

## II. Ligandensynthese

### 1. *N*-Acylierung von *L*- $\alpha$ -Aminosäureestern (24) mit *o*-(Diphenylphosphino)-benzoesäure (23)

#### 1.1. Herstellung der Edukte

##### 1.1.1. *o*-(Diphenylphosphino)-benzoesäure (23)

###### Variante A

Eine von Schlosser 1984 vorgeschlagene Variante<sup>[48]</sup> nutzt das Konzept der *ortho*-Lithiierung, einen Sonderfall der gerichteten Lithiierung.

Aus den von lithiierten Kohlenwasserstoffen gebildeten Koordinationsclustern kann das Lithiumkation mittels  $\sigma$ -Donorfunktionen durch Komplexierung ganz oder teilweise aus dem Cluster herausgelöst werden. Dadurch wird der anionische Charakter und damit die Reaktivität des Kohlenwasserstoffrestes so stark erhöht, daß er auch eine nicht-aktivierte C-H-Bindung zu heterolysieren vermag.

Aromaten, die eine komplexierende Gruppe tragen, werden daher selektiv in *ortho*-Position lithiiert. Die komplexierenden Gruppen sind i. d. R. sauerstoff- oder stickstoffhaltige Substituenten, beispielsweise Methoxy-, Dialkylamino-, Dialkylaminocarbonyl- oder Oxazolin-2-yl-Gruppen<sup>[60]</sup>. Da diese Gruppen als temporärer Schutz für andere Funktionen dienen können, stellt das Konzept der *ortho*-Lithiierung eine nützliche Methode zur Synthese *ortho*-disubstituierter aromatischer Systeme dar.

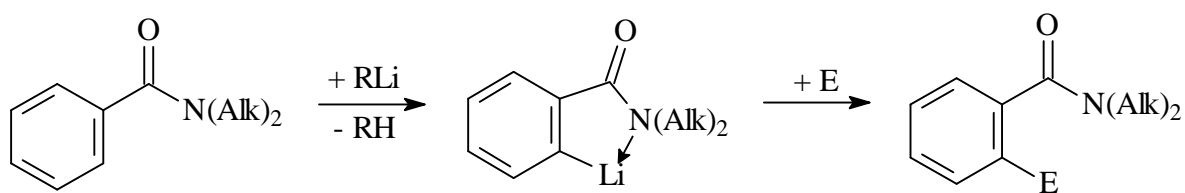


Abb. 12: Synthese *ortho*-disubstituierter aromatischer Systeme durch *ortho*-Lithiierung und Abfangen durch ein Elektrophil E (dirigierende Funktion: *N,N*-Dialkylaminocarbonyl).

Schlosser untersuchte die Eignung des Diphenylphosphinoylrestes zur *ortho*-Lithiierung durch Umsetzung von Triphenylphosphinoxid (32) mit Phenyllithium bei  $-30$  °C und Abfangen des lithiierten Intermediates 33 durch  $\text{CO}_2$ <sup>[48]</sup>.

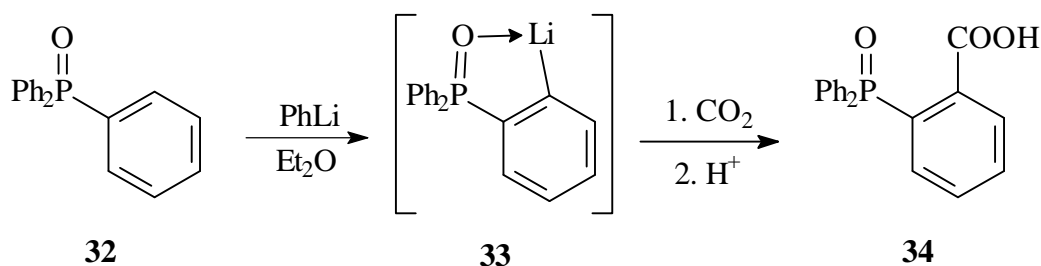


Abb. 13 : Synthese von **34** nach Schlosser durch *ortho*-Lithiierung von **32**

Das nach Reaktion des lithiierten Intermediats **33** mit Kohlendioxid vorliegende *o*-(Diphenylphosphino)benzoat kann durch Extraktion mit verdünnter wäßriger Natriumhydroxidlösung aus der Reaktionsmischung isoliert werden; durch Ansäuern wird *o*-(Diphenylphosphino)benzoesäure (**34**) in hoher Reinheit ausgefällt. Umkristallisieren aus 50 %-iger Essigsäure<sup>[61,62]</sup> liefert das analysenreine Produkt in 82 % Ausbeute. Damit konnte die Ausbeute im Vergleich zu Siemsen<sup>[49]</sup> (60 %) und Schlosser<sup>[48]</sup> (53 %) deutlich gesteigert werden.

Bei dieser Reaktion können Alkyllithiumverbindungen als lithierendes Agens nicht eingesetzt werden, da sie aufgrund ihrer höheren Reaktivität eine Phenylgruppe des Triphenylphosphinoxids abspalten<sup>[63]</sup>.

Die Struktur des Produkts kann durch <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- und <sup>31</sup>P-NMR-Spektren belegt werden: Die Resonanzfrequenz des Säureprotons liegt mit  $\delta = 13.08$  ppm in einem Bereich, der für aromatische Carbonsäuren mit Akzeptorsubstitution in *ortho*- oder *para*-Position typisch ist. Das Kohlenstoffatom der Carboxylfunktion erzeugt ein Dublett bei  $\delta = 168.11$  ppm. Die Kopplungskonstante von  ${}^3J_{\text{C,P}} = 3.0$  Hz liegt in einem typischen Bereich für die angenommene Struktur und belegt das Vorliegen einer Carboxylfunktion in entsprechender Position zu einer Phosphinoxid-Unterstruktur. Drei Methinprotonen des disubstituierten aromatischen Rings treten bei 7.88 ppm, 7.71 ppm und 7.64 ppm in Resonanz. Diese Anordnung kann als charakteristisch für das Vorliegen einer *ortho*-Disubstitution betrachtet werden und ist in anderen Arbeiten bestätigt worden<sup>[31]</sup>. Durch C-H-Korrelationspektren und Inkrementtabellen können diese Signale einzelnen Protonen am disubstituierten Ring zugeordnet werden. Das Signal des vierten Protons dieses Rings wird durch die Signale der monosubstituierten Aromaten überlagert. Das <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum zeigt mit einem Peak bei  $\delta = 30.0$  ppm ein charakteristisches Signal für Phosphinoxide mit drei Arylsubstituenten. Das Massenspektrum belegt die Summenformel der Substanz durch Detektion des Molekülions als Peak mit dem höchsten Masse/Ladung-Verhältnis von  $m/z = 322$ .

Diese Befunde sind im Einklang mit den von Siemsen<sup>[49]</sup> berichteten Ergebnissen.

Das Phosphinoxid **34** lässt sich durch Umsetzung mit einem Überschuss Trichlorsilan in wasserfreiem Acetonitril innerhalb von 24 Stunden selektiv zum Phosphin **23** reduzieren<sup>[64,65]</sup>. Reinigung durch Flash-Chromatografie ergibt das analysenreine Produkt in 71 % Ausbeute.

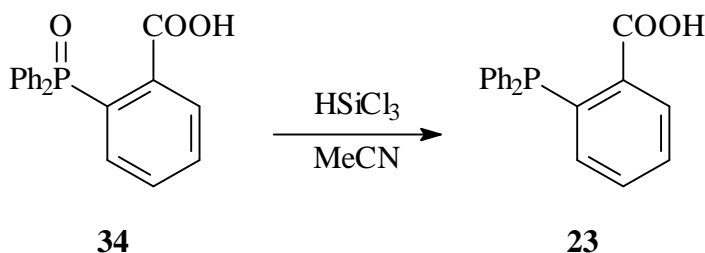


Abb. 14: Selektive Reduktion des Phosphinoxids **34** durch Trichlorsilan zur Zielverbindung **23**

Das Produkt zeigt im  $^1\text{H}$ -Kernresonanzspektrum Signale, die bei den meisten in dieser Arbeit beschriebenen Triarylphosphinen mit einem *ortho*-disubstituierten aromatischen Ring beobachtet werden. Sie können daher als charakteristisch für diese Unterstruktur angesehen werden: Auffällig sind die  $^1\text{H}$ -Signale, deren Resonanzfrequenzen sich deutlich von den anderen Frequenzen abheben. Aufgrund der klaren Tieffeldverschiebung wird das Signale bei 8 ppm dem Proton in *ortho*-Position der Carboxylgruppe zugeordnet. Umgekehrt kann das Signal bei 7 ppm aufgrund der signifikanten Verschiebung zu hohem Feld dem Proton in *ortho*-Stellung zum Phosphorsubstituenten zugeordnet werden. Unklar ist, weshalb dieses Proton bei Verwendung von  $\text{CDCl}_3$  als Lösungsmittel oft nur als breites strukturloses Signal auftritt. Ein Wechsel zu  $\text{DMSO-}D_6$  ist hier vorteilhaft, da die Signale deutlicher voneinander getrennt auftreten. Die hier bei allen Signalen sichtbare Feinstruktur ist jedoch auch hier zu komplex, um zur Berechnung von Kopplungskonstanten zu dienen. Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums zu einzelnen Atomkernen erfolgt über die beobachteten C,P-Kopplungen und Inkrementtabellen<sup>[66]</sup>. Mit einem Dublett bei 167 ppm zeigt die Carboxylgruppe eine charakteristische Resonanzfrequenz. Die Signale bei 133 ppm und 128 ppm können aufgrund der relativen Intensitäten und den Kopplungskonstanten den einzelnen Kohlenstoffkernen der monosubstituierten Phenylringe zugeordnet werden. Sie zeigen typische Verschiebungswerte. Ebenfalls über die Kopplungskonstanten und Verschiebungswerte erfolgt die Zuordnung der quartären C-Kerne (bei 135, 138, 139 ppm) der aromatischen Ringe sowie des Kohlenstoffkerns am disubstituierten Ring in *para*-Position zur Phosphinogruppe. Weshalb die Kerne in *ortho*- und *meta*-Position zum Phosphoratom keine Kopplung zeigen, kann nicht erklärt werden. Da bei vielen anderen Verbindungen insbesondere der *ortho*-positionierte Kern ebenfalls keine Kopplung zeigt, scheint dieses Phänomen ein Kennzeichen für mono-*ortho*-funktionalisierte Phosphine zu sein.

Nachweis des trivalenten Zustand des Phosphoratoms erfolgt sowohl über die Größe der  $^1J_{\text{C,P}}$ -Kopplungskonstanten im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum als auch durch  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie. Während Phosphinoxide überwiegend bei positiven Verschiebungswerten in Resonanz treten, lie-

gen die Signale der analogen Phosphine meist in der Nähe von Null im positiven Skalenbereich. Das Phosphoratom in **23** wird durch ein Signal bei  $\delta = -3.80$  ppm nachgewiesen. Die Summenformel der Substanz wird u. a. durch das Massenspektrum belegt; das Molekülion wird mit  $m/z = 306$  nachgewiesen.

Die von Siemsen<sup>[49]</sup> berichteten Befunde stimmen mit diesen Ergebnissen überein.

Die Gesamtausbeute dieses Syntheseweges beträgt 58 %.

Problematisch ist insbesondere der erste Schritt. Da THF von Aryllithiumverbindungen angegriffen wird, muß Diethylether verwendet werden, der Triphenylphosphinoxid (**32**) jedoch gerade bei den benötigten tiefen Temperaturen nur sehr wenig zu lösen vermag. Es ist daher anzunehmen, daß die Reaktion heterogen verläuft und dadurch die Reaktionszeiten relativ groß sind. Siemsen<sup>[49]</sup> dehnte die Zeit für die Lithiierung auf bis zu 88 h aus (analog zu Schlosser<sup>[48]</sup>) und bewahrte die Reaktionsmischung während dieser Zeit im Kühlschrank auf. Dadurch war es jedoch nicht mehr möglich, die Mischung zu rühren, so daß sich auf dem Boden des Reaktionsgefäßes eine feste Mischung absetzte, die wahrscheinlich aus lithiiertem Intermediat (**33**) und kaum mehr zugänglichem Edukt bestand. In diesem Fall werden lediglich 60 % Ausbeute erhalten.

Eigene Untersuchungen zeigen, daß sich deutlich bessere Ausbeuten (82 %) erzielen lassen, wenn die Mischung in einem Kryostat-gekühlten Kühlbad während der gesamten Reaktionszeit kräftig gerührt wird. Die Durchführung der Reaktion in größeren Maßstäben dürfte jedoch aufgrund der schlechten Löslichkeit des Triphenylphosphinoxids problembehaftet sein.

### Variante B

Auch in größeren Maßstäben ist *o*-(Diphenylphosphino)-benzoesäure über eine einstufige Reaktion gewonnen worden, die unter Gesichtspunkten der Reaktionsführung weniger problematisch ist: Triphenylphosphin (**35**) wird mit Natrium in flüssigem Ammoniak umgesetzt und das so entstandene Natrium-Diphenylphosphid (**36a**) mit *o*-Chlorbenzoesäure (**37**) im Sinne einer  $S_N^{Ar}$ -Reaktion umgesetzt<sup>[50]</sup>.

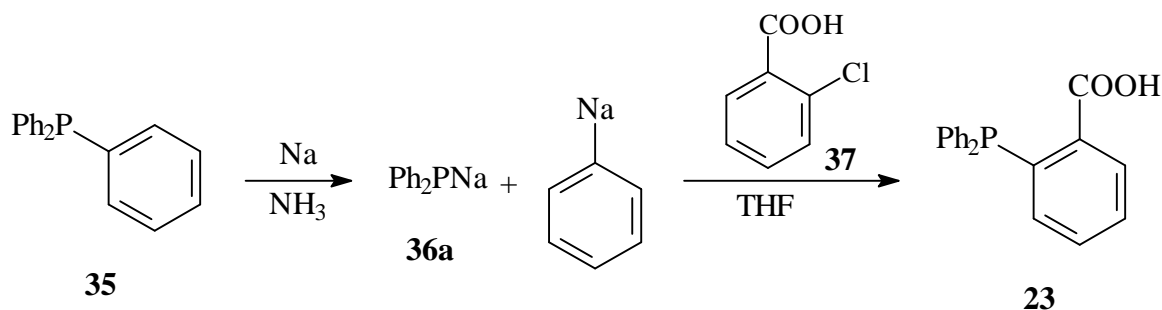


Abb. 15: Alternativer Syntheseweg zu **23**

Hier wird in eleganter Weise die Reaktivität von Triarylphosphinen gegenüber den leichten Alkalimetallen genutzt<sup>[67,68]</sup>. Kalium in Dioxan<sup>[69]</sup>, Natrium in Ammoniak<sup>[68,70]</sup> oder Lithium

in THF<sup>[68,71,72]</sup> homolysieren eine C<sub>Ar</sub>-P-Bindung zu Alkalimetaldiarylphosphid (**36**). Bei Vorliegen elektronisch unterschiedlich ausgestatteter Aromaten wird zumeist der elektronenreichste Aromat abgespalten<sup>[68]</sup>. In der hier beschriebenen Synthese wurde die Variante unter Verwendung des Systems Na/NH<sub>3</sub> genutzt. Alternativ könnte das System Li/THF genutzt werden, das in dieser Arbeit ebenfalls mit Erfolg zum Erzeugen eines Diphenylphosphids angewendet wurde (s. Kap. 2.3.1). Bislang ist es jedoch nicht zur Synthese von **23** verwendet worden. Die Anwendung von Natrium in Dioxan liefert nur geringe Ausbeuten<sup>[73]</sup> und der Umgang mit Kalium birgt erhebliches Gefahrenpotential<sup>[74]</sup>, weshalb diese Methoden hier nicht angewendet werden.

Das Phenylnatrium dürfte als reaktivere der beiden gebildeten Organonatriumverbindungen in einer Säure-Base-Reaktion das Proton der Carboxylfunktion von **37** abfangen (u. U. über vorhergehende Deprotonierung eines NH<sub>3</sub>-Moleküls) und die unerwünschte Zerstörung des Natriumdiphenylphosphids (**36a**) verhindern.

So ist weder die Entfernung des Nebenproduktes Phenylnatrium, noch das vorhergehende Deprotonieren oder Schützen der Carboxylfunktion von **37** nötig. Diese Argumentation wird gestützt durch das Fehlen des entsprechenden Substitutionsproduktes *o*-Phenylbenzoesäure. Da die Ausbeuten jedoch stets nur um 50 % liegen, kann ein störender Effekt der Säurefunktion bzw. des Phenylnatrium nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Wägt man die erhaltenen Ausbeuten an Zielsubstanz und den verbundenen experimentellen Aufwand gegeneinander ab, so können beide Synthesen als gleichberechtigt angesehen werden, sofern nur in kleinem Maßstab gearbeitet werden soll. Während zur Synthese nach Variante A zwei Reaktionsschritte und relativ lange Reaktionszeiten benötigt werden, werden hier bessere Ausbeuten erzielt. Variante B läßt sich problemlos in größerem Maßstab durchführen und benötigt nur einen einzigen Syntheseschritt, der jedoch vergleichsweise arbeitsintensiv ist. Die Ausbeute liegt etwas niedriger als bei Variante A.

In dieser Arbeit wurde Variante B bevorzugt, da sie sich erwiesenermaßen problemlos in größerem Maßstab durchführen läßt.

### 1.1.2. L- $\alpha$ -Aminosäure-methylester

Zur Synthese der Methylester-Hydrochloride **24·HCl** der Aminosäuren Glycin, L-Alanin und L-Valin bieten sich zwei Varianten an, die beide in guten Ausbeuten und ohne Racemisierung verlaufen.

Die Umsetzung der in Methanol suspendierten Aminosäure kann durch Einleiten von gasförmigem Chlorwasserstoff erfolgen. Der experimentelle Aufwand kann bei quantitativer Ausbeute jedoch durch die Verwendung von Thionylchlorid als aktivierendem Agens und Chlorwasserstoffquelle noch verringert werden<sup>[75]</sup>.

Der genaue Mechanismus bei Verwendung dieser Reagenzienkombination ist nicht geklärt. Man vermutet, daß Chlorwasserstoff als Aktivator sowie Dimethylsulfit als wasserbindendes Agens gebildet wird<sup>[76]</sup>. Da aber bei der Veresterung von Carbonsäuren mit Sulfurylchlorid-

fluorid / Triethylamin über die intermediäre Bildung gemischter Carbonsäure-Fluorsulfonsäure-Anhydride berichtet wird<sup>[77]</sup>, kann vermutet werden, daß eine ähnliche Reaktion auch im Fall Aminosäure / Thionylchlorid stattfindet.

Bei diesem Syntheseverfahren ist es nicht notwendig, wasserfreies Methanol zu verwenden. Das Ende der Reaktion ist durch die abnehmende Gasentwicklung erkennbar.

Die erhaltenen farblosen Feststoffe werden durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie charakterisiert. Als diagnostische Signale zeigen sie je ein für Methylester typisches Singulett bei  $\delta = 3.70$  ppm (HGlyOMe·HCl, **24c·HCl**), 3.81 ppm (HAlaOMe·HCl, **24b·HCl**) und 3.83 ppm (HValOMe·HCl, **24a·HCl**) sowie je ein breites Signal für die Ammoniumgruppe bei  $\delta = 8.61$  ppm (**24c·HCl**), 8.69 ppm (**24b·HCl**) und 8.80 ppm (**24a·HCl**). Die Methylgruppen der Isopropyl-Seitenkette der Aminosäure Valin sind diastereotop, daher erzeugt jede der Methylgruppen ein 3H-Dublett. Die Größe der vicinalen Kopplung zum Methinproton unterscheidet sich jedoch nur geringfügig. Daher wird dieses als zum Dublett aufgespaltenes Septett detektiert.

## 1.2. Kupplung von *o*-(Diphenylphosphino)-benzoesäure (**23**) mit den L- $\alpha$ -Aminosäuremethylestern **24**

Die Bildung eines Amids aus Carbonsäure und Amin ist eine häufig verwendete Reaktion der organischen Chemie<sup>[78]</sup>. Den unterschiedlichen Methoden gemeinsam ist das Konzept, die Carboxylfunktion zu aktivieren, indem die Hydroxyl-Gruppe in eine bessere Abgangsgruppe umgewandelt und dieses Intermediat aminolysiert wird. Insbesondere die Erfordernisse der chemischen Synthese von Peptiden aus Aminosäuren hat die Untersuchungen auf diesem Gebiet beflügelt und zahlreiche sehr effektive Methoden hervorgebracht<sup>[36,38]</sup>.

### 1.2.1. Aktivierung von **23** durch Überführung in das Säurechlorid

Eine der einfachsten Methoden, eine Carboxylfunktion zu aktivieren, ist die Überführung in ein Säurechlorid.

