 Hz, ³J_{H-P} = 10.8 Hz, H4), 5.32 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.4 Hz, ³J_{H-P} = 20.9 Hz, H4'), 4.49 – 4.32 (m, 2H, H13), 4.15 (ddd, 1H, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, ³J_{H-H} = 4.4 Hz, ³J_{H-P} = 1.5 Hz, H12), 1.03 (s, 9H, H15). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (100 MHz, CDCl₃): Hauptdiastereomer: 156.6 (d, ²J_{C-P} = 9.2 Hz C10), 149.9 (d, ²J_{C-P} = 6.9 Hz, C8a), 130.0 (C-aromat.), 125.5 (d, ³J_{C-P} = 1.5 Hz, C-aromatisch), 124.9 (C-aromatisch), 122.6 (d, ³J_{C-P} = 9.9 Hz, C4a), 118.8 (d, ³J_{C-P} = 7.63 Hz, C-aromatisch), 71.3 (d, ³J_{C-P} = 7.6 Hz, C14), 67.6 (d, ³J_{C-P} = 8.4 Hz, C13), 66.0 (d, ³J_{C-P} = 4.5 Hz, C12), 25.5 (C15). - ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃): -9.3 und -9.5. - MS (FAB): ber.: 312.1001 (M + H⁺), gef.: 312.0 (M + H⁺) - IR (NaCl): ν [cm⁻¹]: 2961, 1774, 1490, 1459, 1389, 1369, 1291, 1246, 1176, 1140, 1108, 1058, 1028, 947, 840, 804, 770, 756, 654, 614, 576, 557.



8.5.40 (R_C)-*N*-Dichlorphosphoryl-4-*iso*-propyl-5,5-diphenyl-oxazolidinon (R_C)-206

Die Darstellung erfolgte nach AAV 3 mit 0.5 g (1.8 mmol, 1.0 Äq.) (R_C)- 4-*iso*-Propyl-5,5-diphenyl-oxazolidinon (R_C)-**205** in 15 mL Tetrahydrofuran und 1.2 mL (2.0 mmol, 1.1 Äq.) *n*-Butyllithium, sowie 0.3 mL (0.6 g, 3.6 mmol, 2.0 Äq.) Phosphorylchlorid in 15 mL Tetrahydrofuran. Ausbeute: wurde nicht bestimmt. Das Produkt wurde sofort mit Salicylalkohol **54** umgesetzt.



(R_C)-206

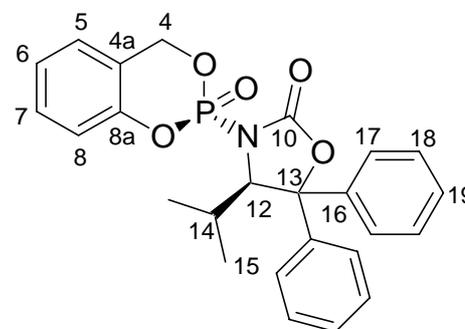
Aussehen: farbloser Feststoff bis gelbes Öl. - Summenformel: $C_{18}H_{18}NO_3Cl_2P$ - Molgewicht: 398.22 g/mol.

Aufgrund der hohen Reaktivität des Produktes wurden keine analytischen Daten erhoben.

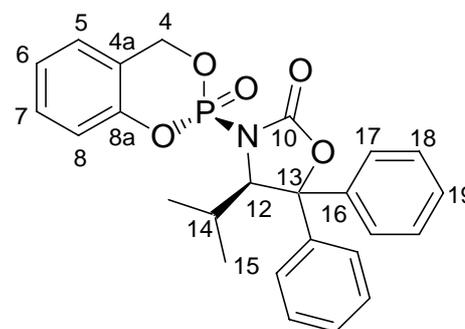
8.5.41 (R_C, S_P)-, (R_C, R_P)- 4-*iso*-Propyl-3-(2-oxo-4*H*-benzo[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-oxazolidinon (R_C, S_P)-208 und (R_C, R_P)-207

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante C) mit 1.8 mmol (1.0 Äq. Rohprodukt) (R_C)-*N*-Dichlorphosphoryl-4-*iso*-propyl-5,5-diphenyl-oxazolidinon (R_C)-**206** und 0.4 g (1.8 mmol, 1.0 Äq.) Salicylalkohol **59** in 10 mL Aceton. Dazu wurden 0.6 mL (0.6 g, 3.9 mmol, 2.2 Äq.) DBU in 5 mL Aceton bei Raumtemperatur zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde zwölf Stunden gerührt. Ausbeute: 0.20 g (0.65 mmol, 36%). 32% *d.e.*

Aussehen: farbloser Feststoff. - Summenformel: $C_{14}H_{18}NO_5P$ - Molgewicht: 311.27 g/mol - DC: $R_f = 0.58$ (PE/EE 1:2) - 1H -NMR: δ [ppm] (400 MHz, $CDCl_3$): Hauptdiastereomer: 7.59 – 7.52 (m, 2H, H-aromat.), 7.42 – 7.22 (m, 9H, H-aromat.), 7.16 – 7.05 (m, 2H, H-



(R_P, R_C)-207

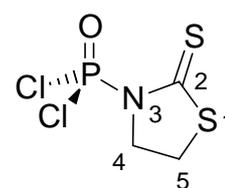


(S_P, R_C)-208

aromat.), 6.83 – 6.81 (m, 1H, H-aromat.), 5.72 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.5$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 10.1$ Hz, H4), 5.28 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.5$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 21.1$ Hz, H4'), 5.13 – 5.10 (m, 1H, H12), 1.98 – 1.94 (m, 1H, H14), 1.11 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, H15), 0.85 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, H15'). - Minderdiastereomer: 7.59 – 7.52 (m, 2H, H-aromat.), 7.42 – 7.22 (m, 9H, H-aromat.), 7.16 – 7.05 (m, 2H, H-aromat.), 6.83 – 6.81 (m, 1H, H-aromat.), 5.56 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.1$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 13.1$ Hz, H4), 5.26 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.1$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 16.9$ Hz, H4'), 5.13 – 5.10 (m, 1H, H12), 1.98 – 1.94 (m, 1H, H14), 1.17 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, H15), 0.86 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, H15'). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (100 MHz, CDCl_3): Hauptdiastereomer: 142.4 (C16), 138.5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 8.3$ Hz C8a), 129.9 (C-aromatisch), 129.0 (C-aromatisch), 128.5 (C-aromatisch), 126.0 (C-aromatisch), 125.9 (C-aromatisch), 125.5 (C-aromatisch), 124.5 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 11.7$ Hz, C4a), 118.5 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 8.4$ Hz, C-aromatisch), 70.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 7.6$ Hz, C4), 69.2 (C 13), 69.1 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 3.8$ Hz, C12), 30.1 (C14), 21.3 (C15), 15.5 (C15'). - $^{31}\text{P-NMR}$: δ [ppm] (162 MHz, CDCl_3): Hauptdiastereomer -9.9. – Minderdiastereomer -10.2. - MS (FAB): ber.: 450.1470 ($\text{M} + \text{H}^+$), gef.: 450.1467 ($\text{M} + \text{H}^+$) - IR (NaCl): ν [cm^{-1}]: 2966, 1775, 1489, 1460, 1450, 1364, 1306, 1242, 1213, 1173, 1139, 1103, 1016, 992, 947, 833, 812, 757, 705, 651, 593, 551

8.5.42 N-Dichlorphosphoryl-2-mercapto-2-thiazolin 219

Die Darstellung erfolgte nach AAV 4 mit 1.0 g (8.4 mmol, 1.0 Äq.) 2-Mercapto-2-thiazolin **218** in 20 mL Chloroform und 1.3 mL (9.2 mmol, 2.0 Äq.) Phosphorylchlorid, sowie 1.6 mL (2.6 g, 17 mmol, 2.0 Äq.) Triethylamin in 10 mL Chloroform. Ausbeute: wurde nicht bestimmt. Das Produkt wurde sofort mit Salicylalkohol **54** umgesetzt. Spuren des Triethylammoniumchlorids waren zu erkennen.



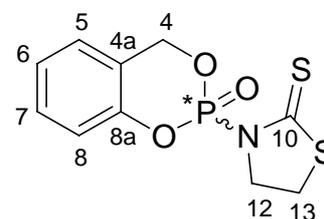
219

Aussehen: gelber Feststoff. - Summenformel: $\text{C}_3\text{H}_4\text{NOCl}_2\text{PS}_2$ - Molgewicht: 236.08 g/mol - DC: $R_f =$ Produkt zerfällt (PE/EE 2:1). - $^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 4.63 (dt, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 0.8$ Hz, H4), 3.51 (dt, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{H-P}} = 1.0$ Hz, H5). - $^{31}\text{P-NMR}$: δ [ppm] (162 MHz, CDCl_3): 5.6.

Aufgrund der hohen Reaktivität des Produktes wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

8.5.43 (*rac*)-(2-Oxo-4*H*-benzo[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-10-mercapto-10-thiazolin (*rac*)-220

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante C) mit 8.4 mmol (1.0 Äq. Rohprodukt) *N*-Dichlorphosphoryl-2-mercapto-2-thiazolin **219** und 1.0 g (8.4 mmol, 1.0 Äq.) Salicylalkohol **59** in 10 mL Aceton. Dazu wurden 2.9 mL (2.8 g, 19 mmol, 2.2 Äq.) DBU in 5 mL Aceton bei Raumtemperatur zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde zwölf Stunden gerührt.

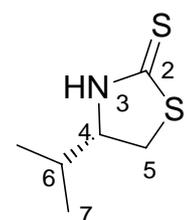


(*rac*)-220

Ausbeute: 1.3 g (4.7 mmol, 56%). - Aussehen: hellgelber Feststoff. - Summenformel: C₁₀H₁₀NO₃PS₂ - Molgewicht: 287.30 g/mol - DC: R_f = 0.16 (PE/EE 1:2). Smp.: 112.1 °C. - ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 7.33 – 7.28 (m, 1H, H-aromat.), 7.16 – 7.03 (m, 3H, H-aromat.), 5.72 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, ³J_{H-P} = 13.6 Hz, H4), 5.48 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.7 Hz, ³J_{H-P} = 13.7 Hz, H4'), 4.59 (t, 2H, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, H12), 3.50 (t, 2H, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, H13). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (100 MHz, CDCl₃): 204.8 (d, ²J_{C-P} = 5.3 Hz C10), 150.6 (d, ²J_{C-P} = 7.6 Hz C8a), 129.9 (d, ²J_{C-P} = 1.5 Hz, C-aromatisch), 125.1 (C-aromatisch), 124.6 (C-aromatisch), 120.6 (d, ²J_{C-P} = 11.4 Hz, C4a), 118.6 (d, ²J_{C-P} = 8.4 Hz, C-aromatisch), 70.8 (d, ²J_{C-P} = 7.6 Hz, C4), 58.0 (d, ²J_{C-P} = 8.4 Hz, C12), 32.6 (d, ²J_{C-P} = 9.2 Hz, C13). - ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃): -10.5. - MS (FAB): ber.: 287.9918 (M + H⁺), gef.: 287.9907 (M + H⁺) - IR (NaCl): ν [cm⁻¹]: 3273, 3000, 2929, 1760, 1490, 1458, 193, 1224, 1162, 1107, 1042, 1019, 974, 949, 839, 821, 770, 754, 656, 603, 544, 471.

8.5.44 (*S_C*)-4-*iso*-Propyl-2-Mercapto-2-thiazolin (*S_C*)-221^[283]

2.0 g (19 mmol, 1.0 Äq.) (*S_C*)-Valinol wurden in 40 mL einer wässrigen 5 M Kaliumhydroxidlösung gegeben und mit 5.4 mL (6.8 g, 0.16 mol, 8.0 Äq.) Kohlenstoffdisulfid versetzt. Die Lösung wurde 72 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionslösung dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und chromatographisch mit PE/EE-Gradienten gereinigt.



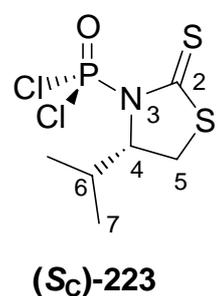
(*S_C*)-221

Ausbeute: 1.8 g (12 mmol, 59%). - Aussehen: blassgelber Feststoff. - Summenformel: $C_6H_{11}NS_2$ - Molgewicht: 161.29 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[288]

8.5.45 (*S_C*)-*N*-Dichlorphosphoryl-4-*iso*-propyl-2-mercapto-2-thiazolin- (*S_C*)-223

Die Darstellung erfolgte nach AAV 4 mit 0.52 g (3.2 mmol, 1.0 Äq.) 4-*iso*-Propyl-2-mercapto-2-thiazolin (*S_C*)-221 in 20 mL Chloroform und 0.90 mL (9.7 mmol, 3.0 Äq.) Phosphorylchlorid, sowie 0.49 mL (0.40 g, 3.5 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin in 10 mL Chloroform. Ausbeute: wurde nicht bestimmt. Das Produkt wurde sofort mit Salicylalkohol **54** umgesetzt. Spuren des Triethylammoniumchlorids waren zu erkennen.

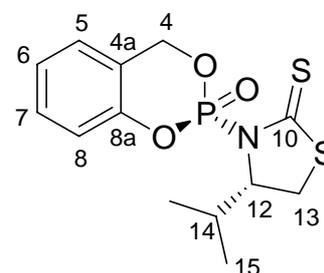


Aussehen: gelber Feststoff. - Summenformel: $C_6H_{10}Cl_2NOPS_2$ - Molgewicht: 278.16 g/mol - DC: R_f = Produkt zerfällt (PE/EE 2:1). - 1H -NMR: δ [ppm] (400 MHz, $CDCl_3$): 5.06 (ddd, 1H, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz, $^3J_{H-P} = 5.5$ Hz, $^3J_{H-H} = 2.4$ Hz, H4), 3.75 (dd, 1H, $^3J_{H-H} = 11.7$ Hz, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz, H5), 3.19 (ddd, 1H, $^3J_{H-H} = 11.7$ Hz, $^4J_{H-P} = 0.6$ Hz, $^3J_{H-H} = 2.4$ Hz, H5'), 2.52 – 2.38 (m, 1H, H6), 1.09 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 6.8$ Hz, H7), 1.06 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 7.1$ Hz, H7'). - ^{31}P -NMR: δ [ppm] (162 MHz, $CDCl_3$): 4.4.

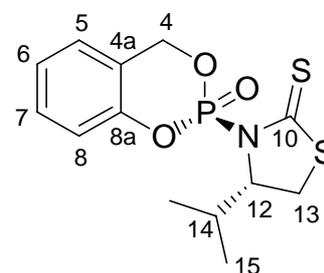
Aufgrund der hohen Reaktivität des Produktes wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

8.5.46 (S_C, S_P)-, (S_C, R_P)- 4-*iso*-Propyl-3-(2-oxo-4*H*-benzo[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-10-mer-capto-2-thiazolin (S_C, S_P)-225 und (S_C, R_P)-224

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 (Variante B) mit 3.2 mmol (1.0 Äq. Rohprodukt) (S_C)-*N*-Dichlorphosphoryl-4-*isopropyl*-2-mercapto-2-thiazolin (S_C)-223, 2.2 g (6.7 mmol, 2.1 Äq.) Cäsiumcarbonat und 0.4 g (3.2 mmol, 1.0 Äq.) Salicylalkohol **59** in 160 mL Aceton. Das Reaktionsgemisch wurde zwölf Stunden gerührt.



