

## I. Einleitung

Lebende Systeme unterscheiden mit Präzision zwischen den beiden Antipoden eines Enantiomerenpaares. Für pharmazeutische Anwendungen ist es insbesondere bei der Synthese von biologisch aktiven Wirkstoffen von großer Bedeutung, ein bestimmtes Enantiomer gezielt bereitstellen zu können.

Hinsichtlich chemischer und wirtschaftlicher Gesichtspunkte am elegantesten ist die asymmetrische Synthese, d. h. genau der Verbindung, welche die gewünschte Konfiguration hat.

Unter den verschiedenen Möglichkeiten, Enantioselektivität zu induzieren<sup>[1]</sup>, verkörpern enantioselektive katalytische Reaktionen besonders interessante Varianten, da in günstigen Fällen ein einziges Molekül eines chiralen Katalysators Millionen chiraler Produktmoleküle erzeugen kann. Moderne Synthesechemie ist ebenfalls dem schonenden Umgang mit natürlichen Ressourcen verpflichtet; unter diesem Gesichtspunkt ist die asymmetrische Katalyse vielfach konkurrenzlos.

Enzyme als natürliche Katalysatoren sind in ihrer Selektivität bei der Suche nach neuen Katalysatoren Vorbild und bisher praktisch unerreichtes Ziel.

Trotz des gewöhnlich relativ hohen Preises für einen geeigneten chiralen Katalysator können diese Reaktionen wirtschaftlich sinnvoll sein. So werden eine Reihe asymmetrisch Übergangsmetall-katalysierter Reaktionen in großtechnischem Maßstab kommerziell genutzt. Exemplarisch sind bedeutende Beispiele in Tabelle 1 aufgeführt.

	Endprodukt	katalysierte Reaktion	aktives Metall
Takasago-Prozeß <sup>[2]</sup>	(-)-Menthol	Isomerisierung Allylamin → Enamin	Rhodium
Arco-Prozeß <sup>[2,3]</sup>	Glycidol (selektiv beide Enantiomere)	Sharpless-Epoxidierung von Allylalkohol	Titan
Monsanto-Prozeß <sup>[2,3]</sup>	L-DOPA	Hydrierung eines Didehydro- Aminosäure-Derivates	Rhodium
Sumitomo-Prozeß <sup>[3]</sup>	Cilastatin	Cyclopropanierung von Isobuten mit Diazoessigsäureethylester	Kupfer

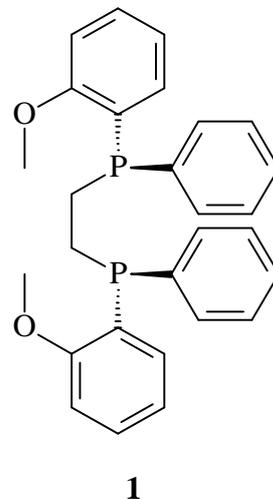
Tab. 1: Beispiele für industriell angewendete asymmetrische Katalyse

Als Träger stereochemischer Information werden chirale Substanzen verwendet, die als Liganden eine chirale Umgebung um ein Übergangsmetallzentrum schaffen. Bei gleichzeitig vorhandenen freien Stellen in der Koordinationssphäre kann ein prochirales Substrat in zwei verschiedenen Orientierungen gebunden werden. Diese zueinander diastereomeren Komplexe

zeigen unterschiedliche Stabilität und Reaktivität, so daß im Idealfall nur ein Isomer weiter reagiert.

Mit den Arbeiten von Knowles und Horner zur Synthese von Rhodium-Phosphin-Komplexen, die chirale Phosphoratome enthalten (z. B. DIPAMP (**1**)) und deren Verwendung in der Rhodium-katalysierten enantioselektiven Hydrierung<sup>[4-7]</sup>, wurde ein Meilenstein auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse gesetzt.

Seitdem haben sich die Untersuchungen zur asymmetrischen Katalyse so weit verstärkt, daß sie seit vielen Jahren ein eigenständiges Gebiet der chemischen Forschung darstellen. Die Ergebnisse sind in einer großen Anzahl von Publikationen<sup>[1,2,8,9]</sup> dokumentiert.



Drei Hauptziele werden dabei verfolgt:

- Einerseits die Entdeckung neuer Katalysatorsysteme für Reaktionen, die bislang katalytisch nicht asymmetrisch durchzuführen waren,
- andererseits die Suche nach neuen Katalysatorsystemen als Ersatz für etablierte Systeme, die nur schwer zugänglich oder patentrechtlich geschützt sind,
- sowie bekannte Systeme in ihrer Leistung hinsichtlich ihrer Chemo- und Stereoselektivität sowie ihrer Aktivität (turnover frequency) und Lebensdauer (turnover number) unter den Reaktionsbedingungen zu optimieren.

## 1. Speicher stereochemischer Information

Als Ursprung stereochemischer Information dient in der Regel der Chiral Pool, d.h. die Menge natürlich vorkommender oder davon abgeleiteter Verbindungen, die in enantiomerenreiner Form zur Verfügung stehen. Die allermeisten Methoden zur selektiven Herstellung chiraler Verbindungen sind auf die im Chiral Pool gespeicherte Asymmetrie angewiesen. Die Erzeugung einer bevorzugten Antipode ohne einen Träger chiraler Information ist nicht möglich.

Die Substanzen des ‚Chiral Pool‘ können in der Regel nicht ohne vorherige Modifizierung zur Vermittlung stereochemischer Information in Katalysereaktionen genutzt werden. Transformationen sind notwendig, um das chirale ‚Rückgrat‘ mit geeigneten Koordinationsstellen auszustatten oder um funktionelle Gruppen zu beseitigen, die mit den Reaktionsbedingungen der Katalyse inkompatibel sind.

Beispielsweise leiten sich vielfach erfolgreiche  $C_2$ -symmetrische Liganden von der Weinsäure (**2**) ab. Dazu werden die Hydroxylfunktionen an den Kohlenstoffatomen C2 und C3 ketalisiert, um bei der Synthese des Liganden unerwünschte Nebenreaktionen zu unterdrücken. Gleichzeitig sorgt das Ketal für eine konformative Versteifung des Liganden.

