



Enantioselektive Synthese von Phosphinoboranen via kristallisationsinduzierter dynamischer Racematspaltung des lithiierten Intermediates durch Verständnis des zugrunde liegenden Epimerisierungsprozesses

Mehmet Yasin Kuzu, Annika Schmidt, und Carsten Strohmann*

Abstract: Hier wird die erfolgreiche kristallisationsinduzierte dynamische Racematspaltung (CIDR) eines α -lithiierten Phosphinoborans mithilfe des leicht zugänglichen und kostengünstigen chiralen Liganden (*R,R*)-TMEDA beschrieben. Ausgehend von dem wichtigen *P*-prochiralen Baustein Dimethylphenylphosphinoboran konnten Phosphinoborane in Ausbeuten von bis zu 80 % und Enantiomerenverhältnissen von bis zu 98:2 durch Kristallisation des lithiierten Zwischenprodukts erhalten werden. NMR-basierte Deuterium-Markierungsexperimente zeigen, dass die Epimerisierung in Lösung auf dem intermolekularen Protonentransfer zwischen dem nicht lithiierten Phosphinoboran und dem entsprechenden lithiierten Zwischenprodukt beruht, sodass die Anwesenheit überschüssigen Eduktes in einem optimierten Lösungsmittelgemisch der Hauptfaktor für eine erfolgreiche enantioselektive Synthese ist. Quantenchemische Berechnungen mit verschiedenen auf Festkörperstrukturen basierenden Modellsystemen bestätigen diese experimentellen Ergebnisse. Durch den Einblick in den Epimerisierungsmechanismus wurden wesentliche Prinzipien für die CIDR von lithiierten Phosphinoboranen aufgeklärt, die auf andere wichtige *P*-stereogene Verbindungen und einfache chirale Amine erweitert werden könnten.

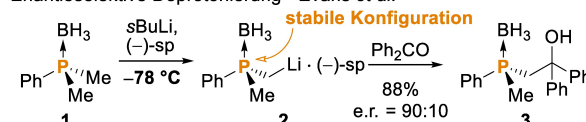
P-stereogene Verbindungen finden in verschiedenen Bereichen breite Anwendung und spielen vor allem als Liganden für die asymmetrische Metallkatalyse eine wesentliche Rolle.^[1] Ihre asymmetrische Synthese selbst ist dabei von entscheidender Bedeutung und beruht in den meisten Fällen auf verschiedenen Techniken der Racematspaltung meist in Kombination mit chiralen Hilfsstoffen.^[1] Zwei der am häufigsten verwendeten Methoden für die Synthese von *P*-

stereogenen Phosphanen verwenden (–)-Sparteine [(–)-sp] als chiralen Liganden (Schema 1).^[2] Seit dem ersten Beispiel von Evans et al. aus dem Jahr 1995, prochirales Dimethylphenylphosphinoboran (**1**) mit *s*-BuLi in Gegenwart von (–)-sp bei –78 °C zu deprotonieren, spielt diese Methode der kinetisch kontrollierten asymmetrischen Abfangreaktion bei niedrigen Temperaturen eine wichtige Rolle bei der asymmetrischen Synthese von *P*-stereogenen Verbindungen. In einem weiteren Beispiel beschrieben Livinghouse et al. die dynamische thermodynamische Racematspaltung des sekundären Phosphidborans **5**, das nach Deprotonierung des racemischen *tert*-Butylphenylphosphinoborans **4** mit *n*-BuLi in Gegenwart von (–)-sp bei 25 °C erhalten wurde.^[3] Es zeigte sich, dass erhöhte Temperaturen, verlängerte Reaktionszeiten und die Bildung einer Suspension während der Reaktion ausschlaggebend für eine erfolgreiche Enantiomerenanreicherung sind.^[4] Für diese vorgestellten Möglichkei-

Traditioneller Zugang zu *P*-stereogenen Verbindungen

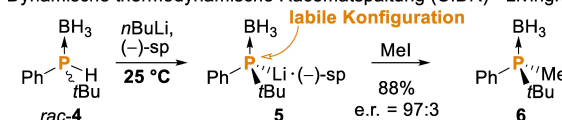
kinetische Kontrolle:

Enantioselektive Deprotonierung - Evans et al.

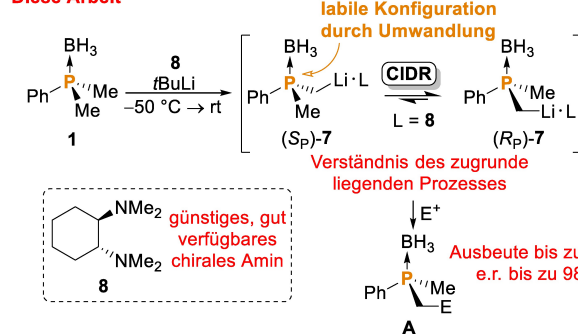


Thermodynamische Kontrolle:

Dynamische thermodynamische Racematspaltung (CIDR) - Livinghouse et al.