(R_P, S_C)-224

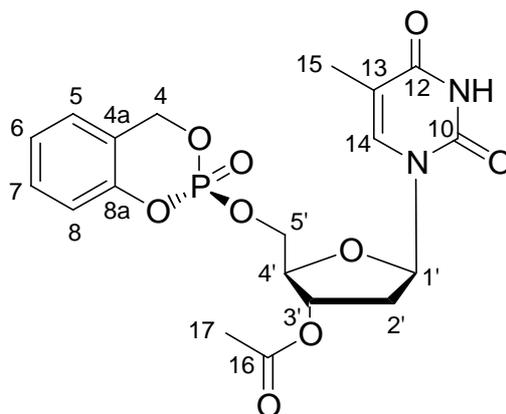


(S_P, S_C)-225

Ausbeute: 0.45 g (1.4 mmol, 43%). - Aussehen: hellgelber Feststoff. - Summenformel: $C_{13}H_{16}NO_3PS_2$ - Molgewicht: 329.38 g/mol - Smp.: 132.8 °C. - DC: $R_f = 0.42$ (PE/EE 1:2) - 1H -NMR: δ [ppm] (400 MHz, $CDCl_3$): Hauptdiastereomer: 7.30 – 7.28 (m, 1H, H-aromat.), 7.15 – 7.03 (m, 3H, H-aromat.), 5.62 (dd, 1H, $^2J_{H-H} = 14.0$ Hz, $^3J_{H-P} = 14.0$ Hz, H4), 5.52 (dd, 1H, $^2J_{H-H} = 14.0$ Hz, $^3J_{H-P} = 14.0$ Hz, H4'), 4.92 – 4.86 (m, 1H, H12), 3.76 (dd, 1H, $^3J_{H-H} = 11.5$ Hz, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz, H13), 3.18 (ddd, 2H, $^3J_{H-H} = 11.5$ Hz, $^3J_{H-H} = 1.8$ Hz, $^4J_{H-P} = 0.8$ Hz, H13'), 2.59 - 2.45 (m, 1H, H14), (d, 3H, $^3J_{H-H} = 6.8$ Hz, H15), (d, 3H, $^3J_{H-H} = 7.1$ Hz, H15'). - ^{13}C -NMR: δ [ppm] (100 MHz, $CDCl_3$): Hauptdiastereomer: 205.3 (d, $^2J_{C-P} = 5.3$ Hz, C10), 150.5 (d, $^2J_{C-P} = 6.9$ Hz C8a), 129.8 (d, $^3J_{C-P} = 1.5$ Hz, C-aromatisch), 125.1 (C-aromatisch), 124.5 (C-aromatisch), 120.8 (d, $^3J_{C-P} = 11.4$ Hz, C4a), 118.8 (d, $^3J_{C-P} = 8.4$ Hz, C-aromatisch), 75.1 (d, $^2J_{C-P} = 8.4$ Hz, C12), 71.4 (d, $^2J_{C-P} = 7.6$ Hz, C4), 33.4 (d, $^3J_{C-P} = 8.4$ Hz, C13), 32.5 (C14), 19.2 (C15), 17.4 (C15'). - ^{31}P -NMR: δ [ppm] (162 MHz, $CDCl_3$): -11.0. - MS (FAB): ber.: 330.0388 ($M + H^+$), gef.: 330.0356 ($M + H^+$) - IR (NaCl): ν [cm^{-1}]: 2964, 1489, 1459, 1361, 1282, 1227, 1117, 984, 948, 768, 749, 532, 475.

8.5.47 (*S_P*)-*cycloSal*-3'-*O*-acetyl-desoxythymidinmonophosphat

95 mg (0.33 mmol, 1.1 Äq.) **200** wurden in 2 mL Tetrahydrofuran/Acetonitril (1/1; v/v) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und langsam mit 0.41 mL (0.66 mmol, 2.2 Äq) einer 20%igen Lösung von *tert*-Butylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran versetzt. Das Eisbad wurde entfernt, die entstandene Suspension für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und dann über eine Spritze bei 0 °C zu einer Lösung aus 100 mg (0.30 mmol, 1.0 Äq.) (*S_C,R_P*)-4-*iso*Propyl-3-(2-oxo-4*H*-benzo[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-10-

**(*S_P*)-199**

mercapto-2-thiazolin (*S_C,R_P*)-**224** in 2 mL Tetrahydrofuran/Acetonitril (1/1; v/v) gegeben. Das Eisbad wurde nach Zugabe des Alkoholats entfernt und die Reaktion wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung auf eine gesättigte Ammoniumchloridlösung gegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Danach wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und chromatographisch mit PE/EE-Gradienten gereinigt. Ausbeute: 65 mg (0.14 mmol, 48%, >95% *d.e.*).

Aussehen: farbloser Feststoff. - Summenformel: C₁₉H₂₁N₂O₉P - Molgewicht: 452.35 g/mol - DC: R_f = 0.40 (DCM/MeOH 9:1). - Smp.: 129.4 °C. - ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 8.34 (br s, 1H, NH), 7.39 (d, 1H, ³J_{H-H} = 0.8 Hz, H14), 7.37 – 7.33 (m, 1H, H-aromat.), 7.19 – 7.07 (m, 3H, H-aromat.), 6.28 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.9 Hz, ³J_{H-H} = 5.4 Hz, H1'), 5.40 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.5 Hz, ³J_{H-P} = 13.5 Hz, H4), 5.26 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.5 Hz, ³J_{H-P} = 13.5 Hz, H4), 5.25 – 5.24 (m, 1H, H3'), 4.48 – 4.46 (m, 1H, H5'), 4.18 – 4.17 (m, 1H, H4'), 2.43 – 2.38 (m, 1H, H2'), 2.17 – 2.01 (m, 1H, H2'), 2.09 (s, 3H, H17), 1.81 (d, 3H, ³J_{H-H} = 0.8 Hz, H15). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (100 MHz, CDCl₃): 170.7 (C16), 163.5 (C12), 150.4 (C10), 150.2 (d, ²J_{C-P} = 7.6 Hz C8a), 135.0 (14), 130.4 (d, ³J_{C-P} = 1.5 Hz, C-aromat.), 125.6 (C-aromat.), 124.9 (C-aromat.), 120.8 (C4a), 118.8 (d, ³J_{C-P} = 5.4 Hz C8), 112.0 (C13), 84.7 (C1'), 82.8 (d, ³J_{C-P} = 6.9 Hz, C4'), 74.4 (C3'), 68.9 (d, ²J_{C-P} = 6.9 Hz, C4), 68.1 (d, ²J_{C-P} = 5.3 Hz, C5'), 37.5 (C2'), 21.1 (C10), 12.5 (C17). - ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃): -9.1. - MS (FAB): ber.: 453.1063 (M + H⁺), gef.: 453.1070 (M + H⁺) - IR (NaCl): ν [cm⁻¹]: 3192, 3071, 1690, 1490, 1460, 1370, 1295, 1241, 1194, 1107, 1020, 946, 843 760.

Versuch der Synthese von (S_C, R_P)-Chlor-(2-methoxycarbonylpyrrolidyl)-thiophosphoryl-2-hydroxy-benzylester (S_C, R_P)-85 und (S_C, R_P)-Chlor-(2-methoxycarbonylpyrrolidyl)-thiophosphoryl-2-hydroxymethyl-phenylester (S_C, R_P)-84

Variante A: 0.10 g (0.38 mmol, 1.0 Äq.) (S_C)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (S_C)-75 und 47 mg (0.38 mmol, 1.0 Äq.) Salicylalkohol 59 wurden in 15 mL Aceton gelöst. Die Lösung wurde mit 32 mg (0.38 mmol, 1.0 Äq.) Natriumhydrogencarbonat versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle durch ^{31}P -NMR-Spektroskopie zeigte Signale des Amidats (S_C)-75 und der Produkte (S_C, S_P)-61 und (S_C, R_P)-62. Eines der Produkte ist hingegen nicht entstanden.

Variante B: 0.10 g (0.38 mmol, 1.0 Äq.) (S_C)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (S_C)-75 und 47 mg (0.38 mmol, 1.0 Äq.) Salicylalkohol 59 wurden in 15 mL Aceton gelöst. Die Lösung wurde mit 26 mg (0.19 mmol, 0.5 Äq.) Kaliumcarbonat versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle durch ^{31}P -NMR-Spektroskopie zeigte Signale des Amidats (S_C)-75 und der Produkte (S_C, S_P)-61 und (S_C, R_P)-62. Eines der Produkte ist hingegen nicht entstanden.

Variante C: 0.10 g (0.38 mmol, 1.0 Äq.) (S_C)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (S_C)-75 und 62 mg (0.38 mmol, 1.0 Äq.) Kalium-2-hydroxymethylphenolat (Dargestellt aus je 1.0 Äq. Kaliumhydroxid und Salicylalkohol 59 in einer wässrigen Lösung, die durch Gefriertrocknung vom Wasser befreit wurde) wurden in 15 mL Aceton gelöst. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle durch ^{31}P -NMR-Spektroskopie zeigte Signale des Amidats (S_C)-75 und der Produkte (S_C, S_P)-61 und (S_C, R_P)-62. Eines der Produkte ist hingegen nicht entstanden.

Versuch der Synthese von (S_C, R_P)-Chlor-(2-methoxycarbonylpyrrolidyl)-thiophosphoryl-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenylester 87

0.10 g (0.38 mmol, 1.0 Äq.) (S_C)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (S_C)-75 und 91 mg (0.38 mmol, 1.0 Äq.) 86 wurden in 15 mL Aceton gelöst. Die Lösung wurde mit 26 mg (0.19 mmol, 0.5 Äq.) Kaliumcarbonat versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle durch ^{31}P -NMR-Spektroskopie zeigte Signale

des Amidats (S_C)-**75** und der Produkte (S_C, S_P)-**61** und (S_C, R_P)-**62**. Das Produkt konnte hingegen nicht isoliert werden.

Versuche zur nucleophilen Substitution an (S_C)-**75** (AAV5)

0.10 g (0.38 mmol, 1.0 Äq.) (S_C)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (S_C)-**75**, 1.2 Äq. eines Nucleophils und 1.2 Äq. einer Base wurden in Aceton gelöst. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt und nach der ersten negativen Reaktionskontrolle zum Rückfluss erhitzt. Das Produkt konnte hingegen nicht isoliert werden.

| | ROH | Base | Solvens | Lewissäure | T [°C] |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|-------------|------------------|----------|
| 1 | MeOH | DBU | Aceton | - | 56 |
| 2 | MeOH | DBU | Aceton | ZnI ₂ | 56 |
| 3 | MeOH | <i>n</i> -BuLi | THF | - | -78 → rt |
| 4 | MeOH | Cs ₂ CO ₃ | Aceton | - | 56 |
| 5 | MeOH | K ₂ CO ₃ | Aceton | - | 56 |
| 6 | MeOH | Cs ₂ CO ₃ | Acetonitril | - | 82 |
| 7 | EtOH | DBU | Aceton | - | 56 |
| 8 | <i>iso</i> -PrOH | K ₂ CO ₃ | Aceton | | 56 |
| 9 | <i>p</i> -CF ₃ -Phenol | Cs ₂ CO ₃ | Aceton | - | 56 |

Versuch der Synthese von 1-(2-Thioxo-4*H*-3-methyl-benzo[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-methylester ($S_C S_P$)-**141** und ($S_C R_P$)-**142**

0.10 g (0.38 mmol, 1.0 Äq.) (S_C)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (S_C)-**75** und 53 mg (0.38 mmol, 1.0 Äq.) 2-Hydroxy-3-methylbenzylalkohol **140** wurden in 15 mL Aceton gelöst. Die Lösung wurde mit 158 mg (1.14 mmol, 3.0 Äq.) Kaliumcarbonat versetzt und bei Raumtemperatur gerührt und dann für sechs Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionskontrolle durch ³¹P-NMR-Spektroskopie zeigte Signale des Amidats (S_C)-**75**. Das Produkt konnte hingegen nicht isoliert werden.

Versuch der Synthese von (*R_P*)-*cycloSal*-3'-*O*-acetyl-d4Tmonothiophosphat (*R_P*)-143

0.13 g (0.40 mmol, 1.0 Äq.) 1-(2-Thioxo-4*H*-benzo[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (*S_C*,*S_P*)-**61** und 0.10 g (0.50 mmol, 1.0 Äq.) d4T **4** wurden in 15 mL Chloroform gelöst. Die Lösung wurde langsam mit 50 µL (0.10 g (0.9 mmol, 2.2 Äq.) Schwefelsäure bzw. Bortrifluorid-Etherat versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Mit Schwefelsäure fielen sofort schwarze Flocken aus der Reaktionslösung aus, während dies mit Bortrifluorid-Etherat zeitverzögert geschah. Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigte, dass kein Nucleosid vorhanden war und das Produkt konnte nicht isoliert werden.

Versuch der Synthese von *cycloSal*-3'-*O*-methyl-desoxythymidinmonothiophosphat **192**

82 mg (0.32 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Methyl-desoxythymidin **191** wurden in 5 mL Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wurde langsam bei -50°C mit 220 µL (0.350 g (0.9 mmol, 1.1 Äq.) *n*-Butyllithium (15%ige Lösung in Hexan) versetzt und darauf für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 0.10 g (0.32 mmol, 1.0 Äq.) (*S_C*,*S_P*)-, (*S_C*,*R_P*)- 4-*iso*-Propyl-3-(2-thioxo-4*H*-benzo[1,3,2]dioxaphosphinin-2-yl)-oxazolidinon (*S_C*,*S_P*)-**190** und (*S_C*,*R_P*)-**189** und 82 mg (0.32 mmol, 1.0 Äq.), in 5 mL Tetrahydrofuran gelöst, bei -50 C zugetropft. Das Produkt konnte nicht isoliert werden.

Versuch der Synthese von *cycloSal*-3'-*O*-acetyl-desoxythymidinmonophosphaten (*R_P*)-198** und (*S_P*)-**199****

Variante A: 234 mg (0.82 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-desoxythymidin **191** wurden zu einer Lösung aus 39 mg (0.16 mmol, 0.2 Äq.) BEN **195** und 58 mg (0.16 mmol, 0.2 Äq.) Kupfertriflat in 7 mL Dichlormethan gegeben. Die Lösung wurde fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 114 µL (83.0 mg, 0.82 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin und 200 mg (0.82 mmol, 1.0 Äq.) (*rac*)-**194** versetzt. Auch nach fünftägigem Rühren konnte kein Produkt isoliert werden. Reaktionskontrolle durch ³¹P-NMR-Spektroskopie zeigte Signale des Imids (*rac*)-**194**.

Variante B: 34 mg (0.12 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-desoxythymidin **191** wurden zu einer Lösung aus 5.7 mg (0.24 µmol, 0.2 Äq.) BEN **195** und 8.7 mg (0.24 µmol, 0.2 Äq.)

Kupfertriflat in 2 mL Dichlormethan gegeben. Die Lösung wurde fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 16 μ L (12 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin und 50 mg (0.12 mmol, 1.0 Äq.) **(R_C,S_P)-208** und **(R_C,R_P)-207** versetzt. Auch nach fünftägigem Rühren konnte kein Produkt isoliert werden. Reaktionskontrolle durch ³¹P-NMR-Spektroskopie zeigte Signale der Imide **(R_C,S_P)-208** und **(R_C,R_P)-207**.

Variante C: 34 mg (0.12 mmol, 1.0 Äq.) 3'-O-Acetyl-desoxythymidin **191** wurden zu einer Lösung aus 5.7 mg (0.24 μ mol, 0.2 Äq.) BEN **195** und 8.7 mg (0.24 μ mol, 0.2 Äq.) Kupfertriflat in 2 mL Dichlormethan gegeben. Die Lösung wurde fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 16 μ L (12 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin und 37 mg (0.12 mmol, 1.0 Äq.) **(R_C,S_P)-204** und **(R_C,R_P)-203** versetzt. Auch nach fünftägigem Rühren konnte kein Produkt isoliert werden. Reaktionskontrolle durch ³¹P-NMR-Spektroskopie zeigte Signale der Imide **(R_C,S_P)-204** und **(R_C,R_P)-203**.

Variante D: 32 mg (0.11 mmol, 1.0 Äq.) 3'-O-Methyl-desoxythymidin **191** wurden in 1 mL Tetrahydrofuran/Acetonitril (1/1, v/v) gelöst. Die Lösung wurde langsam bei 0°C mit 0.13 mL (26 mg (0.22 mmol, 2.0 Äq.) *tert*-Butylmagnesiumchlorid (1.6 M Lösung in THF) versetzt und darauf für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die so entstandene Suspension wurde zu einer Lösung aus 50 mg (0.11 mmol, 1.0 Äq.) **(R_C,S_P)-208** und **(R_C,R_P)-207** in 1 mL Tetrahydrofuran/Acetonitril (1/1, v/v) getropft. Auch nach fünftägigem Rühren konnte kein Produkt isoliert werden. Reaktionskontrolle durch ³¹P-NMR-Spektroskopie zeigte Signale der Imide **(R_C,S_P)-208** und **(R_C,R_P)-207**.

9. Literatur

- [1] A. R. Cushny; Atropine and hyoscyamines. A study of the action of optical isomers; *J. Physiol.* **1903**, *30*, 176-194.
- [2] <http://de.wikipedia.org/wiki/contergan>
- [3] E. J. Ariens; Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology; *Eur. J. Clin. Pharmacology.* **1984**, *26*, 663-668.
- [4] W. A. Nugent et al; Beyond Nature's Chiral Pool: Enantioselective Catalysis in Industry; *Science* **1993**, *259*, 479-483.
- [5] FDA; FDA's Policy Statement for the Development of New Stereoisomeric Drugs; *Chirality*, **1992**, *4*, 338-340.
- [6] S. Lagnière; Current Regulatory Guidelines of Stereoisomeric Drugs: North, American, European and Japanese Point of View, in the Impact of Stereochemistry on Drug Development and Use, Wiley-Interscience, USA, **1997**, 545-564.
- [7] D. Burke and D. J. Henderson; Chirality: a blueprint for the future; *Br. J. Anaesth.* **2002**, *88*, 563-576.
- [8] J. McConathy and M. J. Owens; Stereochemistry in Drug Action; *J. Clin Psychiatry* **2003**, *5*, 70-73.
- [9] D. T. Witte et al; Development and registration of chiral drugs; *Pharmacy World & Science* 1993, *15*, 10-16.
- [10] I. Agranat et al; Putting Chirality to Work: The Strategy of Chiral Switches; *Nature Reviews* 2002, *1*, 753-768.
- [11] J. A. Bristol and A. M. Doherty (eds) To Market, To Market in Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol 25-26, Academic Press, San Diego, California, **1990-2001**.
- [12] G. M. Ramos-Tombo and D. Bellus; Chirality and Crop Protection; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1193-1386.
- [13] N. Kurihara et al; Chirality in Synthetic Agrochemicals: Bioactivity and Safety Consideration; *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 2007-2025.
- [14] British National Formulary, BNF, *51*, **2006**.
- [15] J. L. Marx; AIDS: Drug Shows Promise in Preliminary Trial; *Science* **1986**, *231*, 1504-1505.