Die Umsetzung von **23** mit Thionylchlorid ergab jedoch ein undefiniertes Produktgemisch, in dem weder das Edukt noch das gewünschte *o*-(Diphenylphosphino)-benzoylchlorid (**38**) nachgewiesen werden konnten.

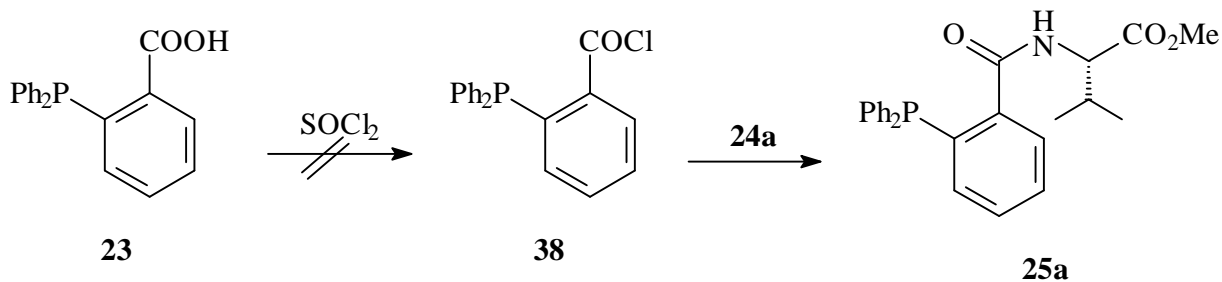


Abb. 16: Syntheseweg durch Überführung von **23** in das Säurechlorid **38** und Aminolyse

Die analoge Aktivierung von *o*-(Diphenylphosphinoyl)-benzoesäure (**34**) und Aminolyse mit **24a** (HValOMe) ergibt jedoch *N*-(*o*-(Diphenylphosphinoyl)-benzoyl)-valinmethyl ester **39a** in 52 % Ausbeute.

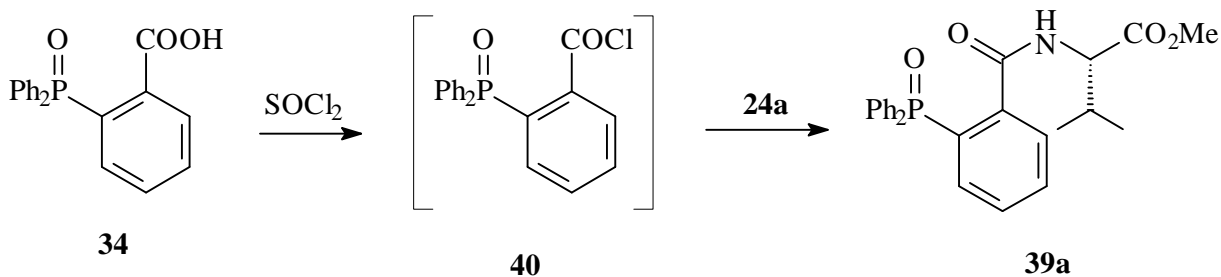


Abb. 17: Amidsynthese durch Überführung von **34** in das Säurechlorid **40** und Aminolyse

Eine Isolierung des Säurechlorids **40** ist jedoch auch in diesem Fall nicht möglich. Es darf angenommen werden, daß sich **38** durch intra- oder intermolekularen Angriff des Phosphoratoms und nachfolgende, unbekannte Reaktion zersetzt. Dieser Reaktionsweg ist im Fall von **34** versperrt. Eine Zersetzung, die sofortige Umsetzung notwendig macht, muß daher über andere, nicht bekannte Wege verlaufen.

Die Struktur des Produkts kann im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum durch das verbreiterte  $^1\text{H}$ -Dublett des Amidprotons bei 8.99 ppm nachgewiesen werden. Man darf annehmen, daß diese Verschiebung zu tiefem Feld u. a. auch durch Wasserstoffbrücken-Bildung zum negativ polarisierten Sauerstoffatom der Phosphinoxid-Substruktur bewirkt wird. Die weiteren Signale der Valinmethyl ester-Substruktur sind gegenüber dem Edukt Valinmethyl ester-Hydrochlorid kaum verschoben und daher nur von geringer Aussagekraft. Im aromatischen Bereich deutet eine im Vergleich zu **34** stärkere Aufgliederung der einzelnen Signale auf eine sehr dichte Raumerfüllung um das Phosphoratom. Die Beweglichkeit der Substituenten wird dadurch so weit eingengt, daß Unterschiede der magnetischen Umgebung der einzelnen Atome beobachtbar werden. Diese Annahme wird gestützt durch das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum: Die *o*-(C-2'/C-2''), *m*-(C-3'/C-3'') und *p*-C-Atome (C-4'/C-4'') der monosubstituierten Phenylringe sind nicht mehr

equivalent, sondern ergeben separate Signale, die über die C,P-Kopplungskonstanten zugeordnet werden können (s. Abb. 18). Sollte dieser Effekt auf die Diastereotopie der beiden Phenylringe zurückzuführen sein, sollten C-1' und C-1'' ebenfalls nicht mehr isochron sein. Für diese Kerne wird jedoch nur ein Signal detektiert.

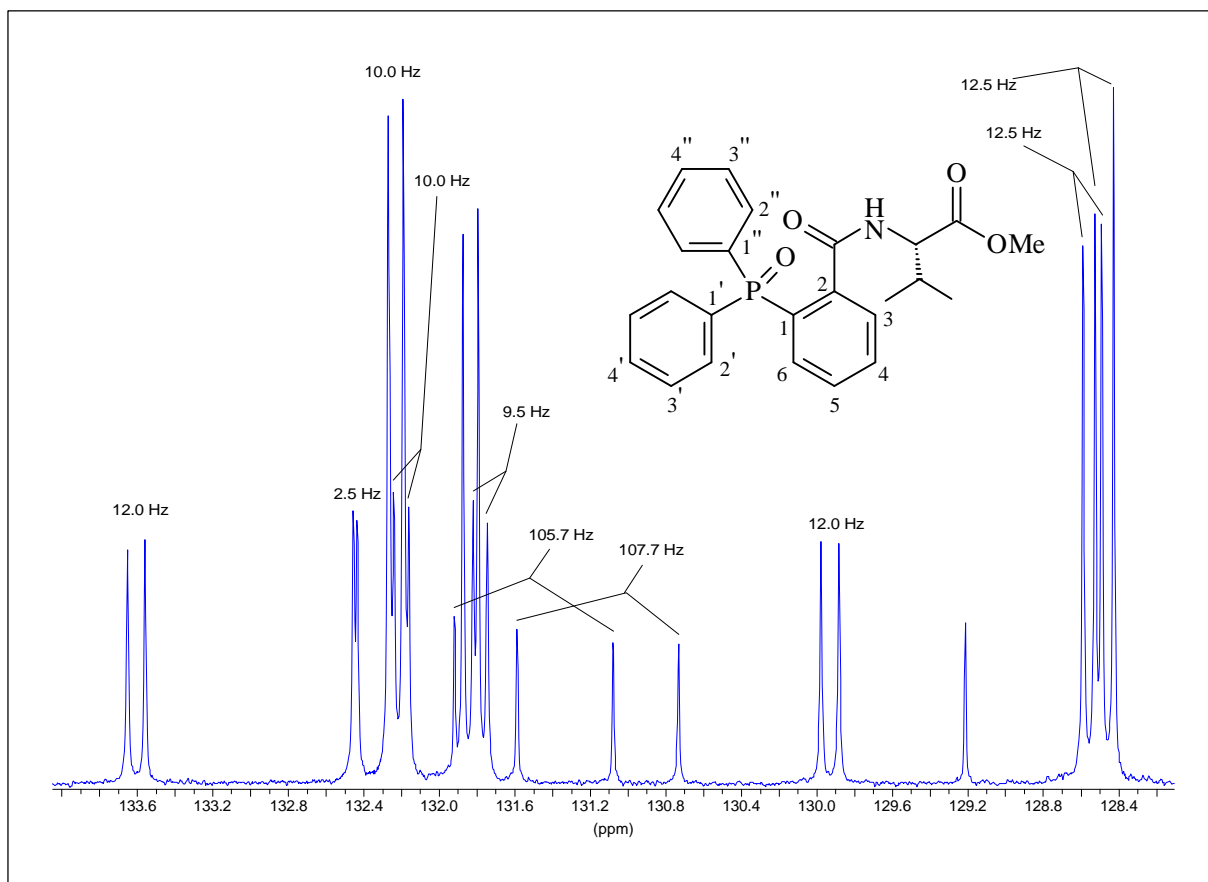


Abb. 18: Auszug aus dem Aromatenbereich des  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **39a**

Die Phosphinoxid-Substruktur wird im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum durch die Resonanz bei +36.15 ppm nachgewiesen.

Das Massenspektrum belegt die Molekülzusammensetzung durch Detektion des Molekülions bei  $m/z = 435$ .

Reduktion von **39a** durch Trichlorsilan in Acetonitril ergibt **25a** in 54 % Ausbeute (Abb. 19).



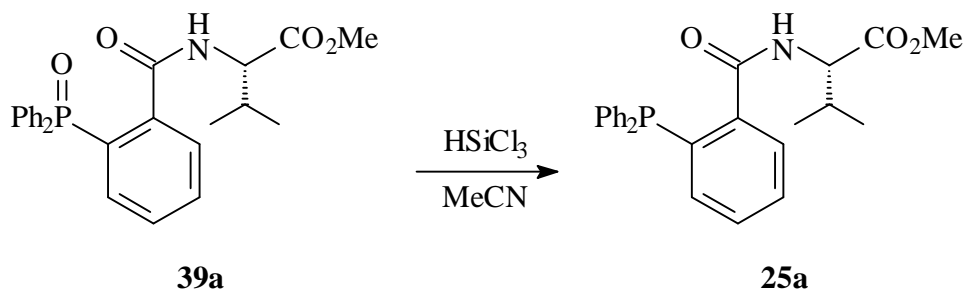


Abb. 19: Selektive Reduktion des Phosphinoyls **39a** durch Trichlorsilan

Die Reduktion des Phosphinoyls zum Phosphin kann anhand des  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrums belegt werden: Die Resonanzfrequenz von **25a** liegt bei  $-9.65$  ppm und damit in einem typischen Bereich für aromatisch substituierte Phosphine.

Auch das Massenspektrum weist auf die erwünschte Reduktion des Phosphinoyls hin. Mit  $m/z = 419$  wird ein um 16 Einheiten kleineres Masse/Ladung-Verhältnis für den Molekülionen-Peak detektiert, als für das Phosphinoyl **39a**.

Die deutlichste Änderung im Protonenresonanz-Spektrum ist das mit  $\delta = 6.53$  ppm bei signifikant höherem Feld in Resonanz tretende Proton der Amidgruppe. Neben induktiv-elektronischen Effekten dürfte hier die schlechtere Eignung des Phosphin zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken eine bedeutende Rolle spielen. Das  $\alpha$ -Proton der Aminosäureester-Untereinheit zeigt eine Änderung der Verschiebung von  $\Delta\delta = 0.54$  ppm und kann damit ebenfalls zum Nachweis der Umwandlung der Phosphinoylfunktion zur weniger elektronegativen Phosphinfunktion genutzt werden. Die restlichen Protonen der Aminosäureester-Substruktur zeigen im Vergleich zu **39a** nur geringe Verschiebungen zu höherem Feld.

Eine vollständige Zuordnung aller Signale, die das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum zeigt (Abb. 25), ist nicht möglich. Während die Aminosäureester-Unterstruktur eindeutig interpretierbare Resonanzfrequenzen ergibt, können die Signale der aromatischen Ringe aufgrund der weitreichenden Kopplungen mit dem Phosphorkern und der resultierenden Komplexität des Spektrums nur teilweise zugeordnet werden. Durch Vergleich mit den zu erwartenden Werten für Verschiebung und C,P-Kopplungskonstanten können die quartären Kohlenstoffzentren eindeutig zugeordnet werden:

Die zu Dubletts aufgespaltenen Signale bei 141 ppm ( $^1J_{\text{C,P}} = 25.4$  Hz) bzw. 136 ppm ( $^2J_{\text{C,P}} = 21.7$  Hz) werden durch Vergleich der Kopplungskonstanten und zu erwartenden Verschiebungswerte (Inkrement-Tabellen Lit.<sup>[66]</sup>) den Kernen C-1 bzw. C-2 zugeordnet. Zwei weitere Dubletts ( $\delta = 137$  ppm,  $^1J_{\text{C,P}} = 11.0$  Hz) werden je einem der *ipso*-Kohlenstoffkerne (C-1'/C-1'') der beiden monosubstituierten Phenylringe zugeordnet. Es ist zu vermuten, daß diese Kerne aufgrund ihrer Diastereotopie unterschiedliche Verschiebungen zeigen. Daß offenbar nur diese Kerne ausreichend große Unterschiede in ihrer magnetischen Umgebung aufweisen, ist mit der Nähe zum Anisotropiekegel der Carbonylgruppe zu erklären. Die Ausrichtung dieses Kegels dürfte die Hauptursache für die unterschiedliche Stärke des magnetischen Feldes

in der Umgebung des Phosphoratoms sein. Nur für die *ipso*- (C-1') und *para*-Kohlenstoffkerne (C-4') der monosubstituierten Phenylringe wird dieser Effekt durch Rotation um die C,P-Bindung nicht aufgehoben. Bindungsrotation erfolgt jedoch so schnell, daß jeweils nur der Mittelwert der Resonanzfrequenzen für die Kerne in *ortho*- und *meta*-Position beobachtet wird. Die Kerne in *para*-Position befinden sich in so großer Entfernung von der Carbonylgruppe, daß der Anisotropie-Effekt zu schwach ist, um unterschiedliche Resonanzfrequenzen hervorzurufen.

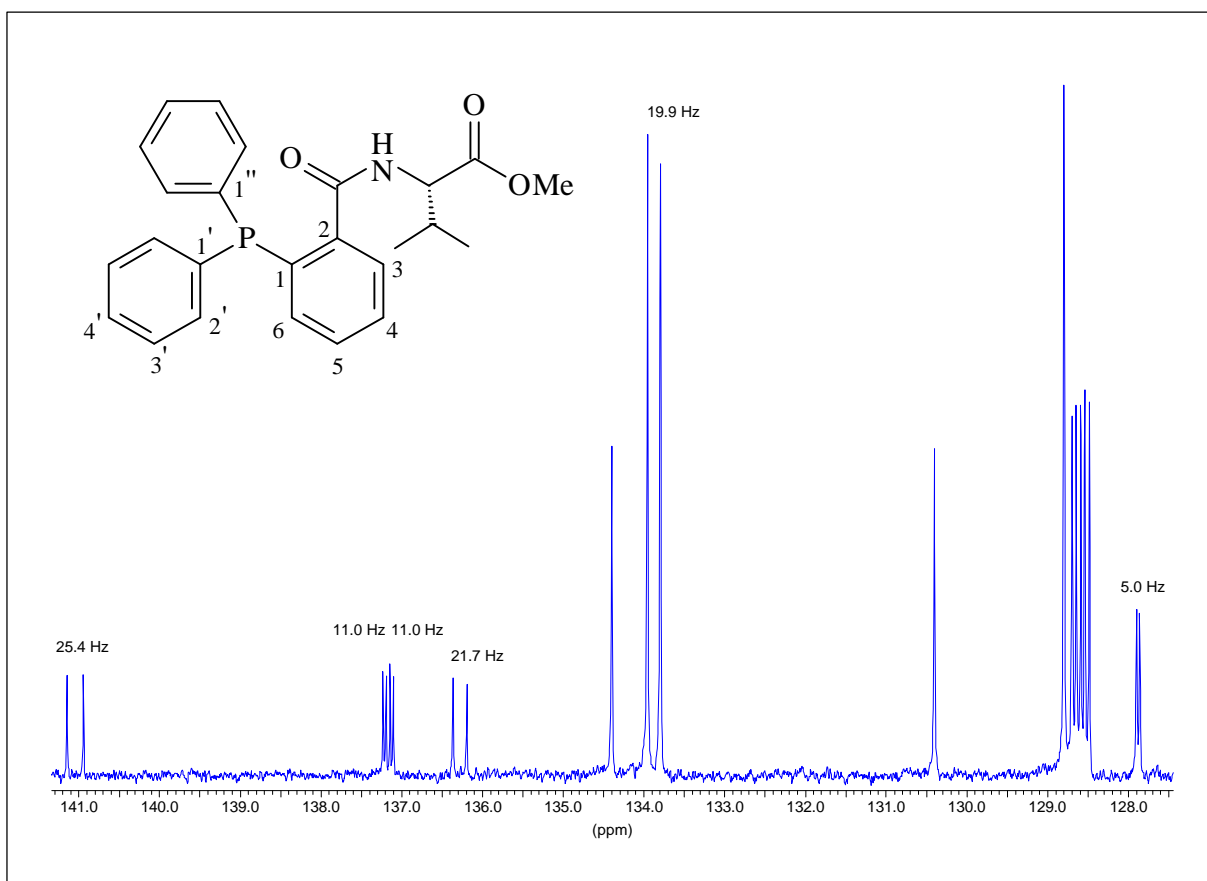


Abb. 20: Aromatenbereich des  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **25a**

Anhand der Kopplungskonstanten und Verschiebungswerte sowie durch Vergleich der relativen Signalintensitäten können die durch Resonanz der Kerne C-2'/C-2'' (133.9 ppm, 19.9 Hz), C-4'/C-4'' (128.8 ppm) sowie C-3 (127.9 ppm, 5.0 Hz) hervorgerufenen Signale eindeutig zugeordnet werden. Zuordnung des Signals bei 134.4 ppm zu C-6 erfolgt anhand des C,H-COSY. Die Lage dieses Signals sowie das Fehlen einer Kopplung mit dem Phosphoratom ist jedoch nicht erklärbar.

Keine Aussagen können über die Signale bei 128.5 ppm und 130.4 ppm gemacht werden.

Die atomare Zusammensetzung der Verbindung wird durch Befunde der Massenspektroskopie (Molekülion  $m/z = 419$ ) und Elementaranalyse nachgewiesen.

Da beide Reaktionsschritte nur mit mäßigen Ausbeuten verlaufen, beträgt die Gesamtausbeute lediglich 28 %.

Die Aktivierung von **23** über ein Säurechlorid scheidet aufgrund der Zersetzung von **38** aus; Synthese von **25** über *o*-(Diphenylphosphinoyl)-benzoylchlorid (**40**) ist zwar möglich, jedoch umständlich und ergibt nur unbefriedigende Ausbeuten.

Die Suche nach einer besseren Aktivierungsmethode ist daher notwendig.

### 1.2.2. Aktivierung durch Carbodiimide

Eine weitere Möglichkeit der Aktivierung von Carboxylgruppen bietet die Reaktion mit Carbodiimiden. Diese Variante ist insofern schonender, als die Aktivierung *in situ* erfolgt, so daß keine aktivierten Zwischenprodukte isoliert bzw. Abfallprodukte entfernt werden müssen. Da die Reagenzien in equimolaren Mengen eingesetzt werden können, muß auch kein störender Überschuß an Reagenz entfernt werden, wie es bei Verwendung von Thionylchlorid der Fall ist.