Diese Arbeit



Schema 1. Literaturbekannte (–)-Sparteine-vermittelte Synthese von *P*-stereogenen Phosphanen, sowie der hier vorgestellte Ansatz.

[*] Dr. M. Y. Kuzu, A. Schmidt, Prof. Dr. C. Strohmann
Anorganische Chemie
TU Dortmund
Otto-Hahn-Straße 6, 44227 Dortmund (Deutschland)
E-mail: carsten.strohmann@tu-dortmund.de

© 2024 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.

ten der Racematspaltung muss eines der gebildeten Enantiomere entweder kinetisch, thermodynamisch oder auf eine andere Weise bevorzugt werden und zusätzlich eine entsprechende Konfigurationsstabilität bzw. -labilität aufweisen.^[5] Im speziellen Fall der bevorzugten Kristallisation eines Zwischenprodukts kann man diesen Prozess als kristallisationsinduzierte dynamische Racematspaltung (crystallization-induced dynamic resolution, CIDR) bezeichnen.^[6,7]

Auch wenn die oben genannten Ansätze zu hoch angereicherten Produkten und guten Ausbeuten führen, kann die Reinigung der Stereoisomere dennoch eine Herausforderung darstellen.^[8] Außerdem können für chelatbildende diastereomere Phosphorliganden (z. B. MiniPHOS) höhere *ee*-Verhältnisse in den Edukten erforderlich sein, sodass die Verbesserung der Stereoselektivität weiterhin ein wichtiges Ziel bleibt, insbesondere bei einfachen, leicht zu funktionalisierenden pro-*P*-stereogenen Bausteinen wie **1** und **4**.

Darüber hinaus war (–)-sp in den letzten Jahrzehnten weltweit Verfügbarkeitsproblemen unterzogen und ist nach wie vor kostenintensiv,^[9] sodass die Verwendung eines leichter zugänglichen und günstigeren Liganden für diese Art von Reaktionen einen klaren Vorteil darstellt.

Hier präsentieren wir nun unsere Ergebnisse zu der asymmetrischen Funktionalisierung des wichtigen *P*-prochiralen Bausteins Dimethylphenylphosphinoboran (**1**) über die CIDR des α -lithiierten Intermediats **7** unter Verwendung des leicht zugänglichen und günstigen Liganden (*R,R*)-TMCDa (**8**) (Schema 1).^[10] Zusätzliche quantenchemische Studien, Deuterium-Markierungsexperimente und Röntgenstrukturanalysen geben Einblicke in den zugrunde liegenden Epimerisierungsprozess. Diese Erkenntnisse zeigen, dass unsere Methode eine interessante Möglichkeit für die enantioselektive Synthese weiterer Phosphinoborane mit verschiedenen chiralen Hilfsstoffen darstellt.

Zunächst wurde die Verwendung von (*R,R*)-TMCDa für die Synthese von *P*-stereogenen Verbindungen analog zu dem kinetischen Ansatz von Evans getestet. Zur asymmetrischen Lithiierung von **1** unter Verwendung verschiedener Alkyl-Lithium-Reagenzien in Gegenwart von **8** und anschließendem Umsetzen mit Benzophenon sind die Enantiomerenverhältnisse in Tabelle 1 aufgetragen (Eintrag 1–3). Die

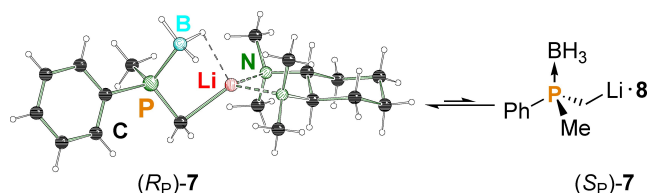
Ergebnisse zeigen, dass der Grad der asymmetrischen Induktion durch **8** gering ist.

Eine Senkung der Temperatur, wie bei einem kinetisch kontrollierten Prozess zu erwarten, erhöht die Selektivität in geringem Maße (Tabelle 1, Eintrag 4). Dichtefunktionaltheorie-Berechnungen (DFT) der diastereomeren Übergangszustände (ÜZ) für die Deprotonierung von **1** zeigen keine energetische Präferenz für einen der Übergangszustände, was die experimentellen Befunde widerspiegelt (Details siehe SI).^[11] Daher lässt sich festhalten, dass die Verwendung von **8** als asymmetrisches Auxiliar nicht mit einer ausreichenden Präferenz bei der kinetisch-kontrollierten enantioselektiven Deprotonierung einhergeht.