- [16] S. Modrow, D. Falke; Molekulare Virologie; *Spektrum Akademischer Verlag*, Heidelberg, **1998**, 613.
- [17] <http://www.wissenschaft-online.de/abo/ticker/850814>
- [18] D. O. White, F. J. Fenner; Medical Virology; 4th edition, *Academic Press*, San Diego/London **1994**, 320-323.
- [19] I. Hubeck, G.-J. L. Kaspers, G. J. Ossenkoppele, G. J. Peters; in Deoxynucleotide Analogues in Cancer Therapy; Human Press, Totowa, New Jersey 2006, 119-152.
- [20] V. Gandhi and W. Plunkett; in Deoxynucleotide Analogues in Cancer Therapy; Human Press, Totowa, New Jersey 2006, 152-171.
- [21] H. Mitsuya, K. J. Weinhold, P. A. Furmann, M. H. St. Clair, S. Nusinoff-Lehrmann, R. C. Gallo, D. P. Bolognesi, D. W. Barry, S. Broder; 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): An Antiviral Agent that Inhibits the Infectivity and Cytopathic Effect of Human T-lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy-Associated Virus in vitro; *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 7096–7100.
- [22] P. A. Furmann, J. A. Fyfe, M. H. St. Clair, K. J. Weinhold, J. L. Rideout, G. A. Freemann, S. Nusinoff-Lehrmann, D. P. Bolognesi, S. Broder, H. Mitsuya, D. W. Barry; Phosphorylation of 3'-Azido-3'-deoxythymidine and Selective Interaction of the 5'-triphosphate with Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase; *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 8333 – 8337.
- [23] C. Meier, M. Lorey, E. De Clercq, J. Balzarini; *cycloSal-2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine Monophosphate (cycloSal-d4TMP)*: Synthesis and Antiviral Evaluation of a New d4TMP Delivery System; *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1417–1427.
- [24] J. Balzarini, S. Aquaro, T. Knispel, C. Rampazzo, V. Bianchi, C.-F. Perno, E. De Clercq, C. Meier; Cyclosaligenyl-2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine Monophosphate: Efficient Intracellular Delivery of d4TMP; *Mol. Pharmacol.* **2000**, *58*, 928–935.
- [25] C. Meier; Pro-Nucleotides – Recent Advances in the Design of Efficient Tools for the Delivery of Biologically Active Nucleoside Monophosphates, *Synlett* **1997**, 233–242.

- [26] C. R. Wagner, V. V. Iyer, E. J. McIntee; Pronucleotides: Toward the in vivo Delivery of Antiviral and Anticancer Nucleotides; *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 417–451.
- [27] C. Périgaud, G. Gosselin, J. L. Imbach; *Biomedical Chemistry / Applying Chemical Principles to the Understanding and Treatment of Disease*; Wiley: New York, **2000**, Vol. 55, 115–141.
- [28] P. L. Carl, P. K. Chakravarty, J. A. Katzenellenbogen; A Novel Connector Linkage Applicable in Prodrug Design; *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 479–480.
- [29] D. Farquar, D. N. Srivastava, N. J. Kattesch, P. P. Saunders; Biologically Reversible Phosphate-Protective Groups; *J. Pharm. Sci.* **1983**, *72*, 324–325.
- [30] J. K. Sastry, P. N. Nehete, S. Khan, B. J. Nowak, W. Plunkett, R. B. Arlington, D. Farquar, Membrane-Permeable Dideoxyuridine 5'-Monophosphate Analogue inhibits Human Immunodeficiency Virus Infection; *Mol. Pharmacol.* **1992**, *41*, 441–445.
- [31] Y. Hwang, P. A. Cole; Efficient Synthesis of Phosphorylated Prodrugs with Bis(POM)-phosphoryl chloride; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1555–1556.
- [32] M. N. Arimilli, J. P. Dougherty, K. C. Cundy, N. Bischofberger; Orally Bioavailable Acyclic Nucleoside Phosphonate Prodrugs: Adefovir Dipioxil and Bis(POC)-PMPA; *Advances in Antiviral Drug Design*, JAI Press Inc., Greenwich, Connecticut, **1999**, Vol. 3, 69–91.
- [33] M. N. Arimilli, C. U. Kim, J. P. Dougherty, A. Mulato, R. Oliyai, J. P. Shaw, K. C. Cundy, N. Bischofberger; Synthesis, in vitro biological evaluation and oral bioavailability of 9-[2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) prodrugs; *Antiviral Chem. Chemother.* **1997**, *8*, 557–564.
- [34] C. Périgaud, G. Gosselin, J.-L. Imbach; Minireview: From the Pronucleotide Concept to the SATE Phosphate Protecting Groups; *Curr. Topics in Med. Chem.* **1997**, *2*, 15–29.
- [35] C. Périgaud, G. Gosselin, J. L. Girardet, B. E. Korba, J.-L. Imbach; The SATE pronucleotide approach applied to acyclovir: part II. Effects of bis(SATE)phosphotriester derivatives of acyclovir on duck hepatitis B virus replication in vitro and in vivo; *Antiviral Res.* **1999**, *40*, 167–178.
- [36] I. Lefebvre, C. Périgaud, A. Pompon, A.-M. Aubertin, J.-L. Girardet, A. Kim, G. Gosselin, J.-L. Imbach; Mononucleoside Phosphotriester Derivatives with S-Acyl-2-thioethyl Bioreversible Phosphate-Protecting Groups: Intracellular

- Delivery of 3'-Azido-2',3'-dideoxythymidine-5'-monophosphate; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3941–3950.
- [37] J.-L. Giradet, C. Périgaud, A.-M. Aubertin, G. Gosselin, A. Kim, J.-L. Imbach; Increase of the *anti*-HIV Activity of d4T in Human T-Cell Culture by the use of the SATE pronucleotide Approach; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2981–2984.
- [38] S. Peyrottes, D. Egron, I. Lefebvre, G. Gosselin, J.-L. Imbach, C. Perigaud; SATE pronucleotide approaches: an overview; *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 395-408.
- [39] N. Schlienger, C. Périgaud, G. Gosselin, J.-L. Imbach; Synthesis and Studies of Mononucleoside Glucosyl Phosphotriester Derivatives; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7216–7221.
- [40] A. D. Briggs, M. Camplo, S. Freeman, J. Lundstrom, B. G. Pring; Acyloxymethyl and 4-acyloxybenzyl diester prodrugs of phosphonoformate; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14937–14950.
- [41] S. Spruance, M. McKeough, I. Yanachkov, G. Wright, E. Kern, R. Sidwell, D. Smee, M. Yanachkova, A. Glazier; The Design, Chemistry, and Antiviral Activity of a Novel Group of *Anti*-Herpesvirus Prodrugs; *Antiviral Res.* **1996**, *30*, A44.
- [42] C. McGuigan, D. Cahard, H. M. Sheeka, E. De Clercq; Aryl Phosphoramidate Derivatives of d4T Have Improved anti-HIV Efficiency in Tissue Culture and May Act by the Generation of a Novel Intracellular Metabolite; *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1748–1753.
- [43] D. Saboulard, L. Naesens, D. Cahard, A. Salgado, R. Pathirana, S. Velazquez, C. McGuigan, E. De Clercq, J. Balzarini; Characterization of the activation pathway of phosphoramidite triester prodrugs of stavudine and zidovudine; *J. Mol. Pharmacol.* **1999**, *56*, 693–704.
- [44] C. Ballatore, C. Mc Guigan, E. De Clercq, J. Balzarini; Synthesis and Evaluation of Novel Amidate prodrugs of PMEA and PMPA; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1053 – 1056.
- [45] V. V. Iyer, G. W. Griesgraber, M. R. Radmer, E. J. McIntee, C. R. Wagner; Synthesis, *in vitro* anti-breast cancer activity, and intracellular decomposition of amino acid methyl ester and alkyl amide phosphoramidate monoesters of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT); *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2266–2274.

- [46] S.-L. Chang, G. W. Griesgraber, P. J. Southern, C. R. Wagner; Amino acid phosphoramidate monoesters of 3'-azido-3'-deoxythymidine: relationship between antiviral potency and intracellular metabolism; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 223–231.
- [47] K. M. Fries, C. Joswig, R. F. Borch; Synthesis and biological evaluation of 5-fluoro-2'-deoxyuridine phosphoramidite analogues; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2672-2680.
- [48] S. C. Tobias, R. F. Borch; Synthesis and Biological Studies of Novel Nucleoside Phosphoramidate Prodrugs; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4475-4480.
- [49] M. D. Erion, K. R. Reddy, S. H. Boyer, M. C. Matelich, J. Gomez-Galeno, R. H. Lemus, B. G. Ugarkar, T. J. Colby, J. Schanzer, P. D van Poelje; Design, Synthesis, and Characterization of a Series of Cytochrome P₄₅₀ 3A-Activated Prodrugs (HepDirect Prodrugs) Useful for Targeting Phosph(on)ate-Based Drugs to the Liver; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5154–5163.
- [50] C. Meier; 2-Nucleos-5'-O-yl-4H-1,3,2-benzodioxaphosphinin-2-oxides – A New Concept for lipophilic, potential Prodrugs of biologically active Nucleoside Monophosphates; *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 77 – 79; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 70–73.
- [51] C. Congiatu, A. Brancale, M. D. Mason, W. G. Jiang, and C. McGuigan; Novel potential Anticancer Naphtyl Phosphoramidates of BVdU: Separation of Diastereomers and Assignment of the Absolute Configuration of the Phosphorus Centre; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 452-455.
- [52] C. J. Allender, K. R. Brain, C. Ballatore, D. Cahard, A. Siddiqui, C. McGuigan; Separation of individual antiviral nucleoside Prodrugs from synthetic mixtures using cross-reactivity of molecularly imprinted stationary phase; *Anal. Chem. Ac.* **2001**, *435*, 107-113
- [53] C. Meier; *cycloSal* Phosphates as Chemical Trojan Horses for Intercellular Nucleotide and Glycosylmonophosphate Delivery-Chemistry Meets Biology; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1081-1102.
- [54] C. Meier; *cycloSal*-Pronucleotides – Design of the Concept, Chemistry, and Antiviral Activity; *Advances in Antiviral Drug Design*, **2004**, *4*, 147-213.
- [55] C. Meier; *cycloSal*-Pronucleotides – Design of Chemical Trojan Horses; *Mini Rev. Med Chem.*, **2002**, *2*, 219-234.

- [56] F. Oesch, *Fremdstoffmetabolismus*; in H. Marquardt und S. G. Schäfer (Hrsg.) *Lehrbuch der Toxikologie*; Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin **1997**, 68-93.
- [57] C. Ducho, J. Balzarini, C. Meier; Non-inhibition of Acetylcholinesterase by cycloSal Nucleotides; *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, 22, 841-843.
- [58] C. Meier, C. Ducho, U. Görbig, R. Esnouf, J. Bazerini; Interaction of cycloSal-Pronucleotides with Cholinesterases from Different Origins. A Structure-Activity Relationship; *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2839-2852.
- [59] L. D. Quin; *A Guide to Organophosphorus Chemistry*; Wiley-Interscience, New York, **2000**, Ch. 9, 272-306.
- [60] T. Imamoto in R. Engel (Ed.); *Handbook of Organophosphorus Chemistry*; Marcel Dekker Inc. New York **1992**; Optically Active Phosphorus Compounds, Ch. 1, 1-54.
- [61] J. Meisenheimer, L. Lichtenstadt; Über optisch-aktive Verbindungen des Phosphors; *Chem. Ber.* **1911**, 44, 356-359.
- [62] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog; Specification of Molecular Chirality; *Angew. Chem. Internat. Edit.*, **1966**, 5, 385-415.
- [63] R. S. Cahn and C. K. Ingold; Specification of configuration about quadriligant atoms; *J. Chem. Soc.*, **1951**, 612-622.
- [64] A. Rauk, L. C. Allen, K. Mislow; Pyramidale Inversion; *Angew. Chem.* **1970**, 82, 453-488.
- [65] W. S. Knowles; Asymmetric Hydrogenations; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998-2007.
- [66] C. A. Stein, Y. C. Cheng; Antisense Oligonucleotides as Therapeutic Agents - Is the Bullet Really Magical; *Science* **1993**, 261, 1004-1012.
- [67] N. J. Wardle, S. W. A. Bligh, H. R. Hudson; Organophosphorus Chemistry: Therapeutic Intervention in Mechanisms of Viral and Cellular Replication; *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1803-1828.
- [68] P. Li, B. Ramsay Shaw; Synthesis of Nucleoside Boranophosphoramidate Prodrugs Conjugated with Amino Acids; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2171-2183.
- [69] Cavalier, J.-F., Buono, G., Verger, R., Covalent Inhibition of Digestive Lipase by Chiral Phosphonates; *Accounts of Chemical Research* **2000**, 33, 9, 579-589.

- [70] Mallari, J. P. et al; Stereoselective inhibition of glutamate carboxypeptidase by organophosphorus derivatives of glutamic acid *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 6011-6020.
- [71] O. Pfungsten; Der Gerhard Schrader – *Der Erfinder des Schädlingsbekämpfungsmittel E605*; Verlag Uwe Krebs, Wendenburg **2003**.
- [72] O. Groehler; *Der lautlose Tod*, Rowohlt Taschenbuch Verlag, Reinbek **1989**.
- [73] F. Schmaltz, *Kampfstoff-Forschung im Nationalsozialismus*; Wallstein-Verlag, Göttingen **2005**; Kap. IV, 357-479.
- [75] <http://de.wikipedia.org/wiki/sarin>
- [74] <http://de.wikipedia.org/wiki/tabun>
- [76] <http://de.wikipedia.org/wiki/soman>
- [77] <http://de.wikipedia.org/wiki/vx>
- [78] L. Szinicz; *Chemische Kampfstoffe*; in H. Marquardt und S. G. Schäfer (Hrsg) *Lehrbuch der Toxikologie*; Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin **1997**, 571-588.
- [79] <http://de.wikipedia.org/wiki/acetylcholinesterase>
- [80] S.-B. Hong and F. M. Raushel; Stereochemical Constraints on the Substrate Specificity of Phosphotriesterase; *Biochemistry* **1999**, *38*, 1159-1165.
- [81] F. Wu, W.-S. Li, M. Chen-Goodspeed, M. A. Sogorb, F. M. Raushel, Rationally Engineered Mutants of Phosphotriesterase for Preparative Scale Isolation of Chiral Organophosphates; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10206-10207.
- [82] L.-F. Huang, B. Su, S.-C. Jao, K.-T. Liu, W.-S. Li; Aminopeptidase P Mediated Detoxification of Organophosphonate Analogues of Sarin: Mechanistic and Stereochemical Study at the Phosphorus Atom of the Substrate; *ChemBioChem* **2006**, *7*, 506-514.
- [83] P. Taylor; *Anticholinesterase agents*; in *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. Wiley, New York **2001**, 175-191.
- [84] A. Karczmar; Anticholinesterases; dramatic aspects of their use and misuse; *Neurochem. Int.* **1998**, *32*, 401-411.
- [85] P. S. Magee; New Aspects of organophosphorus pesticides. II Structure and bioactivity of Orthene insecticide analogues; *Residue Reviews* **1974**, *53*, 3-18.

- [86] J. E. Casida and G. B. Quistad; Organophosphate Toxicology: Safety Aspects of Nonacetylcholinesterase Secondary Targets; *Chemical Research in Toxicology* **2004**, *17*, 983-998.
- [87] Y. Lei, P. Mulchandani, W. Chen, A. Mulchandani; Direct Determination of *p*-Nitrophenyl Substituent Organophosphorus Nerve Agents Using a Recombinant *Pseudomonas putida* JS44-Modified Clark Oxygen Electrode; *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 524-527.
- [88] T. J. Dale and J. Rebek, Jr.; Fluorescent Sensors for Organophosphorus Nerve Agent Mimics; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4500-4501.
- [89] L. Briseno-Roa et al.; Analogues with Fluorescent Leaving Groups for Screening and Selection of Enzymes That Efficiently Hydrolyze Organophosphorus Nerve Agents; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 246-255.
- [90] K. M. Pietrusiewicz and M. Zablocka; Preparation of Scalemic Phosphines and Their Derivatives; *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1375-1411.
- [91] O. I. Kolodiaznyi; Asymmetric synthesis of organophosphorus compounds; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1279-1332.
- [92] W. Walter und W. Francke; *Beyer-Walter, Lehrbuch der Organischen Chemie*, 23. Aufl.; S.Hirzel Verlag, Stuttgart, Leipzig **1998**, 564-565.
- [93] J. Westendorf, *Naturstoffe*; in H. Marquardt und S. G. Schäfer (Hrsg) *Lehrbuch der Toxikologie*; Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin **1997**, 650-691.
- [94] C. R. Hall, T. D. Inch; Asymmetric tetracoordinate pentacovalent organophosphorus compounds: their resolution and determination of enantiomeric purity; *Phosphorus and Sulfur and the Related Elements* **1979**, *7*(2), 171-84.
- [95] D. B. Cooper, C. R. Hall, J. M. Harrison, T. D. Inch; 1,3,2-Oxazaphospholidines from (-)-ephedrine. Intermediates for the stereospecific synthesis of optically active dialkyl alkylphosphonothioates and -selenoates, trialkyl phosphorothioates and -selenoates, dialkyl methylphosphonates, and trialkyl phosphates; *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* **1977**, *17*, 1969-80.
- [96] C. R. Hall, T.D. Inch; The preparation and stereochemistry of some phosphorus selenoates. The stereochemistry of displacements of S-alkyl and Se-alkyl groups from phosphorus; *Tetrahedron Letters* **1976**, *40*, 3645-8.