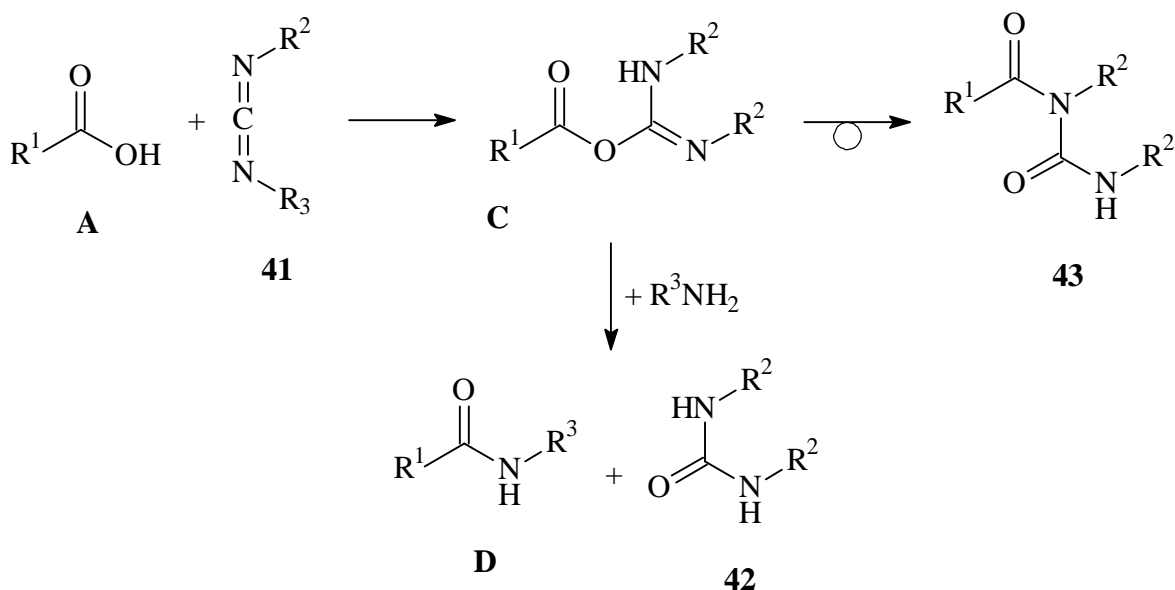


Abb. 21: Amidbildung durch Aktivierung der Carboxylfunktion mit einem Carbodiimid **41** und mögliche Nebenreaktion

Das aus Carbonsäure **A** und Carbodiimid **41** gebildete Addukt **C**, ein *O*-Acylharnstoff, fungiert als reaktives Acylierungsmittel, da durch Bildung eines Harnstoffderivates **42** eine sehr gute Abgangsgruppe eliminiert wird. Mit der hohen Reaktivität einher geht allerdings die Gefahr des Auftretens von Nebenreaktionen. Insbesondere die Bildung von *N*-Acylharnstoffderivaten **43** durch intramolekulare Wanderung der Acylgruppe kann die Effizienz dieser Ak-

tivierungsmethode durch Ausbeuteverluste und Probleme bei der Produktreinigung schmälern (Abb. 21).

Dieses Problem wird unterdrückt, indem man den *O*-Acylharnstoff mit einem geeigneten Nucleophil zur Reaktion bringt. Das so gebildete Zwischenprodukt muß jedoch noch eine ausreichende Reaktivität besitzen, um mit einem Amin abzureagieren. Besonders bewährt hat sich die Bildung von Estern, die aufgrund ihrer Elektronenarmut leicht aminolysiert werden können. Diese Elektronenarmut wird durch mesomere (nitro- oder fluorsubstituierte Phenole) oder induktive (*N*-Hydroxysuccinimid (**44**) oder *N*-Hydroxybenzotriazol) Effekte des Alkoholrestes erreicht (Abb. 22).

Da die Bildung von *N*-Acylharnstoff **43** bei der Synthese der hier beschriebenen Verbindungen tatsächlich beobachtet werden konnte, wurde im Rahmen dieser Arbeit *N*-Hydroxysuccinimid (HOSu, **44**) zur intermediären Bildung eines aktivierten Esters **45** verwendet.

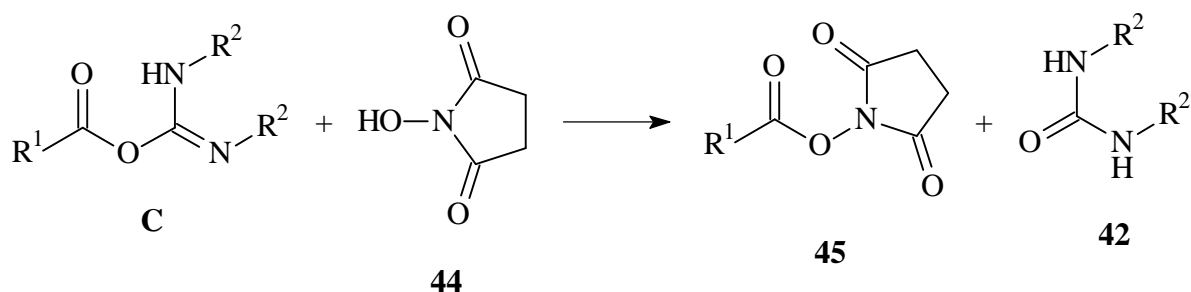


Abb. 22: Abfangen des *O*-Acylharnstoffes **C** durch HOSu (**44**) unter Bildung des Aktiv-Esters **45**

Der gebildete reaktive Ester kann nicht in reiner Form isoliert werden, daher wird die Reaktion als Eintopf-Verfahren geführt.

#### *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (**41a**)

Vielfältige Verwendung findet insbesondere das *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC).

Diese Aktivierungsmethode wird ebenfalls in der Synthese von **25a** getestet, so daß direkte Vergleichbarkeit besteht. Dazu werden equimolare Mengen Säure **23** und *in situ* mit Hünig-Base neutralisiertes **24a·HCl** mit einer equimolaren Menge DCC versetzt. Als Lösungsmittel wird Dichlormethan verwendet. Da die Carbodiimidfunktion eine intensive IR-Absorption bei  $2116\text{ cm}^{-1}$  erzeugt, kann die Reaktion sehr gut durch IR-Spektroskopie verfolgt werden. Sobald kein Carbodiimid mehr nachgewiesen werden kann, wird die Reaktion abgebrochen und aufgearbeitet. Aufgrund der Reaktivität der auftretenden Intermediate wird die Reaktion bei etwa  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durchgeführt.

Nach 165 Stunden (= 6 d 21 h) Reaktionszeit kann das Zielprodukt **25a** in 52 % Ausbeute isoliert werden. Außerdem werden 12 % *N*-[*o*-(Diphenylphosphino)-benzoyl]-*N,N'*-dicyclo-

hexyl-harnstoff (**42a**) isoliert, der durch Wanderung des Acylrestes im Intermediat **C** entsteht. Die spektroskopische Charakterisierung wird auf Seite 34 beschrieben.

Um diese Nebenreaktion zu vermeiden, wird diese Reaktion unter Zusatz von *N*-Hydroxysuccinimid (**44**) durchgeführt. Tatsächlich kann dadurch die Bildung von **43** unterdrückt werden, jedoch beträgt die Ausbeute bei Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel nach 110 Stunden (= 4 d 14 h) Reaktionszeit lediglich 46 % **25a**. In Acetonitril kann die Reaktionszeit zwar auf 44 Stunden reduziert werden, aber die Ausbeute bleibt mit 43 % praktisch unverändert. DMF schließlich führt zu einer Verminderung der Reaktionszeit auf 20 Stunden. Da die Ausbeute jedoch mit 23 % deutlich niedriger liegt, erscheint dieses Lösungsmittel ungeeignet.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, daß unbekannte Nebenreaktionen die Steigerung der Ausbeute verhindern, wird untersucht, ob ein Überschuß an Aminosäureester eine glattere Aminolyse des Aktiv-Esters **45** bewirkt.

Daher werden statt equimolaren Mengen **24a·HCl** und Hünig-Base je vier Äquivalente eingesetzt. Als Lösungsmittel werden Dichlormethan und Acetonitril getestet. In beiden Medien beträgt die Reaktionszeit rund 90 Stunden (= 3 d 18 h) bei einer Ausbeute von 72 %.

Wesentlicher Nachteil der Aktivierung durch DCC ist jedoch die Entfernung des entstehenden Harnstoffes während der Aufarbeitung. Zwar kann ein Großteil des gebildeten *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff (DCH) aufgrund der schlechten Löslichkeit als Niederschlag abfiltriert werden, diese Abtrennung ist jedoch stets unvollständig, so daß eine weitere Reinigung notwendig ist.

Die chromatografische Entfernung ist insofern äußerst problematisch, als DCH UV-inaktiv ist und Anfärben mit  $\text{KMnO}_4$ -Lösung erst bei sehr hoher Beladung der stationären Phase möglich wird. Andere Färbemittel (Molybdätophosphorsäure, Vanillin) geben ähnlich schlechte Resultate oder versagen vollständig.

### ***N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethyl-carbodiimid (**41b**)**

Das Problem der DCH-Abtrennung wird bei Verwendung von *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethyl-carbodiimid (EDC) umgangen. Aufgrund der kleineren Alkylsubstituenten und der Aminofunktion können sowohl das gebildete Harnstoffderivat wie auch das eventuell als Nebenprodukt auftretende *N*-Acylharnstoffderivat **43** durch Waschen mit verdünnter Säure aus der Reaktionsmischung entfernt werden<sup>[38]</sup>.

Unter Verwendung equimolarer Mengen Säure **23** und *in situ* mit Hünig-Base neutralisiertem **24a·HCl** können so nach Waschen mit verdünnter HCl und adsorptiver Filtration 37 % **25a** isoliert werden.

### **1.2.3. Aktivierung durch Chlorameisensäureester**

Um auszuschließen, daß die moderaten Ausbeuten nicht mit einem spezifischen Problem der Aktivierung durch Carbodiimide zusammenhängen, sollen die erhaltenen Ergebnisse durch eine dritte Aktivierungsmethode verifiziert werden.

Durch Umsetzung der zu aktivierenden Carbonsäure mit einem Säurechlorid wird ein gemischtes Anhydrid erhalten. Besonders günstig ist die Verwendung von entsprechenden Kohlensäureverbindungen, d.h. Chlorameisensäureestern. Verglichen mit der Nutzung von Carbodiimiden ist die praktische Durchführung der Kupplungsreaktion zwar aufwendiger, dafür kann auf zusätzliche Reagentien wie HOSu (**44**) verzichtet werden. Außerdem entstehen nur leichtflüchtige Koppelprodukte, was die Aufarbeitung der Reaktionsmischung vereinfacht.

Durch Umsetzen eines durch Basenzusatz *in situ* gebildeten Carbonsäuresalzes mit einem Chlorameisensäureester (in dieser Arbeit: Chlorameisensäureethylester (**46**)) wird ein Kohlensäureanhydrid **47** mit der zu aktivierenden Carbonsäure **A** gebildet. Die gebildeten Anhydride zersetzen sich bei Raumtemperatur unter CO<sub>2</sub>-Eliminierung, weshalb die Reaktion typischerweise<sup>[38]</sup> bei etwa -10 °C durchgeführt wird. Die +M-Effekte der benachbarten Sauerstoffatome setzen die Reaktivität der Carbonylgruppe der Carbonateinheit gegenüber der Carbonylgruppe der Carbonsäure herab, so daß der Angriff einesamins bevorzugt gemäß Reaktion A (s. Abb. 23) erfolgt. Bei Carbonsäuren mit sehr raumgreifenden Resten ist jedoch auch Bildung von *N*-Alkoxycarbonylderivaten (**48**) des Amins in größerem Umfang möglich (Abb. 23, Reaktion B).

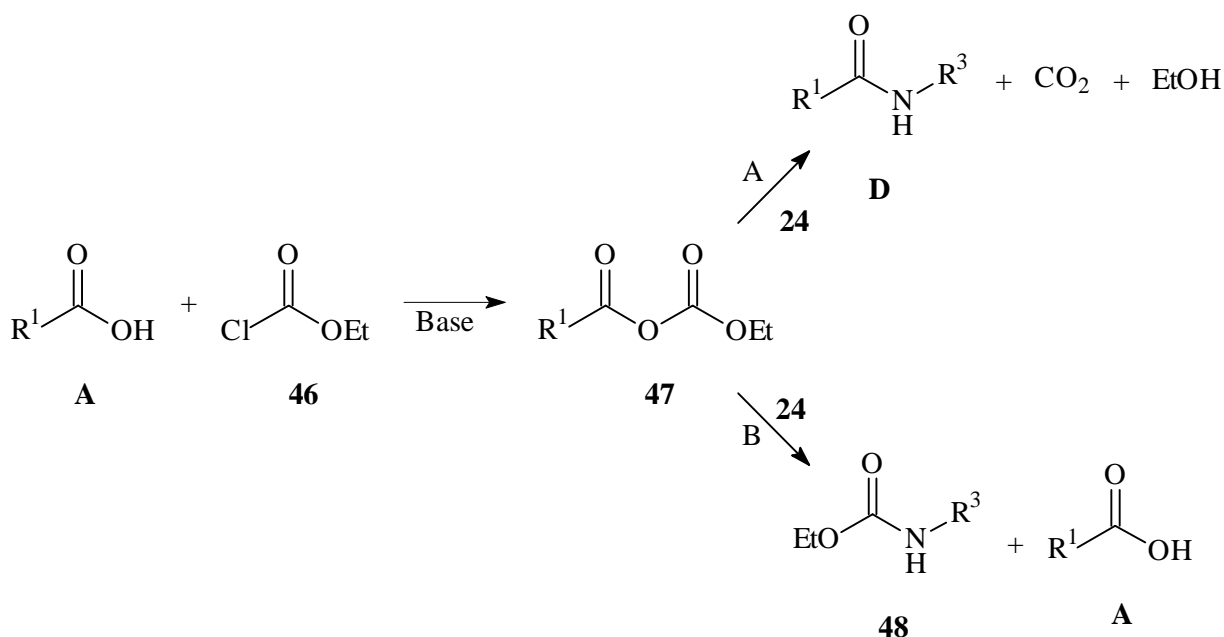


Abb. 23: Aktivierung durch Chlorameisensäureethylester und mögliche Nebenreaktion

Trotz einer niedrigeren Reaktionstemperatur (-20 °C) erhält man das unerwünschte Carbamat **48a** in 25 % Ausbeute. Das Zielprodukt **25a** wird mit 48 % Ausbeute isoliert.

Da gemischte Anhydride vom Typ **47** häufig schwer löslich sind, kann die Reaktion von **A** und **46** durch Abscheidung von Kristallen verfolgt werden. Bei der Reaktion von **23** mit **46**

kann ebenfalls bisweilen ein gelber kristalliner Niederschlag beobachtet werden, der sich innerhalb von wenigen Minuten nach der Zugabe von **46** bildet. Typischerweise läßt man Säure und **46** etwa 15 bis 20 Minuten miteinander reagieren<sup>[37]</sup>, bevor man das zu kuppelnde Amin zugibt. Hier wird die Bildung von **48** jedoch auch bei Verlängerung der Reaktionszeit auf 30 Minuten beobachtet. Daher wird angenommen, daß die Bildung von **48** nicht auf direkte Reaktion desamins mit **46** beruht, sondern tatsächlich auf mangelhafte Regioselektivität bei der Aminolyse des Anhydrids **47**.

Dies könnte durch Nutzung von Diphenylphosphinsäurechlorid (**49**) als aktivierendem Reagenz unterdrückt werden. Bei einem nach dieser Aktivierungsmethode gebildeten gemischten Anhydrid **50** findet ein nukleophiler Angriff ausschließlich an der Carbonylgruppe statt.

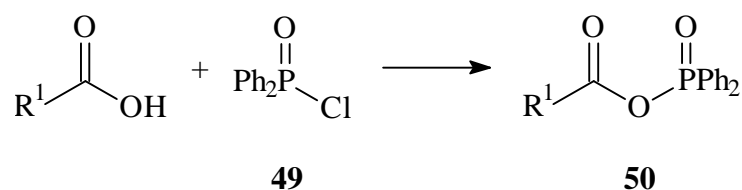


Abb. 24: Aktivierung durch Diphenylphosphinsäurechlorid (**49**)

Da die erreichten Ausbeuten jedoch ähnlich den nach der Carbodiimid-Methode erhaltenen sind, erscheint hinreichend gesichert, daß die moderaten Ausbeuten eher substratspezifisch als methodenspezifisch sind. Auf eine weitergehende Untersuchung wird daher verzichtet.

Das Anhydrid-Verfahren und die Carbodiimid-Methode unter Verwendung von **41b·HCl** erscheinen unter den Gesichtspunkten Ausbeute und experimentellem Aufwand als gleich gut geeignet zur Synthese von Verbindungen des Typs **25**. Einzig der vergleichsweise hohe Preis für EDC und seine Salze mag das Anhydrid-Verfahren als insgesamt günstiger erscheinen lassen.

### 1.3. Spektroskopische Charakterisierung der Kupplungsprodukte **25b**, **25c**, **43**

#### *N*-[*o*-(Diphenylphosphino)-benzoyl]-L-alaninmethylester (**25b**)

Der Bereich der Aromaten-Signale des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigt keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Verbindungen **25a** und **25c** oder dem Benzoesäure-Derivat **23**. Das Proton der Amidgruppe zeigt eine Aufspaltung zum Dublett, die sich mit einer Kopplungskonstante von  $J = 7.1$  Hz nur minimal von der Kopplungskonstante der Wechselwirkung der Methylgruppe der Aminosäure-Seitenkette mit dem  $\alpha$ -Proton ( $J = 7.2$  Hz) unterscheidet. Dementsprechend zeigt das  $\alpha$ -Proton eine Aufspaltung zum Pseudo-Quintett ( $J = 7.2$  Hz).

Die quartären aromatischen Kohlenstoffkerne erzeugen im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum eine ähnliche Signalverteilung wie die anderen Verbindungen dieses Typs. Ihre Zuordnung erfolgt daher

analog: Das *ipso*-Kohlenstoffatom C-1 erzeugt mit einer Verschiebung von 140.5 ppm und einer C,P-Kopplung von  $J = 24.9$  Hz ein Signal, das zwar eine deutlich größere Kopplungskonstante aufweist als erwartet, aber im Hinblick auf die Verschiebung den Erwartungen entspricht. Daß die hier beobachtete Kopplung ebenfalls größer ist als für *ipso*-Kohlenstoffkerne erwartet, läßt vermuten, daß diese hier ermittelten Kopplungskonstanten durchaus typisch für das betrachtete aromatische System sind, wenngleich die Literatur<sup>[66,79,80]</sup> kleinere Werte nennt.

Innerhalb der erwarteten Werte liegen sowohl Resonanzfrequenz wie auch Kopplungskonstante für C-2 ( $\delta = 136.4$  ppm,  $J = 21.4$  Hz) und C-3 ( $\delta = 127.8$  ppm,  $J = 4.5$  Hz). Irritierendweise zeigt C-6 keine Aufspaltung und liegt mit  $\delta = 134.1$  ppm deutlich außerhalb des gemäß Inkrementrechnung erwarteten Bereiches (erwartet:  $\delta \approx 130$  ppm,  ${}^2J_{C,P} \approx 20$  Hz<sup>[66]</sup>), diese Zuordnung wird aber durch einen Kreuzpeak im C,H-COSY mit 6-H belegt. Die *ipso*-C-Kerne C-1' und C-1'' erzeugen vermutlich aufgrund ihrer Diastereotopie zwei separate Signale ( $\delta = 137.1$  und 137.0 ppm,  $J = 11.0$  Hz).

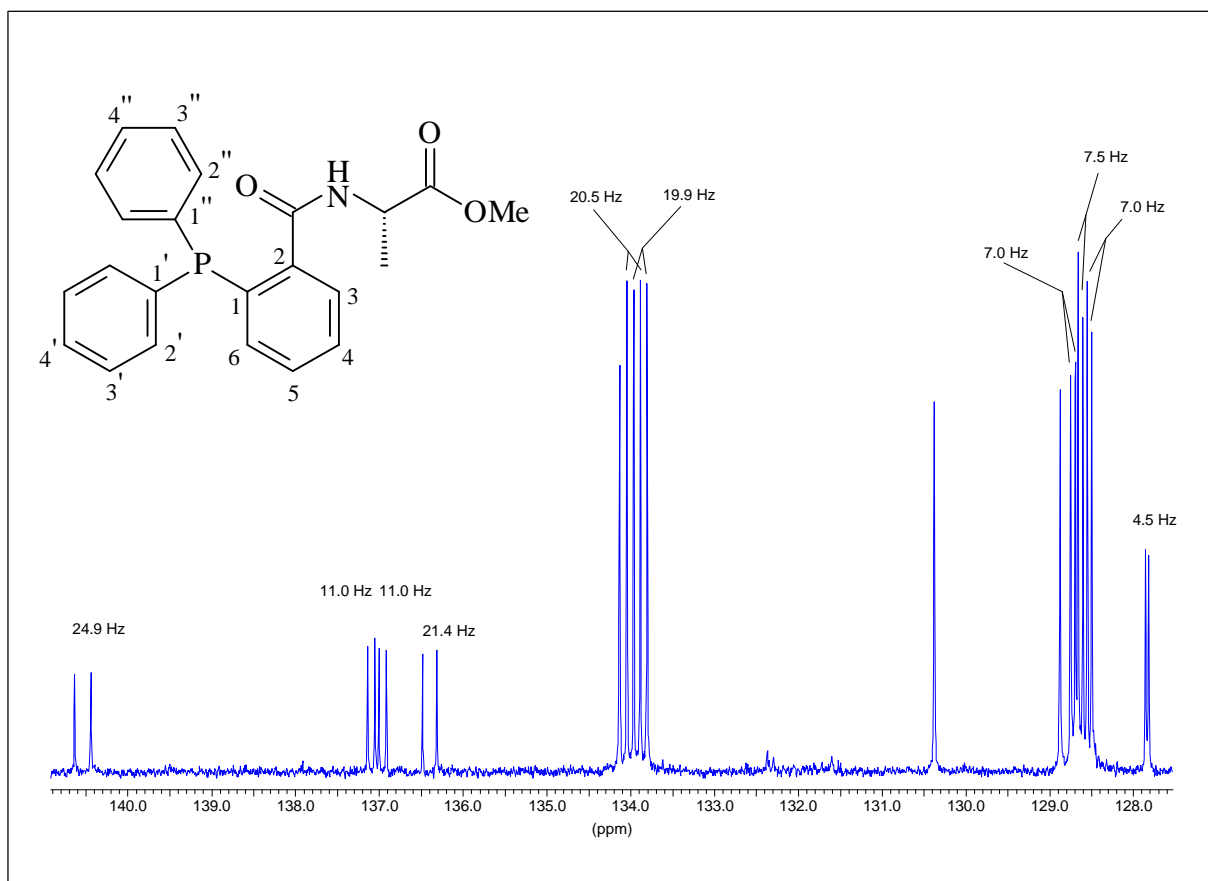


Abb. 25: Auszug aus dem Aromatenbereich des  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **25b**

Die Zuordnung der Dubletts bei  $\delta = 134.0$  ppm erfolgt anhand der Kopplungskonstante ( $J = 20.5, 19.9$  Hz), der relativen Intensität und der Verschiebung zu C-2' und C-2''. Analog können die Dubletts bei  $\delta = 128.8$  und  $128.53$  ppm ( $J = 7.0$  Hz) den Kernen C-3' und C-3''



zugeordnet werden. Über die für einen Kern in dieser Umgebung typischen Betrag der Kopplungskonstante ( $J = 7.5$  Hz) erfolgt die Zuordnung des Dubletts bei 128.6 ppm zu Kern C-5. Die Resonanzfrequenz liegt niedriger als erwartet, das C,H-COSY stützt diese Auslegung jedoch durch einen Kreuzpeak mit dem Signal für 5-H bei  $\delta_{\text{H}} = 7.38$  ppm. Damit kann das Signal bei 130.4 ppm dem *para*-Kohlenstoffkern C-4 zugeordnet werden.

Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß die getroffenen Zuordnungen hinsichtlich den beobachteten Resonanzfrequenzen und Kopplungen zum Teil nicht schlüssig mit Literaturdaten in Einklang gebracht werden können.

$^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie beweist das Vorliegen eines Phosphins durch einen Peak bei -9.26 ppm. Die atomare Zusammensetzung des Moleküls wird durch Detektion des Molekülions im Massenspektrum bei  $m/z = 391$  belegt.

### ***N*-[*o*-(Diphenylphosphino)-benzoyl]-L-glycinmethylester (25c)**

Neben den typischen Signalen für mono-(*ortho*-carbonyl)-funktionalisierte Phosphine (vgl. Kap. 1.1.1) zeigt Verbindung **25c** im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum die Resonanz des Protons der Amidgruppe als stark verbreitertes Triplett bei 6.52 ppm. Mit 5.0 Hz liegt die Konstante für die Kopplung mit der benachbarten Methylen-Gruppe etwas unterhalb des zu erwartenden Wertes von ca. 7 Hz<sup>[80]</sup>.

Eine Zuordnung aller Signale im Aromatenbereich des  $^{13}\text{C}$ -Spektrums ist aufgrund der unübersichtlichen Signalanhäufungen nicht möglich (Abb. 26).

Unstrittig ist die Zuordnung der Signale der unsubstituierten Phenylringe: *ipso*- (C-1'), *ortho*- (C-2'), *meta*- (C-3'), und *para*-ständige Kohlenstoffkerne (C-4') zeigen Resonanz in den erwarteten Frequenzbereichen und mit den erwarteten C,P-Kopplungskonstanten<sup>[66]</sup>. Ebenfalls eindeutig können die quartären Zentren des disubstituierten Phenylrings zugeordnet werden: Die beobachtete Verschiebung von  $\delta = 140.20$  ppm ist charakteristisch für das *ipso*-Kohlenstoffatom C-1, mit 24.9 Hz ist die Kopplungskonstante jedoch deutlich größer als erwartet. Das *ortho*-Kohlenstoffatom C-2 tritt bei 136.9 ppm in Resonanz, mit 21.4 Hz unterscheidet sich die beobachtete Kopplungskonstante nur geringfügig von dem zu erwartenden Wert (19.7 Hz<sup>[66]</sup>). Das Kohlenstoffatom C-3 erzeugt ein hinsichtlich Verschiebung und Kopplungskonstante charakteristisches Signal (127.8 ppm, 5.0 Hz).

Aufgrund des durch Inkrementrechnung erhaltenen Erwartungswertes sollte das Singulett bei 128.7 ppm durch das *para*-ständige Kohlenstoffatom C-4' hervorgerufen werden.

Damit verbleiben noch drei nicht zugeordnete Singulett, Überlagerungen mit anderen Signalen können aufgrund der relativen Intensitäten dieser Signale ausgeschlossen werden.

Daß diese verbleibenden drei Signale keine Aufspaltung durch Kopplung mit dem Phosphorkern zeigen, ist nicht verständlich, da lediglich die  $^4J$ -Kopplung kleiner 1 Hz zu erwarten und damit nicht mehr detektierbar ist. Eine Inkrementrechnung deutet an, daß das Singulett bei 130.5 ppm durch das *ortho*-ständige Kohlenstoffatom C-6 erzeugt werden sollte. Ein C,H-COSY-Experiment zeigt jedoch, daß nicht dieses Signal, sondern das Singulett bei 134.3 ppm mit 6-H korreliert. Das bedeutet jedoch sowohl eine unerwartete Verschiebung wie auch eine unerwartete fehlende Aufspaltung durch Kopplung mit dem Phosphorkern (erwartet:  $^2J_{\text{C,P}} \approx$

20 Hz<sup>[66]</sup>). Dies ist um so irritierender, als das quartäre Kohlenstoffatom in *ortho*-Position C-2 eine deutliche Aufspaltung zeigt.

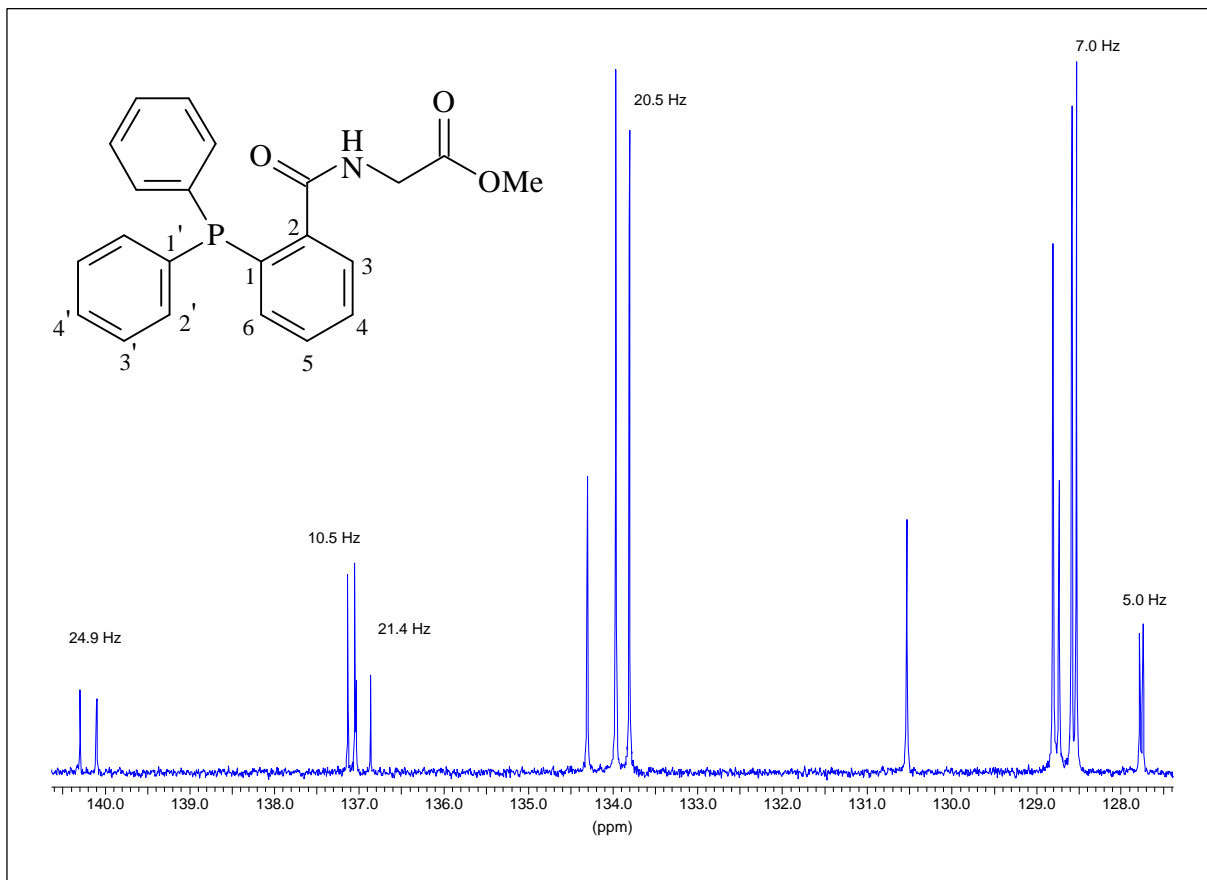


Abb. 26: Auszug aus dem Aromatenbereich des  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **25c**

Eine schlüssige Zuordnung der verbleibenden Signale in diesem Bereich kann daher nicht erfolgen. Es wird darauf hingewiesen, daß diese achirale Verbindung nur je ein Signal für die chemisch äquivalenten *o*- und *m*-ständigen Kohlenstoffkerne der unsubstituierten Phenylringe zeigt. Dies belegt die These, daß eine Verdopplung der Signale dieser Kerne in **25a** und **25b** auf die Diastereotopie der Kohlenstoffatome zurückzuführen ist.

Das  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum zeigt mit einem Peak bei  $-8.94$  ppm das Vorliegen eines Phosphins an. Die massenspektrometrische Untersuchung belegt die Molekülzusammensetzung durch Detektion des Molekülions bei  $m/z = 377$ .

Im Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der Verbindungen des Typ **25** ist besonders bemerkenswert, daß **25a** und **25c** nur ein Signal für die *ortho*-Kohlenstoffkerne der monosubstituierten Ringe hervorrufen, während **25b** zwei Signale für diese Kerne zeigt. Es ist daher nicht plausibel, die bei **25b** auftretende Signalverdopplung durch die Diastereotopie dieser Kerne zu erklären. Möglicherweise liegen die Phenylreste in **25b** und **25c** aufgrund einer Wechselwirkung zwischen Phosphor- und Carbonylsauerstoffatom in ähnlicher Anordnung um das Phosphoratom vor. Diese Anordnung wird durch die größere Raumerfüllung der Isopropylgruppe in Verbindung **25a** jedoch ungünstig. Da der Diederwinkel zwischen freiem

Elektronenpaar des Phosphoratoms und einem betrachteten Kohlenstoffkern mitverantwortlich für das Auftreten einer Kopplung sein könnte, erscheint es möglich, daß unter diesen Umständen keine Kopplung mehr auftritt. Dementsprechend wäre das in Abb. 20 aufgeführte Dublett bei 133.9 ppm ( $J = 19.9$  Hz) dann eine Anordnung von zwei Singulets, hervorgerufen durch die diastereotopen *ortho*-C-Atome der monosubstituierten Phenylringe. Über die genaue Ursache kann jedoch nur spekuliert werden.

Die Diastereotopie als diskutierte Erklärung für die Erzeugung von zwei Signalen für die *ipso*-Kohlenstoffatome von **25a** und **25b** erscheint plausibel, da die achirale Verbindung **25c** nur ein Signal für die hier enantiotopen *ipso*-Kohlenstoffkerne ergibt.

Ein Vergleich mit Literaturdaten zeigt<sup>[81]</sup>, daß auch bei einfacheren Verbindungen (hier: *o*-(Diphenylphosphino)-benzoesäure-*tert*-butylamid) nicht möglich zu sein scheint, alle Signale eindeutig zuzuordnen.

### ***N*-[*o*-(Diphenylphosphino)-benzoyl]-*N,N'*-dicyclohexylharnstoff **43****

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigt komplexe Signale sowohl im Bereich der aromatischen Protonenresonanzfrequenzen wie auch der Alkylsignale. Dies und daß das Verhältnis der Signalintensitäten  $14 H_{ar}/22 H_{alk}$  beträgt, weist darauf hin, daß sowohl die zwei Cyclohexylreste aus **43a** wie auch die aromatischen Systeme von **23** in der Verbindung vorliegen. Zwei isolierte 1H-Multipletts bei 3.53 ppm und 3.80 ppm werden durch die Protonen am *N*-substituierten Kohlenstoffatom hervorgerufen werden. Sie belegen, daß es sich bei den komplexen Multipletts des Alkylbereichs um Signale von zwei Cyclohexylringen handelt. Ein breites Signal bei 7.09 ppm ist charakteristisch für das Amidproton der Harnstoff-Einheit.

Die Existenz eines *N,N,N'*-trisubstituierten Harnstoffes wird insbesondere auch durch massenspektroskopische Untersuchung bewiesen: Aufgrund thermisch induzierter Isomerisierung<sup>[82]</sup> kann das Moleküllion des Harnstoff **43** nicht detektiert werden. Stattdessen werden aber die Moleküllionen der Isomerisierungsprodukte nachgewiesen, die charakteristisch für das Substitutionsmuster der Harnstoff-Einheit sind (Abb. 27). Nur bei Verwendung einer schonenderen Ionisationsmethode (FD) wird das unzersetzte Moleküllion detektiert und belegt somit unmittelbar die Richtigkeit der vermuteten Struktur.

Auch das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum belegt die Harnstoffstruktur. Charakteristisch ist ein Singulett bei 153.8 ppm. Ein weiteres Singulett bei 171.6 ppm ist kennzeichnend für die Carboxylfunktion. Zwei Dubletts bei 58.3 ppm und 49.6 ppm werden durch die Kohlenstoffkerne in  $\alpha$ -Position zu den Stickstoffatomen hervorgerufen. Dies wird auch durch die im C,H-COSY beobachtete Korrelation zu den 1H-Multipletts bei  $\delta_H = 3.53$  ppm und  $\delta_H = 3.80$  ppm nachgewiesen. Folgerichtig werden für die verbleibenden C-Kerne der Cyclohexylringe sechs Triplet-Signale detektiert. Zuordnung der Signale der aromatischen Kohlenstoffkerne erfolgt durch Vergleich der Kopplungskonstanten und Verschiebungen mit zu erwartenden Werten. Analog zu den Verbindungen des Typs **25** wird das Signal bei 136.7 ppm C-6 zugeordnet, wenngleich dies hinsichtlich der fehlenden C,P-Kopplung nicht schlüssig ist. Bemerkenswert ist die C,P-Kopplungskonstante, die für das durch C-1 erzeugte Signal ermittelt wird. Mit über 34 Hz ist sie deutlich größer als erwartet ( $\approx 13$  Hz<sup>[66]</sup>).

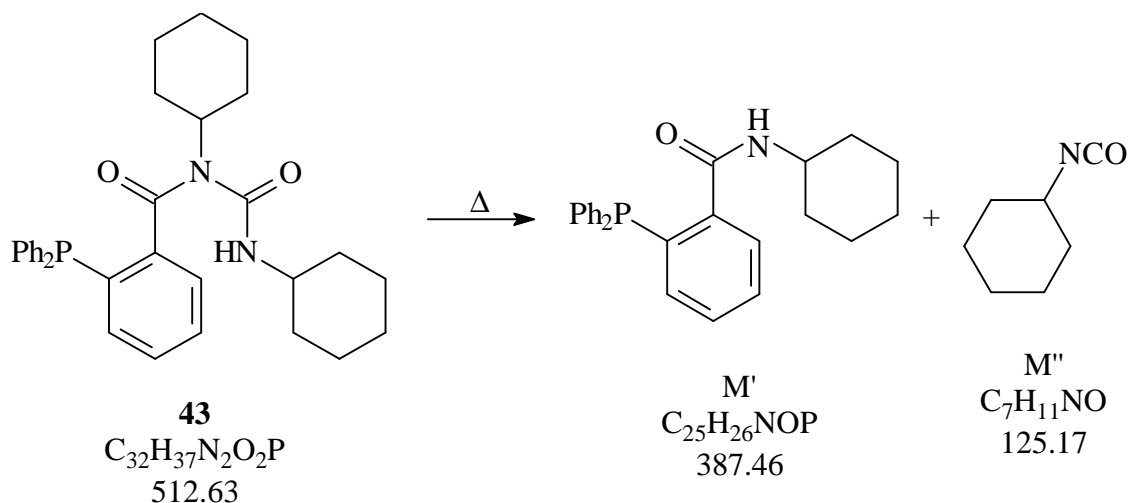


Abb. 27: Thermisch induzierte Isomerisierung von **45** zu **M'** und **M''** unter EI-Bedingungen

Das unveränderte Vorliegen des Phosphins wird durch eine  $^{31}P$ -Resonanz bei  $\delta = -11.87$  ppm nachgewiesen.

## 2. Fünf-Zentren-Vier-Komponenten-Ugi-Reaktion

### 2.1. Mechanismus der Vier-Komponenten-Ugi-Reaktion

Die wesentlichen Schritte des Mechanismus der Vier-Komponenten-Ugi-Reaktion sind in Abb. 28 dargestellt. Amin und Carbonylkomponente bilden zunächst unter Wasserabspaltung ein Imin, welches durch die Carbonsäure protoniert wird. Das Isocyanid reagiert mit dem so entstandenen Ionenpaar unter  $\alpha$ -Addition zu einem reaktiven Addukt, das sich zum Endprodukt umlagert.

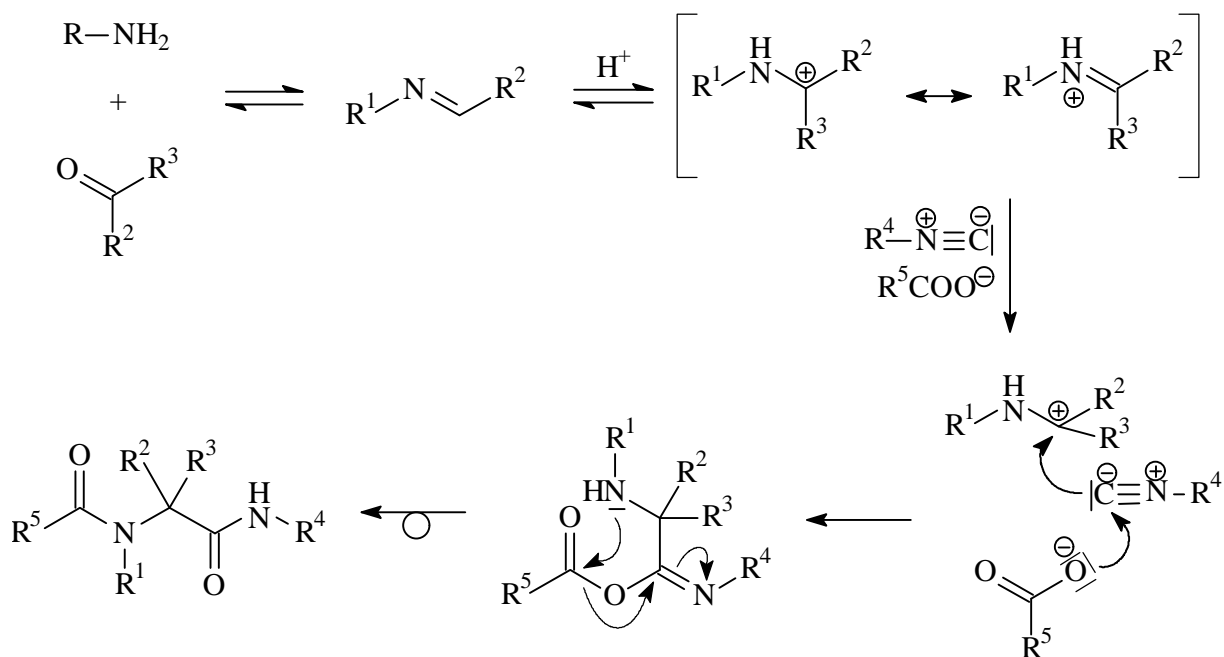


Abb. 28: Mechanismus der Vier-Komponenten-Ugi-Reaktion (4C-UR)

Diese Reaktion ist als Eintopfreaktion nicht nur präparativ einfach durchführbar, durch Variation der Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> kann auch eine breite Palette an Produkten mit identischer Grundstruktur erhalten werden. Durch Variation der Amin- und Säurekomponente können aber auch andere Strukturen erhalten werden (Abb. 29):

Alle Verbindungen mit einer ausreichend nukleophilen NH-Gruppe können als Aminkomponente eingesetzt werden: Primäre (A) und sekundäre Amine (B) (mit Ausnahme von Diarylaminen), Ammoniak, Hydroxylamine (C) oder Hydrazin (D) und dessen Derivate sowie Diaziridine finden Verwendung<sup>[54]</sup>. Als Säurekomponente werden neben Carbonsäuren auch Stickstoffwasserstoffsäure (E), Kohlendioxid und Kohlensäuremonoester<sup>[83]</sup> (F), sekundäre Aminhydrochloride (G), Wasser (H), Schwefelwasserstoff (H), Selenwasserstoff (H) sowie Cyanate (I), Thiocyanate (I) und Selenocyanate<sup>[84]</sup> (G) akzeptiert. Es können daher je nach Wahl der Edukte u.a. auch Hydroxyaminoamide, Hydrazinamide, Tetrazole, Carbamate, Amidine, Thioamide, Selenoamide erhalten werden.