Bei den Röntgenstrukturuntersuchungen mehrerer Einkristalle des α -lithiierten Phosphinoboran-Zwischenprodukts konnten wir jedoch stets nur das Diastereomer (*R_p*)-**7** beobachten (Schema 2). Daraus lässt sich schließen, dass **8** hingegen die überwiegende Kristallisation nur eines lithiierten diastereomeren Zwischenprodukts **7** begünstigt, was den Weg für CIDR-Techniken ebnet.

Mit dieser Annahme wurden weitere stereochemische Untersuchungen durchgeführt. Es wurden zwei verschiedene Abfang-Experimente durch Reaktion mit Benzophenon nach Kühlung der Reaktionsmischung auf –80 °C durchgeführt: Einmal vor und einmal nach Trennung der Kristalle und der Mutterlauge. Der erste Versuch lieferte (*R_p*)-**3** und (*S_p*)-**3** in einem hohen Enantiomerenverhältnis von 84:16, was bereits auf eine Anreicherung durch Kristallisation hinweist (Tabelle 2, Eintrag 1).

Durch Reaktion der isolierten Kristalle selbst wurde hoch angereichertes (*R_p*)-**3** mit *e.r.* = 98:2 in 60 % Ausbeute erhalten (Tabelle 2, Eintrag 2). Das Umsetzen der Mutterlauge ergab ein *e.r.* von 56:44 (Tabelle 2, Eintrag 3), was auf



Schema 2. Festkörperstruktur von (*R_p*)-**7** und Umwandlung des lithiierten Intermediats (*S_p*)-**7** und (*R_p*)-**7**.

Tabelle 1: Kinetisch kontrollierte Lithiierung und anschließende Reaktion mit Benzophenon des Phosphinoborans **1**.

Eintrag	RLi	Äq., RLi	T [°C]	$\text{Ph}-\text{P}(\text{Me})_2 \xrightarrow[2) \text{Ph}_2\text{CO}]{1) \text{RLi, } \mathbf{8}, \text{Et}_2\text{O, Temp., 3 h}}$ oder (<i>R_p</i>)- 3 (<i>S_p</i>)- 3	<i>e.r.</i> (<i>R</i> : <i>S</i>) ^[a]
1	<i>t</i> -BuLi	1.1	–80 °C	38:62	
2	<i>s</i> -BuLi	1.1	–80 °C	33:67	
3	<i>n</i> -BuLi	1.1	–80 °C	30:70	
4	<i>n</i> -BuLi	1.1	–100 °C	25:75	

Die absolute Konfiguration von **3** wurde mittels Röntgendiffraktometrie und CSP-HPLC bestimmt (für weitere Informationen, siehe SI).
[a] Bestimmt über CSP-HPLC.

Tabelle 2: Abfangexperimente nach Lithiierung des Phosphinoborans **1** und anschließender Kristallisation von **7** entsprechend Schema 1 (Kr. = isolierte Kristalle; Ml. = separierte Mutterlauge).

Eintrag	E	Experiment	Produkt	Ausbeute [%] ^[a]	<i>e.r.</i> (<i>R</i> : <i>S</i>) ^[c]
1	Ph ₂ CO	Kr. und Ml.	3	95 ^[b]	84:16
2	Ph ₂ CO	Kr.	3	60	98:2
3	Ph ₂ CO	Ml.	3	16 ^[b]	56:44
4	<i>n</i> -Bu ₃ SnCl	Kr.	14	43 ^[b]	2:98 ^[d]
5	PhSSPh	Kr.	15	80	4:96 ^[d]

[a] Isolierte Ausbeute. [b] Bestimmt über NMR. [c] Bestimmt über CSP-HPLC. [d] Die Konfiguration invertiert aufgrund der Cahn-Ingold-Prelog Priorisierung.

einen Epimerisierungsprozess von (*S_P*)-**7** in Lösung hinweist, der (*R_P*)-**7** reproduziert, das somit kontinuierlich auskristallisiert.

Die Reaktion der isolierten Kristalle wurde mehrfach wiederholt, um die Stereoselektivität unter Verwendung verschiedener Elektrophile zu bestimmen. Es wurde eine hohe Enantioselektivität mit *e.r.* von 96:4 bis 98:2 in bis zu 80 % Ausbeute erreicht (Tabelle 2, Einträge 4–5).

Während die isolierten Kristalle sehr gute Enantiomerenverhältnisse lieferten, konnte in der Mutterlauge wenig bis keine Stereoenricherung beobachtet werden (Tabelle 2, Eintrag 3). Um diese Beobachtung zu verifizieren, wurde die Deprotonierung von **1** bei höheren Temperaturen und in Anwesenheit eines Über- bzw. Unterschusses von **1**, sowohl experimentell (Tabelle 3) als auch theoretisch, untersucht. Quantenchemische Berechnungen zeigten keine thermodynamische Präferenz für eines der berechneten Intermediate (*S_P*)-**7** und (*R_P*)-**7**, sodass die Deprotonierung von **1** bei höheren Temperaturen keine ausgeprägte Stereoselektivität zeigen sollte (Einzelheiten siehe SI).