- [97] D. B. Cooper, J. M. Harrison, T. D. Inch; Preparation, stereochemistry, and reactions of 1,3,2-oxazaphospholanes; *Tetrahedron Letters* **1974**, *31*, 2697-700.
- [98] C. Bauduin, D. Moulin, E. B. Kaloun, C. Darcel, S. Juge; Highly Enantiomerically Enriched Chlorophosphine Boranes: Synthesis and Applications as P-Chirogenic Electrophilic Blocks; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4293-4301.
- [99] J. Uziel, C. Darcel, D. Moulin, C. Bauduin, S. Juge; Chemo-, regio- and stereoselective conversion of P-chirogenic phosphorus borane complexes into their P=O or P=S derivatives; *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1441-1449.
- [100] M. B. Tollefson, J. J. Li, P. Beak; The Endocyclic Restriction Test: Investigation of the Geometries of Nucleophilic Substitution at Phosphorus(II) and Phosphorus(V); *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9052-9061.
- [101] N. Oka, T. Wada, K. Saigo; An Oxazaphospholidine Approach for Stereocontrolled Synthesis of Oligonucleoside Phosphorothioates; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8307-8317.
- [102] M. Hyodo et al; Utility of Azolium Triflates as Promoters for the Condensation of a Nucleoside Phosphoramidite and a Nucleoside in Agarwal's Stereoselective Synthesis of Nucleoside Phosphorothioates; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5216-5223.
- [103] J.-C. Wang and G. Just; Indolyl-oxazaphosphorine Precursors for Stereoselective Synthesis of Phosphite Triesters and Dithymidinyl Phosphorothioates; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8090-8097.
- [104] E. Marsault and G. Just; Imidazo-oxazaphosphorines as Precursors to Chiral Phosphite Triesters; *Nucleosides & Nucleotides* **1998**, *17* (5), 939-955.
- [105] Y. Lu and G. Just; Stereoselective Synthesis of *R*_P- and *S*_P-Dithymidine Phosphorothioates via Chiral Indolooxazaphosphorine Intermediates Derived from Tryptophan; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4695-4698.
- [106] T. Koizumi, Y. Kobayashi, H. Amitani, E. Yoshii; A Practical Method of Preparing Optically Active Dialkyl Phenyl Phosphates; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3459-3460.
- [107] S. Ryu, J. A. Jackson, C. M. Thompson; Methanolysis of Phosphoramidates with Boron Trifluoride-Methanol Complex; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4999-5002.

- [108] S.-Y. Wu, A. Hirashima, M. Eto, K. Yanagi, E. Nishioka, K. Moriguchi; Synthesis of Highly Pure Enantiomers of the Insecticide Salithion; *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 157-163.
- [109] C. J. Allender, K. R. Brain, C. Ballatore, D. Cahard, A. Siddiqui, C. McGuigan; Separation of individual antiviral nucleotide prodrugs from synthetic mixtures using cross reactivity of molecularly imprinted stationary phase; *Analytica Chimica Acta* **2001**, *435*, 107-113.
- [110] G. Wulff und A. Sarhan; Über die Anwendung von enzymanalog gebauten Polymeren zur Racematspaltung; *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 364.
- [111] Y. Li, S. D. Aubert, E. G. Maes, F. M. Raushel; Enzymatic Resolution of chiral Phosphinate Esters; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8888-8889.
- [112] S. Sano, E. Kujime, Y. Takemoto, M. Shiro, Y. Nagao; A Facile Synthesis of Novel Chiral Phosphonoacetates Bearing a Stereogenic Phosphorus Atom; *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 131-134.
- [113] C. Nowlan, Y. Li, J. C. Hermann, T. Evans, J. Carpenter, E. Ghanem, B. K. Shoichet, F. M. Raushel; Resolution of Chiral Phosphate, Phosphonate and Phosphinate Esters by an Enantioselective Enzyme Library; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15892-15902.
- [114] S.-Y. Wu und J. E. Casida; Asymmetric Synthesis of (*Rp*)- and (*Sp*)-2-Ethyl-, (*Rp*)-2-Pentyloxy-, (*Sp*)-2-Pentylthio- and (*Sp*)-2-Pentylamino-4*H*-1,3,2-Benzodioxaphosphorin 2-Oxides; *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1994**, *88*, 129-137.
- [115] J. T. Renze; Untersuchung und mechanistische Interpretationen zum Hydrolyseverhalten Benzyl-funktionalisierter *cycloSal*-Nucleotide; *Dissertation*, Universität Hamburg, **2002**.
- [116] C. Glöckler; Diastereoselektive Synthese von *cycloSal*-Nucleotiden; *Diplomarbeit*, Universität Hamburg, **2005**.
- [117] L. Wozniak, J. Kowalski and J. Chojnowski; Bis(Trimethylsilyl)Peroxide as a Versatile Reagent for Selective Generation of Oxophosphoryl Group; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4965-4968.
- [118] O. R. Ludek, T. Krämer, J. Balzerini, C. Meier; Divergent Synthesis and Biological Evaluation of Carbocyclic α -, *iso*- and 3'-*epi*-Nucleosides and their Lipophilic Nucleotide Prodrugs; *Synthesis*, **2006**, *8*, 1313-1324.

- [119] O. R. Ludek; Synthese carbocyclischer Analoga des Thymidylats für Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen an Thymidylatkinasen; *Dissertation*, Universität Hamburg, **2005**.
- [120] I. E. Catrina an A. C. Hengge; Comparisons of Phosphorothioate with Phosphate Transfer Reactions for a Monoester, Diester and Triester: Isotope Effect Studies; *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 7546-7552.
- [121] R. J. M. Hermanns and H. M. Buck; Influence of Phosphorus Derivatisation on the Conformational Behaviour of Model Compounds for 3',5'-xylo-cAMP Studied by ¹H-NMR Spectroscopy; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2077-2084.
- [122] D. Bouchu and J. Dreux; Synthesis of Diastereomeric 2,4,7-Trioxa-3-Phospha-3-R-3-Thionobicyclo(4.4.0)-Decanes as a Model for Phosphorus Nucleophilic Substitution Studies; *Phosphorus and Sulfur*, **1982**, *13*, 25-33.
- [123] C. D. Reddy, P. M. Reddy, D. R. Reddy, M. Nagalaskshamma, K. Anuradha and C. N. Raju; A Facile Synthesis and Spectral Studies of 2,10-Dichlor-6-aryloxy-12*H*-dibenzo[δ,γ][1,3,2]dioxaphosphoin-6-Sulfides; *J. Heterocyclic Chem.*, **1995**, *32*, 1483-1487.
- [124] F. Eckstein and U. Kutzke; Synthesis of Nucleoside 3',5'-Cyclic Phosphorothioates; *Tetrahedron. Lett.*, **1986**, *27*, 1657-1660.
- [125] J. Kochansky; Synthesis of (Diethyl-*d*₁₀) Coumaphos and Related Compounds; *J. Agric. Food Chem.*, **2000**, *48*, 2826-2828.
- [126] B. Gordillo, M. Salas and J. Hernandez; The lack of influence of electronic effects on the stereochemistry of the oxidation of aryl thiophosphates; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 1281-1286.
- [127] G. Mielniczak and A. Lopusinski; Iodosobenzene and Iodoxybenzene as Reagents for Oxygen Transfer in Organophosphorus Chemistry; *Synlett*, **2001**, *4*, 505-508.
- [128] F. Sanchez-Baeza, G. Durand, D. Barcelo and A. Messequer; Dimethyldioxirane Conversion of Phosphine Sulfides and Phosphorothioates into their Corresponding Oxygen Analogues; *Tetrahedron Lett*, **1990**, *31*, 3359-3362.
- [129] J. A. Jackson, C. E. Berkman and C. M. Thompson; Stereoselective and Chemoselective Oxidation of Phosphorothionates Using MMPP; *Tetrahedron Lett*, **1992**, *33*, 6061-6064.

- [130] L. Horner and H. W. Fleming; Phosphororganische Verbindungen 103, Die ozonolytische Desulfurierung von Thiophosphorylverbindungen: $P=S \rightarrow P=O$; *Phosphorus and Sulfur*, **1983**, 14, 245-251.
- [131] F. C. Klee and E. R. Kirch; Thiophosphoric Acid Derivatives of Ethylamine, DL-Methionine and L-Proline Ethyl Esters I; *J. Pharm. Science*, **1962**, 51, 423-427.
- [132] J. Emsley and D. Hall; *The Chemistry of Phosphorus*; Harger&Row, London, New York, **1976**, Ch. 10, 385.
- [133] R. Cremlyn and N. Akhtar; Some Heterocyclic Phosphorochloridates and the Formation of Other Heterocyclic Organophosphorus Compounds; *Phosphorus and Sulfur*, **1979**, 7, 247-256.
- [134] J. H. Fletcher, J. C. Hamilton, I. Hechenbleikner, E. I. Hoegberg, B. J. Sertl and J. T. Cassaday; The Synthesis of Parathion and Some Closely Related Compounds; *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 2461-2464.
- [135] S. Berger, S. Braun und H.-O. Kalinowski; *NMR-Spektroskopie von Nichtmetallen*; Bd. 3, 31P-NMR-Spektroskopie; Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, **1993**, 1.
- [136] M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh; *Spektroskopische Methoden der organischen Chemie*; Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, **1995**, 5. Aufl., Kap. 3, 204-208.
- [137] K. Nakayama and W. J. Thompson; A Highly Enantioselective Synthesis of Phosphate Triesters; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 6936-6942.
- [138] D. A. Evans; Studies in Asymmetric Synthesis-The Development of Practical Chiral Enolate Synthons; *Aldrichimica Acta*, **1982**, 15, 23.
- [139] J. Clayden and S. Warren; Stereocontrol in Organic Synthesis Using the Diphenylphophoryl Group; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 241-270.
- [140] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren and P. Wothers; *Organic Chemistry*; Oxford University Press, Oxford, New York, **2001**, Ch. 34, 893.
- [141] A. F. Hollemann und E. Wiberg; *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*; de Gruyter, Berlin, **1995**, 101. Auflage, Anhang V.
- [142] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren and P. Wothers; *Organic Chemistry*; Oxford University Press, Oxford, New York, **2001**, Ch. 13, 305-307.
- [143] K. P. C. Vollhardt und N. E. Shore; *Organische Chemie*; VCH, Weinheim, New York, Basel, **1995**, 2 Auflage, Kap. 20, 867.

- [144] K. P. C. Vollhardt und N. E. Shore; *Organische Chemie*; VCH, Weinheim, New York, Basel, **1995**, 2 Auflage, Kap. 20, 868.
- [145] A. Hung and J. W. Gilje; Restricted P-N Rotation in Dimethylhydroxyaminohalogenophosphines; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1972**, 662-663.
- [146] A. H. Cowley, M. J. S. Dewar, W. R. Jackson; Restricted Rotation Around Phosphorus-Nitrogen Bonds; *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4185-4186.
- [147] J. Emsley and J. K. Williams; The Phosphorus-Nitrogen Bond. Synthesis, Characterisation and Infrared Studies of Heterocyclic Phosphoryl (Phosphetan) Amides; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1973**, 1576-1581.
- [148] K. A. R. Mitchell; The Use of Outer d Orbitals in Bonding; *Chem. Rev.*, **1969**, *2*, 157-178.
- [149] J. Emsley and D. Hall; *The Chemistry of Phosphorus*; Harger&Row, London, New York, **1976**, Ch. 2, 43-46.
- [150] D. B. Boyd and R. Hoffmann; Structural Effects of 3d Orbitals in Alkylidene Phosphoranes; *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1064-1066.
- [151] D. G. Gilheany; No d Orbitals but Walsh Diagrams and Maybe Banana Bonds: Chemical Bonding in Phosphines, Phosphine Oxides and Phosphonium Ylides; *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 1339-1374.
- [152] R. P. Messmer; Valence Bonds in the Main Group Elements, Generalized Valence Bond Description; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 433-440.
- [153] E. Müller; Comment on the Relevance of Phosphorus and Sulfur 3d Orbitals; *Chemica*, **1996**, *50*, 661-663.
- [154] A. G. Orpen and N. G. Connelly; Structural Systematic: Role of P-A σ^* Orbitals in Metal-Phosphorus π -Bonding in Redox-Related Pairs of M-PA₃ Complexes; *Organometallics*, **1990**, *9*, 1206-1210.
- [155] T. A. Albright, J. K. Burdett, M.-H. Whangbo; *Orbital Interactions in Chemistry*; John Wiley&Sons, New York, Chichester, **1985**, Ch. 9, 137-140.
- [156] J. Emsley and D. Hall; *The Chemistry of Phosphorus*; Harger&Row, London, New York, **1976**, Ch. 8, 310.
- [157] Q. Williams, J. Sheridan and W. Gordy; Microwave Spectra and Molecular Structures of POF₃, PSF₃, POCl₃ and PSCl₃; *J. Chem. Phys.*, **1952**, *20*, 164-168.

- [158] M. Sefkow and H. Kaatz; Selective Protection of Either the Phenol or the Hydroxy Group in Hydroxyalkyl Phenols; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6561-6562.
- [159] J. R. Cox, Jr. and O. B. Ramsay; Mechanisms of Nucleophilic Substitution in Phosphate Esters; *Chem. Rev.*, **1964**, *64*, 317-352.
- [160] J. Emsley and D. Hall; *The Chemistry of Phosphorus*; Harger&Row, London, New York, **1976**, Ch. 8, 311-318.
- [161] G. R. J. Thatcher and R. Kluger; Mechanism and Catalysis of Nucleophilic Substitution in Phosphate Esters; *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1989**, *25*, 99-265.
- [162] A. F. Gerrard and N. K. Hamer; Evidence for a planar Intermediate in Alkaline Solvolysis of Methyl *N*-Cyclohexylphosphoramidothioic Chloride; *J. Chem. Soc. Section B: Physical Organic*, **1968**, 539-543.
- [163] T. Koizumi, Y. Kobayashi and E. Yoshii; Acid Catalyzed Methanolysis of *N*-Substituted 2-Amino-1,3,2-Dioxa-Phosphorinane-2-Oxides, an Observation of Retention Process; *Heterocycles*, **1978**, *9*, 1723-1727.
- [164] J. Seckute, J. L. Menke, R. J. Emmett, E. V. Patterson and C. J. Cramer; Ab Initio Molecular Orbital and Density Functional Studies on the Solvolysis of Sarin and O,S,-Dimethyl Methylphosphonothiolate, a VX-like Compound; *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8649-8660.
- [165] J. Purcell and A. C. Hengge; The Thermodynamics of Phosphate versus Phosphorothioate Ester Hydrolysis; *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8437-8442.
- [166] S. A. Ba-Saif, M. A. Waring and A. Williams; Single Transition State in the Transfer of a Neutral Phosphoryl Group between Phenoxide Ion Nucleophils in Aqueous Solution; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8115-8120.
- [167] M. A. van Bochove, M. Swart and F. M. Bickelhaupt; Nucleophilic Substitution at Phosphorus ($S_N2@P$): Disappearance and Reappearance of Reaction Barriers; *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 10738-10744.
- [168] A. F. Hollemann und E. Wiberg; *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*; de Gruyter, Berlin, **1995**, 101. Auflage, Kap. 1, 141.
- [169] P. R. Schreiner; Das "richtige" Lehren: eine Lektion aus dem falsch verstandenen Ursprung der Rotationsbarriere im Ethan; *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, 3729-3731.
- [170] H. Kessler; Nachweis gehinderter Rotation und Inversion durch NMR-Spektroskopie; *Angew. Chem.*, **1970**, *82*, 237-253.