Die erhaltenen funktionellen Gruppen bieten vielfältige Möglichkeiten zur weiteren Derivatisierung.

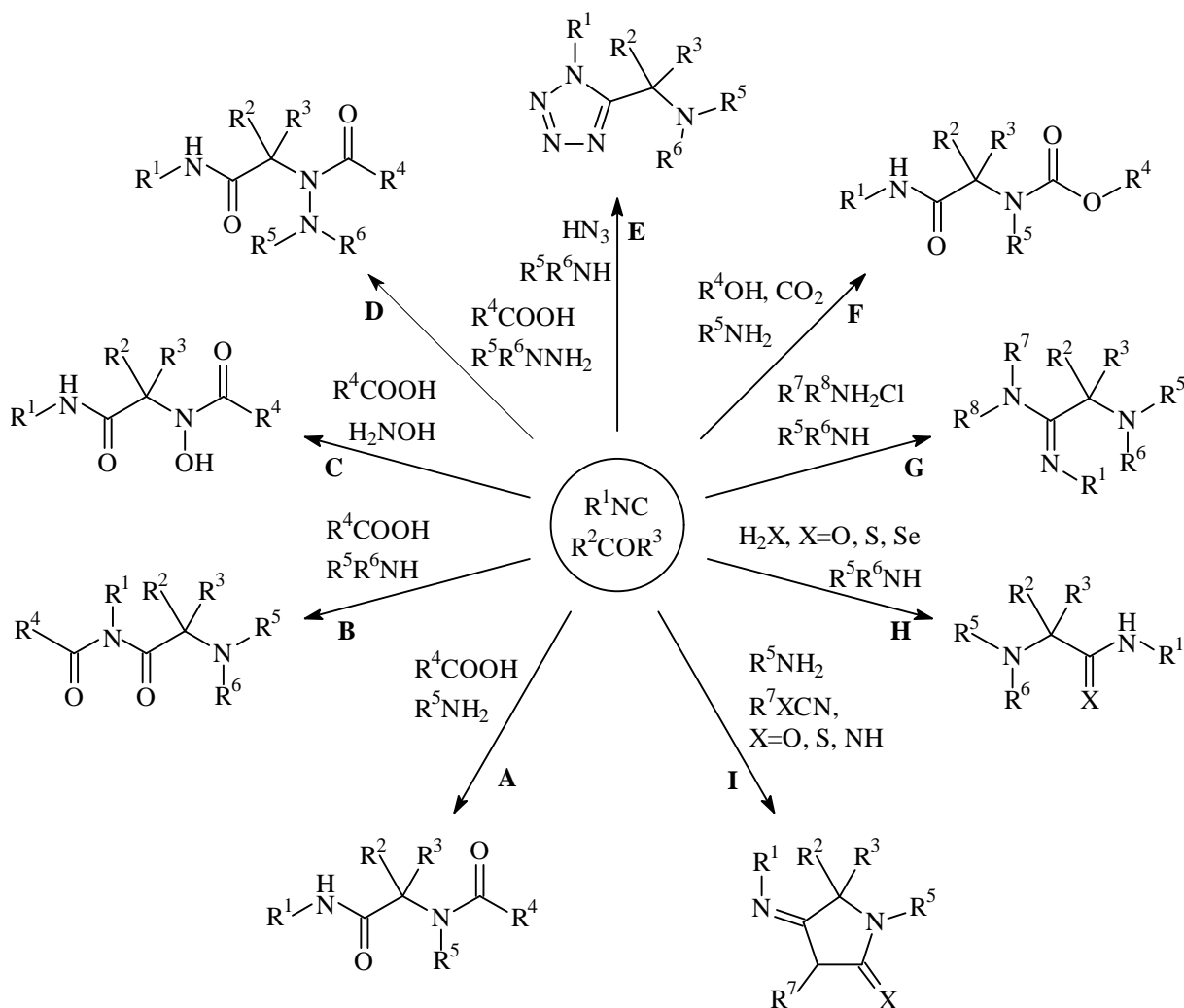


Abb. 29: Die 4C-UR als Zugang zu einer Produktpalette mit beachtlicher Vielfalt.

Durch Verwendung bestimmter chiraler Amine (z. B. Galactosylamin<sup>[85]</sup>) kann die Konfiguration des neu entstehenden Stereozentrums gesteuert werden.

Werden das chirale Amin und die Carbonsäure-Funktion als  $\alpha$ -Aminosäuren in einem Molekül kombiniert in das Reaktionsgemisch eingebracht, läuft eine als Fünf-Zentren-Vier-Komponenten-Ugi-Reaktion (5C-4C-UR) bezeichnete Variante<sup>[56,86]</sup> ab. Ein Alkohol tritt als zusätzliche Komponente auf. Da man als Produkt ein 1,1'-Iminodicarbonsäure-Derivat erhält, wird für diese Reaktion ein anderer Mechanismus postuliert (Abb. 30)<sup>[87]</sup>.

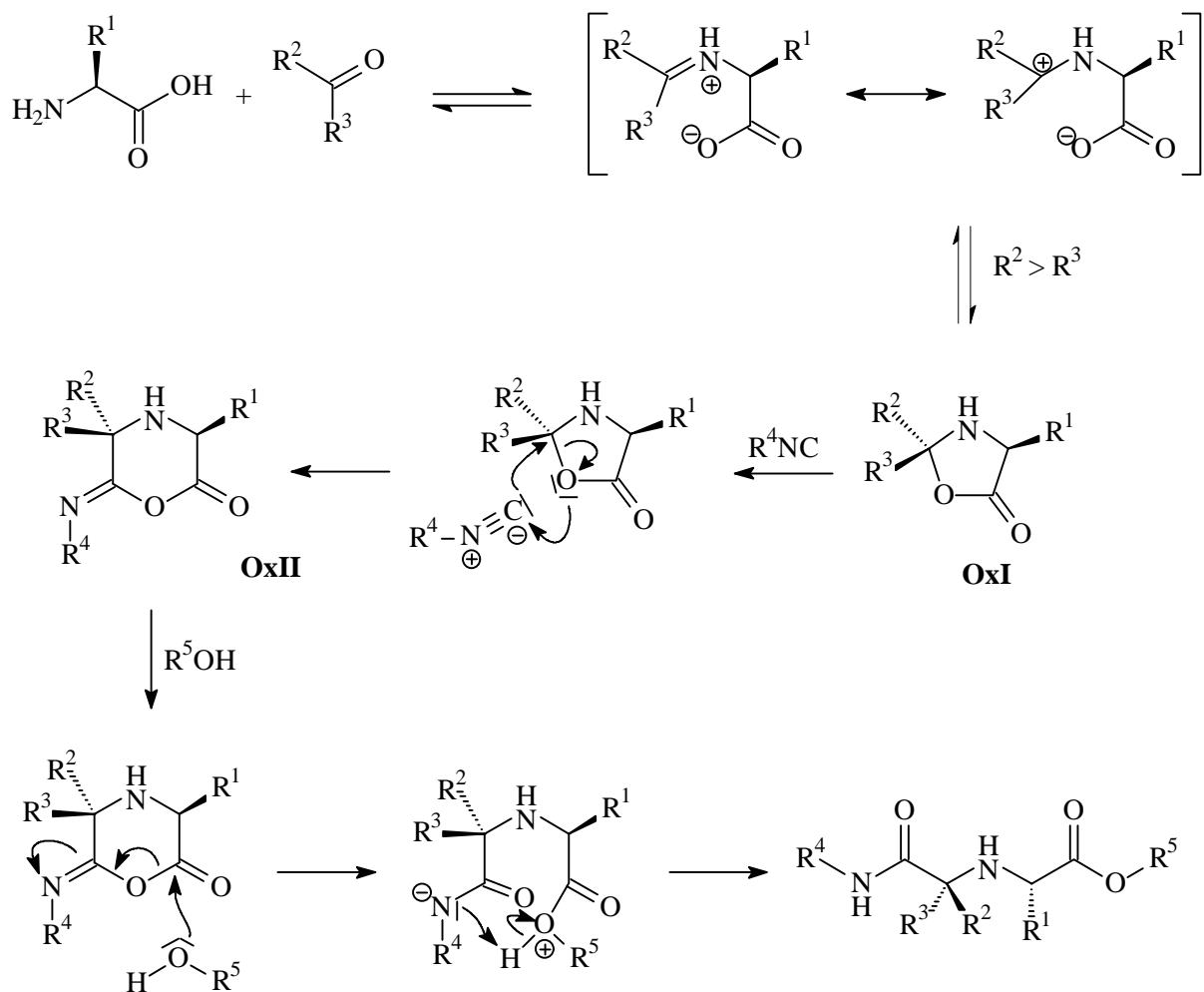


Abb. 30: Postulierter Mechanismus der Fünf-Zentren-Vier-Komponenten-Ugi-Reaktion (5C-4C-UR)

Da Alkohole schwache Nukleophile darstellen, müssen sie in großem Überschuß eingesetzt werden. In der Praxis ist der Alkohol deshalb bisher stets auch als Lösungsmittel verwendet worden. Dadurch wird die Bandbreite der einsetzbaren Alkohole auf die niederen Homologen beschränkt, da das Lösungsmittel sehr polar sein muß, um die Aminosäure ausreichend lösen zu können.

Das durch Kondensation von Aminosäure und Carbonylkomponente entstandene chirale Imin steht im mesomeren Gleichgewicht mit zwei Oxazolidinon-Ringen **E-OxI** und **Z-OxI** (Abb. 31). Dieser Unterschied ist Erklärung für eine im Vergleich zur 4C-UR besseren Diastereoselektivität: Das Gleichgewicht liegt abhängig von der Raumerfüllung der Reste R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> auf der Seite des Ringes, der den Rest mit der größeren Raumerfüllung in *trans*-Anordnung zur Seitenkette der Aminosäure R<sup>1</sup> trägt.

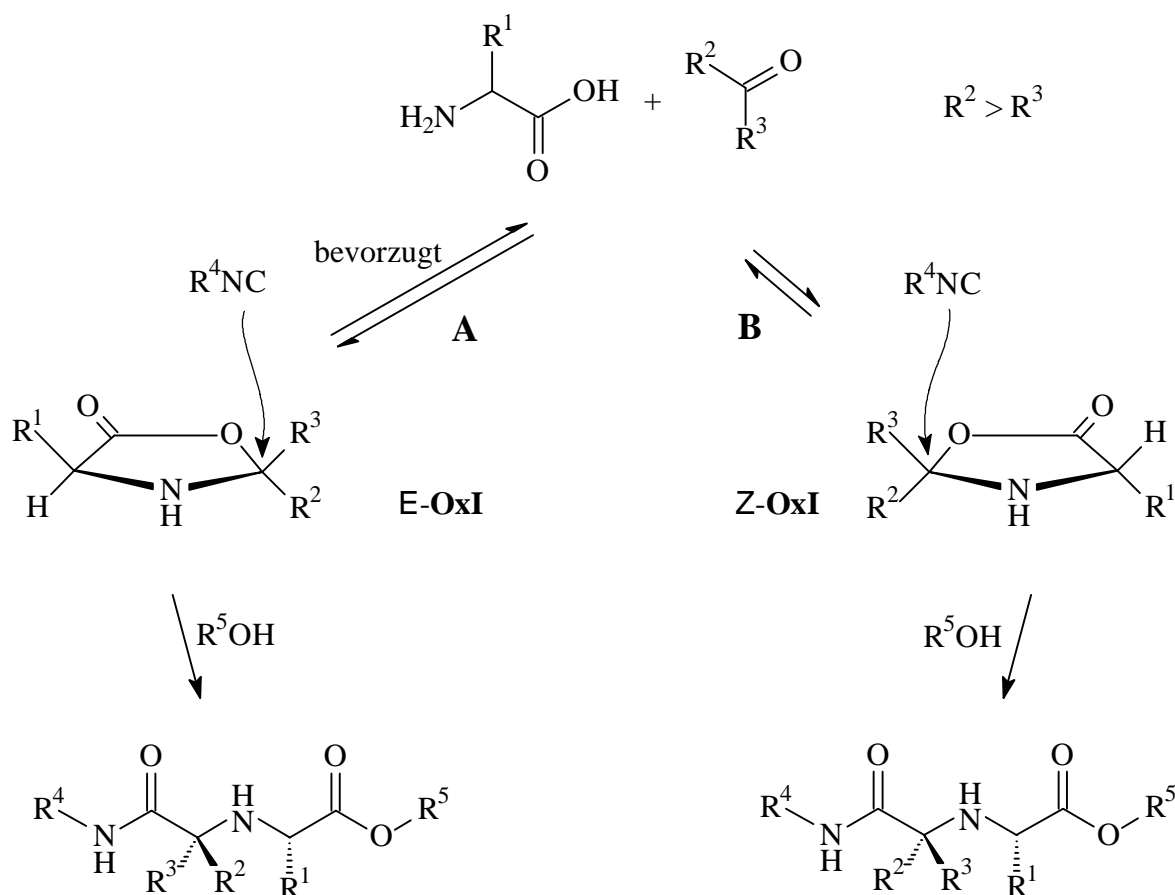


Abb. 31: Ursprung der Diastereoselektivität in der 5C-4C-UR ( $\text{R}^2 > \text{R}^3$ )

Im weiteren Verlauf der Reaktion bleibt die Konfiguration des in diesem Schritt gebildeten Stereozentrums unangetastet, so daß das Reaktionsprodukt mit einem Diastereomerenüberschuß bis zu 88 %<sup>[56]</sup> erhalten werden kann (Reaktionsweg A).

Da sich das Isocyanid bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten Seite an den Ring addiert, kann bei Verwendung sterisch anspruchsvoller Isocyanide die Addition an den weniger stabilen Ring kinetisch so stark bevorzugt sein, daß durch Überwiegen des Reaktionsweges B eine deutlich verminderte Diastereoselektivität beobachtet wird.

Nach Ringerweiterung durch  $\alpha$ -Addition des Isocyanids wird die Lactamstruktur des sechsgliedrigen Rings durch den Alkohol angegriffen. Unter Ringöffnung und Umlagerung entsteht das Reaktionsendprodukt.

Die 5C-4C-UR stellt eine äußerst effektive Möglichkeit zur unmittelbaren Nutzung chiraler  $\alpha$ -Aminosäuren als Bausteine für die Synthese chiraler Verbindungen dar und ist bereits zur Synthese zahlreicher Aminosäurederivate genutzt worden<sup>[55,83,88,89]</sup>.

Durch Verwendung von Komponenten, die potentielle Koordinationsstellen für Übergangsmetalle besitzen, sollte die Herstellung chiraler Liganden möglich sein. Dies ist besonders interessant, da durch die Kombination unterschiedlicher Komponenten eine große Anzahl von



Liganden mit identischer Leitstruktur zugänglich wird. Inwiefern das neu gebildete Stereozentrum die Stereoselektivität einer katalysierten Reaktion beeinflusst, stellt einen interessanten Aspekt der Untersuchungen dar.

Weder die 5C-4C-UR noch die 4C-UR sind bislang zur Synthese von Liganden für die Übergangsmetallkatalyse genutzt worden. Die vorliegende Arbeit soll zeigen, daß diese Reaktionstypen auch auf diesem Gebiet der Chemie faszinierende Möglichkeiten bieten.

### 2.2. Auswahl der Reaktionskomponenten

Ein Katalysatorsystem für die homogene Katalyse besteht in der Regel aus einem Übergangsmetall-Komplex. Die Liganden dieses Komplexes haben die Funktion, einzelne Übergangsmetallatome in Lösung zu stabilisieren. Nicht durch Komplexierung stabilisierte Metallatome würden sich rasch in Form von feinen Partikeln oder einem Metallspiegel niederschlagen und nicht mehr für die Reaktion zur Verfügung stehen.

Um mit einer Metallverbindung einen katalytisch aktiven Komplex bilden zu können, muß der Ligand eine hohe Affinität zum Metall besitzen, um eine Dissoziation des Komplexes und Bildung eines nichtstabilisierten Metallatoms zu verhindern. Dies gilt besonders, wenn der Ligand Träger stereochemischer Information ist und Asymmetrie in einem Substrat induzieren soll.

Mehrzählige Liganden bilden aufgrund des Chelateffektes stabilere Komplexe mit Übergangsmetallen als einzählige. Ein aktives Metallzentrum muß jedoch auch Koordinationsstellen besitzen, die ein Substrat binden können und nicht durch einen starken Liganden blockiert sind. Diese Voraussetzungen erfüllen zweizählige Liganden zumeist sehr gut.

Die Reaktionsprodukte der 5C-4C-UR enthalten ein sekundäres Amin; das Stickstoffatom stammt aus der Aminosäure. Damit enthält das Grundgerüst bereits eine potentielle Koordinationsstelle, die zur Komplexierung von Übergangsmetallen geeignet ist.

Die zweite Koordinationsstelle soll über einen Aldehyd als Carbonylkomponente eingeführt werden.

Folgende Überlegungen führen zu dieser Entscheidung:

- Der als Nukleophil agierende Alkohol sollte aus Gründen der größeren Reaktivität eine hohe Polarität besitzen und als Lösungsmittel eingesetzt werden. Das bedeutet, daß nur niedrigere Homologe verwendet werden können, die im Temperaturbereich  $-30\text{ °C}$  bis  $+40\text{ °C}$  (dem angestrebten Reaktionstemperaturbereich) flüssig und niedrigviskos sind. Außerdem sollten sie einfach und kostengünstig zur Verfügung stehen. Eine Funktionalisierung mit einer zusätzlichen Koordinationsstelle dürfte gegen diese Voraussetzungen verstoßen.

Die Einführung einer weiteren Koordinationsstelle über den Alkoholrest scheidet daher aus.

- Um den gewünschten Chelateffekt nutzen zu können, sollte der durch die Komplexierung eines Metallatoms entstehende Ring eine günstige, mittlere Größe haben, d. h. fünf- oder sechsgliedrig sein.

Bei Einführung der zusätzlichen Koordinationsstelle über den Isocyanidrest müßte eine entsprechende Donorfunktion am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom positioniert sein, um ein sechsgliedriges Chelat bilden zu können.

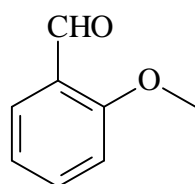
Die meisten der bekannten Isocyanide enthalten entweder kaum funktionalisierte Reste oder solche, die zur Komplexierung von Übergangsmetallen ungeeignet erscheinen<sup>[90]</sup>.

Zur systematischen Synthese einer größeren Ligandenbibliothek kann es jedoch erforderlich werden, über eine größere Anzahl unterschiedlich substituierter Isocyanide zu verfügen. Aufgrund der beschränkten Synthesewege und den kaum vorhandenen Daten zur Toxikologie erscheint die Bereitstellung einer größeren Anzahl an Isocyaniden problematisch. Da außerdem nur sechs- und höhergliedrige Chelatringe erhalten werden könnten, erscheint diese Möglichkeit sehr unflexibel.

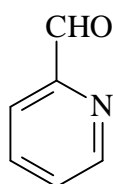
Die Einführung einer zusätzlichen Koordinationsstelle über den Isocyanidrest scheidet daher ebenfalls aus.

- Die Nutzung der Carbonylkomponente stellt die vorteilhafteste Möglichkeit zur Einführung einer zweiten Koordinationsstelle dar. Von besonderer Bedeutung sind dabei Aldehyde. Sie reagieren deutlich schneller als die entsprechenden Ketone<sup>[87]</sup> und aufgrund der deutlich unterschiedlichen Raumerfüllung der Substituenten der Carbonylgruppe sind deutlich bessere Diastereomerenüberschüsse zu erwarten (vgl. Abb. 31).
- Aldehyde sind sowohl in großer Vielfalt im Handel erhältlich, als auch über zahlreiche Methoden herstellbar. Vielfach können einfache handelsübliche Aldehyde über Standard-Schutzgruppenoperationen in Produkte mit den gewünschten Eigenschaften überführt werden, so daß der Synthesaufwand bei großer Variationsbreite relativ gering gehalten werden kann.