Wie erwartet, beobachteten wir auch wenig bis keine Stereoselektivität. Jedoch zeigte lithiiertes **1** in Abhängigkeit von überschüssigem/defizientem nicht-lithiiertem **1** eine umgekehrte Selektivität – wenn auch nur geringfügig, wie anhand der DFT-Berechnungen zu erwarten war (Tabelle 3, Eintrag 1–4). Der Epimerisierungsprozess scheint von einem Überschuss an nicht-lithiiertem Spezies **1** abhängig zu sein. Über ein analoges Verhalten für Dimethylphosphansulfide wurde von O'Brien et al. und unserer Gruppe berichtet.^[12] Die lithiierten Sulfidspezies haben sich dabei als konfigurationsinstabil erwiesen und zeigten eine Konfigurationsänderung bei Temperaturen über –20 °C. Dies geschah nur in Anwesenheit von verbleibenden Edukt, was auf einen unselektiven Protonentransfer zwischen der letzteren Spezies und dem lithiierten Zwischenprodukt als einen plausiblen Reaktionsschritt für diesen Prozess hindeutet.^[12] In ähnlichen ersten Studien erwiesen sich jedoch Phosphinoborane wie *t*-Butyldimethylphosphinoboran als konfigurationsstabil und schienen sich daher anders zu verhalten als die Sulfide.^[13]

Um diese Annahme weiter zu überprüfen, führten wir Deuterium-Markierungsexperimente durch, um den Protonentransfer zwischen dem lithiierten Zwischenprodukt **7** und dem nicht-lithiierten Substrat **1** zu untersuchen. Deutiertes Dimethylphenylphosphinoboran (**9**) wurde zu einer

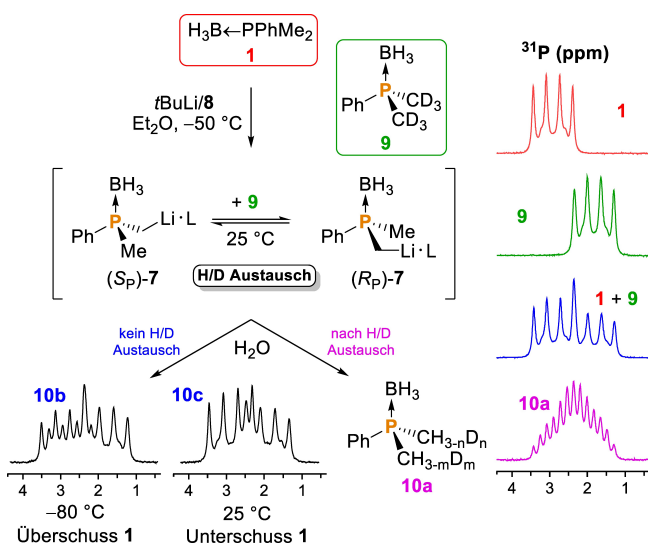
Tabelle 3: Lithiierung und anschließende Reaktion mit Benzophenon des Phosphinoborans **1** bei höheren Temperaturen.

Eintrag	RLi	Äq. RLi	T [°C]	<i>e.r.</i> (<i>R</i> : <i>S</i>) ^[a]
1	<i>n</i> -BuLi	0.4	0 °C	55:45
2	<i>n</i> -BuLi	1.6	0 °C	39:61
3	<i>n</i> -BuLi	0.4	25 °C	55:45
4	<i>n</i> -BuLi	1.6	25 °C	41:59

Die absolute Konfiguration von **3** wurde mittels Röntgendiffraktometrie und CSP-HPLC bestimmt (für weitere Informationen, siehe SI). [a] Bestimmt über CSP-HPLC.

Lösung des lithiierten Zwischenprodukts **7** in Diethylether gegeben und mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Verlauf der Reaktion wurde mittels ³¹P NMR und Massenspektrometrie (EI-MS) verfolgt. Schema 3 (oben) zeigt das entsprechende Reaktionsschema und die wesentlichen Spektren vor und nach der Reaktion. Ein zunächst nahezu äquimolares Gemisch aus **1** und **9** führt nach der Reaktion zu einer Verteilung verschiedener teilweise deuterierter Dimethylphosphinoborane (**10a**), was eindeutig auf einen H/D-Austausch zwischen diesen Spezies hinweist. Anschließend wurde die gleiche Prozedur unter Ausschluss des Aminliganden bei –80 °C und unter Verwendung eines Unterschusses von **1** mehrfach wiederholt. Ein analoger intermolekularer H/D-Austausch findet in THF, Diethylether und Toluol (in Gegenwart des Aminliganden) statt, aber weder bei –80 °C (**10b**) noch ohne die Anwesenheit von überschüssigem Reaktanten (**10c**) (Schema 3, unten; experimentelle Details und weitere Spektren siehe SI).