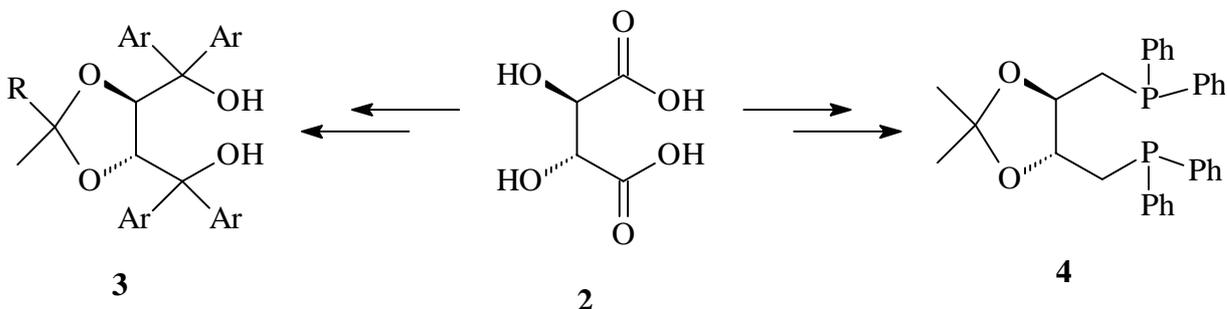


Abb. 1: (*R,R*)-Weinsäure als Substanz des Chiral Pool zur Synthese von Liganden

TADDOL-Liganden (**3**) besitzen als stärkste Donorfunktionen Hydroxylgruppen. Sie finden daher Verwendung als Liganden für harte Metallzentren. Insbesondere Titan-katalysierte Reaktionen<sup>[8]</sup> wie die Diels-Alder-Reaktion, die En-Reaktion und die Cyanhydrin-Bildung lassen sich unter Verwendung von TADDOL-Liganden stereoselektiv führen.

Wird das Grundgerüst mit weichen Phosphin-funktionen versehen, so erhält man DIOP (**4**), einen hervorragenden Liganden für die Platinmetalle. Insbesondere in der Rh-katalysierten Hydrierung von C-C- und C-O-Doppelbindungen findet er Verwendung<sup>[8]</sup>.

Kohlenhydrate können unter analoger Vorgehensweise als Überträger stereochemischer Information genutzt werden: Zur Versteifung des chiralen Gerüsts werden im D-Mannit (**5**) die Hydroxylgruppen an C1, C2, C5 und C6 ketalisiert. Die in Verbindung **6** verbleibenden Hydroxylfunktionen lassen sich als Koordinationsstellen für Aluminium verwenden<sup>[8]</sup>. Durch Einführen von Phosphin-funktionen erhält man DIMOP<sup>[10]</sup> **7**, ein DIOP-Analogon.

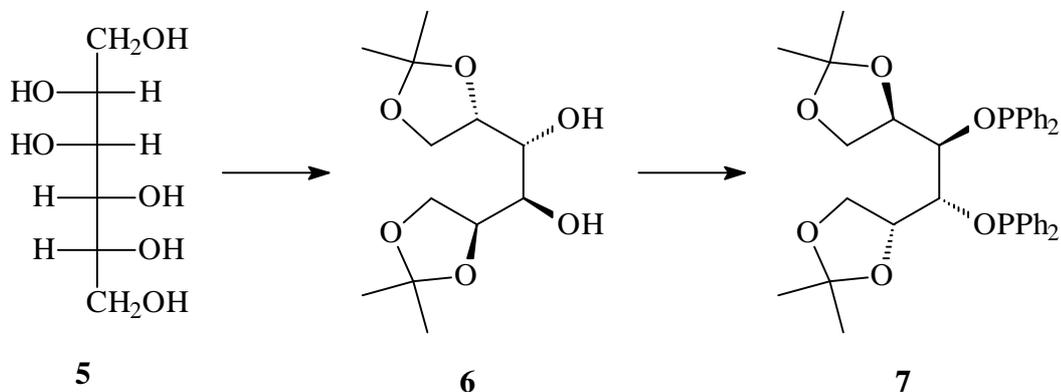


Abb. 2: D-Mannit als Substanz des Chiral Pool zur Synthese von Liganden

## 1.1. Aminosäuren als Speicher stereochemischer Information

Als eine weitere Verbindungsklasse des Chiral Pool bieten sich Aminosäuren und ihre Derivate zur Nutzung in der Übergangsmetall-katalysierten stereoselektiven Katalyse an:

- Natürlich vorkommende Aminosäuren, d. h. gewöhnlich das L- bzw. S-konfigurierte Enantiomer, stellen eine umfangreiche Substanzklasse des Chiral Pool dar. Sie sind handelsübliche und preisgünstige Quellen stereochemischer Information.
- Da die Seitenketten der Aminosäuren hinsichtlich Polarität, saurem oder basischem Charakter sowie ihrer Raumerfüllung eine breite Vielfalt besitzen, ist durch die Wahl der Aminosäure eine gute Einstellung der Eigenschaften eines chiralen Informationsträgers möglich.
- Aufgrund ihrer Difunktionalität und der möglichen Transformation dieser Funktionen eröffnen Aminosäuren vielfältige Möglichkeiten, stereochemische Information in eine breite Palette von Verbindungen einzubauen.

Nachteilige Aspekte sind:

- Die nicht-natürlichen Enantiomere der Aminosäuren sind nur bedingt preisgünstig in größeren Mengen erhältlich. Es ist daher unter Umständen nur möglich, ein Enantiomer eines Reaktionsproduktes kostengünstig zu erhalten. Dieser Nachteil ist jedoch bei Nutzung vieler anderer Verbindungen des Chiral Pool ebenfalls vorhanden.
- Aminosäuren und bestimmte Derivate neigen in basischem Milieu mitunter zur Racemisierung. Es kann daher notwendig sein, die Konzentration basischer Reagentien im Reaktionsgemisch genau zu steuern.
- Aminosäuren sind aufgrund ihrer überwiegend zwitterionischen Struktur (**8b**) in vielen organischen Lösungsmitteln nur wenig löslich.