- [171] W. B. Jennings and R. Spratt; Conformational Interchange in Acyclic Sulphonamides: Evidence for Directional $p_{\pi}-d_{\pi}$ Bonding in N-S Bonds; *Chem. Commun.*, **1970**, 1418-1419.
- [172] J. Emsley and D. Hall; *The Chemistry of Phosphorus*; Harger&Row, London, New York, **1976**, Ch. 10, 386.
- [173] I. M. Lyapkalo, H.-U. Reissig, A. Schäfer and A. Wagner; Study of Unusually High Rotational Barriers about S-N Bonds in Nonfluorobutane-1-sulfonamides: The Electronic Nature of Torsional Effect; *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 85, 4206-4215.
- [174] J. Martin and J. B. Robert; Barriers to Rotation around the P-N bond in 2-thiono-2-amino-1,3,2-tithiaphosphorinanes; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 28, 2475-2478.
- [175] russische Lit.
- [176] S. DiStefano, H. Goldwhite, E. Mazzola; Phosphorus-Nitrogen Rotation Barriers: Further Studies; *Org. Magn. Resonance*, **1974**, 6, 1-4.
- [177] D. Dakternieks and R. diGiacomo; NMR Studies of P-N Bond Rotation in some Phosphorus(III) and Phosphorus(V) Compounds Containing a Diethylamino Group; *Phosphorus and Sulfur*, **1985**, 24, 217-224.
- [178] G. Just, U. Lindner, W. Pritzkow; Kinetische Untersuchungen der bei den Untersuchungen von Phenolen mit Phosphoroxidchlorid ablaufenden konkurrierenden Folgereaktionen; *J. Prakt. Chem.*, **1971**, 313 (1), 69-82.
- [179] L. Shmidt, E. Talts, E. Johannes; Kinetics and Catalysis Studies of the Reaction of Phenol Esterification with phosphorusoxychloride; *Tr. Tallinsk. Politekh. Inst. Ser. A*, **1962**, 195, 163-182.
- [180] D. F. Heath; The Effects of Substituents on the Rates of Hydrolysis of Some Organophosphorus Compounds. Part I. Rates in Alkaline Solution; *J. Chem. Soc.*, **1956**, 3796-3804.
- [181] D. F. Heath; The Effects of Substituents on the Rates of Hydrolysis of Some Organophosphorus Compounds. Part II. Rates in Neutral Solution; *J. Chem. Soc.*, **1956**, 3804-3809.
- [182] zitiert aus: R. Brückner; *Reaktionsmechanismen*; Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, **2003**, 2. Aufl., Kap. 10, 416.

- [183] P. R. Rablen, D. A. Miller, V. R. Bullock, P. H. Hutchinson and J. A. Gorman; Solvent Effects on the Barrier to C-N Bond Rotation in *N,N*-Dimethylaminoacrylonitrile; *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 218-226.
- [184] L.-Y. Liu, R.-Y. Chen and Y. Huang; Synthesis of Novel Chiral 2-Oxo- and 2-Thio-1,3,2-oxazaphospholidines via Asymmetric Cyclisation of L-methionol with (Thio)Phosphoryl-Dichlorides; *Heteroatom Chemistry*, **2005**, *16*, 33-38.
- [185] A. F. Hollemann und E. Wiberg; *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*; de Gruyter, Berlin, **1995**, 101. Auflage, Kap. 1, 127.
- [186] R. Brückner; *Reaktionsmechanismen*; Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, **2003**, 2. Aufl., Kap. 6, 235-236.
- [187] zitiert aus D. Enders und R. W. Hoffmann; Asymmetrische Synthese; *Chemie in unserer Zeit*, **1985**, *19*, 177-190.
- [188] G. Cainelli, D. Giacomini and P. Galletti; Temperature and solvent effects in facial diastereoselectivity of nucleophilic addition: entropic and enthalpic contribution; *Chem. Commun.*, **1999**, 567-572.
- [189] H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann and Peter Esser; The Isoinversion Principle- a General Model of Chemical Selectivity; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 477-515.
- [190] H. Pracejus; Asymmetrische Synthesen mit Ketenen, I; *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, *634*, 9-22.
- [191] H. Pracejus; Asymmetrische Synthesen mit Ketenen, II; *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, *634*, 23-29.
- [192] C. Zioudrou and P. Chrysochou; Asymmetric Synthesis with R- α -Hydroxypropionaldehyde; *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 2103-2108.
- [193] B. Giese; The Ioselective Relationship; *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 438-442.
- [194] C. Reichardt; *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*; VCH, Weinheim, 1988, 2. Auflage, Kap. 5, 121-281.
- [195] C. Reichardt; Solvents and Solvent Effects: An Introduction; *Organic Process Research&Development*, **2007**, *11*, 105-113.
- [196] C. Reichardt und E. Harbusch-Görnert; Erweiterung, Korrektur und Neudefinition der E_T -Lösungsmittelpolaritätsskala mit Hilfe eines lipophilen penta-*tert*-butyl-substituierten Pyridinium-*N*-phenolat-Betainfarbstoffs; *Liebigs Ann. Chem.*, **1983**, 721-743.

- [197] C. Baudequin, J. Baudoux, J. Levillian, D. Cahard, A.-C. Gaumont and .-C. Plaquevent; Ionic liquids and Chirality: opportunities and challenges; *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, *14*, 3081-3093.
- [198] N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, C. F. Barbas III; Organocatalysis in Ionic Liquids: Highly Efficient L-Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Mannich Reactions Involving Ketone and Aldehyde Nucleophiles; *Synlett*, **2003**, *12*, 1906-1909.
- [199] P. N. Confalone, E. M. Huie, S. S. Ko and G. M. Cole; Design and Synthesis of Potential DNA Cross-Linking Reagents Based on the Anthramycin Class of Minor Groove Binding Compounds; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 482-487.
- [200] W. A. Kleschick; Stereoselective Synthesis of *cis*-3-(2,2-Dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic Acid; ; *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5429-5433.
- [201] R. Brückner; *Reaktionsmechanismen*; Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, **2003**, 2. Aufl., Kap. 6, 276-279.
- [202] D. Enders und H. Eichenauer; Asymmetrische Synthese von α -substituierten Ketonen durch Metallierung und Alkylierung chiraler Hydrozone; *Angew. Chem.*, **1976**, *88*, 579-581.
- [203] D. Enders, H. Kipphardt, P. Gerdes, L. J. Brena-Valle and Vidya Bhushan; Large Scale Preparation of Versatile Chiral Auxiliaries Derived from (*S*)-Proline; *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1988**, *97*, 691-704.
- [204] H. J. Jessen; Synthese und Charakterisierung fluoreszierender *cycloSal*-Nucleotid-Analoga; Diplomarbeit, Universität Hamburg, **2005**.
- [205] J. Emsley and D. Hall; *The Chemistry of Phosphorus*; Harger&Row, London, New York, **1976**, Ch. 8, 338-342.
- [206] V. M. Clark, D. W. Hutchinson, A. J. Kirby and S. G. Warren; The Design of Phosphorylating Agents; *Angew. Chem. Internat. Edit.*, **1964**, *3*, 678-685.
- [207] R. Brückner; *Reaktionsmechanismen*; Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, **2003**, 2. Aufl., Kap. 6, 261-321.
- [208] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren and P. Wothers; *Organic Chemistry*; Oxford University Press, Oxford, New York, **2001**, Ch. 12, 279-303.
- [209] M. Bodanszky and M. A. Bednarek; Active Esters in Solid-Phase Peptide Synthesis; *J. Protein Chemistry*, **1989**, *8*, 461-469.
- [210] A. R. Katritzky, K. Suzuki and S. K. Singh; *N*-Acylation in Combinatorial Chemistry; *ARKIVOC*, **2004**, 12-35.

- [211] http://chemgroups.northeastern.edu/scheidt/PDFs/2004_pdfs/04_Pokorsi_Amide Pres.pdf
- [212] K. P. C. Vollhardt und N. E. Shore; *Organische Chemie*; VCH, Weinheim, New York, Basel, **1995**, 2 Auflage, Kap. 6, 192
- [213] K. Misiura, D. Szymanowicz and H. Kusnierczyk; Synthesis, Chemical and Enzymatic Reactivity, and Toxicity of Dithymidyl-3',5'-phosphorofluoridate and – phosphorothiofluoridate; *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 1525-1532.
- [214] R. J. P. Corriu, J.-P. Dutheil and G. F. Lanneau; Silicon Phosphorus Analogies. Fluoride Activation of Nucleophilic Displacement at the Tetrahedral Phosphorus; An Example of Nucleophilic Assistance to Nucleophilic Substitution; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 1060-1065.
- [215] R. J. P. Corriu, J.-P. Dutheil and G. F. Lanneau; Fluoride Activation of Nucleophilic Displacement at Tetrahedral Phosphorus; *Chem. Comm.*, 1981, 101-103.
- [216] P. M. Cullis, J. Fawcett, G. A. Griffith, M. J. Harger and M. Lee; Mechanism and Stereochemistry of Diphosphate Formation from Dioxaphosphiranes: A Critical Reassessment; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 4147-4154.
- [217] W. S. Wadsworth, Jr.; Organophosphate: Catalysis of Ligand Exchange; *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, **1984**, 23, 625-629.
- [218] J. W. Perich, P. F. Alewood and R. B. Johns; Synthesis of Casein-Related Peptides and Phosphopeptides. VII; The Efficient Synthesis of Ser(P)-Containing Peptides by the Use of Boc-Ser(PO₃R₂)-OH Derivatives; *Aust. J. Chem.*, **1991**, 44, 233-252.
- [219] J. W. Perich, P. F. Alewood and R. B. Johns; Synthesis of Casein-Related Peptides and Phosphopeptides. VIII; The Synthesis of Ser(P)-Containing Peptides by the Use of Z-Ser(PO₃R₂)-OH Derivatives; *Aust. J. Chem.*, **1991**, 44, 253-263.
- [220] R. Cremlyn, K. Ruddock and O. Obisesan; Derivatives of Cyclohexane-1,2-diol-phosphoro-chloridate and 1-Chlor-4,5-benz-2,6-dioaphosphiranone-(3) 1-oxide; *Phosphorus and Sulfur*, **1981**, 10, 333-338.
- [221] J. Nilsson, A. Kraszewski and J. Stawinski; Reinvestigation of the ³¹P-NMR evidence for the formation of diorganyl phosphoropyridinium intermediates; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.2*, **2001**, 2263-2266.

- [222] E. J. Corey and S. W. Wright; Total Synthesis of Colnelic Acid; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1670-1673.
- [223] F. Hammerschmidt and S. Schmidt; The Phosphonate-Phosphate and Phosphate-Phosphonate Rearrangement and Their Applications V. On the Reaction of *s*-Butyllithium/*TMEDA* with Symmetrical Trialkyl Phosphates; *Monatshefte für Chemie*, 1997, *128*, 1173-1180.
- [224] S. Ghilgaber, W. N. Hunter and R. Marquez; Enantioselective synthesis of C₃ fluoro-MEP; *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 97-102.
- [225] R. C. Seiceira, H. T. Nakayama, C. Costa Neto, J. F. Cajaiba Da Silva, M. S. Pedrosa; Design of experiments on the transesterification of tris(*p*-nitrophenyl) phosphate with sodium methoxide; *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, **2005**, *180*, 389-395.
- [226] J. P. Vacca, S. J. DeSolms, J. R. Huff, D. C. Billington, R. Baker, J. J. Kulagowski, I. M. Mawer; The total synthesis of myo-inositol polyphosphates; *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 5679-702.
- [227] P. Herdewijn, R. Charubala, W. Pfeleiderer; Nucleotides. Part XXXI. Modified oligomeric 2'-5'A analogues. Synthesis of 2'-5' oligonucleotides with 9-(3'-amino-3''-deoxy- β -D-xylofuranosyl)adenine as modified nucleosides; *Helvetica Chimica Acta*, **1989**, *72*, 1729-38.
- [228] S. H. Boyer, Z. Sun, H. Jiang, J. Esterbrook, J. E. Gomez-Galeno, W. Craigo, K. R. Reddy, B. G. Ugarkar, D. A. MacKenna and M. D. Erion; Synthesis and Characterization of a Novel Liver-Targeted Prodrug of Cytosine-1- β -D-arabinofuranoside Monophosphate for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma; *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 7711-7720.
- [229] J. C. Hermann, E. Ghanem, Y. Li, F. M. Raushel, J. J. Irwin and B. K. Shoichet; Predicting Substrates by Docking High-Energy Intermediates to Enzyme Structures; *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 15882-15891.
- [230] a. C. C. Forbes, K. M. DiVittorio and B. D. Smith; Bolaamphiphiles Promote Phospholipid Translocation Across Vesicle Membranes; *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9211-9218.
- b. L. A. Wozniak, B. Krzyzanowska and W. J. Stec; A New Method of P-Se Bond Cleavage: Stereocontrolled Synthesis of P-Chiral Phosphoric-Trifluoroacetic Anhydrides; *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 6057-6060.

- [231] J. Emsley and D. Hall; *The Chemistry of Phosphorus*; Harger&Row, London, New York, **1976**, Ch. 12, 474-494.
- [232] A. Hampton and M. H. Maguire; Nucleotides. I. Synthesis of 6-Chloro-, 6-Mercapto-, and 2-Amino-6-mercapto-9- β -D-ribofuranosylpurine 5'-Phosphates; *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 150.157.
- [233] J. A. L. Miles, L. Mitchell, J. M. Percy, K. Singh and E. Uneyama; Total Syntheses of Conformationally Locked Difluorinated Pentopyranose Analogues and a Pentopyranosyl Phosphate Mimetic; *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 1575-1587.
- [234] A. R. Yeager and N. S. Finney; Synthesis of Fluorescently Labelled UDP-GlcNAc Analogues and Their Evaluation as Chitin Synthase Substrates; *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 1269-1275.
- [235] K. P. C. Vollhardt und N. E. Shore; *Organische Chemie*; VCH, Weinheim, New York, Basel, **1995**, 2 Auflage, Kap. 21, 972.
- [236] R. S. Brown and A. A. Neverov; Acyl and Phosphoryl transfer to methanol promoted by metal ions; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.2*, 2002, 1039-1049.
- [237] K. N. Allen and D. Dunaway-Mariano; Phosphoryl group transfer: evolution of catalytic scaffold; *Trends in Biochemical Sciences*, **2004**, 29, 495-503.
- [238] N. Sträter, W. N. Lipscomb, T. Klabunde and B. Krebs; Two-Metal Ion Catalysis in Enzymatic Acyl- and Phosphoryl-Transfer Reactions; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 2024-2055.
- [239] S. Jones, D. Seleitsianos, K. J. Thompson and S. M. Toms; An Improved Method for Lewis Acid Catalyzed Phosphoryl Transfer with $Ti(t-BuO)_4$; *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 5211-5216.
- [240] <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>
- [241] S. Bauermeister, T. A. Modro and A. Zwierzak; The Chemistry and Structure of P(O)NC(O) System. Part 3. Preparation of O,O-diethyl-N-Acylphosphoramidates and Their Reactions with Electrophiles; *Heteroatom Chemistry*, **1993**, 4, 11-21.
- [242] T. F. Hendrickse, V. Mizrahi and T. A. Modro; Phosphoric-Carboxylic Imides. 3. The Benzoylation of N-Methyldiethyl-Phosphoamidate and Related Compounds; *Phosphorus and Sulphur*, **1984**, 20, 93-105.
- [243] V. Mizrahi, T. F. Hendrickse and T. A. Modro; Alkylation of ambident ions derived from phosphoric-carboxylic imides. N-Benzoyl-O,O-dimethyl-O-

- ethylphosphorimidate and E/Z *O*-ethyl-*N*-(dimethylphosphoryl)benzimidate; *Can. J. Chem.*, **1983**, *61*, 118-123.
- [244] V. Mizrahi and T. A. Modro; Reactivity of Mixed Carboxylic Phosphoric Imides; *Phosphorus and Sulfur*, **1983**, *18*, 141-144.
- [245] S. Bauermeister, T. A. Modro, P. K. Psotta and P. H. van Rooyen; he Chemistry and Structure of P(O)NC(O) System. Part 2. Crystal and Molecular Structure of *N*-Diethoxyphosphorylformamidine; *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1992**, *69*, 63-70.
- [246] T. F. Hendrickse and T. A. Modro; Phosphoric-Carboxylic Imides. 5. Reaction with Grignard Reagents; *Phosphorus and Sulfur*, **1984**, *20*, 247-250.
- [247] V. Mizrahi and T. A. Modro; Phosphoric-Carboxylic Imides. 1. Preparation and Fragmentation Behaviour of Dialkylphosphoryl (and Phosphinyl) Acetyl (and Benzoyl) Imides and Related Systems; *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3533-3539.
- [248] S. A. Glover, V. Mizrahi and T. A. Modro; Phosphoric-Carboxylic Imides. Part 4. MNDO Molecular Orbital Calculations on *N*-Formylphosphinamide, H₂P(O)NHCHO, and Related Systems; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1984**, 325-328.
- [249] C. Zioudrou; Reaction of *N*-Acylphosphoramidic Acid with Alcohols; *Tetrahedron*, **1962**, *19*, 197-204.
- [250] V. Mizrahi and T. A. Modro; Phosphoric-Carboxylic Imides. 2. Solvolytic Cleavage of the Nitrogen-Carbonyl and Nitrogen-Phosphoryl Bonds; *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3030-3037.
- [251] S. Hünsch, W. Richter, I. Ugi and J. Chattopadhyaya; Synthesis and Phosphorylating Properties of 2-Chloro-2,3-dihydro-3-(methylsulfonyl)-1,3,2-benzoxazaphosphole 2-Oxide. Derivatives with Chloro Substituents on the Benzene Ring; *Liebigs Ann. Chem.*, **1994**, 269-275.
- [252] S. Jones and C. Smanmoo; *N*-Phosphoryl oxazolidinones as effective phosphorylating agents; *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 1585-1588.
- [253] S. Jones and Dimitrios Seltsianos; Stereochemical consequences of the use of chiral *N*-phosphoryl Oxazolidinons in attempted kinetic resolution of bromomagnesium alkoxides; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 3128-3138.

