

Von Aminosäuren zu chiralen Liganden für die stereoselektive
Übergangsmetall-Katalyse

DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

des Fachbereiches 6 (Chemie – Geographie)

der Gerhard-Mercator-Universität-Gesamthochschule Duisburg

vorgelegt von

Klaus Breitenstein

aus

Oberhausen

Duisburg 2000

Referent: Prof. Dr. G. Dyker

Korreferent: Prof. Dr. W. Gärtner

Datum der mündlichen Prüfung: 12. Dezember 2000

Diese Arbeit entstand in der Zeit von Januar 1996 bis Oktober 2000 im Fachgebiet Organische/Metallorganische Chemie der Gerhard-Mercator-Universität-Gesamthochschule Duisburg unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. G. Dyker.

Herrn Prof. Dr. G. Dyker danke ich für die Überlassung des Themas, die Förderung und Unterstützung bei praktischen und theoretischen Angelegenheiten im Zusammenhang mit meinem Promotionsvorhaben.

Herrn Prof Dr. W. Gärtner danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Ferner gilt mein Dank Frau R. Brülls für die Erstellung der Elementaranalysen, Herrn W. van Hoof für die massenspektroskopischen Untersuchungen sowie Herrn J. Gündel-Graber und Herrn M. Zähres für die Aufnahme der Kernresonanzspektren.

Herrn W. Giesen und Herrn T. Werner und ihrem Team danke ich für die Versorgung mit Chemikalien.

Allen Kolleginnen und Kollegen in den Fachgebieten Metallorganische Chemie und Organische Chemie, insbesondere meinen Nachbarn am Laborplatz (Peter Grundt, Wolfgang Stirner, Jörg Heiermann, Marcel Hagel, Daniel Kadzimirsz, Anton Sobanov) sei für vielfältige Unterstützung und die angenehme Arbeitsatmosphäre gedankt.

Schließlich möchte ich allen anderen, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation auf unterschiedlichste Weise unterstützt haben und die hier ungenannt bleiben, für die erwiesene Hilfe danken.

Für finanzielle Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit danke ich der Graduiertenförderung des Bundeslandes Nordrhein-Westfalen.

N'espère rien de l'homme s'il travaille pour sa propre vie et non pour son éternité.

A. de Saint-Exupéry

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1
1. Speicher stereochemischer Information	2
1.1. Aminosäuren als Speicher stereochemischer Information	4
1.1.1. Reduktion von Aminosäuren zu β -Aminoalkoholen	5
1.1.2. Umsetzung von Aminosäureestern zu α,β -substituierten Aminoalkoholen	7
1.1.3. Überführung von Aminosäuren in peptidähnliche Verbindungen	7
2. Kombinatorik als Methode zur Suche nach Katalysatorsystemen	9
3. Ziel dieser Arbeit	10
4. Wahl der zu untersuchenden Methoden	11
4.1. <i>N</i> -Acylierung von chiralen Aminosäureestern	11
4.2. Die Fünf-Zentren-Vier-Komponenten-Ugi-Reaktion	14
II. Ligandensynthese	16
1. <i>N</i> -Acylierung von L- α -Aminosäureestern mit <i>o</i> -(Diphenylphosphino)-benzoesäure	16
1.1. Herstellung der Edukte	16
1.1.1. <i>o</i> -(Diphenylphosphino)-benzoesäure	16
Variante A	16
Variante B	19
1.1.2. L- α -Aminosäuremethylester	20
1.2. Kupplung von <i>o</i> -(Diphenylphosphino)-benzoesäure mit den L- α -Aminosäuremethylester	21
1.2.1. Aktivierung von durch Überführung in das Säurechlorid	21
1.2.2. Aktivierung durch Carbodiimide	26
<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	27
<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethyl-carbodiimid	28
1.2.3. Aktivierung durch Chlorameisensäureester	28
1.3. Spektroskopische Charakterisierung der Kupplungsprodukte	30
<i>N</i> -[<i>o</i> -(Diphenylphosphino)-benzoyl]-L-alaninmethylester	30
<i>N</i> -[<i>o</i> -(Diphenylphosphino)-benzoyl]-L-glycinmethylester	32
<i>N</i> -[<i>o</i> -(Diphenylphosphino)-benzoyl]- <i>N,N'</i> -dicyclohexylharnstoff	34
2. Die Fünf-Zentren-Vier-Komponenten-Ugi-Reaktion	35
2.1. Mechanismus der Vier-Komponenten-Ugi-Reaktion	35
2.2. Auswahl der Reaktionskomponenten	40
2.3. Bereitstellung der verwendeten Reaktionskomponenten	43
2.3.1. Aldehyde	43
<i>o</i> -(Diphenylphosphino)-benzaldehyd	43
Diphenylphosphino-acetaldehyd	47
2.3.2. Isocyanide	49