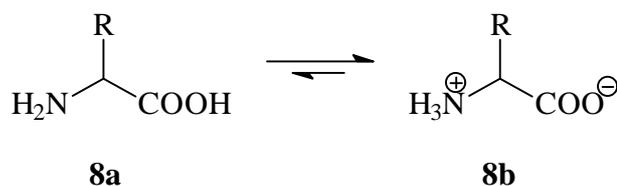


Abb. 3: Zwitterionische Struktur von Aminosäuren

Auch dies ist ein Grund dafür, daß ihre unmittelbare Nutzung als chirale Liganden in Katalysatorsystemen erst in jüngster Zeit an wenigen Beispielen<sup>[11,12]</sup> demonstriert werden konnten.

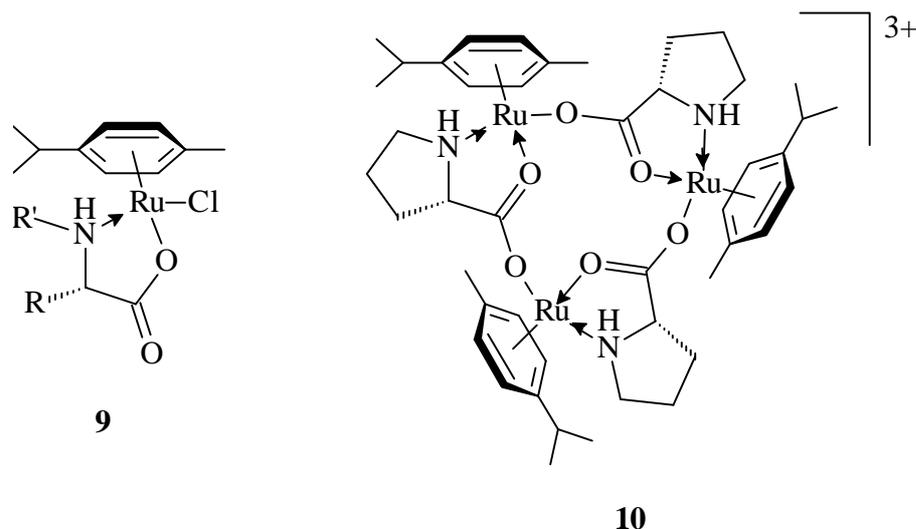
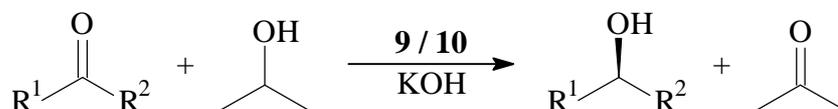


Abb. 4: Katalytisch aktive Komplexe nicht-modifizierter Aminosäuren

Die Ruthenium-Komplexe **9**<sup>[11]</sup> und **10**<sup>[12,13]</sup> sind bislang die beiden einzigen Typen katalytisch aktiver Übergangsmetallkomplexe von Aminosäuren; ihre Anwendung ist bislang auf die Transfer-Hydrierung von Ketonen beschränkt.

Abb. 5: Transfer-Hydrierung von Ketonen, katalysiert durch **9** bzw. **10**

Es sei angemerkt, daß die stereoselektive Führung der Michael-Addition durch den Einsatz von Prolin und anderen Aminosäure-Salzen<sup>[14-16]</sup> nicht in diese Kategorie fällt. Die Aminosäure dient in diesen Fällen keinem Übergangsmetall als Ligand, ausschließlich ihre Eigenschaften als chirale Säure/Base werden genutzt.

Um Aminosäuren in der stereoselektiven Katalyse nutzen zu können, ist es daher besonders wichtig, sie einfach und effizient in Verbindungen überführen zu können, die als Liganden einsetzbar sind.

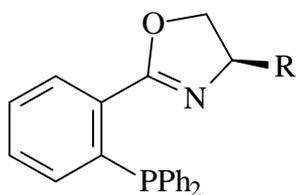
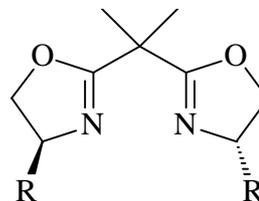
Etablierte Methoden lassen sich wie folgt klassifizieren:

### 1.1.1. Reduktion von Aminosäuren zu $\beta$ -Aminoalkoholen

Durch die Reduktion von  $\alpha$ -Aminosäuren zu  $\beta$ -Aminoalkoholen lassen sich bifunktionale chirale Verbindungen erhalten, die in organischen Lösungsmitteln sehr gut löslich sind. Ohne

weitere Derivatisierungen sind sie in Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen jedoch bislang nur in wenigen Fällen<sup>[17]</sup> eingesetzt worden.

Die Ausstattung mit weiteren oder anderen als den bereits vorhandenen Donorfunktionen hat eine große Anzahl erfolgreicher Liganden hervorgebracht. Die folgende Aufstellung zeigt repräsentative Beispiele<sup>[8,15]</sup> und ihre Anwendungsgebiete.

**11****12**

Pd-katalysierte allylische Substitution<sup>[18-21]</sup>

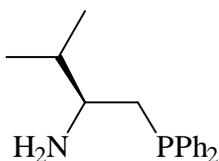
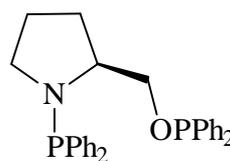
Pt-katalysierte allylische Substitution<sup>[22]</sup>

Ir-katalysierte Hydrierung von Alkenen<sup>[23]</sup>

Pd-katalysierte Heck-Reaktion<sup>[24]</sup>

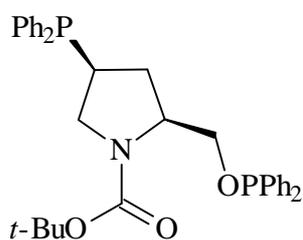
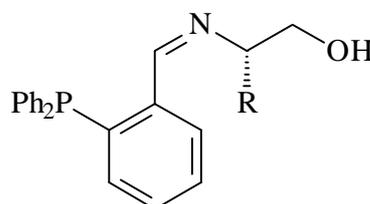
Cu-katalysierte Cyclopropanierung<sup>[25]</sup>