- [254] S. Jones and C. Smanmoo; Phosphorylation of Alcohols with N-Phosphoryl Oxazolidinones Employing Copper(II) Triflate Catalysis; *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3271-3274.
- [255] T. Nagamatsu and T. Kunieda; New Phosphorylating Agents for General Synthesis of Mixed Phosphate Esters, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2375-2378.
- [256] T. Otsubo, C. Matsukawa, T. Ishizuka and T. Kunieda; New Condensing Reagents: Thiophosphorus Compounds Activated by 2-Oxazolone and 2-Benzoxazolinone Heterocycles; *Heterocycles*, **1992**, *33*, 131-134.
- [257] J. R. Gage and D. A. Evans; (*S*)-4-(Phenylmethyl)-2-Oxazolidinone; *Organic Syntheses*, **1993**, *68*, 77-80.
- [258] N. Kise, H. Oike, E. Okazaki, M. Yoshimoto and T. Shono; Synthesis of Nitrogen-Containing Macrocycles with Reductive Intramolecular Coupling of Aromatic Diimines; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3980-3992.
- [259] D. Evans, K. T. Chapman, D. Tan Hung and A. T. Kawaguchi; p-Solvation von aromatischen Ringen im Übergangszustand- ein elektronischer Beitrag zur Diastereoselektivität von Diels-Alder Reaktionen; *Angew. Chem.*, **1987**, *99*, 1197-1199.
- [260] M. A. Walker and Clayton H. Heathcock; Extending the Scope of Evans Asymmetric Aldol Reaction: Preparation of Anti and „Non-Evans“ Syn Aldols; *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5747-5750.
- [261] T. Hintermann and D. Seebach; A Useful Modification of the *Evans* Auxiliary: 4-Isopropyl-5,5-diphenyloxazolidinin-2-one; *Helv. Chem. Acta*, 1998, *81*, 2093-2126.
- [262] G. R. J. Thatcher and R. Kluger; Mechanism and Catalysis of Nucleophilic Substitution in Phosphate Esters; *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1989**, *25*, 196-210.
- [263] G. Aksnes and K. Bergesen; Rate Studies of Cyclic Phosphinates, Phosphonates and Phosphates; *Acta Chem. Scand.*, **1966**, *20*, 2508-2514.
- [264] D. A. Evans, J. Bartoli and T. L. Shih; Enantioselective Aldol Condensations. 2. Erythro-Selective Chiral Aldol Condensations via Boron Enolates; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2127-2129.
- [265] D. J. Ager, I. Prakash and D. R. Schaad; Chiral Oxazolidinones in Asymmetric Synthesis; *Aldrichimica Acta*, **1997**, *30*, 1- 12.

- [266] D. A. Evans, K. T. Chapman and J. Bisaha; Asymmetric Diels-Alder Cycloaddition Reactions with Chiral α,β -Unsaturated *N*-Acyloxazolidinons; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1238-1256.
- [267] M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet and K. Chaudhary; Asymmetric Aldol Additions: Use of Titanium Tetrachloride and (-)-Sparteine for the Soft Enolization of *N*-Acyl Oxazolidinones, Oxazolidinethiones and Thiazolidinethiones; *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 894-902.
- [268] D. A. Evans, M. T. Bilodeau, T. C. Somers, J. Clardy, D. Cherry and Y. Kato; Enantioselective Michael Reactions. Diastereoselective Reactions of Chlorotitanium Enolates of Chiral *N*-Acyloxazolidinones with Representative Electrophilic Olefins; *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5750-5752.
- [269] D. A. Evans, M. D. Ennis and D. J. Mathre; Asymmetric Alkylation Reactions of Chiral Imide Enolates. A Practical Approach of the Enantioselective Synthesis of α -Substituted Carboxylic Acid Derivatives; *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1737-1739.
- [270] D. A. Evans, J. C. Anderson and M. K. Taylor; Studies Directed Toward the Design of Chiral Acylating Agents. The Utility of Chiral *N*-Benzoylimides in Enantioselective Alcohol Acylation; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5563-5566.
- [271] M. Nerz-Stormes and E. R. Thornton; Asymmetric Aldol Reactions. Use of the Titanium Enolate of a Chiral *N*-Acyloxazolidinone To Reverse Diastereofacial Selectivities; *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2489-2498.
- [272] K. E. DeBruin and E. E. Boros; A New Route to *N*-Monosubstituted Thioamides Utilizing Phosphoramidothionates as Reagents for the Thioamidation of Carboxylic Acids; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 6091-6098.
- [273] K. E. DeBruin and E. E. Boros; An Unusual Rearrangement of *N*-Substituted Thiophosphoryl Carbonyl Mixed Imides; *Tetrahedron Letters*, **1989**, *30*, 1047-1050.
- [274] W. Walter und R. F. Becker; Acidität aromatisch substituierter Thioamide; *Liebigs Ann. Chem.*, **1969**, *727*, 71-80.
- [275] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh; *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*; 5. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1995**, Kap. 3, 195.

- [276] D. Lauvergnat and P. C. Hilberty; Role of Conjugation in Stabilities and Rotational Barriers of Formamide and Thioformamide. An ab Initio Valence-Bond Study; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 9478-9482.
- [277] K. V. Ramiah and V. V. Chalapathi; On C-N, C=O, and C=S Bonds in Amides and Thioamides; *Current Science*, **1971**, *40*, 363-365.
- [278] R. C. Neumann, Jr. And L. B. Young; Hindered Rotation and Carbon-13-hydrogen Coupling Constants in Amides, Thioamides and Amidines; *J. Phys. Chem.*, **1964**, *68*, 2570-2576.
- [279] A. Loewenstein, A. Malera, P. Rigny and W. Walter; The Activation Energy to Hindered Internal Rotation in Some Thionamides; *J. Phys. Chem.*, **1964**, *68*, 1597-1598.
- [280] Y. Nagao, T. Ikeda, M. Yagi and E. Fujita; A New Design for Chiral Induction: A Highly Regioselective Differentiation between Two Identical Groups in an Acyclic Compound Having a Prochiral Centre; *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 2079-2081.
- [281] Y. Wu, Y.-P. Sun, Y.Q. Yang, Q. Hu and Q. Zhang; Removal of Thiazolidinethione Auxiliaries with Benzyl Alcohol Mediated by DMAP; *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 6141-6144.
- [282] M. T. Crimmens and K. Chaudhary; Titanium Enolates of Thiazolidinethione Chiral Auxiliaries: Versatile Tools for Asymmetric Aldol Additions; *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 775-777.
- [283] Y. Zhang, A. J. Phillips and T. Sammakia; Highly Selective Asymmetric Acetate Aldol Reactions of an *N*-Acetyl Thiazolidinethione Reagent; *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 23-25.
- [285] S. Yamada, T. Misono, Y Iwai, A. Masumizu and Y. Akiyama; New Class of Pyridine Catalyst Having a Conformation Switch System: Asymmetric Acylation of Various *sec*-Alcohols; *J.Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6872-6880.
- [284] D. A. Evans, R. J. Thomson and F. Franco; Ni(II) Tol-BINAP-Catalyzed Enantioselective Michael Reactions of β -Ketoesters and Unsaturated *N*-Acetylthiazolidinethiones; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 10816-10817.
- [286] A. Gazit, N. Osherev, I. Posner, A. Bar-Sinai, C.Gilon and A. Levitzki; Typphostins. 3. Structure-Activity Relationship Studies of α -Substituted Benzylidenemalonitrile 5-*S*-Aryltyrphostins; *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 3556-3564.

- [287] N. Maezaki, A. Furusawa, Y. Hirose, S. Uchida and T. Tanaka; 3-Phosphono-2-(*N*-cyanoimino)-thiazolidine derivatives, new phosphorylating agents for alcohols; *Tetrahedron*, **2002**, 58, 3493-3498.
- [288] D. Delaunay, L. Toupet and M. Le Corre; Reactivity of β -Amino Alcohols with Carbon Disulfide. Study on the Synthesis of 2-Oxazolidinethiones and 2-Thiazolidinethiones; *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6604-6607.
- [289] D. A. Evans and D. J. Mathre; Asymmetric Synthesis of the Enkephalinase Inhibitor Thiophan; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50 1830-1835.

10 Anhang

10.1 Einkristallstrukturdaten

10.1.1 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (S_C)-75

| | |
|--------------------------------|--|
| Formel | C ₆ H ₁₀ Cl ₂ NO ₂ PS |
| M _r | 262.08 |
| Messtemperatur | 153(2) K |
| Wellenlänge | 0.71073 Å |
| Kristallsystem | kubisch |
| Zellparameter | a = 8.0899(10) Å α = 90 ° b = 10.4920(13) Å β = 90 ° c = 13.1235(17) Å γ = 90 ° |
| Volumen | 1113.9(2) Å ³ |
| Z | 4 |
| Dichte | 1.563 g/cm ³ |
| Absorptionskoeffizient | 0.883 mm ⁻¹ |
| F(000) | 536 |
| Kristallgröße [mm] | 0.77 × 0.26 × 0.07 |
| 2 θ Range | 2.49° bis 28.03° |
| Zahl der Reflexe, gesamt | 2529 [R (int) = 0.0283] |
| Zahl der Reflexe, unabhängig | 2338 |
| Zahl der Reflexe, signifikant | [I > 2σ (I)] |
| Absorptionskorrektur | keine |
| Max. und min. Transmission | 0.5498 und 0.9408 |
| Verfeinerungsmethode | Full-matrix least-squares on F ² |
| Goodness-of-fit F ² | 1.045 |
| Final R indices [I > 2σ (I)] | R ₁ = 0.0350, ω R ₂ = 0.1046 |
| R indices (all data) | R ₁ = 0.0380, ω R ₂ = 0.1063 |

Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkparameter

| Atom | x | y | z | U(eq) |
|------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| S1 | 0.65950(7) | 0.97265(6) | 0.67669(4) | 0.03304(15) |
| Cl1 | 0.63918(8) | 0.71298(5) | 0.81606(5) | 0.03627(15) |
| Cl2 | 0.62532(7) | 0.96814(6) | 0.92885(4) | 0.03401(15) |
| P1 | 0.72518(6) | 0.89358(5) | 0.80031(4) | 0.02081(13) |
| O1 | 0.9998(2) | 0.71876(15) | 0.66792(12) | 0.0350(4) |
| O2 | 1.1308(2) | 0.87144(16) | 0.58087(12) | 0.0361(4) |
| N1 | 0.92109(19) | 0.89108(17) | 0.82281(13) | 0.0227(4) |
| C1 | 1.0451(2) | 0.9250(2) | 0.74552(16) | 0.0229(4) |
| H1 | 10.210 | 10.109 | 0.7161 | 0.028(6) |
| C2 | 1.2063(3) | 0.9278(2) | 0.8066(2) | 0.0335(5) |
| H21 | 13.015 | 0.9034 | 0.7635 | 0.054(9) |
| H22 | 12.265 | 10.135 | 0.8355 | 0.059(9) |
| C3 | 1.1782(3) | 0.8316(3) | 0.8895(2) | 0.0454(7) |
| H31 | 12.028 | 0.7445 | 0.8648 | 0.059(9) |
| H32 | 12.494 | 0.8500 | 0.9491 | 0.093(14) |
| C4 | 0.9972(3) | 0.8441(3) | 0.91745(19) | 0.0420(7) |
| H41 | 0.9501 | 0.7608 | 0.9376 | 0.065(10) |
| H42 | 0.9817 | 0.9056 | 0.9739 | 0.070(10) |
| C5 | 1.0523(2) | 0.8251(2) | 0.66194(17) | 0.0241(4) |
| C6 | 1.1558(4) | 0.7823(3) | 0.49858(19) | 0.0491(8) |
| H61 | 10.486 | 0.7587 | 0.4693 | 0.074 |
| H62 | 12.111 | 0.7059 | 0.5246 | 0.074 |
| H63 | 12.246 | 0.8219 | 0.4459 | 0.074 |

10.1.2 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (*R_C*)-75

| | |
|----------------|---|
| Formel | C ₆ H ₁₀ Cl ₂ NO ₂ PS |
| M _r | 262.08 |
| Messtemperatur | 153(2) K |
| Wellenlänge | 0.71073 Å |

| | |
|--------------------------------------|--|
| Kristallsystem | kubisch |
| Zellparameter | $a = 8.0939(4) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 10.4856(5) \text{ \AA}$ $\beta = 90^\circ$ $c = 13.1295(6) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$ |
| Volumen | $1114.29(9) \text{ \AA}^3$ |
| Z | 4 |
| Dichte | 1.421 g/cm^3 |
| Absorptionskoeffizient | 0.882 mm^{-1} |
| F(000) | 536 |
| Kristallgröße [mm] | $0.53 \times 0.31 \times 0.26$ |
| 2 θ Range | 2.14° bis 32.56° |
| Zahl der Reflexe, gesamt | 4022 [R (int) = 0.0357] |
| Zahl der Reflexe, unabhängig | 3262 |
| Zahl der Reflexe, signifikant | [I > 2 σ (I)] |
| Absorptionskorrektur | keine |
| Max. und min. Transmission | 0.6521 und 0.8031 |
| Verfeinerungsmethode | Full-matrix least-squares on F ² |
| Goodness-of-fit F ² | 1.036 |
| Final R indices [I > 2 σ (I)] | R ₁ = 0.0371, ω R ₂ = 0.1020 |
| R indices (all data) | R ₁ = 0.0464, ω R ₂ = 0.1048 |

Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkparameter

| Atom | x | y | z | U(eq) |
|------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| S1 | 0.34051(6) | 0.47270(5) | 0.17671(4) | 0.03365(11) |
| Cl1 | 0.36079(6) | 0.21308(4) | 0.31607(4) | 0.03688(12) |
| Cl2 | 0.37462(6) | 0.46817(5) | 0.42882(3) | 0.03466(11) |
| P1 | 0.27474(5) | 0.39367(4) | 0.30036(3) | 0.02148(9) |
| O1 | 0.00015(19) | 0.21863(12) | 0.16794(10) | 0.0358(3) |
| O2 | -0.13099(18) | 0.37141(13) | 0.08104(10) | 0.0365(3) |
| N1 | 0.07898(15) | 0.39126(14) | 0.32272(10) | 0.0233(3) |
| C1 | -0.04518(19) | 0.42493(16) | 0.24556(13) | 0.0233(3) |
| H1 | -0.0211 | 0.5110 | 0.2162 | 0.027(5) |
| C2 | -0.2061(2) | 0.42786(19) | 0.30658(16) | 0.0338(4) |

| | | | | |
|-----|------------|-------------|--------------|-----------|
| H21 | -0.2260 | 0.5136 | 0.3356 | 0.062(8) |
| H22 | -0.3014 | 0.4038 | 0.2634 | 0.049(7) |
| C3 | -0.1784(3) | 0.3313(2) | 0.38931(18) | 0.0449(5) |
| H31 | -0.2026 | 0.2442 | 0.3644 | 0.047(6) |
| H32 | -0.2497 | 0.3495 | 0.4488 | 0.099(12) |
| C4 | 0.0028(2) | 0.3442(3) | 0.41743(16) | 0.0420(5) |
| H41 | 0.0180 | 0.4058 | 0.4738 | 0.073(9) |
| H42 | 0.0501 | 0.2609 | 0.4377 | 0.066(8) |
| C5 | -0.0524(2) | 0.32533(16) | 0.16188(14) | 0.0246(3) |
| C6 | -0.1551(4) | 0.2822(2) | -0.00149(16) | 0.0505(6) |
| H61 | -0.0481 | 0.2611 | -0.0320 | 0.076 |
| H62 | -0.2269 | 0.3206 | -0.0532 | 0.076 |
| H63 | -0.2068 | 0.2043 | 0.0248 | 0.076 |

10.1.3 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (S_C)-81

| | |
|------------------------------|---|
| Formel | C ₁₇ H ₁₈ Cl ₂ NPS |
| M _r | 370.25 |
| Messtemperatur | 153(2) K |
| Wellenlänge | 0.71073 Å |
| Kristallsystem | kubisch |
| Zellparameter | a = 8.1107(11) Å α = 90 ° b = 13.2666(9) Å β = 90 ° c = 16.1901(11) Å γ = 90 ° |
| Volumen | 1742.1(2) Å ³ |
| Z | 4 |
| Dichte | 1.412 g/cm ³ |
| Absorptionskoeffizient | 0.580 mm ⁻¹ |
| F(000) | 768 |
| Kristallgröße [mm] | 0.40 × 0.40 × 0.30 |
| 2 θ Range | 2.52° bis 27.45° |
| Zahl der Reflexe, gesamt | 2529 [R (int) = 0.0690] |
| Zahl der Reflexe, unabhängig | 3177 |

| | |
|--------------------------------------|--|
| Zahl der Reflexe, signifikant | [$I > 2\sigma(I)$] |
| Absorptionskorrektur | keine |
| Max. und min. Transmission | 0.8013 und 0.8453 |
| Verfeinerungsmethode | Full-matrix least-squares on F^2 |
| Goodness-of-fit F^2 | 0.928 |
| Final R indices [$I > 2\sigma(I)$] | $R_1 = 0.0421$, $\omega R_2 = 0.0886$ |
| R indices (all data) | $R_1 = 0.0547$, $\omega R_2 = 0.0926$ |

Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkparameter

| | x | y | z | U(eq) |
|------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| S11 | 0.54459(9) | 0.19444(7) | 0.20106(4) | 0.0524(2) |
| C111 | 0.48679(11) | 0.00410(6) | 0.32667(5) | 0.0624(3) |
| C112 | 0.58444(9) | 0.20844(7) | 0.40352(4) | 0.0517(2) |
| P1 | 0.46050(8) | 0.15462(6) | 0.30516(4) | 0.03242(17) |
| N1 | 0.2716(2) | 0.18271(16) | 0.32684(11) | 0.0257(5) |
| C2 | 0.1977(3) | 0.1545(3) | 0.40703(16) | 0.0333(6) |
| C3 | 0.0161(3) | 0.1735(2) | 0.39566(15) | 0.0284(5) |
| C4 | -0.0119(3) | 0.1552(2) | 0.30359(15) | 0.0260(5) |
| C5 | 0.1447(3) | 0.19443(19) | 0.26079(13) | 0.0231(5) |
| C6 | 0.1370(3) | 0.30339(19) | 0.22840(13) | 0.0233(5) |
| C61 | 0.0692(3) | 0.37455(17) | 0.29313(13) | 0.0236(5) |
| C62 | 0.1747(3) | 0.4149(2) | 0.35251(15) | 0.0300(6) |
| C63 | 0.1126(4) | 0.4711(2) | 0.41752(17) | 0.0364(7) |
| C64 | -0.0536(4) | 0.4883(2) | 0.42405(15) | 0.0359(7) |
| C65 | -0.1589(4) | 0.45266(19) | 0.36405(17) | 0.0328(6) |
| C66 | -0.0972(3) | 0.39630(19) | 0.29854(16) | 0.0266(5) |
| C71 | 0.0476(3) | 0.31240(17) | 0.14614(13) | 0.0226(5) |
| C72 | 0.0725(3) | 0.39855(19) | 0.09886(14) | 0.0268(5) |
| C73 | -0.0093(3) | 0.4115(2) | 0.02452(14) | 0.0311(6) |
| C74 | -0.1181(3) | 0.3393(2) | -0.00348(14) | 0.0319(6) |
| C75 | -0.1421(3) | 0.2545(2) | 0.04165(16) | 0.0339(6) |
| C76 | -0.0601(3) | 0.2405(2) | 0.11613(14) | 0.0301(6) |
| H501 | -0.022(3) | 0.0845(17) | 0.2930(11) | 0.011(5) |

| | | | | |
|------|-----------|------------|-------------|----------|
| H502 | -0.172(3) | 0.3464(18) | -0.0581(15) | 0.027(7) |
| H503 | 0.241(3) | 0.1947(17) | 0.4481(14) | 0.017(6) |
| H504 | -0.095(3) | 0.5255(16) | 0.4693(14) | 0.021(6) |
| H505 | 0.247(3) | 0.3227(16) | 0.2218(13) | 0.015(6) |
| H506 | 0.181(3) | 0.4931(18) | 0.4601(16) | 0.029(7) |
| H507 | -0.274(3) | 0.4642(16) | 0.3655(14) | 0.018(6) |
| H508 | 0.146(3) | 0.4483(18) | 0.1188(14) | 0.030(7) |
| H509 | 0.172(3) | 0.1489(18) | 0.2155(15) | 0.028(7) |
| H510 | 0.288(3) | 0.4039(18) | 0.3466(13) | 0.021(6) |
| H511 | -0.044(3) | 0.1282(17) | 0.4312(13) | 0.024(6) |
| H512 | 0.218(4) | 0.087(2) | 0.4169(18) | 0.053(9) |
| H513 | -0.208(3) | 0.1995(19) | 0.0229(16) | 0.037(7) |
| H514 | -0.009(3) | 0.2415(17) | 0.4090(13) | 0.018(6) |
| H515 | 0.009(3) | 0.4681(18) | -0.0040(14) | 0.028(7) |
| H516 | -0.164(3) | 0.3701(19) | 0.2609(14) | 0.024(7) |
| H517 | -0.076(3) | 0.1828(19) | 0.1476(15) | 0.032(7) |
| H518 | -0.106(3) | 0.1855(19) | 0.2837(15) | 0.028(7) |

10.1.4 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (S_C)-187

| | | |
|------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Formel | $C_6H_{10}Cl_2NO_2PS$ | |
| M_r | 262.08 | |
| Messtemperatur | 153(2) K | |
| Wellenlänge | 0.71073 Å | |
| Kristallsystem | kubisch | |
| Zellparameter | $a = 6.4485(19)$ Å | $\alpha = 90^\circ$ |
| | $b = 11.460(3)$ Å | $\beta = 110.321(5)^\circ$ |
| | $c = 7.752(2)$ Å | $\gamma = 90^\circ$ |
| Volumen | $537.2(3)$ Å ³ | |
| Z | 2 | |
| Dichte | 1.620 g/cm ³ | |
| Absorptionskoeffizient | 0.915 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 536 | |

| | |
|--------------------------------|--|
| Kristallgröße [mm] | 0.40 × 0.40 × 0.30 |
| 2 θ Range | 2.80° bis 27.44° |
| Zahl der Reflexe, gesamt | 2158 [R (int) = 0.0287] |
| Zahl der Reflexe, unabhängig | 1940 |
| Zahl der Reflexe, signifikant | [I > 2σ (I)] |
| Absorptionskorrektur | keine |
| Max. und min. Transmission | 0.7110 und 0.7709 |
| Verfeinerungsmethode | Full-matrix least-squares on F ² |
| Goodness-of-fit F ² | 0.943 |
| Final R indices [I > 2σ (I)] | R ₁ = 0.0364, ω R ₂ = 0.0721 |
| R indices (all data) | R ₁ = 0.0402, ω R ₂ = 0.0733 |

Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkparameter

| | x | Y | z | U(eq) |
|------|--------------|------------|--------------|-----------|
| Cl11 | -0.35097(15) | 0.34212(8) | 0.04909(12) | 0.0358(2) |
| Cl12 | 0.07660(15) | 0.28013(8) | -0.02957(11) | 0.0347(2) |
| S11 | -0.27087(19) | 0.06980(9) | -0.04594(13) | 0.0402(3) |
| P1 | -0.14140(14) | 0.20957(8) | 0.07159(11) | 0.0228(2) |
| O21 | 0.0802(4) | 0.3901(2) | 0.3738(3) | 0.0310(6) |
| O22 | 0.1753(4) | 0.2492(2) | 0.5866(3) | 0.0264(6) |
| N1 | -0.0059(4) | 0.1964(2) | 0.2957(3) | 0.0198(6) |
| C2 | 0.0825(6) | 0.2901(3) | 0.4139(5) | 0.0247(8) |
| C3 | 0.1304(7) | 0.1243(3) | 0.5886(5) | 0.0250(8) |
| C4 | 0.0771(6) | 0.0841(3) | 0.3911(4) | 0.0203(7) |
| C5 | 0.2719(6) | 0.0351(3) | 0.3443(5) | 0.0223(8) |
| C51 | 0.4684(7) | 0.1170(4) | 0.3912(6) | 0.0323(9) |
| C52 | 0.3399(8) | -0.0823(4) | 0.4341(5) | 0.0302(9) |
| H501 | -0.041(5) | 0.029(3) | 0.354(4) | 0.012(8) |
| H502 | -0.005(6) | 0.121(3) | 0.618(5) | 0.031(11) |
| H503 | 0.215(5) | 0.025(3) | 0.202(4) | 0.015(8) |
| H504 | 0.263(6) | 0.084(3) | 0.674(4) | 0.023(9) |
| H505 | 0.418(6) | 0.179(3) | 0.330(5) | 0.026(11) |

| | | | | |
|------|----------|-----------|----------|-----------|
| H506 | 0.514(6) | 0.131(3) | 0.512(5) | 0.019(9) |
| H507 | 0.404(6) | -0.076(3) | 0.559(5) | 0.017(9) |
| H508 | 0.571(7) | 0.087(4) | 0.352(5) | 0.051(13) |
| H509 | 0.451(6) | -0.114(3) | 0.396(4) | 0.019(9) |
| H510 | 0.208(8) | -0.125(4) | 0.395(6) | 0.063(15) |

10.1.5 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (S_C , R_P)-189

| | | | |
|--------------------------------------|---|---------------------|--|
| Formel | $C_{13}H_{15}CNO_4PS$ | | |
| M_r | 312.29 | | |
| Messtemperatur | 153(2) K | | |
| Wellenlänge | 0.71073 Å | | |
| Kristallsystem | kubisch | | |
| Zellparameter | $a = 8.1413(5)$ Å | $\alpha = 90^\circ$ | |
| | $b = 8.1413(5)$ Å | $\beta = 90^\circ$ | |
| | $c = 43.851(4)$ Å | $\gamma = 90^\circ$ | |
| Volumen | $2906.5(3)$ Å ³ | | |
| Z | 8 | | |
| Dichte | 1.427 g/cm ³ | | |
| Absorptionskoeffizient | 0.334 mm ⁻¹ | | |
| F(000) | 1304 | | |
| Kristallgröße [mm] | 0.50 × 0.45 × 0.40 | | |
| 2 θ Range | 1.86° bis 24.99° | | |
| Zahl der Reflexe, gesamt | 2566 [R (int) = 0.0857] | | |
| Zahl der Reflexe, unabhängig | 2144 | | |
| Zahl der Reflexe, signifikant | [I > 2 σ (I)] | | |
| Absorptionskorrektur | keine | | |
| Max. und min. Transmission | 0.8467 und 0.8746 | | |
| Verfeinerungsmethode | Full-matrix least-squares on F ² | | |
| Goodness-of-fit F ² | 1.023 | | |
| Final R indices [I > 2 σ (I)] | $R_1 = 0.0434$, $\omega R_2 = 0.1069$ | | |
| R indices (all data) | $R_1 = 0.0532$, $\omega R_2 = 0.1102$ | | |

Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkparameter

| | x | y | z | U(eq) |
|-----|-------------|-------------|-------------|------------|
| S1 | 0.36521(13) | 0.88412(12) | 0.08785(2) | 0.0516(3) |
| P1 | 0.15488(12) | 0.96223(11) | 0.07610(2) | 0.0383(3) |
| O1 | -0.0109(3) | 1.3908(3) | 0.09358(5) | 0.0417(6) |
| O2 | -0.1497(3) | 1.1817(3) | 0.07331(6) | 0.0545(7) |
| O3 | 0.1131(3) | 0.9665(3) | 0.04073(5) | 0.0379(6) |
| O4 | 0.0098(3) | 0.8623(3) | 0.09046(5) | 0.0509(7) |
| N1 | 0.1269(3) | 1.1589(3) | 0.08526(6) | 0.0352(7) |
| C2 | -0.0233(5) | 1.2382(4) | 0.08287(7) | 0.0404(9) |
| C3 | 0.2555(4) | 1.2744(4) | 0.09562(7) | 0.0361(8) |
| C4 | 0.1494(4) | 1.4131(4) | 0.10736(7) | 0.0391(9) |
| H4A | 0.1411 | 14.086 | 0.1299 | 0.042(10) |
| H4B | 0.1964 | 15.206 | 0.1014 | 0.045(10) |
| C5 | 0.3713(5) | 1.3225(5) | 0.06991(8) | 0.0519(10) |
| H5 | 0.4241 | 12.194 | 0.0623 | 0.072(13) |
| C6 | 0.5091(5) | 1.4319(5) | 0.08337(12) | 0.0662(13) |
| H6A | 0.4610 | 15.328 | 0.0917 | 0.074(13) |
| H6B | 0.5879 | 14.599 | 0.0673 | 0.091(16) |
| H6C | 0.5658 | 13.722 | 0.0997 | 0.091(17) |
| C7 | 0.2873(6) | 1.4034(6) | 0.04300(9) | 0.0717(14) |
| H7A | 0.2004 | 13.312 | 0.0353 | 0.060(13) |
| H7B | 0.3680 | 14.232 | 0.0268 | 0.095(15) |
| H7C | 0.2394 | 15.082 | 0.0495 | 0.068(13) |
| C8 | -0.1240(5) | 0.7898(5) | 0.07238(8) | 0.0458(9) |
| H8A | -0.2113 | 0.8728 | 0.0693 | 0.029(8) |
| H8B | -0.1721 | 0.6962 | 0.0837 | 0.038(9) |
| C9 | -0.0640(5) | 0.7323(4) | 0.04239(8) | 0.0400(9) |
| C10 | 0.0519(4) | 0.8222(4) | 0.02664(8) | 0.0361(8) |
| C11 | 0.1057(4) | 0.7835(4) | -0.00153(8) | 0.0400(8) |
| H11 | 0.1883 | 0.8472 | -0.0113 | 0.084(15) |
| C12 | 0.0371(5) | 0.6479(4) | -0.01595(8) | 0.0472(10) |
| H12 | 0.0705 | 0.6197 | -0.0360 | 0.077(14) |

| | | | | |
|-----|------------|-----------|-------------|------------|
| C13 | -0.0790(5) | 0.5544(5) | -0.00119(8) | 0.0537(11) |
| H13 | -0.1254 | 0.4617 | -0.0111 | 0.056(11) |
| C14 | -0.1281(5) | 0.5942(5) | 0.02775(8) | 0.0514(10) |
| H14 | -0.2064 | 0.5273 | 0.0379 | 0.047(10) |

10.2 Gefahrstoffverzeichnis

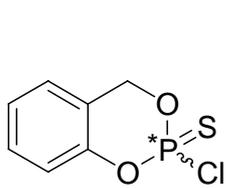
Die folgende Liste umfasst die Verbindungen und Lösemittel, mit denen während dieser Arbeit umgegangen wurde. Die Gefahrstoffe sind mit den jeweiligen Gefahrensymbolen, R-Sätzen sowie S-Sätzen gekennzeichnet. Die Stoffe, für die keine bekannte Einstufung existiert, sind als gefährlich einzustufen. Es ist unbedingt zu vermeiden, dass man sich mit diesen Stoffen in irgendeiner Weise kontaminiert und diese Stoffe in die Umwelt eingebracht werden.

| Substanzname | R-Sätze | S-Sätze | Symbole |
|---|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Aceton | 11-36-66-67 | 2-9-16-26 | F |
| Acetonitril | 11-23/24/25 | 16-27-45 | F, T |
| Benzen | 45-11-48/23/24/25.1 | 53.1-45 | F, T |
| Benzhydryl-pyrrolidin | 36/37/38 | 25-36 | X _n |
| Benzylalkohol | 20/22 | 26 | X _n |
| <i>tert</i> -Butyl- chlordimethylsilan | 10-34 | 26-45-36/37/39 | F, C |
| <i>n</i> -Butyllithium | 11-15-17-34-48/20- 51/53-62-65-67 | 16-26-36/37/39-43-11-45- 61-62 | F, X _n , N |
| Calciumcarbonat | 37/38-41 | 26-36/37/39 | X _n |
| Cäsiumcarbonat | -- | 22-24/25 | -- |
| Chloroform | 22-38-40-48/20/22 | 36/37 | X _n |
| Chloroform- <i>d</i> ₁ | 22-38-40-48/20/22 | 36/37 | X _n |
| DBU | 22-34 | ^26-36/37/39-45 | X _n |
| Dichlormethan | 40 | 23.2-24/25-36/37 | X _n |
| Diethylcarbonat | 10-36/37/38 | 16-23-26-36 | X _n |
| Diethylether | 12-19-22-66-67 | (2-)-9-16-29-33 | F ⁺ |
| Dimethylammoniumchlorid | 22-36/37/38 | --- | X _n |
| Dimethylformamid | 61-E20/21-36 | 53-45 | T |
| Dimethylsulfoxid | 36/38 | 26 | X _i |
| Dimethylsulfoxid- <i>d</i> ₆ | 36/38 | 26 | X _i |
| Dioxan | 11-19-36/37-40-66 | 9-16-36/37-46 | F, X _n |
| Eisessig | 10-35 | 23.2-26-45 | C |
| Ethanol | 11 | 7-16 | F |
| Ethylacetat | 11-36-66-67 | (2-)-16-26-33 | F |
| Ethylbromid | 11-20/22-40 | 36/37 | F, X _n |