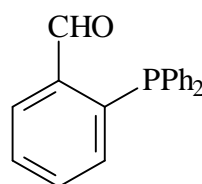
Folgende Aldehyde sollen in der Synthese eingesetzt werden:



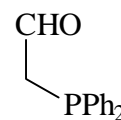
29a



29b



29c



29d

Literaturbekannt ist die 5C-4C-UR bisher nur unter Verwendung von aliphatischen Aldehyden. Daher soll zunächst Salicylaldehyd (**29a**) eingesetzt werden, um zu prüfen, inwiefern sich *ortho*-Heteroatom-substituierte aromatische Aldehyde für die 5C-4C-UR eignen.

Da zahlreiche Übergangsmetallkomplexe mit Pyridin-Liganden bekannt sind, soll unter Verwendung von Pyridin-2-aldehyd (**29b**) eine Pyridin-2-yl-Einheit in das Grundgerüst eingefügt werden. Es wird erwartet, daß mit Übergangsmetallen ein fünfgliedriger *N,N*-Chelatkomplex entsteht. Interessant dürften solche Komplexe nicht zuletzt aufgrund der unterschiedlichen elektronischen Ausstattung der beiden komplexierenden Stickstofffunktionen sein.

Für die organische Chemie von besonderer Bedeutung als katalytisch aktive Metalle sind die Platinmetalle, insbesondere Rhodium, Palladium, Ruthenium und Iridium in ihren niedrigen Oxidationsstufen. Diese Metallzentren besitzen eine hohe Affinität zu Phosphinliganden.

Daher soll auch eine Phosphinfunktion in das Grundgerüst eingefügt werden, um neuartige *P,N*-Liganden für diese Metalle zu erhalten. Dies sollte über die Verbindungen **29c** und **29d** möglich sein.

*P,N*-Liganden haben in den letzten Jahren gerade mit Palladium interessante Katalysatoren für die allylische Substitution ergeben. Den zu synthetisierenden Substanzen wird daher beträchtliches Potential gerade in dieser Reaktion zugerechnet.

Die Ausstattung des trivalenten Phosphoratoms mit drei (*o*-(Diphenylphosphino)-benzaldehyd (**29c**)) bzw. zwei (Diphenylphosphinoacetaldehyd (**29d**)) Phenylresten ist dabei gleich in mehrfacher Hinsicht vorteilhaft:

- Die prinzipiell oxidationsempfindliche Phosphineinheit wird durch die Substitution mit aromatischen Resten so weit stabilisiert, daß **29c** problemlos bei Raumtemperatur an der Luft gelagert werden kann und auch in Lösung unter erhöhter Temperatur gegen Säuren und Sauerstoff stabil bleibt. Da sich die Oxidationsresistenz dabei mit abnehmender Anzahl der aromatischen Substituenten vermindert, sollte **29d** zwar oxidationsempfindlicher, aber ebenfalls problemlos im Umgang sein.
- Die im Fall von **29c** zu erwartenden sechsgliedrigen *P,N*-Chelatkomplexe werden durch den eingebundenen aromatischen Ring versteift und stabilisiert.
- **29d** sollte fünfgliedrige Chelatkomplexe ergeben. Damit werden die Liganden um eine interessante Struktur ergänzt.

Als Aminosäure soll aus folgenden Gründen L-Valin (*S*-2-Amino-3-methylbuttersäure (**31**)) verwendet werden:

- Aufgrund der relativ großen Raumerfüllung der Isopropylgruppe ist eine gute Diastereoselektivität in der Ligandensynthese zu erwarten. Es ist zu vermuten, daß Induktion von Chiralität in ein Substrat in großem Maße durch das Stereozentrum der Aminosäure gesteuert wird. Eine hohe Raumerfüllung sollte deshalb auch eine gute Enantioselektivität in Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen unter Einsatz der neuen Liganden ergeben.
- L-Valin ist in optisch reiner Form preiswert im Handel erhältlich.

Als Isocyanidkomponente soll zunächst *tert*-Butylisocyanid verwendet werden, da es eines der wenigen im Handel erhältlichen Isocyanide ist. Aufgrund der unklaren toxikologischen Eigenschaften dieser Verbindungsklasse und ihres äußerst unangenehmen Geruchs soll die Herstellung weiterer Vertreter auf ein Minimum reduziert werden.

Für Untersuchungen zum Einfluß des Isocyanidrestes auf die Diastereoselektivität der 5C-4C-UR und auf die Leistungsfähigkeit der Liganden in der Katalyse sollen jedoch ausgewählte weitere Isocyanide hergestellt werden.

*tert*-Butylisocyanid (**30a**) repräsentiert ein Isocyanid mit sperrigem aliphatischen Rest und soll im Kontrast zu Methylisocyanid (**30b**) als aliphatisch-substituiertes Isocyanid mit minimaler Raumerfüllung in Ligandensynthese und Katalyse untersucht werden. Entsprechende aromatisch substituierte Isocyanide mit geringer und hoher Raumerfüllung sind durch *para*-Tolylisocyanid (**30c**) und Mesitylisocyanid (**30d**) vertreten.

Als *O*-Nukleophil und Lösungsmittel wird wasserfreies Methanol verwendet.

### 2.3. Bereitstellung der verwendeten Reaktionskomponenten

L-Valin (**31**) ist im Handel erhältlich und wird ohne weitere Reinigung verwendet.

*Ortho*-Methoxybenzaldehyd (**29a**) und Pyridin-2-aldehyd (**29b**) können ebenfalls im Handel bezogen und ohne Reinigung verwendet werden.

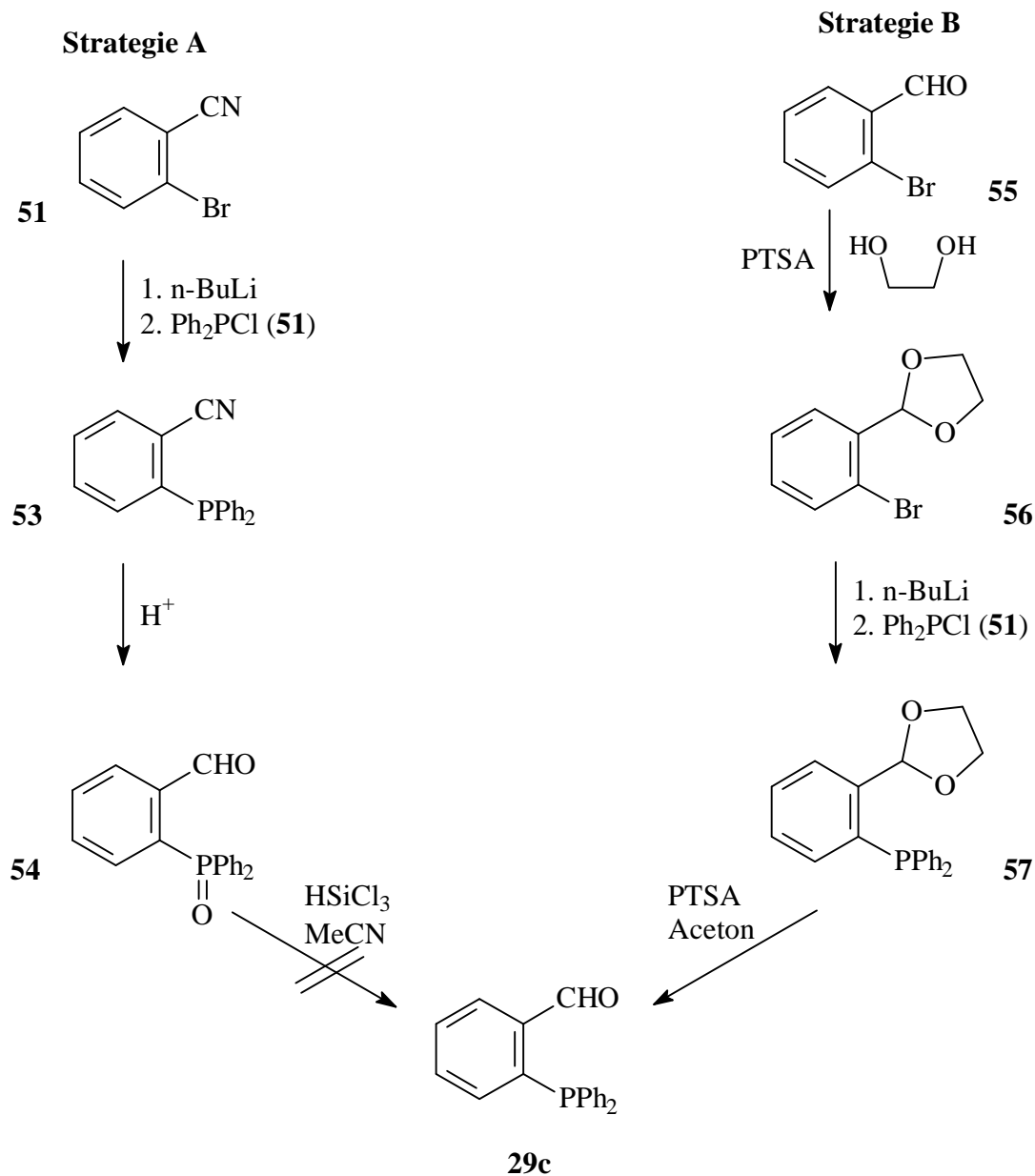
#### 2.3.1. Aldehyde

##### *o*-(Diphenylphosphino)-benzaldehyd (**29c**)

*o*-(Diphenylphosphino)-benzaldehyd (**29c**) wird aufgrund des hohen Handelspreis selbst hergestellt.

Dazu bieten sich zwei Synthesestrategien an, die beide Chlor-diphenylphosphin (**52**) nutzen, um die Diphenylphosphino-Funktion einzuführen. Der Unterschied liegt in der Ausnutzung der funktionellen Gruppen des substituierten Phenylrings.

Strategie A<sup>[91]</sup> nutzt mit *ortho*-Brombenzonitril (**51**) eine Nitrilgruppe als Schutz für eine Carboxylfunktion. Bei ausreichend tiefer Temperatur ( $T < -60$  °C) kann der aromatische Ring lithiiert werden, ohne daß die Nitrilgruppe angegriffen wird. Nach dem Einfügen der Diphenylphosphino-Funktion über eine nukleophile Substitution am Phosphoratom wird die Nitrilgruppe sauer verseift. Dabei findet eine Redoxreaktion statt, in deren Verlauf das Phosphoratom oxidiert, die durch Verseifung gebildete Carboxylgruppe zur Aldehydgruppe reduziert wird. Anschließend muß das so erhaltene Phosphinoxid **54** zum Phosphin **29c** reduziert werden. Für diese Transformation wird Trichlorsilan als selektives<sup>[64]</sup> Standardreagenz genutzt<sup>[14,65]</sup>.

Abb. 32: Zwei alternative Synthesestrategien zum Aldehyd **29c**

Im Rahmen dieser Arbeit kann diese Strategie jedoch nicht erfolgreich reproduziert werden. Problematisch ist die Reduktion des Phosphinoxid **54**. Bei der Umsetzung von **54** mit Trichlorsilan in Acetonitril kann lediglich ein nicht definiertes, komplexes Produktgemisch erhalten werden. Das NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigt keine Aldehydfunktion mehr, stattdessen werden jedoch Signale im Bereich um 5 ppm registriert, die für die Existenz einer Hydroxyl-substituierten Benzylgruppe sprechen könnten. Wenngleich über die Reduktion von Phosphinoxiden zu Phosphinen in Gegenwart von Ketonen berichtet und dieses Reagenz auch im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich verwendet wurde (s. Kap. 1.1.1, Kap. 1.2.1), sind in diesem Fall offenbar andere Reaktionswege bevorzugt. Trichlorsilan ist auch für die Reduktion einer Carbonylgruppe über Hydrosilylierung und anschließende Hydrolyse verwendet wor-

den. Ob diese Reaktion hier abläuft und inwiefern das benachbarte Phosphoratom die Reaktivität beeinflusst, ist nicht geklärt. Es könnten jedoch auch Redoxreaktionen analog der Transformation von **53** zu **54** eine Rolle spielen.

Das diphenylphosphino-substituierte Benzonitril **53** wird in 91 % Ausbeute, Aldehyd **54** in 92 % Ausbeute erhalten.

Beide Produkte zeigen im Protonenresonanz-Spektrum typische Signale für Phosphine und Phosphinoxide mit einem *ortho*-disubstituierten Phenylring. Während die Protonen der unsubstituierten Phenylringe sich zu einem Multiplett überlagernde Signale um 7.35 ppm (**53**) bzw. 7.60 ppm (**54**) erzeugen, liegt das Proton in *o*-Stellung zum Phosphor-Substituenten mit 7.04 ppm (**53**) bzw. 7.24 ppm (**54**) deutlich zu hohem Feld verschoben. In der *ortho*-Position der Carbonyl- bzw. Nitrilgruppe wirken –M- und –I-Effekt, so daß dieses Proton erst bei wesentlich höheren Frequenzen in Resonanz tritt (7.70 ppm für **53** und 8.12 ppm für **54**). Aldehyd **54** zeigt mit einem Singulett bei 10.74 ppm ein charakteristisches Signal für eine aromatische Aldehydfunktion. Die Aldehydgruppe gibt im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum eine ebenfalls charakteristische Resonanz bei 191 ppm. Alle Signale können durch Vergleich der zu erwartenden Kopplungskonstanten und Verschiebungen den resonierenden Kohlenstoffkernen zugeordnet werden. Anhand der  $^1J_{\text{C,P}}$ -Kopplungskonstanten kann bereits eine Aussage über die Oxidationsstufe des Phosphoratoms getroffen werden. Mit rund 100 Hz liegen sie in einer für aromatisch substituierte Phosphinoxide typischen Größenordnung. Diese Aussage wird gestützt durch  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie: Aromatische substituierte Phosphine zeigen gewöhnlich Resonanz bei negativen Werten für die chemische Verschiebung, Phosphinoxide bei positiven Werten. Mit einem Signal bei +31.34 ppm ist das Signal des Aldehyds **54** kennzeichnend für das Vorliegen eines Phosphinoxides.

Strategie B<sup>[50]</sup> nutzt konventionelle Schutzgruppentechnik. Ausgehend von *ortho*-Brombenzaldehyd (**55**) wird die Aldehydfunktion zunächst als Acetal geschützt. Anschließend wird analog zu Strategie A die Diphenylphosphino-Funktion durch Lithiierung des aromatischen Rings und nukleophile Substitution am Phosphoratom eingeführt. Abschließend wird die Aldehydfunktion durch Säure-katalysierte Umacetalisierung zur Zielverbindung **29c** freigesetzt.

Diese Methode kann in guten Ausbeuten reproduziert werden. *ortho*-Brom-(1,3-Dioxolan-2-yl)-benzol (**56**) wird mit 91 % Ausbeute erhalten. Lithiierung von **56** mit *n*-BuLi bei –30 °C und Abfangen mit Chlor-diphenylphosphin (**51**) ergibt nach wäßriger Aufarbeitung **57** mit 98 % Ausbeute. Nach Entfernen der Schutzgruppe und chromatografischer Reinigung wird Diphenylphosphino-benzaldehyd (**29c**) in 54 % Ausbeute als intensiv gelb gefärbte Kristalle erhalten. Das beschriebene<sup>[50]</sup> Umkristallisieren aus Methanol erscheint zur Reinigung des rohen Produktes nicht geeignet, da sich offenbar sehr leicht das entsprechende Dimethylacetal **58** bildet, wie ein eigener Versuch zeigt. Möglicherweise wird diese Reaktion durch aus der Reaktionsmischung mitgeschleppte Säurereste katalysiert und so ein erfolgreiches Umkristallisieren verhindert. In jedem Fall erscheint die Reinigung über Flash-Chromatografie empfehlenswert und wird in dieser Arbeit bevorzugt.

Der als 1,3-Dioxolan geschützte *o*-Brombenzaldehyd (**56**) zeigt im Protonen-NMR-Spektrum zwei 2H-Multipletts bei 4.05 und 4.15 ppm, die für die Ethylengruppe des Dioxolanrings charakteristisch sind. Zusammen mit einem 1H-Singulett bei 6.10 ppm, das durch Resonanz des Methinprotons des Dioxolans entsteht, wird das Vorliegen des 1,3-Dioxolans belegt. Die Protonen des aromatischen Rings zeigen Aufspaltungen, die für *ortho*-disubstituierte Aromaten typisch sind. Zwei Signale bei 7.59 und 7.55 ppm zeigen Aufspaltungen zu Doppel-doublets, die kennzeichnend sind für die Wasserstoffkerne in den Positionen, die den beiden Substituenten benachbart sind. Die beiden verbleibenden Protonen treten bei 7.20 und 7.33 ppm in Resonanz und zeigen als Doppeltripletts die charakteristischen Multiplizitäten.

Der Strukturbeweis des *o*-(1,3-Dioxolan-2-yl)-phenyl-diphenylphosphin (**57**) erfolgt über das Protonenresonanz-Spektrum. Das Vorliegen einer Phosphinogruppe in *ortho*-Position belegt die Aufspaltung des Signals für das Methinproton des Dioxolansystems zum Dublett. Die durch Kopplung mit dem  $^{31}\text{P}$ -Kern erzeugte Aufspaltung von 5.0 Hz liegt in dem für  $^4J$ -Kopplungen erwarteten Bereich. Desweiteren liegen die den Substituenten benachbarten Protonen zu höherem (6.95 ppm) bzw. tieferem Feld (7.39 ppm) aus dem multiplettartigen Signal der restlichen aromatischen Protonenresonanzen (7.20-7.35 ppm) verschoben. Diese Resonanzlage wird bei vielen in dieser Arbeit beschriebenen Phosphinen und Phosphinoxiden beobachtet, die einen *ortho*-disubstituierten aromatischen Ring tragen. Das  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum zeigt ein Signal bei -16.13 ppm und belegt damit das Vorliegen eines trivalenten aromatisch substituierten Phosphoratoms.

Die Zielverbindung *o*-(Diphenylphosphino)-benzaldehyd (**29c**) zeigt im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ein für aromatische Aldehyde spezifisches Signal bei 10.51 ppm, dessen Aufspaltung zum Dublett mit einer Kopplungskonstante von 5.2 Hz (entsprechend einer  $^4J$ -Kopplung) zugleich das Vorliegen einer Phosphinfunktion belegt. Auch hier werden zwei dreifach zum Dublett aufgespaltene 1H-Signale beobachtet, die durch ihre deutliche Hoch- (6.97 ppm) bzw. Tief-feldverschiebung (7.97 ppm) gegenüber den anderen aromatischen Signalen (7.26-7.37 ppm) charakteristisch für einen *ortho*-disubstituierten Phenylring am Phosphoratom sind. Das Phosphoratom tritt bei -11.28 ppm in Resonanz und dokumentiert so die unveränderte Oxidationsstufe des Phosphins. Die atomare Zusammensetzung der Verbindung wird sowohl durch Elementaranalyse als auch massenspektroskopisch durch den Peak des Molekülions ( $m/z = 290$ ) nachgewiesen.

Die spektroskopischen Befunde sind im Einklang mit literaturbekannten Werten<sup>[50]</sup>.

Das Dimethylacetal **58** wird im  $^1\text{H}$ -Kernresonanzspektrum über das 6H-Singulett für die Methylgruppen, das 1H-Dublett für das mit dem Phosphoratom koppelnde Methinproton und das Fehlen einer für Aldehydgruppen typischen Resonanz. Das IR-Spektrum zeigt ebenfalls keine Absorption, die für das Vorhandensein einer Carbonylgruppen spricht. Massenspektrum und Elementaranalyse untermauern das Vorliegen der vermuteten Molekülzusammensetzung.

**Diphenylphosphino-acetaldehyd (29d)**<sup>[92]</sup>

Zur Synthese von Diphenylphosphino-acetaldehyd (**29d**) soll ausgehend von Triphenylphosphin zunächst *o*-(Diphenylphosphino)-ethanol (**59**) hergestellt werden. Dazu wird die Abspaltung eines Phenylrestes durch Lithium in THF<sup>[71,72]</sup> unter Bildung von Phenyllithium und Lithium-Diphenylphosphid (**36b**) genutzt. Das in dieser Arbeit ebenfalls verwendete System Na/NH<sub>3</sub><sup>[68,70]</sup> (s. Kap.1.1.1) kann hier nicht genutzt werden, da anzunehmen ist, daß in erheblichem Maße unerwünschte Nebenreaktionen mit Chlorethanol auftreten.