Ir-katalysierte Transfer-Hydrierung von Ketonen<sup>[26]</sup>

**(S)-ValPHOS**  
**13****(S)-ProNOP**  
**14**

Ni-katalysierte Grignard-Kreuzkupplung<sup>[27]</sup>

Rh-katalysierte Hydrierung von Alkenen<sup>[28]</sup>

**(S,S)-BPPM**  
**15****16**

Pt-katalysierte Hydroformylierung von Alkenen<sup>[29]</sup>

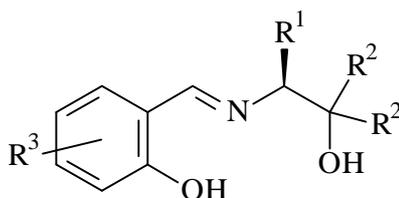
Rh-katalysierte Hydrierung von Alkenen<sup>[30]</sup>

Pd-katalysierte allylische Substitution<sup>[31]</sup>

### 1.1.2. Umsetzung von Aminosäureestern zu $\alpha,\beta$ -substituierten Aminoalkoholen

Die Umsetzung von  $\alpha$ -Aminosäureestern mit Grignard- oder Organolithiumverbindungen zu  $\beta$ -Aminoalkoholen ergibt ebenfalls bifunktionale chirale Verbindungen, die in organischen Lösungsmitteln sehr gut löslich sind. Über die verwendete Organometallverbindung läßt sich die Raumerfüllung des Liganden, insbesondere im Bereich der Hydroxylfunktion beeinflussen.

Ein Ligandentyp, der nach dieser Methode synthetisiert wurden, und sein Anwendungsgebiet:



17

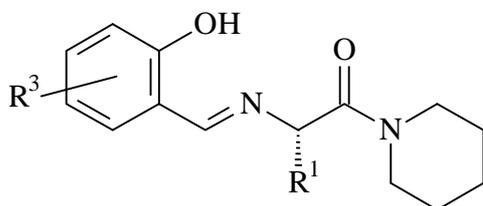
Cu-katalysierte Cyclopropanierung<sup>[32]</sup>

### 1.1.3. Überführung von Aminosäuren in peptidähnliche Verbindungen

Der Begriff ‚peptidähnlich‘ umfaßt hier sowohl Peptide im eigentlichen Sinn als auch Aminosäurederivate, deren Bausteine im Wesentlichen durch Amidbindungen zusammengefügt werden.

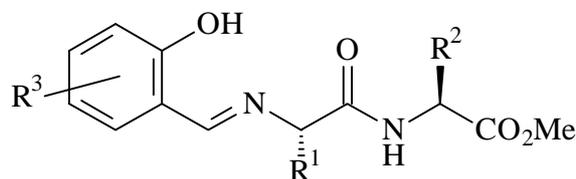
Gerade in den Anfängen der enantioselektiven Katalyse sind auch heterogene Systeme verwendet worden, die durch Niederschlagen eines Übergangsmetalls auf einem chiralen Naturprodukt erhalten wurden. Als Beispiel sei die Herstellung von Hydrierkatalysatoren durch Niederschlagen von metallischem Palladium auf Seidenfibroin erwähnt<sup>[33]</sup>. Seidenfibroin<sup>[34]</sup> stellt als natürliches Protein ebenfalls ein Aminosäurederivat dar.

Weitere repräsentative Anwendungsbeispiele sind unten gezeigt.



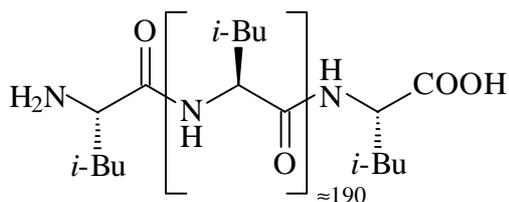
18

Ti-katalysierte Cyanhydrin-Bildung<sup>[15]</sup>

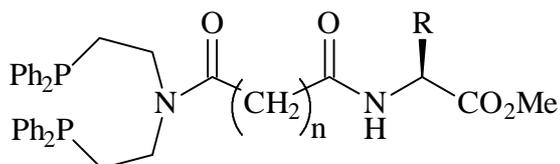


19

Ti-katalysierte Cyanhydrin-Bildung<sup>[15]</sup>  
Ti-katalysierte Katsuki-Sharpless-Epoxydierung<sup>[15]</sup>

**20**

Pd-katalysierte Allylalkohol-Kohlenmonoxid-Cycloaddition<sup>[35]</sup>

**21**

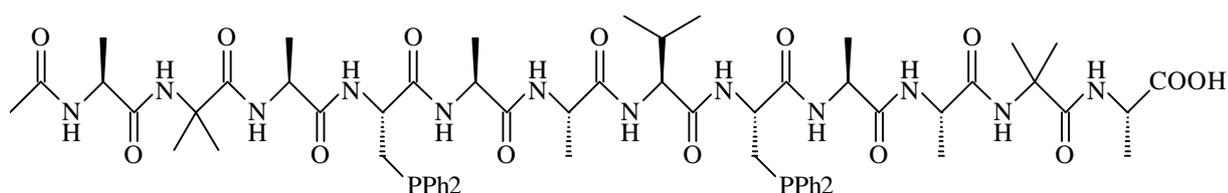
Pd-katalysierte allylische Substitution<sup>[8]</sup>

Die Knüpfung von Amidbindungen ist im Zusammenhang mit der Synthese von Peptiden aus Aminosäuren gut untersucht worden. Es stehen zahlreiche Methoden zur Verfügung, die unter milden Bedingungen und mit guten Ausbeuten verlaufen<sup>[36-38]</sup>. Die Synthese der chiralen Bausteine kann ausgehend von Aminosäuren an fester Phase durchgeführt und automatisiert werden.

Ein problematischer Aspekt der Derivatisierung von Aminosäuren zu peptidähnlichen Verbindungen kann die abnehmende Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln sein, die aufgrund der Polarität der Verbindungen und ihrer Befähigung zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen auftreten kann.