Um diese Ergebnisse weiter zu untermauern, wurden DFT-Berechnungen zu der intermolekularen Deprotonierungen durchgeführt. Geeignete Modellsysteme für die Berechnungen wurden aus der Röntgenstrukturanalyse mehrerer Addukte von lithiiertem Dimethylphenylphosphinoboran (**1**) abgeleitet. Drei verschiedene Aggregate in Abhängigkeit der verwendeten Liganden konnten beobachtet werden: mit TMEDA wurde eine polymere Spezies (**11**), in Diethylether (**12**) oder mtbe (**13**) eine dimere Spezies und mit dem sterisch anspruchsvollen **8** die monomere Spezies (*R_P*)-**7** gebildet (Schema 2, für Details, siehe SI). In allen Molekülstrukturen ist das Lithiumzentrum sowohl intra- als auch intermolekular durch Boranwasserstoffe koordiniert, was für diese Verbindungsklasse typisch ist.^[14] Auf dieser Grundlage erschien es sinnvoll, die Bildung eines Vorkoordinationskomplexes des nicht-lithiierten Phosphans **1** mit dem lithiierten Intermediat



Schema 3. Deuterium-Markierungsexperimente für den intramolekularen Protonentransfer zwischen lithiiertem Intermediat **7** und nicht-lithiierten deuteriertem **9**.

7 über die Boraneinheit anzunehmen, sodass die Methylgruppen vor der Deprotonierung in räumlicher Nähe sind.

Es wurden zwei vereinfachte Modellsysteme für die DFT-Berechnungen gewählt: Die Deprotonierung des nicht-lithiierten Phosphinoborans über die Vorkoordination an ein monomeres (ÜZ1) und ein dimeres (ÜZ2) lithiiertes Zwischenprodukt (Abbildung 1). Die Berechnungen zeigen, dass ÜZ1 eine um $7 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ niedrigere Energiebarriere aufweist als ÜZ2. Mit berechneten Barrieren von $84 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ für ÜZ1 bzw. $91 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ für ÜZ2 sollte die intermolekulare Deprotonierung nur bei höheren Temperaturen ablaufen, was die oben beschriebenen experimentellen Ergebnisse weiter bestätigt.

Gestützt durch unsere Studien kommen wir zu dem Schluss, dass die Umwandlung von lithiierten *P*-stereogenen Dimethylphenylphosphinoboranen auf den intermolekularen Protonentransfer zwischen nicht-lithiierten Methylphosphinoboranen und ihren lithiierten Gegenstücken zurückzuführen ist. Diese Reaktion findet nur bei erhöhten Temperaturen und in Anwesenheit eines Überschusses der nicht lithiierten Spezies statt, wodurch die Konfiguration des hier verwendeten α -lithiierten Phosphinoborans im Gegensatz zu den Beobachtungen von Evans et al. nicht stabil ist. Die Umwandlung der Ziel-Intermediate (S_P)-7 und (R_P)-7 in Lösung ist eine Grundvoraussetzung für einen erfolgreichen CIDR-Prozess, zusammen mit der bevorzugten Kristallisation eines Diastereomers, die durch den Liganden (*R,R*)-TMCDa bewirkt wird.

Obwohl die Kristallisation von (R_P)-7 bei -30°C über Nacht leicht durchführbar ist, wäre ein Syntheseprotokoll für den CIDR-Prozess bei Raumtemperatur eine noch wünschenswertere Alternative. Da das lithiierte Zwischenprodukt 7 bei Raumtemperatur in Diethylether löslich ist,

wurde *n*-Pentan verwendet, um die Löslichkeit herabzusetzen. So wurde nach der Lithiierung von 1 in Diethylether das Lösungsmittel entfernt und *n*-Pentan zugegeben. Die erhaltene Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Benzophenon abgefangen.

Zunächst verlief die Racematspaltung nicht wie erwartet und ergab (R_P)-3 mit einem *e.r.* von 65:35, vermutlich weil die geringe Löslichkeit von 7 den Epimerisierungsprozess verlangsamt (Tabelle 4, Eintrag 1). Die Zugabe kleiner Mengen Diethylether (3–5 %) zu *n*-Pentan erwies sich jedoch als ausreichend, um unter den gleichen Bedingungen einen schnellen Interkonversionsprozess zu erhalten. Das anschließende Abfangen der Suspension lieferte (R_P)-3 und (S_P)-3 in einem *e.r.* von 81:19 (Tabelle 4, Eintrag 2). Hoch angereichertes (R_P)-3 mit *e.r.* = 96:4 und 52 % Ausbeute wurde durch Abfangen des isolierten Feststoffs in Diethylether erzeugt (Tabelle 4, Eintrag 3). Auf diese Weise ist die CIDR des Zwischenprodukts 1 auch bei Raumtemperatur durchführbar, indem das Lösungsmittelgemisch auf *n*-Pentan/Diethylether optimiert wird. Auf diese Weise führt eine einfachere Methode ebenso zu einer vergleichbar guten Stereoselektivität.