Die entstehende Mischung aus Ph<sub>2</sub>PLi (**36b**) und PhLi kann ohne Auftrennung mit 2-Chlorethanol umgesetzt werden. Dabei ist nicht geklärt, ob unter Einwirkung von Phenyllithium als starker Base zunächst Oxiran gebildet wird und **36b** unter Ringöffnung das deprotonierte **59** bildet oder die C-Cl-Bindung unmittelbar durch das Phosphidion angegriffen wird. Das nach wäßriger Aufarbeitung erhaltene **59** wird zum entsprechenden Phosphin-Boran-Komplex **59·BH<sub>3</sub>** umgesetzt. Anschließend soll die Hydroxylgruppe zur Aldehydgruppe oxidiert werden. Bei diesem Schritt muß jedoch die Oxidation des Phosphins verhindert werden, da die Reduktion eines Phosphinoxids in Gegenwart einer Carbonylgruppe problematisch ist (vgl. versuchte Synthese von **29c**, Strategie A).

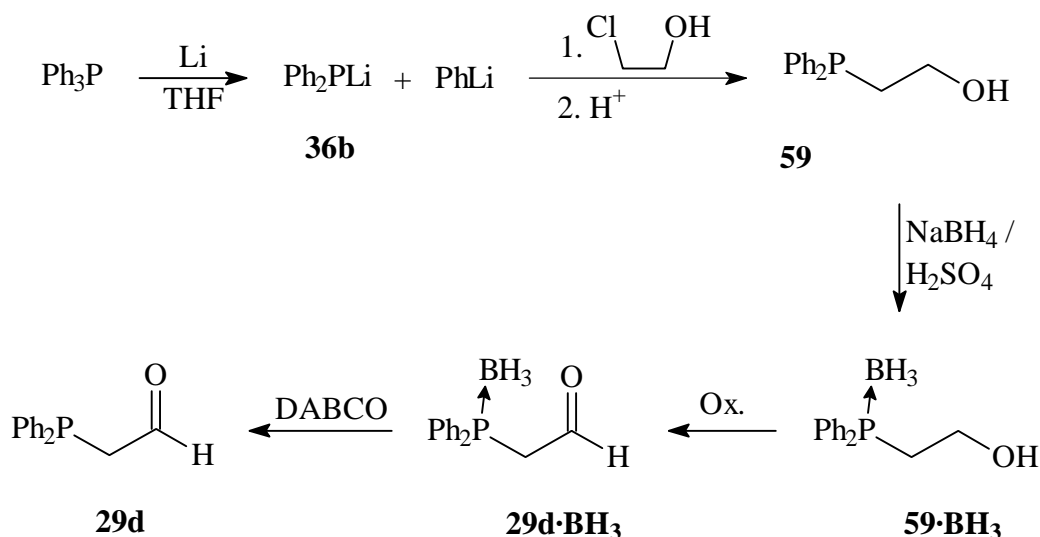


Abb. 33: Strategie zur Synthese von 2-(Diphenylphosphino)-acetaldehyd **29d**

Das hier erstmals zur Herstellung eines Phosphin-Boran-Komplexes angewendete Verfahren ist vorher nur zur racemisierungsfreien Reduktion von Aminosäuren zu Aminoalkoholen verwendet worden<sup>[93]</sup>. Gegenüber etablierten Verfahren<sup>[94,95]</sup>, die BH<sub>3</sub>-THF-Komplex oder BH<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>S-Komplex verwenden, hat diese Methode den Vorteil, keine luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reagentien zu benötigen, die nur begrenzte Zeit gelagert werden können. Dementsprechend ist die Verwendung wasserfreier Lösungsmittel nicht notwendig.

Phosphin-Boran-Komplexe sind sowohl unter normalen Laborbedingungen bei Raumtemperatur stabil und gut zu handhaben als auch unempfindlich gegen eine Anzahl von Oxidations-



mitteln. Das Phosphin kann durch Umkomplexieren des  $\text{BH}_3$  mit einem Amin<sup>[96]</sup> freigesetzt werden. Besonders geeignet ist DABCO<sup>[92]</sup>.

2-(Diphenylphosphino)-ethanol (**59**) wird mit 67 % Ausbeute, der entsprechende Boran-Komplex **59**· $\text{BH}_3$  mit 98 % Ausbeute erhalten. **59** zeigt die zu erwartenden Signale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum: Ein breites 1H-Singulett bei 1.7 ppm bestätigt das Vorliegen einer Hydroxylgruppe, die Ethylengruppe wird durch Triplets bei 2.38 und 3.78 ppm nachgewiesen. Die in  $\beta$ -Position zum Phosphor befindliche Methylengruppe ( $\delta = 3.78$  ppm) zeigt zusätzlich eine Kopplung mit dem Phosphoratom. Die Kopplung mit der  $\alpha$ -ständigen Methylengruppe wird aufgrund des niedrigen Wertes der Kopplungskonstante ( $\approx 0.5$  Hz<sup>[79]</sup>) nicht detektiert.

Da in dieser Verbindung nur zwei aromatische Substituenten an das Phosphoratom gebunden sind, ist eine größere Empfindlichkeit gegen Oxidation zu erwarten als bei dreifach aromatisch substituierten Phosphinen. Daher ist der Nachweis des intakten trivalenten Zustands des Phosphoratoms hier von besonderer Bedeutung. Mit einem Signal bei  $-23.71$  ppm ist erwiesen, daß das Verfahren zur Aufarbeitung der Reaktionsmischung sowie der Isolierung und Lagerung des Produkts geeignet ist, eine Oxidation effektiv zu verhindern. Dies belegt auch die massenspektroskopische Untersuchung, die als Peak mit dem höchsten Masse-Ladungs-Verhältnis  $m/z = 230$  ausgibt, und dem Molekülion des Produktes **59** entspricht.

Der Boran-Phosphin-Komplex **59**· $\text{BH}_3$  zeigt im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum eine signifikante Verschiebung aller Signale zu tieferem Feld. Aufgrund des Lewis-sauren Charakters des Borans und dem damit einhergehenden  $-I$ - und  $-M$ -Effekt eines komplexierten Phosphorsubstituenten ist dies zu erwarten. Darin weisen diese Komplexe eine Ähnlichkeit zu Phosphinoxiden auf, die sich auch in den Kopplungskonstanten zeigt, die im Vergleich zu Phosphinen deutlich größer sind. Zusätzlich tritt ein breites 3H-Multiplett bei 1.0 ppm auf, das den Wasserstoffkernen zuzuordnen ist, die an das Boratom gebunden sind. Auch im  $^{31}\text{P}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum zeigt sich gewisse Ähnlichkeit zu Phosphinoxiden: Mit einem Multiplett bei 12.0 ppm liegt die Resonanz des Phosphoratoms in einem Bereich, in dem auch die Signale von Phosphinoxiden zu finden sind. Insbesondere die  $^1J_{\text{C,P}}$ -Kopplung ist mit 56.4 Hz gegenüber **59** deutlich vergrößert und liegt zwischen den Werten, die für Phosphine und Phosphinoxide erwartet werden. Aufgrund der geringen Intensität des Molekülionen-Peaks und des damit relativ großen relativen Fehlers wird im Massenspektrum nicht exakt das zu erwartende Isotopenverhältnis von  $^{11}\text{B}/^{10}\text{B} = 80/20$  detektiert, sondern  $m/z = 244$  wird etwa mit der doppelten Intensivität nachgewiesen wie  $m/z = 243$ . Dieser Befund belegt ebenso wie die Elementaranalyse die atomare Zusammensetzung der Verbindung. Im Infrarot-Spektrum wird die B-H-Bindung durch eine intensive Bande bei  $\tilde{\nu} = 2380$   $\text{cm}^{-1}$  nachgewiesen<sup>[80]</sup>.

Knochel<sup>[95]</sup> beschreibt die Synthese von [3-(Diphenylphosphino)-propionaldehyd]-Boran-Komplex aus [3-(Diphenylphosphino)-propanol]-Boran-Komplex durch Swern-Oxidation. Analoges Vorgehen führt in diesem Fall jedoch nicht zum gewünschten Produkt, sondern ergibt nur ein undefiniertes Substanzgemisch.

Eine andere Methode zur Oxidation von primären Alkoholen zu Aldehyden ist die Oxidation mit Pyridinium-Chlorochromat<sup>[14]</sup>. Es existiert ein kurzer Bericht<sup>[94]</sup> über die erfolgreiche

Synthese von **29d** über **29d·BH<sub>3</sub>** unter Verwendung dieses Reagenz, der jedoch keine exakten Angaben zur Vorgehensweise enthält. Die Reproduktion der beschriebenen Ausbeuten ist nicht möglich, das Produkt ist nur in Spuren im Rohprodukt nachweisbar. Es erscheint daher nicht sinnvoll, diesen Weg weiter zu verfolgen.

Die Synthese des 2-(Diphenylphosphino)-acetaldehyd (**29d**) wird nach diesen Versuchen aufgegeben. Da die Darstellung des nächst höheren Homologen in guten Ausbeuten möglich zu sein scheint, bleibt zu vermuten, daß die Synthese von **29d** aufgrund eines speziellen nicht bekannten Hindernisses hier nicht möglich ist.

### 2.3.2. Isocyanide **30**

Die Synthese dieser bislang relativ wenig verwendeten Substanzklasse (Details zu Isocyaniden: Lit. <sup>[55]</sup>) erfolgt am besten durch Dehydratisierung der Formamide **60** der entsprechenden Amine<sup>[90]</sup> (Abb. 34). Dies geschieht in der Regel durch Umsetzung mit einem Säurechlorid. Da die entstehenden Isocyanide **30** säureempfindlich sind, wird der entstehende Chlorwasserstoff durch eine zugesetzte Base abgefangen.

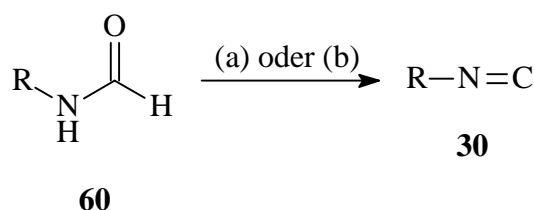


Abb. 34: Synthese von Isocyaniden **30** durch Dehydratisierung von Formamiden **60**

Reagentien: (a) POCl<sub>3</sub> / Diisopropylamin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (b) SOCl<sub>2</sub> / Chinolin

In dieser Arbeit sind die Kombinationen POCl<sub>3</sub> / Diisopropylamin<sup>[97]</sup> in Dichlormethan sowie Thionylchlorid / Chinolin<sup>[98]</sup> erfolgreich angewendet worden. Im Gegensatz zur empfohlenen<sup>[90]</sup> Kombination Phosgen / Triethylamin ist hier das Gefährdungspotential deutlich geringer.

Die Nebenprodukte dieser Reaktion können durch wäßrige Aufarbeitung abgetrennt werden. Einengen der organischen Phase und einfache Destillation des Rückstandes ergibt die gewünschten Isocyanide analysenrein und in guten Ausbeuten. Diese Vorgehensweise führt jedoch nur bei den höheren Homologen zum Erfolg (Tab. 2).

Die niederen Homologen sind aufgrund des polaren Charakters der Isocyanidfunktion gut wasserlöslich. Zur Isolierung muß hier eine Methode gewählt werden, bei der auf wäßrige Aufarbeitung verzichtet werden kann. Hier bietet sich die Verwendung von Chinolin als hochsiedendem basischem Reagenz und Lösungsmittel und Thionylchlorid als Säurechlorid an<sup>[98]</sup>. Die Isolierung des Produktes erfolgt durch Destillation aus der Reaktionsmischung.

	Rest	Methode	Ausbeute [%]
<b>a</b>	<i>tert</i> -Butyl	b	76
<b>b</b>	Methyl	b	80
<b>c</b>	<i>para</i> -Tolyl	a	41
<b>d</b>	Mesityl	a	88

Tab. 2: Herstellungsmethoden und Ausbeute für die verwendeten Isocyanide **30**

Spektroskopische Charakterisierung aller Isocyanide erfolgt über Protonen- und Kohlenstoff-NMR-Spektroskopie. Auf die Subspektren, die durch die jeweiligen Reste erzeugt werden, nicht weiter eingegangen, da die beobachteten Verschiebungen keinen diagnostischen Wert haben. Die sowohl im Wasserstoff- wie auch im Kohlenstoff-Kernresonanzspektrum auftretenden Signalaufspaltungen belegen jedoch das Vorliegen der Isocyanidfunktion, da diese Aufspaltung auf Kopplung mit dem Stickstoffkern der Isocyanidfunktion zurückzuführen sind<sup>[66]</sup>. Eine Wechselwirkung mit Stickstoffkernen ist normalerweise nicht zu beobachten: Das Isotop  $^{14}\text{N}$  ( $I = 1$ ) besitzt mit 99.6 % zwar eine ausreichende relative Häufigkeit, aufgrund der Wechselwirkung des elektronischen Feldgradienten der Elektronenhülle mit einem relativ großen Kern-Quadrupolmoment relaxiert dieser Kern jedoch so schnell, daß die Kopplung aufgehoben wird. Das Isotop  $^{15}\text{N}$  ( $I = 1/2$ ) weist zwar kein Quadrupolmoment auf, mit einer relativen Häufigkeit von 0.37 % tritt es jedoch noch seltener auf als das Kohlenstoff-Isotop  $^{13}\text{C}$ . Entsprechend sind Kopplungen mit diesen Kernen nur in isotopen-angereicherten Verbindungen zu beobachten. In Sonderfällen, bei denen der elektrische Feldgradient am  $^{14}\text{N}$ -Kern genügend klein ist, wird jedoch auch der Mechanismus der Quadrupolrelaxation unterdrückt, so daß sowohl  $^1\text{H}$ ,  $^{14}\text{N}$ - wie auch  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$ -Kopplungen zu beobachten sind. Dies ist z. B. in Tetraalkylammonium-Ionen, Diazomethanen und Isocyaniden der Fall<sup>[66]</sup>. Dem Kernspin von  $I = 1$  entsprechend werden hier Triplets als  $^1J_{\text{C,N}}$ ,  $^2J_{\text{H,N}}$  und  $^3J_{\text{H,N}}$ -Kopplungen für die in der Nähe des Stickstoffatoms liegenden Kerne detektiert. Die Werte für  $^2J_{\text{H,N}} = 2.3$  Hz (MeNC),  $^3J_{\text{H,N}} = 2.0$  Hz (tBuNC) und  $^1J_{\text{R-NC,N}} = 4.6\text{-}6.2$  Hz,  $^1J_{\text{C,N}} = 3.5\text{-}12.7$  Hz liegen in der zu erwartenden Größenordnung<sup>[80]</sup>.

#### 2.4. Ligandensynthese durch Ugi-Reaktion

Durch Umsetzung der Aldehyde **29** mit den Isocyaniden **30** und L-Valin **31** in wasserfreiem Methanol wurden die Produkte **61a-f** synthetisiert (Tab. 3).

Die Ausbeuten der Reaktion sind bis auf zwei Ausnahmen (Nr. 6, 8) gut bis sehr gut. Ein Vergleich mit Eintrag Nr. 5 zeigt, daß die unter Eintrag Nr. 6 aufgeführte relativ geringe Ausbeute wahrscheinlich auf die niedrige Temperatur zurückzuführen ist, bei der die Reaktion durchgeführt wurde.

Mit der Synthese von **61a** (Nr. 1) konnte gezeigt werden, daß auch *ortho*-Heteroatom-substituierte aromatische Aldehyde als Edukte für die Ugi-Reaktion eignen. Trotz des deaktivierenden Einfluß des elektronenreichen Aromaten auf die Aldehydfunktion wird gute Ausbeute erzielt. Der aktivierende Einfluß des elektronenarme Pyridinring auf die Aldehydfunktion zeigt sich bei Eintrag Nr. 2. Bereits nach einer auf weniger als die Hälfte reduzierten Reaktionszeit kann **61b** als Prototyp eines neuartigen Liganden isoliert werden.

Gemäß dem von Ugi und Hörl postulierten Reaktionsmechanismus<sup>[56,87]</sup> (vgl. Abb. 30/ Abb. 31) sollten sowohl Temperatur wie auch Aldehyd- und Isocyanidrest die Diastereoselektivität der Reaktion beeinflussen:

Nr.		Aldehyd R <sup>2</sup> -CHO	Isocyanid R <sup>3</sup> -CHO	Reaktionszeit [h]	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]	de [%] <sup>a)</sup>
1	<b>61a</b>	<b>29a</b>	<b>30a</b>	67	20	76	62
2	<b>61b</b>	<b>29b</b>	<b>30a</b>	26	20	67	41
3	<b>61c</b>	<b>29c</b>	<b>30a</b>	190	-60 – 0 <sup>b)</sup>	70	84
4	<b>61c</b>	<b>29c</b>	<b>30a</b>	45	20	90	81
5	<b>61c</b>	<b>29c</b>	<b>30a</b>	18	100	77	78
6	<b>61d</b>	<b>29c</b>	<b>30b</b>	90	-30	39	88
7	<b>61d</b>	<b>29c</b>	<b>30b</b>	50	20	73	82
8	<b>61e</b>	<b>29c</b>	<b>30c</b>	74	20	39	76
9	<b>61f</b>	<b>29c</b>	<b>30d</b>	74	20	60	76

Tab. 3: Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der 5C-4C-UR

<sup>a)</sup> <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt;

<sup>b)</sup> 2 h bei -60 °C, 18 h bei -40 °C, 67 h bei -20 °C, 102 h bei 0 °C;

Je sperriger der Aldehydrest, desto größer sollte die Diastereoselektivität sein. Dies wird durch experimentelle Befunde bestätigt (Einträge Nr. 1-3). Der beobachtete Diastereomerenüberschuß nimmt mit zunehmender Raumbeanspruchung vom Pyridyl- über *o*-Methoxyphenyl- zum *o*-(Diphenylphosphino)-phenyl-Rest deutlich zu, **61c** wird im Vergleich zu **61b** mit mehr als doppelt so hohem Diastereomerenüberschuß isoliert. Dies liegt begründet in der größeren Stabilität des intermediären Oxazolidins **E-OxI** und Oxazinan **E-OxII** gegenüber ihren Diastereomeren aufgrund der geringeren transannularen Wechselwirkungen. Damit ist Reaktionsweg A stark bevorzugt (vgl. Abb. 31).

Je sperriger der Isocyanidrest, desto geringer sollte die Diastereoselektivität sein. Diese These kann hier nicht bestätigt werden. Im Gegensatz zu früheren Befunden<sup>[87]</sup> wird auch bei Verwendung des sehr sperrigen Isocyanids **30d** (Eintrag Nr. 9) im Vergleich zu Isocyanid **30b** mit minimalem Raumanspruch (Einträge Nr. 6, 7) nur eine geringe Abnahme der Diastereo-

selektivität gefunden. Das **E**-konfigurierte Oxazolidin **OxI** liegt aus thermodynamischen Gründen im Gleichgewicht bevorzugt vor. Allerdings ist hier der Angriff eines sperrigen Isocyanids aus sterischen Gründen erschwert. Im **Z**-konfigurierten **OxI** ist ein Angriff von der sterisch weniger abgeschirmten Seite leichter möglich, so daß bei Verwendung von Isocyaniden mit großer Raumerfüllung die Reaktion über **Z-OxI** größere Bedeutung erlangen sollte. So wurde berichtet<sup>[87]</sup>, daß aufgrund dieser gegenläufigen Effekte Ugi-Reaktion von L-Valin, Isobutyraldehyd und *tert*-Butylisocyanid lediglich ein Produkt mit 10 % Diastereomerenüberschuß ergibt. Diese gegenläufigen Effekte von Aldehyd- und Isocyanidrest werden hier nicht beobachtet. Aufgrund der sehr großen Raumerfüllung des Aldehyds wird hier offenbar der Effekt des Isocyanidrest fast vollständig zurückgedrängt.

Je tiefer die Reaktionstemperatur, desto größer sollte die Diastereoselektivität sein. Diese These wird durch die eigenen Versuche (Einträge Nr. 3-7) bestätigt, wenngleich der beobachtete Effekt nur klein ist. Die Diastereoselektivität beruht auf die unterschiedliche thermodynamische Stabilität der zu einander diastereomeren Oxazolidine **Z-OxI** und **E-OxI**. Bei tiefen Temperaturen sollte die Reaktion stark bevorzugt über die thermodynamisch günstigere **E**-konfigurierte Form, bei hohen Temperaturen auch über die **Z**-konfigurierte Form des Oxazolidins **OxI** ablaufen. Auch dieser Effekt scheint jedoch durch die Sperrigkeit des Aldehyd **29c** weitgehend unterdrückt zu werden. Da niedrige Reaktionstemperaturen kaum bessere Diastereoselektivität ergeben, aber andererseits die benötigten Reaktionszeiten stark erhöhen, stellt die Durchführung der Ligandensynthesen bei Raumtemperatur einen guten Kompromiß zwischen zügiger Reaktionsführung und hoher Diastereoselektivität dar.