Es besteht dennoch großes Interesse an diesen Verbindungen, da sie den natürlichen Metalloenzymen hinsichtlich der verwendeten Bausteine und der konformativen Effekte am nächsten kommen.

Ligand **22** verkörpert einen besonderen Typus, da hiermit die erste einer Reihe analoger Substanzen beschrieben wurde, bei der Phosphin-substituierte Aminosäuren in ein Peptid eingebaut wurden<sup>[39]</sup>. Der Peptidstrang nimmt aufgrund der Aminosäuresequenz - seiner Primärstruktur - eine definierte Sekundärstruktur an. Dies konnte durch NMR-Untersuchungen und Röntgenbeugung bewiesen werden, wenngleich nicht geklärt werden konnte<sup>[40]</sup>, ob im Komplex mit Rhodium(I) (**[Rh]** + **22**) eine  $\alpha$ - oder  $3_{10}$ -Helix<sup>[41]</sup> vorliegt. Liganden wie **22** sind zur Rh-katalysierten Hydrierung von *N*-Acetyl-didehydroalanin-methylester genutzt worden<sup>[39,42]</sup>.



Aminosäuresequenz: Ac-Ala-Aib-Ala-Pps-Ala-Ala-Val-Pps-Ala-Ala-Aib-Ala-OH

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

**22**

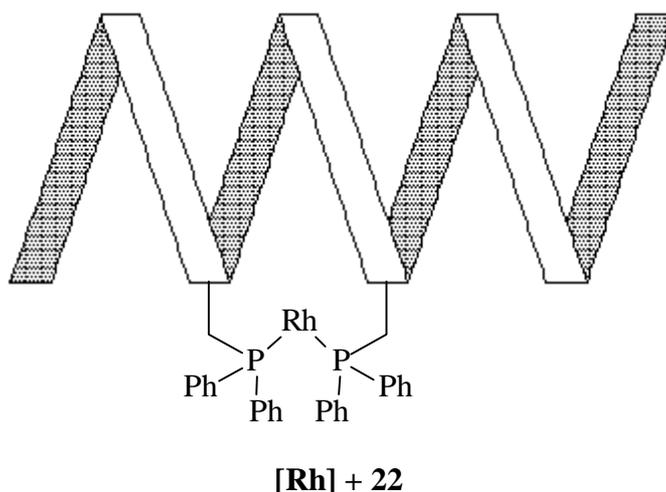


Abb. 6: Nutzung eines Peptids als chirales Rückgrat für einen katalytisch aktiven Komplex

## 2. Kombinatorik als Methode zur Suche nach Katalysatorsystemen

Aufgrund der großen Reaktivität einer katalytisch aktiven Spezies ist es bis heute nur in wenigen Fällen gelungen, ihre Struktur zu charakterisieren. Es ist daher kaum möglich, eine Vorhersage zu treffen, welcher Ligand mit welchem Übergangsmetall unter Katalyse-Bedingungen zur stereoselektiven Führung einer bestimmten Reaktion fähig ist.

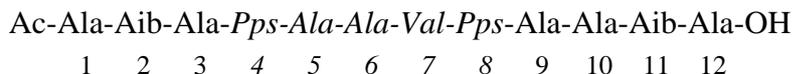
Daher ist die Suche nach Katalysatorsystemen, die im Hinblick auf Aktivität und Stereoselektivität höchsten Ansprüchen genügen, in den meisten Fällen ein 'trial-and-error'-Verfahren und durchaus mit der sprichwörtlichen "Suche nach einer Stecknadel im Heuhaufen" vergleichbar.

In den letzten Jahren ist die Suche nach neuen Katalysatorsystemen stark durch die kombinatorische Chemie beeinflusst worden<sup>[43-45]</sup>. Unter Verwendung kombinatorischer Methoden lassen sich in vergleichsweise kurzer Zeit durch gleichartige, parallel ablaufende Syntheseschritte eine sehr große Zahl ähnlicher Verbindungen herstellen, eine sogenannte Substanzbibliothek.

Die Untersuchung der einzelnen Verbindungen einer Bibliothek hinsichtlich ihrer Eignung als Liganden in der stereoselektiven Katalyse kann ebenfalls parallel durchgeführt und die Analyse der Reaktionsprodukte (Umsatz, Enantiomerenüberschuß) automatisiert werden.

Diese Möglichkeit wurde anhand des Dodecapeptids **22** und verwandter Verbindungen eindrucksvoll demonstriert: Durch Variation der Aminosäuren (4) bis (8) im Zentrum des Peptidstrangs mit Hilfe konventioneller Methoden der Peptidsynthese an fester Phase<sup>[46]</sup> konnten 63<sup>[42]</sup> bzw. 48<sup>[47]</sup> Substanzen parallel synthetisiert und auf ihre Eignung als Liganden in der stereoselektiven Hydrierung substituierter C-C-Doppelbindungen untersucht werden. Dieses

Screening ergab jedoch nur unbefriedigende Ergebnisse hinsichtlich der erreichten Enantioselektivitäten.



## 22

Diese Untersuchungen machen deutlich, warum Aminosäuren und ihre peptidähnlichen Derivate als Träger stereochemischer Information bei der Suche nach neuen Liganden besonders attraktiv sind: Es existieren automatisierbare Methoden zur Herstellung von Testsubstanzen, die kombinatorische Synthesen ausgehend von Aminosäuren<sup>[36]</sup> ermöglichen. Dabei können geeignete etablierte Verfahren zur Synthese von Peptiden und ähnlichen Verbindungen auf die Synthese der chiralen Bausteine übertragen werden.

Aufbau und Screening großer Substanzbibliotheken werden dadurch möglich.

Die Suche nach einem Katalysatorsystem, das hinsichtlich Aktivität und Selektivität dem angestrebten Optimum ausreichend nahe kommt, ist dann systematisch und mit vergleichsweise geringem Aufwand durchführbar.

Dies gilt umso mehr, je weniger eine Aminosäure derivatisiert werden muß, bevor sie in dem Syntheseschritt eingesetzt werden kann, der den eigentlichen Liganden ergibt.

Außer den beiden angesprochenen Bibliotheken von Verbindungen des Typs **22** sind bisher nur wenige Beispiele für diese Nutzung von Aminosäuren bekannt<sup>[43]</sup>.