2.4. Ligandensynthese durch Ugi-Reaktion	50
Spektroskopische Charakterisierung der Liganden	54
III. Versuche zur cyclisierenden Ugi-Reaktion mit Aminosäuren	60
1. Einleitung	60
2. Durchführung der Reaktion und Identifikation der Produkte	64
3. Mechanistische Interpretation des Reaktionsverlaufs	69
IV. Katalyse-Tests mit den synthetisierten Liganden	73
1. Untersuchte Katalyse-Reaktionen	73
1.1. Rh-katalysierte Hydrierung von 2-Acetamido-3-aryl-acrylsäuremethylestern	74
1.1.1. Mechanismus der Rh(I)-katalysierten Hydrierung	74
1.1.2. Wahl der Testreaktion und Synthese des Substrats	77
1.1.3. Ergebnisse	79
1.2. Ni-katalysierte Michael-Addition von Diethylzink	81
1.2.1. Zum Mechanismus der Ni-katalysierten Michael-Addition	81
1.2.2. Wahl der Testreaktion	83
1.2.3. Ergebnisse	83
1.3. Pd-katalysierte allylische Substitution einer allylischen Acetatfunktion	85
1.3.1. Mechanismus der allylischen Substitution	85
1.3.2. Wahl der Testreaktion und Synthese des Substrats	89
Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse	90
1.3.3. Ergebnisse	93
Leistungsfähigkeit der Liganden	93
Einfluß der Base auf das Katalysatorsystem	94
Einfluß des Lösungsmittels auf das Katalysatorsystem	96
Einfluß der diastereomeren Zusammensetzung des Liganden auf das Katalysatorsystem	97
Einfluß anderer Parameter auf das Katalysatorsystem	98
2. Überlegungen zur Komplexbildung	99
V. Ausblick	104
VI. Zusammenfassung	107
VII. Experimenteller Teil	109
1. Allgemeines	109
2. Ligandensynthese durch <i>N</i> -Acylierung von L- α -Aminosäuremethylestern mit <i>o</i> -(Diphenylphosphino)-benzoesäure	110
2.1. <i>o</i> -(Diphenylphosphino)-benzoesäure	110
2.1.1. Variante A	110

2.1.2. Variante B	113
2.2. Aminosäuremethylester-hydrochlorid	114
2.2.1. Allgemeine Arbeitsanweisung	114
2.2.2. L-Valinmethylester-hydrochlorid	114
2.2.3. L-Alaninmethylester-hydrochlorid	114
2.2.4. Glycinmethylester-hydrochlorid	115
2.3. <i>N</i> -[<i>o</i> -(Diphenylphosphino)-benzoyl]-L-valinmethylester	115
2.3.1. Variante A	115
2.3.2. Variante B	118
2.3.3. Variante C	120
2.3.4. Variante D	121
2.3.5. Variante E	122
2.4. <i>N</i> -[<i>o</i> -(Diphenylphosphino)-benzoyl]-L-alaninmethylester	124
2.5. <i>N</i> -[<i>o</i> -(Diphenylphosphino)-benzoyl]-L-glycinmethylester	126
3. Ligandensynthese durch Vier-Komponenten-Fünf-Zentren-Ugi-Reaktion	127
3.1. Synthese der Reaktionskomponenten	127
3.1.1. <i>tert</i> -Butylisocyanid	127
3.1.2. Methylisocyanid	128
3.1.3. <i>p</i> -Tolylisocyanid	129
3.1.4. 2,4,6-Trimethylphenylisocyanid	130
3.1.5. <i>o</i> -(Diphenylphosphino)-benzaldehyd	131
3.1.6. Diphenylphosphino-acetaldehyd	137
3.2. Allgemeine Arbeitsanweisung für Ugi-Reaktion	139
3.2.1. <i>N</i> -{1-(<i>N-tert</i> -Butylcarbamoyl)-[<i>o</i> -methoxy)-benzyl]}-L-valinmethylester	140
3.2.2. <i>N</i> -{1-(<i>N-tert</i> -Butylcarbamoyl)-[(pyridin-2-yl)-methyl]}-L-valinmethylester	141
3.2.3. <i>N</i> -{1-(<i>N-tert</i> -Butylcarbamoyl)-[<i>o</i> -(diphenylphosphino)-benzyl]}-L-valinmethylester	142
3.2.4. <i>N</i> -{1-(<i>N</i> -Methylcarbamoyl)-[<i>o</i> -(diphenylphosphino)-benzyl]}-L-valinmethylester	143
3.2.5. <i>N</i> -{1-(<i>N-p</i> -Tolylcarbamoyl)-[<i>o</i> -(diphenylphosphino)-benzyl]}-L-valinmethylester	145
3.2.6. <i>N</i> -{1-[<i>N</i> -(2,4,6-Trimethylphenyl)-carbamoyl]-[<i>o</i> -(diphenylphosphino)-benzyl]}-L-valinmethylester	147
3.2.7. <i>N</i> -{1-(<i>N-tert</i> -Butylcarbamoyl)-[<i>o</i> -(diphenylphosphinoyl)-benzyl]}-L-valinmethylester	149
3.2.8. <i>N</i> -{1-(<i>N</i> -Methylcarbamoyl)-[<i>o</i> -(diphenylphosphinoyl)-benzyl]}-L-valinmethylester	150
4. Katalysetests mit den synthetisierten Liganden	152
4.1. Synthese der Katalysesubstrate und Präkatalysatoren	152