Zusammenfassend stellen wir hier die erfolgreiche enantioselektive Synthese von Phosphinoboranen in guter Ausbeute durch CIDR des α -lithiierten Phosphinoboran-Zwischenproduktes mit dem kostengünstigen Liganden (*R,R*)-TMCDa vor. Aufgrund der gewonnenen mechanistischen Einblicke in den zugrunde liegenden Epimerisierungsprozess in Lösung wurden die Reaktionsbedingungen bestimmt: Das Vorhandensein von überschüssigem Edukt, das richtige Lösungsmittelgemisch und die konfigurate Instabilität des α -lithiierten Phosphinoborans bei erhöhten Temperaturen wurden zu den relevanten Reaktionsbedingungen für eine erfolgreiche dynamische Racematspaltung. Die sonst üblichen kinetischen Deprotonierungsbedingungen für das verwendete Dimethylphenylphosphinoboran müssen nicht angewendet werden, da mit unserer CIDR-Methode höhere Enantioselektivitätsverhältnisse erzielt werden können. Unsere Studien zeigen die Relevanz der Isolierung und sorgfältigen Untersuchung des reaktiven Zwischenprodukts als Teil der chiralen Trennung. Dimethylphosphinoborane wurden in der Vergangenheit im Hinblick auf asymmetrische Lithierungen untersucht, wobei (–)-Sparteïn und seine Derivate erfolgreich eingesetzt wurden.^[4b,15] Im Gegensatz dazu waren viele andere leicht herzustellende chirale Amine nicht effektiv.^[15d,g,i] Bei den Studien mit diesen Liganden wurde jedoch der Isolierung und/oder CIDR der lithiierten

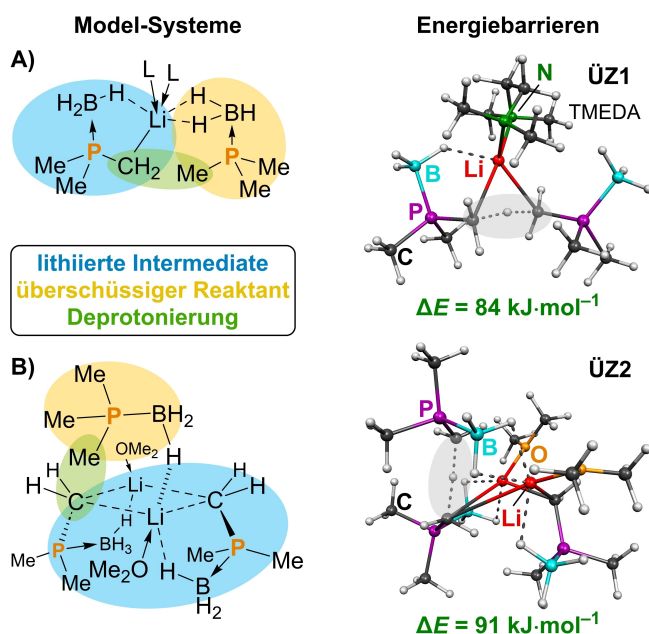


Abbildung 1. Berechnete Übergangszustände für die Deprotonierung eines Methylphosphinoborans durch ein monomeres (A) oder dimeres (B) lithiiertes Intermediat [M062X/6-311 + + G(d,p)/PCM(THF)].^[10]

Tabelle 4: Abfangexperimente nach der Lithiierung von Phosphinoboran 1 und nachfolgender Kristallisation von 7.

Eintrag	Diethylether (%)	E	Experiment	Ausbeute [%]	<i>e.r.</i> (R:S) ^[b]
1	–	Ph ₂ CO	Kr. und Ml.	n. a.	65:35
2	5	Ph ₂ CO	Kr. und Ml.	n. a.	81:19
3 ^[c]	3	Ph ₂ CO	Kr.	52 ^[a]	96:4

Kr. = isolierte Kristalle; Ml. = separierte Mutterlauge. [a] Bestimmt über NMR. [b] Bestimmt über CSP-HPLC. [c] Abfang in Diethylether.

Zwischenprodukte wenig oder gar keine Aufmerksamkeit geschenkt. Wir denken daher, dass noch viel verborgenes Potenzial zur Verbesserung der Stereoselektivität vorhanden ist, wie in der vorliegenden Arbeit am Beispiel von **8** gezeigt wurde. Unser derzeitiger Schwerpunkt liegt auf der Nutzung von **8** und anderen leicht zugänglichen Liganden für die CIDR von lithiierten sekundären Phosphinoboranen wie **5**.