### 3. Ziel dieser Arbeit

Es sollen neue Methoden entwickelt werden, um aus enantiomerenreinen chiralen  $\alpha$ -Aminosäuren neue Liganden für Übergangsmetalle zu erhalten.

Die synthetisierten Substanzen sollen in ausgewählten Modellreaktionen auf ihre Eignung zur Bildung eines aktiven Komplexes mit Übergangsmetallen untersucht werden. Hinsichtlich Aktivität und Induktion von Chiralität in ein Substrat sollen Vergleiche mit etablierten Liganden angestellt werden.

Die Syntheseverfahren sollen so gewählt sein, daß die Aminosäure möglichst geringfügig modifiziert werden muß, um in dem Syntheseschritt eingesetzt zu werden, der den eigentlichen Liganden ergibt. Ein solches Verfahren ermöglicht, daß zum systematischen Screening einer größeren Anzahl von Aminosäuren als Speicher stereochemischer Information nur eine relativ geringe Gesamtzahl von Syntheseschritten nötig ist, um eine entsprechende Ligandenbibliothek aufzubauen.

## 4. Wahl der zu untersuchenden Methoden

### 4.1. *N*-Acylierung von chiralen Aminosäureestern

Ein gut untersuchtes Gebiet ist die Synthese von Peptiden durch gezielte Kupplung von terminal geschützten Aminosäuren. Zur Aktivierung der zu kuppelnden Termini und zur Vermeidung von unerwünschten Nebenreaktionen stehen eine breite Palette von Methoden und Reagentien zur Verfügung<sup>[38]</sup>.

Um Übergangsmetallen eine geeignete Koordinationsstelle an einem Aminosäurebaustein zu bieten, soll ein Terminus mit einem Monophosphin substituiert werden.

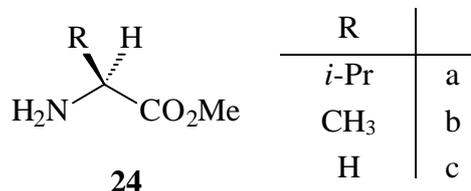
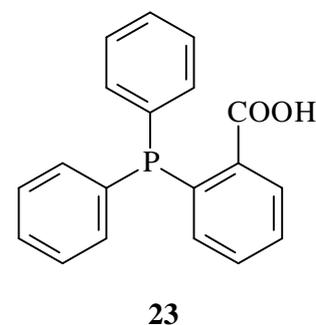
Basierend auf eine nur skizzenhafte Beschreibung von Schlosser<sup>[48]</sup> gelang Siemsen die Herstellung von *o*-(Diphenylphosphino)-benzoesäure (**23**) ausgehend von Triphenylphosphinoxid<sup>[49]</sup>.

Diese Methode soll zunächst hinsichtlich ihrer Ausbeute und dem experimentellen Aufwand mit einer anderen Methode verglichen werden, die auch zur Synthese im Multigramm-Maßstab verwendet worden ist<sup>[50]</sup>.

Anschließend soll der *N*-Terminus der Methylester der Aminosäuren L-Valin (**24a**), L-Alanin (**24b**) und Glycin (**24c**) mit dieser Carbonsäure acyliert werden.

Durch die Veresterung wird der C-Terminus dauerhaft blockiert und Nebenreaktionen bei der Ligandensynthese werden so unterdrückt.

Die Veresterung von Aminosäuren ist aufgrund des nukleophilen Charakters der Aminogruppe kein triviales Problem. Die Aktivierung der Carboxylfunktion muß so erfolgen, daß mit einem Alkohol ausschließlich ein vergleichsweise schlechtes Nukleophil angreift, während gleichzeitig eine Aminogruppe als gutes Nukleophil die Reaktion stören könnte. Das bedeutet jedoch, daß mit der Aktivierung der Carboxylfunktion eine Desaktivierung der Aminofunktion einhergehen muß. Dieses Problem kann durch eine konventionelle Säurekatalysierte Veresterung gelöst werden: Eine starke Säure wird die Nukleophilie der Aminofunktion durch Protonieren herabsetzen, die Elektrophilie der Carboxylfunktion durch Protonieren erhöhen. Da so die entsprechenden Ammoniumsalze der Aminosäureester erhalten werden, ist dieses Vorgehen in zweifacher Hinsicht vorteilhaft: Zum einen werden unerwünschte Nebenreaktionen bei der Veresterung unterdrückt, außerdem werden die erhaltenen Aminosäureester stabilisiert. Freie Aminosäurealkylester neigen zur Piperazin-2,5-dion-



Bildung durch inter- und intramolekularen Angriff der primären Aminogruppen auf die Estergruppen (Abb. 7). Protonierung der Aminogruppe unterdrückt diese Reaktion wirkungsvoll.

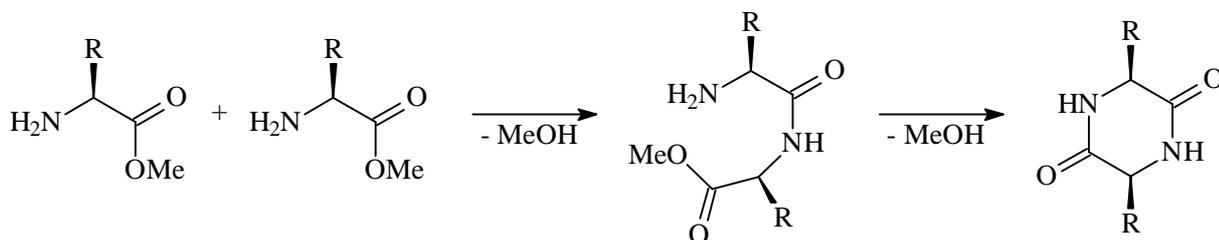
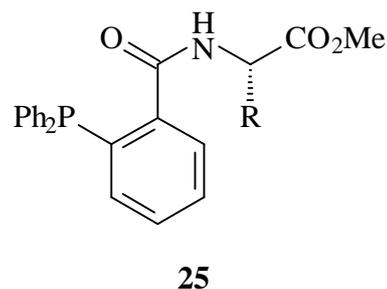


Abb. 7: Piperazin-2,5-dion-Bildung aus freien Aminosäuremethylestern

Wie die Literatur<sup>[37,38]</sup> zeigt, hat sich die Verwendung von *para*-Toluolsulfonsäure oder Chlorwasserstoff in der Praxis als besonders zweckmäßig erwiesen. Dabei ist Chlorwasserstoff der Vorzug zu geben, da diese anorganische Säure im nachhinein besonders einfach entfernt werden kann, um den *N*-Terminus für anschließende Reaktionen wieder freizugeben.