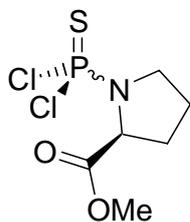
| Substanzname | R-Sätze | S-Sätze | Symbole |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| <i>n</i> -Hexan | 11-36/37-67 | (2-)9-16-29-33-36/37-61- 62 | F, X _n |
| Iod | 20/21 | 23-25 | X _n |
| Kaliumcarbonat | 22-36/37/38 | 22-26 | X _n |
| Kupfer-(I)-chlorid | 22-50/53 | 22-60-61 | N, X _n |
| Lithiumcarbonat | 22-36 | 26-36/37 | X _n |
| Magnesiumcarbonat | --- | --- | --- |
| Magnesiumsulfat | --- | --- | --- |
| 2-Mercapto-2-thiazolin | 22 | -- | X _n |
| Methanol | 11-23/25 | 7-16-24-45 | F, T |
| Methyliodid | 21-23/25-37/38-40 | 36/37-38-45 | T |
| Natriumcarbonat | 36 | 22-26 | X _n |
| Natriumhydrid | 15-34 | 7/8-26-36/37/39-43.6-45 | F, C |
| Natriumhydrogencarbonat | --- | --- | --- |
| Natriumhydroxid | 35 | 26-37/39-45 | C |
| Natriumsulfat | --- | --- | --- |
| Oxazolidinon | 22-36/43 | 26-36/37 | X _n |
| Palladium auf Aktivkohle | 7-36/37/38 | 17-26-36 | F, X _i |
| <i>n</i> -Pentan | 11 | (2-)9-16-29-33-61-62 | F |
| Petrolether | 11-52/53-65 | 9-16-23.2-24-33-62 | F, X _n |
| Phosphortrichlorid | 34-37 | 7/8-26-45 | C |
| Phosphorylchlorid | 14-22-26-29-35- 48/23 | 26-45-7/8 | T, X _n |
| D-Prolinmethylesterhydrochlorid | 36/38 | 26-37/39 | X _n |
| L-Prolinmethylesterhydrochlorid | 36/38 | 26-37/39 | X _n |
| 4- <i>iso</i> -Propyl-5,5-diphenyl-oxazolidinon | --- | 22-24/25 | --- |
| Pyridin | 11-20/21/22 | 26-28.1 | F, X _n |
| Salicylalkohol | --- | 24/25 | X _n |
| Salzsäure | 34-37 | 26-36/37/39-45 | C |
| Schwefelsäure | 35 | 26-30-45 | C |
| Tetrabutylammonium-flourid in THF | 11-19-34-37/38 | 16-26 | X _i , F |
| Tetrachlorkohlenstoff | 23/24/25-40-48/23- 52/53-59 | 23-36/37-45-59-61 | T, N |
| Tetrahydrofuran | 11-19-36/37 | 16-29-33 | F, X _i |

| Substanzname | R-Sätze | S-Sätze | Symbole |
|--------------------------|----------------|------------------------|-------------------|
| Tetramethylsilan (TMS) | 12 | 9-16-29-43.3 | F ⁺ |
| Thionylchlorid | 14-20/22-29-35 | 26-36/37/39-45 | X _i |
| Thiophosphorylchlorid | 22-26-34-52/53 | 26-28-36/37/39-45-61 | T |
| Toluen | 11-20 | 16-25-29-33 | F, X _n |
| Triethylamin | 11-20/21/22-35 | 3-16-26-29-36/37/39-45 | F, C |
| Wasserstoff | 12 | 9-16-33 | F ⁺ |
| Wasserstoffperoxid 30%ig | 34 | 3-26-36/37/39-45 | C |

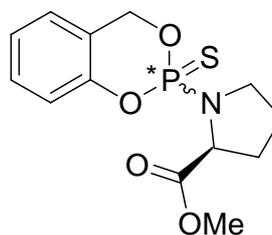
Verbindungsübersicht



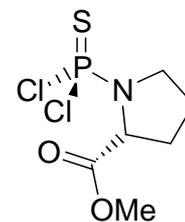
(rac)-60



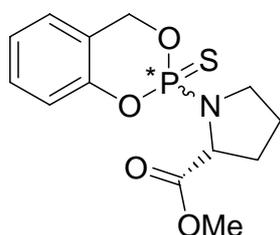
(S_C)-75



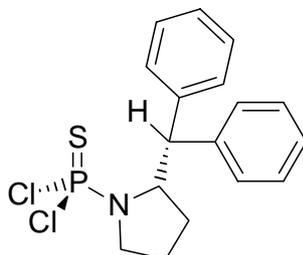
**(S_C, S_P)-61,
(S_C, R_P)-62**



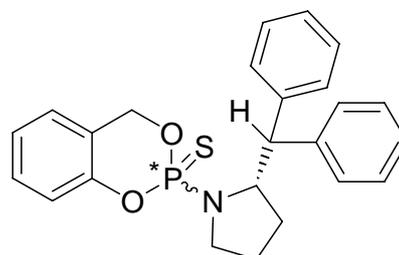
(R_C)-75



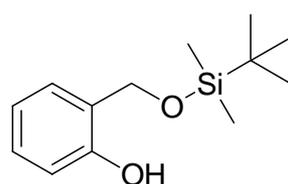
**(R_C, R_P)-61,
(R_C, S_P)-62**



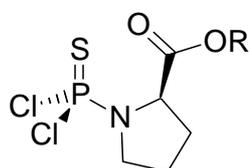
(S_C)-81



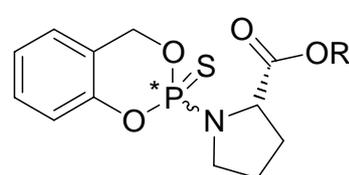
**(S_C, S_P)-82,
(S_C, R_P)-83**



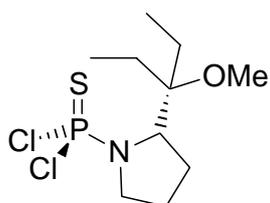
86



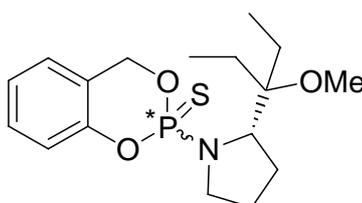
R = Et **(S_C)-115**
Bn **(S_C)-116**
iPr **(S_C)-117**



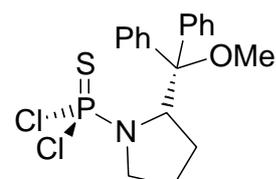
R = Et **(S_C, S_P)-118**
(S_C, R_P)-119
Bn **(S_C, S_P)-120**
(S_C, R_P)-121
iPr **(S_C, S_P)-122**
(S_C, R_P)-123



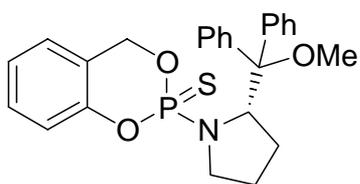
(S_C)-125



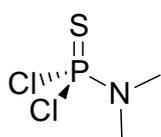
**(S_C, S_P)-126,
(S_C, R_P)-130**



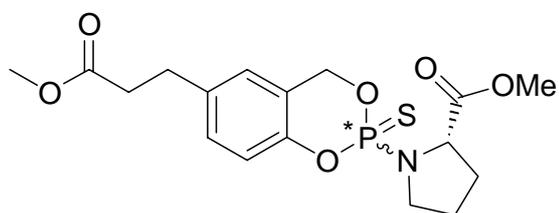
(S_C)-131



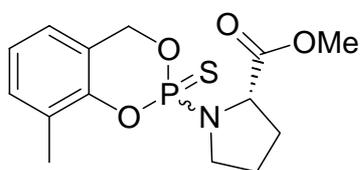
**(S_CS_P)-135,
(S_CR_P)-136**



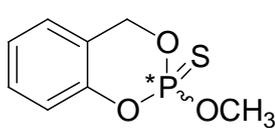
107



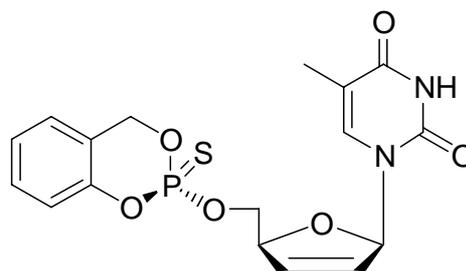
**(S_CS_P)-138.
(S_CR_P)-139**



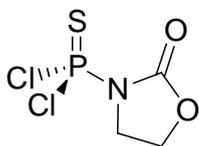
**(S_CS_P)-141
(S_CR_P)-142**



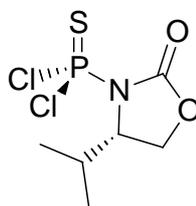
**(S_P)-57,
(R_P)-57**



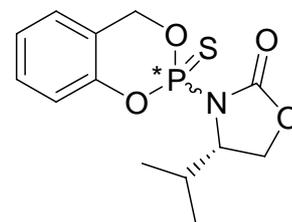
(S_P)-143



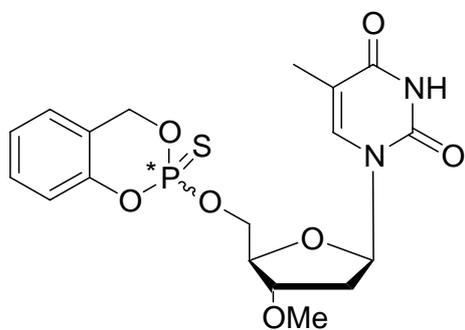
188



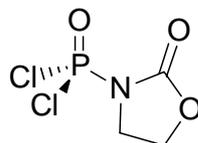
(S_C)-187



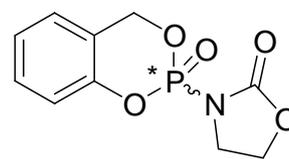
**(R_P,S_C)-189,
(S_P,S_C)-190**



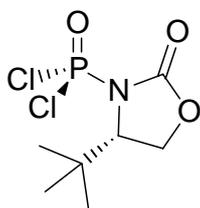
192



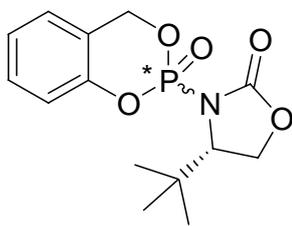
193



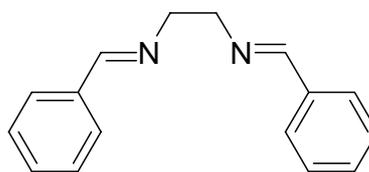
(rac)-194



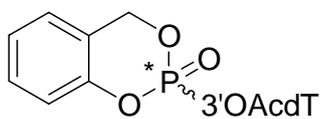
(S_C)-202



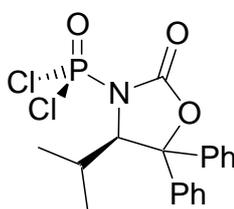
**(R_P, S_C)-203,
(S_P, S_C)-204**



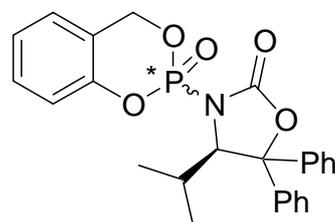
**195
BEN**



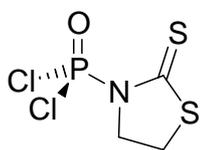
**(R_P)-198,
(S_P)-199**



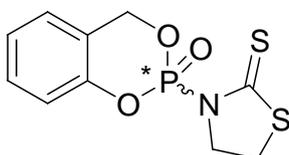
(R_C)-206



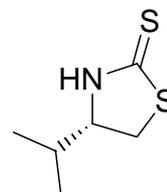
**(R_P, R_C)-207,
(S_P, R_C)-208**



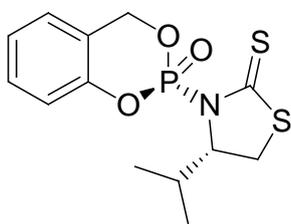
219



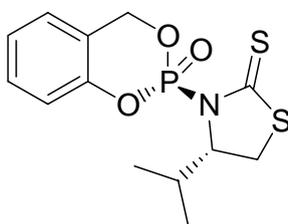
(rac)-220



(S_C)-221



(R_P, S_C)-224



(S_P, S_C)-225

Publikationen

- J. O. Thomann**, E. H. Rios-Morales and C. Meier. (2005). *Asymmetric Synthesis of Phosphate Triesters Using Rigid Phosphoramidates*. 9th International SFB-Symposium, Aachen.
- J. O. Thomann**, K. B. Wallach, E. H. Rios Morales, C. Meier (2005). *A Possible Synthetic Strategy to Diastereomerically Pure cycloSal Prodrugs*. 18th International Conference on Antiviral Research, Barcelona.
- J. O. Thomann**, K. B. Wallach, J. Schellenberg and C. Meier (2004) *A possible synthetic Strategy to diastereomerically pure cycloSal Prodrugs using chiral Dichlorothiophosphorus Amidates*. 2nd Summer School “Medicinal Chemistry”, Universität Regensburg.

Curriculum Vitae

Dipl.-Chem. Jens Oliver Thomann

geboren am 17. September 1976 in Vechta

BERUFLICHE TÄTIGKEITEN

- Seit 08/06 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Kooperations-Projekt „Diastereoselektive Synthese oligomerer Nucleosidthioate“ zwischen der Girindus AG, Künsebeck und dem Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg
- 01/03 – 08/06 Lehrtätigkeiten: a) Betreuung des Organisch-Chemischen Grund- und Fortgeschrittenenpraktikums für Studenten im Hauptfach Chemie und Biochemie; b) Betreuung von Diplomanden im Arbeitskreis

STUDENTISCHE TÄTIGKEITEN

- 10/04 Betreuung des Ferienpraktikums Organische Chemie für Schülerinnen und Schüler, Universität Hamburg
- 10/01 – 03/02 Betreuung des Organisch-Chemischen Grundpraktikums für Mediziner, Philipps-Universität Marburg

STUDIUM

- Seit 01/03 Promotionsstudium in Chemie im Arbeitskreis von Prof. Dr. Chris Meier im Institut für Organische Chemie, Universität Hamburg, Thema der Doktorarbeit: „Diastereoselektive Synthese von *cycloSal*-Pronucleotiden“
- 10/97 – 09/02 Studium des Diplom-Studiengangs Chemie mit dem Wahlpflichtfach Betriebswirtschaftslehre an der Philipps-Universität Marburg
- 09/02 Abschluss zum Diplom-Chemiker mit der Note „gut“
- 01/01 – 09/02 Diplomarbeit bei Prof. Dr. Thomas Schrader am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg "*Oligomere Bisphosphonatpinzetten zur Erkennung von argininreichen Peptiden*" mit der Note „sehr gut“
- 10/00 – 03/01 Forschungsaufenthalt an der Universidad Complutense, Madrid, „Preparation of $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$ -Superconducting Films on Silver- and SrTiO_{3-x} -Substrates by Electrodeposition“
- 10/99 Diplomvorprüfung mit der Note „gut“

ZUSATZSTUDIUM

| | |
|------------|--|
| Seit 10/03 | Betriebswirtschaftslehre für Ingenieure und Naturwissenschaftler an der FernUniversität Hagen mit dem angestrebten Abschluss „Diplom-Wirtschaftschemiker“, |
| 09/06 | Diplom-Vorprüfung mit der Note „befriedigend“ Schwerpunkte des Hauptstudiums: Marketing und Planung & Organisation |

STIPENDIEN

| | |
|---------------|--|
| 01/03 – 12/06 | Promotionsstipendium des DFG geförderten Graduiertenkollegs „Glycokonjugate“ |
|---------------|--|

WEHRDIENST

| | |
|---------------|---|
| 07/96 – 08/97 | Fallschirm-Panzerabwehr-Batallion 272, Wildeshausen |
|---------------|---|

SCHULBILDUNG

| | |
|---------|--|
| 06/1996 | Abitur an der Liebfrauenschule Cloppenburg |
|---------|--|

KENNTNISSE UND FÄHIGKEITEN

| | |
|----------------------------------|---|
| Chemisch-analytische Fähigkeiten | <ul style="list-style-type: none">• umfassende Erfahrungen in organischen Synthesetechniken sowie in der Entwicklung neuer asymmetrischer Synthesemethoden• sehr gute Kenntnisse in flüssigchromatographischen Methoden• Bearbeitung und Auswertung chromatographischer und spektroskopischer Fragestellung, insbesondere HPLC, LC-MS, 1D- und 2D-NMR-Spektroskopie |
| EDV-Kenntnisse | <ul style="list-style-type: none">• sehr gute MS-Office-Kenntnisse sowie• ChemOffice, ISIS-Draw, SciFinder, Beilstein CrossFire, Win-NMR, Mestre-C, Origin, Ortep• routinierter Anwender in Präsentationstechniken |
| Sachkenntnisse | <ul style="list-style-type: none">• Sachkundenachweis nach § 5 der Chemikalienverbotsverordnung |
| Sprachkenntnisse | <ul style="list-style-type: none">• sehr gute Englischkenntnisse in Wort und Schrift• grundlegende Spanischkenntnisse in Wort und Schrift |

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift selbständig und nur unter Zuhilfenahme der genannten Literatur und den angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertationsschrift weder in gleicher noch in anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Hamburg, den

.....

Jens O. Thomann