Hintergrundinformationen

Die Autoren zitieren weitere Referenzen in den Hintergrundinformationen.^[16–26]

Danksagung

Wir danken dem Avicenna-Studienwerk, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (NMR: gefördert durch Deutsche Forschungsgemeinschaft – 215211466; 215208214, X-ray: gefördert durch 212/327-1 FUGG) für die finanzielle Unterstützung. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Die Daten, die die Ergebnisse dieser Studie unterstützen, sind in den Hintergrundinformationen zu diesem Artikel verfügbar.

Stichwörter: asymmetrische Synthese • asymmetrische Racematspaltung • dynamische Racemisierung • lithiierte Intermediate • Phosphinoborane

- [1] Übersichtsartikel zur Synthese von *P*-stereogenen Verbindungen, insbesondere über unreaktive Intermediate und chirale Auxiliare: a) O. Kolodiazhnyi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 1; b) M. Dutartre, J. Bayardon, S. Jugé, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 5771; c) S. Lemouzy, L. Giordano, D. Hérault, G. Buono, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 23, 3351; d) X. Ye, L. Peng, X. Bao, C.-H. Tan, H. Wang, *Green Synth. Catal.* **2021**, 2, 6.
- [2] a) A. R. Muci, K. R. Campos, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9075; b) B. Wolfe, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5116; see c) T. Imamoto, J. Watanabe, Y. Wada, H. Masuda, H. Yamada, H. Tsuruta, S. Matsukawa, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1635. Seit diesen ersten Studien hat sich die Desymmetrisierung von Phosphinoboranen (und -sulfiden) auf der Basis von Lithiierungs-Abfangreaktionen erheblich weiterentwickelt. Insbesondere die Beiträge der O'Brien- und der Kann-Gruppe sollen hier

erwähnt werden. Für einen Überblick, siehe [1c–d] and [14a–h].

- [3] Für einen Überblick über die Synthese von Phosphinoboranen, siehe: C. Alayrac, S. Lakhdar, I. Abdellah, A.-C. Gaumont, *Top. Curr. Chem.* **2015**, 361, 1.
- [4] a) B. S. Williams, P. Dani, M. Lutz, A. L. Spek, *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 3519; b) M. J. Dearden, M. J. McGrath, P. O'Brien, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5789; c) C. E. Headley, S. P. Marsden, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7185.
- [5] Beim Ansatz der kinetisch kontrollierten Trennung ist eine stabile Konfiguration des Lithiophosphinoborans **2** erforderlich. Die Bevorzugung eines Enantiomers hängt allein von der Energiedifferenz der Übergangszustände der Deprotonierung ab. Für den dynamischen Zugang von Livinghouse et al. muss dagegen eine labile Konfiguration des Lithiumphosphids angenommen werden, sodass das thermodynamisch stabilere Deprotonierungsprodukt **5** während der Reaktion dynamisch gebildet wird.
- [6] In der Literatur werden verschiedene Begriffe verwendet, um diesen Prozess zu beschreiben. In dieser Veröffentlichung verwenden wir den Begriff CIDR. Für Details, siehe: a) I. Coldham, N. S. Sheikh, *Top. Stereochem.* **2010**, 26, 253; b) C. Wolf, in *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds: Principles and Applications*, RSC Publishing, Cambridge, **2008**, pp. 337–344; c) E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3974; *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4040; d) K. M. J. Brands, A. J. Davies, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2711; e) N. G. Anderson, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 800; f) K. M. J. Brands, A. J. Davies, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2711; g) A. Kolarović, P. Jakubec, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 4110.
- [7] Für CIDR mit sekundären bzw. tertiären Phosphanen und Phosphanoxiden siehe: a) M. Pabel, A. C. Willis, S. B. Wild, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1835–1837; *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1971; b) A. Bader, M. Pabel, S. B. Wild, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1405; c) M. Pabel, A. C. Willis, S. B. Wild, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2369; d) A. Bader, M. Pabel, A. C. Willis, S. B. Wild, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 3874; e) M. Pabel, A. C. Willis, S. B. Wild, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1244; f) E. Vedejs, Y. Donde, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9293; g) E. Vedejs, Y. Donde, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2337; h) F. A. Kortmann, M.-C. Chang, E. Otten, E. P. A. Couzijn, M. Lutz, A. J. Minnaard, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 1322.
- [8] Die Produkte sind oft kristallin und können daher durch Umkristallisation weiter angereichert werden. Für flüssige oder komplexere Produkten ist dies jedoch herausfordernd, siehe: M. F. Cain, D. S. Glueck, J. A. Golen, A. L. Rheingold, *Organometallics* **2012**, 31, 775.
- [9] a) S. K. Ritter, *Chem. Eng. News* **2017**, 95, 18; für Beispiele zur Synthese von Spartein, siehe: b) B. T. Smith, J. A. Wendt, J. Aubé, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2577; c) J.-P. R. Hermet, M. J. McGrath, P. O'Brien, D. W. Porter, J. Gilday, *Chem. Commun.* **2004**, 1830; d) J.-P. R. Hermet, A. Viterisi, J. M. Wright, M. J. McGrath, P. O'Brien, A. C. Whitwood, J. Gilday, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3614; e) J. D. Firth, S. J. Canipa, L. Ferris, P. O'Brien, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 223; *Angew. Chem.* **2018**, 130, 229.
- [10] (*R,R*)-*N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,2-cyclohexandiamin [(*R,R*)-TMCD (8)] kann aus 1,2-Cyclohexandiamin synthetisiert werden, einem Nebenprodukt, das bei der Reinigung von 1,6-Hexandiamin anfällt, das wiederum bei der Synthese von Nylon-6,6 verwendet wird. Daher ist **8** in beiden enantiomeren Formen in großem Maßstab leicht erhältlich. Für weitere Einzelheiten siehe: a) T. A. Whitney, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4214; b) J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1939; c) J.-C. Kizirian, N. Cabello, L. Pinchard, J.-C. Caille, A. Alexakis, *Tetrahedron* **2005**, 61, 8939.