Die so erhaltenen Verbindungen vom Typ **25** tragen eine Phosphineinheit, die als guter Ligand für Platinmetalle fungieren sollte. Inwiefern weitere Funktionen an der Koordination eines Metallatoms teilnehmen werden, kann nur vermutet werden. Es darf jedoch erwartet werden, daß die Amidfunktion ebenfalls eine Rolle spielt<sup>[51]</sup>. Mögliche Strukturen der so gebildeten Komplexe sind in Abb. 8 gezeigt. Besonders interessant dürften die Strukturen **26c** und **26d** sein, da in diesen Fällen das Chiralitätszentrum dichter am Metallatom liegt. Reaktionen an einem ebenfalls an das Metallatom koordinierten prochiralen Substrat sollten damit unter verbesserter chiraler Induktion geführt werden können.



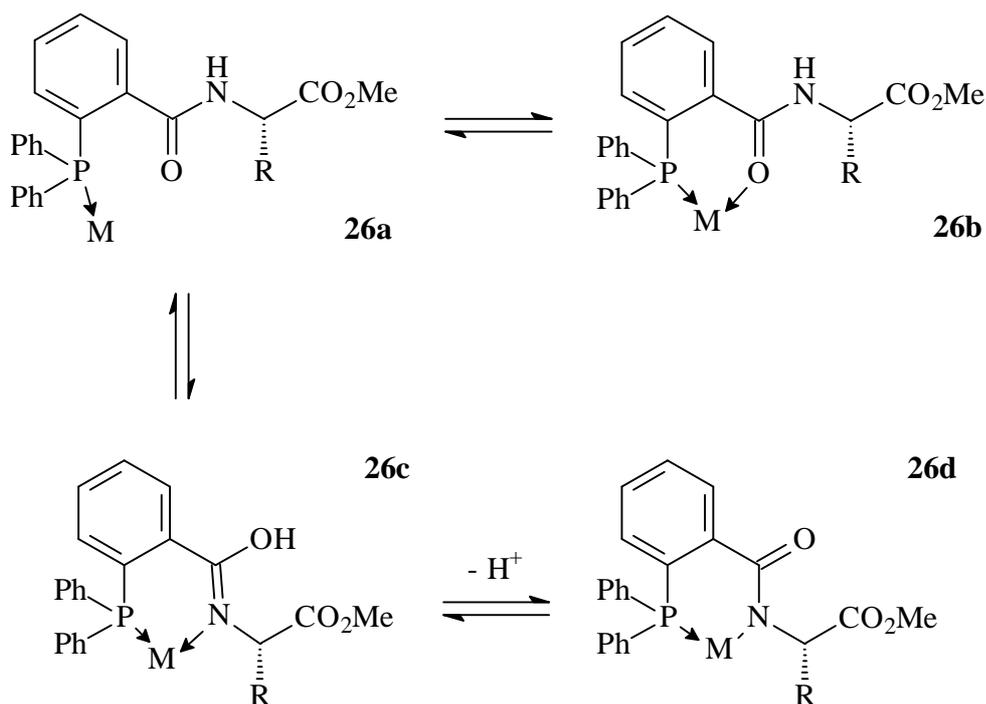
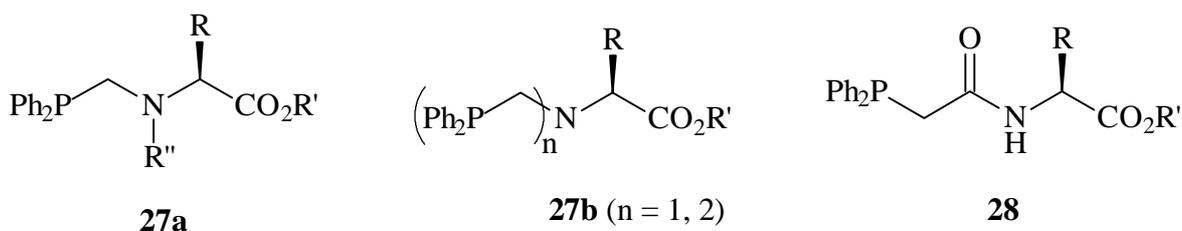


Abb. 8: Mögliche Strukturen von Metallkomplexen **26** mit den Liganden vom Typ **25**

Frühere Untersuchungen<sup>[52,53]</sup> haben Aminosäuren in ähnlicher Weise zur Synthese von Liganden genutzt. Die Verbindungen des Typs **27**<sup>[52]</sup> wurden durch Mannich-ähnliche Reaktion synthetisiert, jedoch ergibt nur der Typ **27b** mit Rhodium Hydrierkatalysatoren. Die Verbindungen des Typs **28**<sup>[53]</sup> sind als Analoga zu den im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen **25** von besonderem Interesse. Die bei der Hydrierung von Acetophenon erzielten Enantioselektivitäten sind mit einem Maximalwert von 22 % ee sehr niedrig. Fungiert die Amidgruppe als zweite Koordinationsstelle, so bilden die Verbindungen **28** mit einem Übergangsmetall ein fünfgliedriges Chelat. Der Chelatkomplex, der von Verbindungen des Typs **25** gebildet werden sollte, ist als sechsgliedriger Ring (Struktur **26c/d**) energetisch ähnlich begünstigt. Durch die Kondensation an einen Benzolring ist er jedoch konformativ deutlich steifer, so daß eine besserer Transfer von Chiralität zum Substrat erwartet werden kann.