4.1.1. Bis- μ -chloro-bis-(η^4 -cycloocta-1,5-dien)-dirhodium(I)	152
4.1.2. 2-Acetamido-3-phenylacrylsäuremethylester	152
4.1.3. 2-Acetamido-3-(p-methoxyphenyl)-acrylsäuremethylester	154
4.1.4. Essigsäure-(1,3-diphenyl)-propen-2-en-1-ylester	155
4.2. Katalysetests mit den synthetisierten Liganden	157
4.2.1. Rh-katalysierte Hydrierung von 2-Acetamido-3-arylacrylsäuremethylester	157
4.2.2. Ni-katalysierte Michael-Addition von Diethylzink an 1,3-Diphenylpropenon	158
4.2.3. Pd-katalysierte allylische Substitution	159
5. Versuche zur cyclisierenden Ugi-Reaktion mit Aminosäuren	161
5.1.1. Umsetzung von Salicylaldehyd mit α -Aminosäuren bei 160 °C	161
5.1.2. Synthese von Referenzsubstanz	164
VIII. Anhang	167
1. Daten zur Kristallstrukturanalyse von	167
2. Kreuzpeakprotokolle	172
IX. Literaturverzeichnis	183

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

4C-UR	Vier-Komponenten-Ugi-Reaktion
4C-5C-UR	Vier-Komponenten-Fünf-Zentren-Ugi-Reaktion
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
Aib	2-Aminoisobuttersäure
Ala	L-Alanin
Ar	Aryl
b	breit
BINAP	2,2'-Bis-diphenylphosphino-1,1'-binaphthalin
BuLi	Butyllithium
COD	1,5-Cyclooctadien
COSY	Correlation Spectroscopy
d	NMR-Spektroskopie: Dublett; Zeitangabe: Tage
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DC	Dünnschichtchromatographie, Dünnschichtchromatogramm
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCH	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylharnstoff
de	Diastereomerenüberschuß
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIPAMP	1,2-Bis-(<i>o</i> -methoxyphenylmethylphenylphosphino)-ethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOPA	β -(3,4-Dihydroxyphenyl)-alanin
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethyl-carbodiimid
ee	Enantiomerenüberschuß
EI	Elektronenstoß-Ionisation
eq	Equivalent
FD	Felddesorption
gem	geminal
h	Stunden
HOSu	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
Hünig-Base	Ethyldiisopropylamin
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarot-Spektroskopie
Lit.	Literaturstelle
Lsg.	Lösung
<i>m</i>	<i>meta</i>
m	NMR: Multiplett; IR: mittlere Intensität
M	molar

Me	Methyl
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
MS	Massenspektrum
<i>n</i>	normal
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	Kernresonanzspektroskopie, Kernresonanzspektrum
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PE	Petrolether (Kohlenwasserstoffgemisch, Siedebereich 40 – 60 °C)
Ph	Phenyl
Pps	L-Diphenylphosphino-serin
PTSA	<i>para</i> -Toluensulfonsäure
Py	Pyridin
q	Quartett
quint	Quintett
R_f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	IR: intensiv; NMR: Singulett
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
sext	Sextett
Sol	Solvens
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TMS	NMR: Tetramethylsilan; sonst: Trimethylsilyl-
Val	L-Valin
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Licht
UV/VIS	Spektroskopie im sichtbaren und Ultraviolett-Bereich