- [11] a) M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT (USA), **2016**; b) R. Dennington, T. A. Keith, J. M. Millam, GaussView, Version 6.1., Semiche Inc., Shawnee Mission, KS (USA), **2016**.
- [12] J. J. Gammon, V. H. Gessner, G. R. Barker, J. Granander, A. C. Whitwood, C. Strohmman, P. O'Brien, B. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13922.
- [13] V. H. Gessner, PhD thesis, TU Dortmund University (Germany), **2009**.
- [14] a) K. Izod, C. Willis, W. Clegg, R. W. Harrington, *Dalton Trans.* **2007**, 3669; b) K. Izod, C. Willis, W. Clegg, R. W. Harrington, *Organometallics* **2007**, *26*, 2861; c) A. Staubitz, A. P. M. Robertson, M. E. Sloan, I. Manners, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4023.
- [15] a) M. J. Dearden, C. R. Firkin, J.-P. R. Hermet, P. O'Brien, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11870; b) J.-P. R. Hermet, D. W. Porter, M. J. Dearden, J. R. Harrison, T. Koplin, P. O'Brien, J. Parmene, V. Tyurin, A. C. Whitwood, J. Gilday, N. M. Smith, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3977; c) M. J. Johansson, L. O. Schwartz, M. Amedjkouh, N. C. Kann, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1894; d) M. J. Johansson, L. O. Schwartz, M. Amedjkouh, N. C. Kann, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3531; e) A. J. Dixon, M. J. McGrath, P. O'Brien, *Org. Synth.* **2006**, *83*, 141; f) P. O'Brien, *Chem. Commun.* **2008**, 655; g) D. Stead, P. O'Brien, A. Sanderson, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1409; h) J. D. Firth, P. O'Brien, L. Ferris, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9357; i) V. M. Foley, R. Cano, G. P. McGlacken, *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 1160.
- [16] Y. Kuzu, Master thesis, TU Dortmund University (Germany), **2017**.
- [17] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.
- [18] O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.
- [19] T. Kottke, D. Stalke, *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, *26*, 615.
- [20] D. Leusser, PhD thesis, Universität Würzburg, **2002**.
- [21] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **2015**, *C71*, 3.
- [22] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **2015**, *A71*, 3.
- [23] a) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652; c) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B.* **1988**, *37*, 785–789; d) J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3093; e) S. Grimme, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 211.
- [24] a) M. J. Frisch, J. A. Pople, J. S. Binkley, *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265–3269; b) R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724–728.
- [25] P. Flükiger, H. P. Lüthi, S. Portmann, J. Weber, MOLEKEL 4.3, Swiss Center for Scientific Computing, Manno (Schweiz), **2000**.
- [26] Y. Kuzu, PhD thesis, TU Dortmund University (Germany), **2021**.
- [27] Depositionsnummern 2304934 (für (R_p -**3**), 2304935 (für (R_p -**7**), 2304933 (für **11**), 2304932 (für **12**), 2304931 (für **13**) enthalten die ergänzenden kristallographischen Daten. Diese Daten werden kostenlos gemeinsam von dem Cambridge Crystallographic Data Centre und dem Fachinformationszentrum Karlsruhe Access Structures service zur Verfügung gestellt.

Manuskript erhalten: 19. Dezember 2023
Akzeptierte Fassung online: 1. März 2024
Endgültige Fassung online: 18. März 2024