Bei erfolgreichem Test der Leitstruktur auf Bildung eines katalytisch aktiven Systems mit einem Übergangsmetall ist die Synthese weiterer Liganden zwecks Screening einfach möglich: Ausgehend von einer im Handel erhältlichen Aminosäure können in nur zwei Syntheseschritten Verbindungen mit anderen Substituenten am Chiralitätszentrum aufgebaut werden. Darüber hinaus ist die Immobilisierung einer Aminosäure über ihren C-Terminus seit den Arbeiten von Merrifield<sup>[34]</sup> technischer Standard, so daß auch eine automatisierte Synthese sowie Untersuchungen zur heterogenen Katalyse möglich werden.

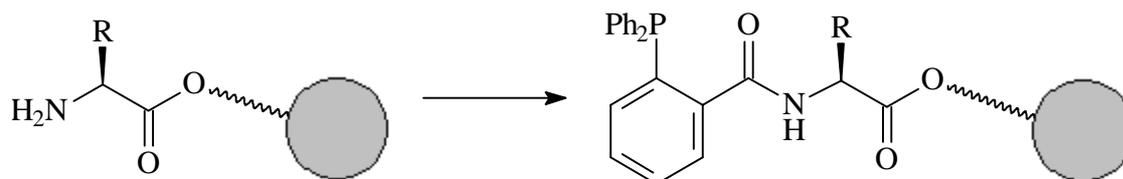


Abb. 9 : Mögliche Immobilisierung der Liganden des Typs **25** durch konventionelle Festphasen-Technik

#### 4.2. Die Fünf-Zentren-Vier-Komponenten-Ugi-Reaktion

Als weiteres Verfahren soll untersucht werden, inwiefern sich die Vier-Komponenten-Ugi-Reaktion (4C-UR)<sup>[54,55]</sup> zur Synthese von Liganden mit neuartigen Strukturen eignet.

1959 entdeckte I. Ugi diese nach ihm benannte Kaskadenreaktion, die vier unterschiedliche Funktionen zu einem Produkt vereinigt: Ein Amin, ein Aldehyd oder Keton, ein Isocyanid und eine Carbonsäure ergeben ein *N,N'*-disubstituiertes *N*-Acyl- $\alpha$ -Aminosäureamid (Abb. 10).

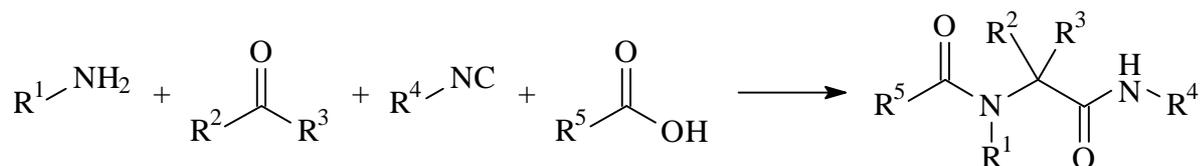


Abb. 10: Die Vier-Komponenten-Ugi-Reaktion (4C-UR)

$\alpha$ -Aminosäuren können als Amin und Carbonsäure aufgefaßt werden, die zu einem Molekül verknüpft sind. Werden  $\alpha$ -Aminosäuren anstelle einer separaten Amin- und Carbonsäurekomponente eingesetzt, wird ein 1,1'-Iminodicarbonsäurederivat erhalten (Abb. 11). Da ein Alkohol als zusätzliche Komponente auftritt, wurde die Bezeichnung Fünf-Zentren-Vier-Komponenten-Ugi-Reaktion<sup>[56]</sup>, 5C-4C-UR gewählt. Im weiteren wird aus Gründen der bes-

seren Lesbarkeit jedoch die allgemeinere Bezeichnung 'Ugi-Reaktion' verwendet, sofern eine Verwechslung aus dem Kontext ausgeschlossen ist.

Es sei angemerkt, daß Failli et al.<sup>[57]</sup> diese Reaktion bereits 17 Jahre vor einer ersten Beschreibung durch Ugi et al.<sup>[56]</sup> unter Verwendung von niederen Peptiden als 'verlängerten' Aminosäuren zur Synthese von Peptidderivaten genutzt haben.

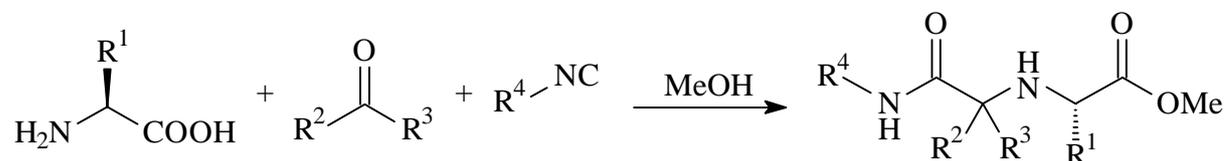


Abb. 11: Die Fünf-Zentren-Vier-Komponenten-Ugi-Reaktion (5C-4C-UR)

Durch Verwendung chiraler Aminosäuren können Produkte mit hoher Diastereoselektivität erhalten werden. Das 1,1'-Iminodicarbonsäure-Gerüst enthält ein sekundäres Amin und bietet so eine Koordinationsstelle für Übergangsmetalle. Zur Erzeugung zweizähliger Liganden sollen weitere Stickstoff- oder Phosphor-Donorfunktionen eingeführt werden. Auf diese Weise können *N,N'*-Liganden erhalten werden, die bei Vorliegen elektronisch unterschiedlich ausgestatteter Stickstofffunktionen interessante Eigenschaften erwarten lassen. Entsprechend können durch Einführen einer Phosphineinheit als zusätzlicher Koordinationsstelle *P,N*-Liganden hergestellt werden, die insbesondere im Zusammenhang mit der enantioselektiven Palladium-katalysierten allylischen Substitution von großem Interesse sind<sup>[58,59]</sup>.

Insbesondere vor dem Hintergrund der Suche nach neuen Leitstrukturen durch kombinatorische Methoden hat die Ugi-Reaktion bis heute zwar schon vielfältige Anwendung in der organischen Synthese gefunden<sup>[55]</sup>, jedoch ist sie bislang noch nicht für Synthese von Liganden für Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen verwendet werden. Mit dieser Arbeit soll der Grundstein zum Schließen dieser Lücke gelegt werden.