Alle Verbindungen **61** sind zähe Öle, die nur in Ausnahmefällen (**61c**, **61d**) bei längerem Stehen kristallisieren. Insbesondere die mit aromatischen Amidsubstituenten ausgestatteten Verbindungen **61e** und **61f** neigen dazu, große Mengen Lösungsmittel hartnäckig zu halten. Im Vergleich zu Phosphinen sind die entsprechenden Phosphinoxide besser zur Ausbildung inter- und intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen befähigt und kristallisieren daher meist besser.

Zur Gewinnung von Einkristallen wird **61c** daher mit Wasserstoffperoxid in Aceton zum Phosphinoxid **61g** oxidiert und aus Diethylether/Petrolether (1:3) umkristallisiert. Innerhalb von 3 Wochen bilden sich Kristalle, die für Kristallstrukturanalyse durch Röntgenbeugungsexperimente geeignet sind. Das Ergebnis ist in Abb. 35 dargestellt.

Dem postulierten Mechanismus zunächst widersprechend besitzt das neugebildete Stereozentrum ("**R**") nicht dieselbe Konfiguration wie das der eingesetzten Aminosäure ("**S**"). Dieser Befund kann nur so interpretiert werden, daß die Reaktion nicht wie angenommen über das **E**-konfigurierte Oxazolidin **OxI** abläuft, sondern bevorzugt über das **Z**-konfigurierte Diastereomer, welches aufgrund seiner geringeren thermodynamischen Stabilität nur zu einem geringen Teil im Gleichgewicht vorliegt.

Bei der Diskussion des Mechanismus wurde darauf hingewiesen, daß **E-OxI** zwar thermodynamisch stabiler ist, die Addition eines Isocyanids an **Z-OxI** jedoch kinetisch begünstigt sein sollte, da hier eine Seite des Oxazolidinrings nicht durch große Substituenten abgeschirmt wird. Möglicherweise wird durch starre und raumfüllende aromatische Aldehydreste ein An-

griff auf **E-OxI** weitgehend verhindert, so daß die bevorzugte Reaktion über **Z-OxI** als thermodynamisch instabilere, aber gegenüber Isocyaniden reaktivere Zwischenstufe abläuft. Tatsächlich ist der stereochemische Verlauf der 5C-4C-UR bislang nicht ausreichend gesichert, da nur wenige Kristallstruktur-Untersuchungen an Reaktionsprodukten der 5C-4C-UR bekannt sind<sup>[56,99]</sup>. Ugi et al.<sup>[56]</sup> belegen anhand der Kristallstruktur eines Reaktionsproduktes die gleichsinnige Konfiguration der beiden vorhandenen Stereozentren. Dieses Ergebnis unterstützt die These der bevorzugten Reaktion über **E-OxI**. Kim et al. beschreiben jedoch eine Kristallstruktur, die gegensinnige Konfiguration der beiden Stereozentren aufweist<sup>[99]</sup>, d. h. die auf bevorzugte Reaktion über **Z-OxI** hinweist.

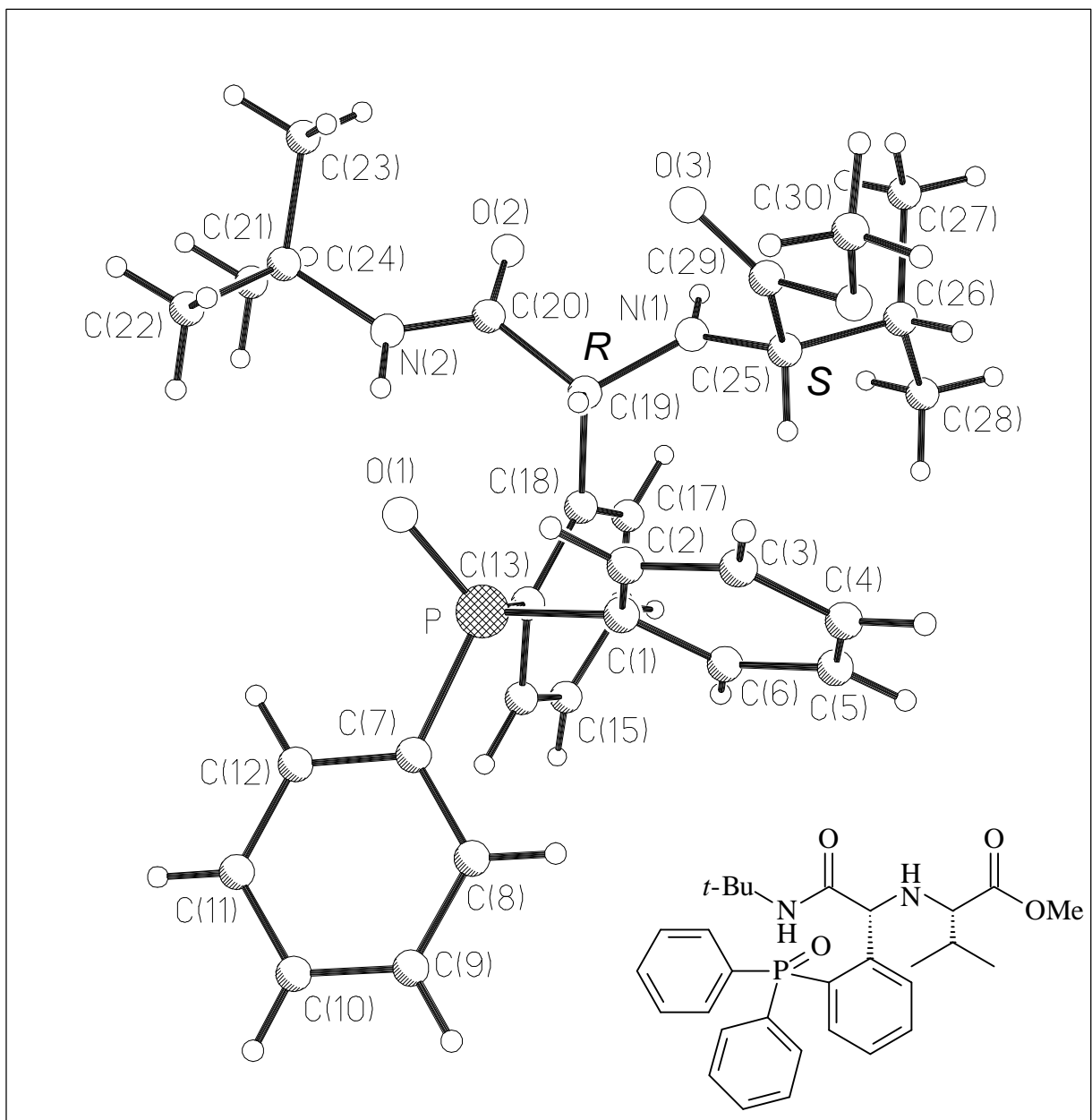


Abb. 35: Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse von **61g**

Folgerichtig werden in keiner Veröffentlichung zur Ugi-Reaktion<sup>[56,83,88,99,100]</sup> Angaben darüber gemacht, welche Konfiguration das bevorzugt gebildete Diastereomer der synthetisierten Verbindungen besitzt. Eine für alle hier synthetisierten Liganden gültige Aussage wäre ebenfalls rein spekulativ. Eine erschöpfende Erklärung der beobachteten Diastereoselektivität kann daher mangels exakter mechanistischer Untersuchungen nicht gegeben werden. Zur Absicherung der hier vertretenen Interpretation sollten weitere Kristallstruktur-Untersuchungen angestellt werden. Von der analog zu **61g** aus **61d** hergestellten Verbindung **61h** konnten jedoch bislang noch keine geeigneten Kristalle gewonnen werden.

### Spektroskopische Charakterisierung der Liganden

Identifikation der Reaktionsprodukte und Bestimmung des Diastereomenüberschuß erfolgt primär anhand der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren. Exemplarisch ist das Spektrum der Verbindung **61a** (Eintrag Nr. 1) gezeigt (Abb. 36), anhand dessen der Nachweis der wesentlichen Strukturmerkmale diskutiert werden soll. Signale, die von äquivalenten Protonen der beiden Diastereomere erzeugt werden, sind unter einer einzigen Integralkurve dargestellt, sofern sie von anderen Signalen getrennt sind.

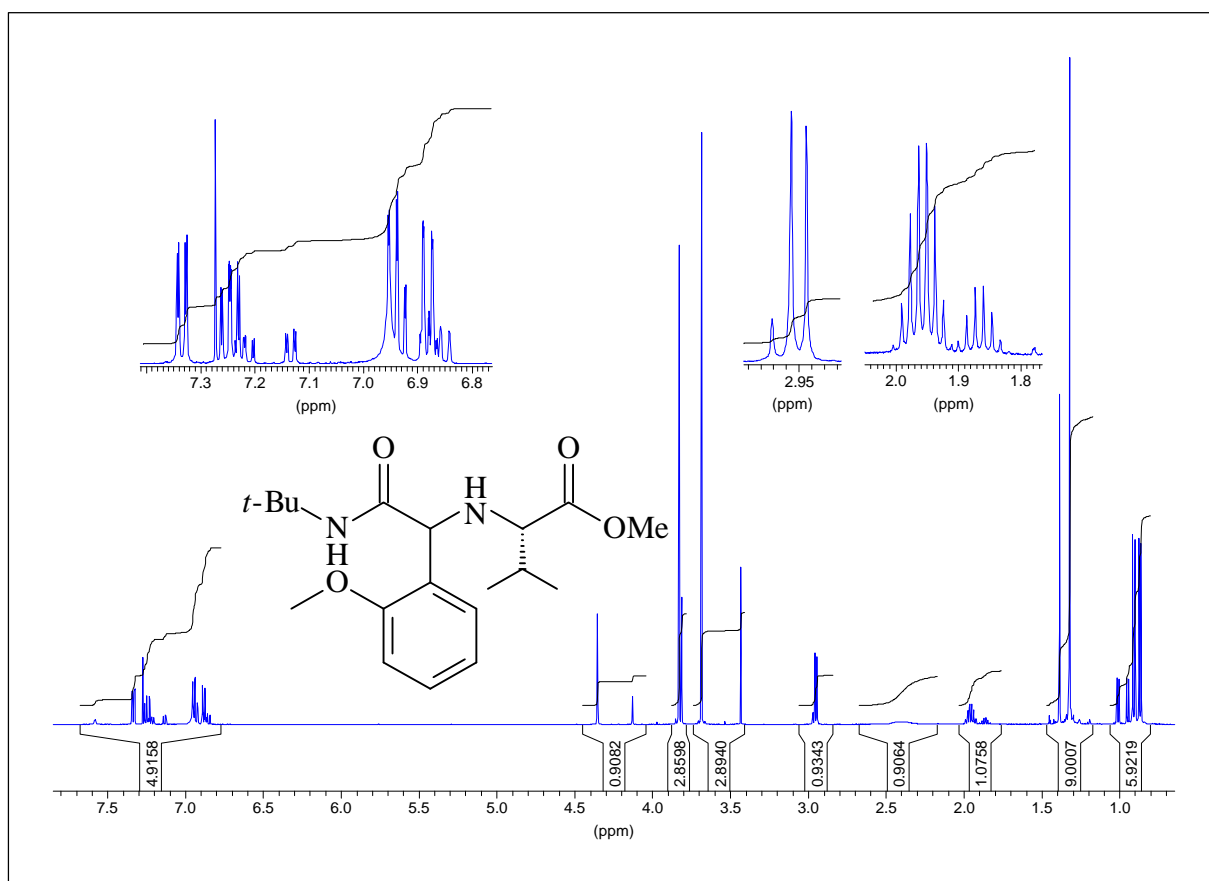


Abb. 36: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **61a** (Diastereomengemisch)

Die Valin-Untereinheit wird durch die Signale der Isopropyl-Seitenkette nachgewiesen: Die diastereotopen Methylgruppen geben je ein 3H-Dublett bei 0.87 und 0.91 ppm. Das benachbarte Methinproton wird als Pseudo-Sextett bei 1.96 ppm detektiert. Zwar ist die Kopplungskonstante der beiden Methylgruppen mit 6.8 Hz identisch, aufgrund der mit 5.9 Hz deutlich unterschiedlichen Kopplung des Aminosäure- $\alpha$ -Protons (Dublett bei 2.95 ppm), wäre jedoch eine deutlich höhere Multiplizität zu erwarten gewesen (dublettartig aufgespaltenes Septett = 14 Signale). Die sekundäre Aminogruppe wird als breites 1H-Signal bei 2.40 ppm nachgewiesen. Die Veresterung der Carboxylfunktion mit dem auch als Lösungsmittel verwendeten Methanol wird über das 3H-Singulett bei 3.69 ppm dokumentiert. Die über das Isocyanid eingeführte *tert*-Butylgruppe wird als 9H-Singulett bei 1.32 ppm detektiert. Die sekundäre Amidgruppe erscheint als breites Signal bei 6.95 ppm weitgehend überlagert durch die Signale der aromatischen Protonen. In einem einfachen aromatischen System können die einzelnen aromatischen Resonanzen über Kopplungskonstanten und Inkrementtabellen den einzelnen Wasserstoffatomen zugeordnet werden. Die an den Aromaten gebundene Methoxygruppe wird bei 3.83 ppm detektiert. Mit einem 1H-Singulett bei 4.36 ppm wird das benzyllische Proton in  $\alpha$ -Position zur Aminfunktion nachgewiesen.

Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren unterschieden sich hinsichtlich der Kerne des Grundgrüstes kaum: Die diastereotopen Methylgruppen der Isopropylgruppe ergeben zwei Signale bei 18 und 19 ppm. Der Isopropyl-Methin-C-Kern zeigt bei 31 ppm Resonanz. Das Signal des benzyllischen Kohlenstoffatoms liegt mit 60-62 ppm in der Nähe des vom  $\alpha$ -C-Atom der Aminosäure erzeugten Signals. Die eindeutige Unterscheidung gelingt bei den phosphorhaltigen Verbindungen anhand der  $^3J$ -Kopplung zwischen Benzyl-Kohlenstoffatom und Phosphoratom. Die Methylgruppe der Esterfunktion tritt bei 51 ppm in Resonanz. Auffällig ist, daß hier bei den Verbindungen **61c** und **61d** zwei etwa 1 Hz auseinander liegende Signale gleicher Intensität detektiert werden. Dabei könnte es sich um eine C,P-Kopplung oder einen dynamischen Prozeß handeln. Da eine Aufspaltung nur bei diesem Kohlenstoffkern auftritt, der sich in relativ großer Entfernung zum Phosphorkern befindet, erscheint es unwahrscheinlich, daß es sich um eine skalare C,P-Kopplung handelt. Da beide Signale praktisch gleiche Intensität haben, erscheint jedoch auch das Vorliegen zweier Konformere als Ursache relativ unwahrscheinlich. In diesem Fall sollte ein Konformer stabiler sein, so daß unterschiedliche Intensität beobachtet werden müßte. Eine schlüssige Erklärung kann daher hier nicht gegeben werden. Das Signal bei 174 ppm wird der Carbonylgruppe der Esterfunktion, das Signal bei 171 ppm der Carbonylgruppe der Amidfunktion zugeordnet.

Die phosphorhaltigen Verbindungen, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert worden sind, zeigen im Bereich der aromatischen Resonanzen komplexe Spektren. Die auftretenden Kopplungen mit dem zentralen Phosphoratom ermöglichen jedoch die weitgehende Zuordnung der Signale. Die einzelnen Verbindungen ähneln sich dabei, deshalb seien hier der aromatische Bereich des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums der Verbindungen **61c** (Abb. 37) und **61g** (Abb. 38) als repräsentative Beispiele diskutiert.



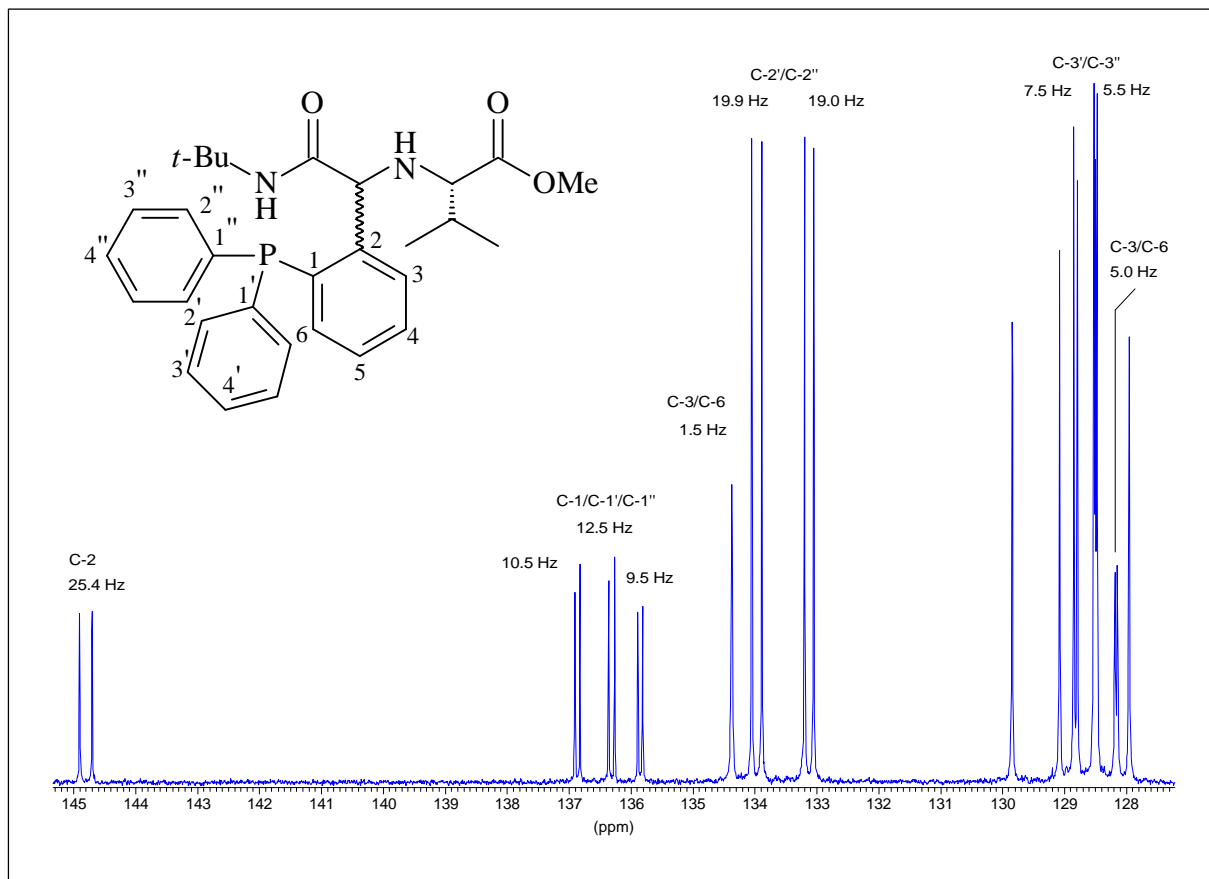


Abb. 37: Aromatenbereich des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums der Verbindung **61c**

Unter den quartären Kohlenstoffatomen unterscheidet sich das Atom C-2 durch seine Resonanz bei relativ tiefem Feld (144.8 ppm) von den *ipso*-Kohlenstoffatomen. Auffällig ist die große C,P-Kopplung, die mit über 25 Hz deutlich höher ist als für  $^2J$ -Kopplungen erwartet<sup>[66]</sup>. Die Kopplungskonstanten der *ipso*-Kohlenstoffkerne hingegen zeigen Kopplungen, die sich von den Erwartungswerten nur wenig unterscheiden. Bemerkenswert ist jedoch, daß alle Konstanten unterschiedlich sind. Dies könnte auf die Diastereotopie der monosubstituierten Phenylringe zurückzuführen sein. Daß auch die *ortho*- und *meta*-ständigen Kohlenstoffkerne der monosubstituierten Aromaten zwei Signale ergeben, dürfte ebenfalls in ihrer Diastereotopie begründet liegen. Alle anderen aromatischen Kerne zeigen überhaupt keine oder untypische Kopplungen und können daher nicht allein anhand des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums zugeordnet werden. Die Signale bei 134.3 und 128.1 ppm können lediglich anhand des C,H-COSY den Kernen C-3 oder C-6 zugeordnet werden. Die beobachteten Kopplungen sind mit 1.5 bzw. 5.0 Hz jedoch nicht nur im Vergleich mit Literaturwerten<sup>[66]</sup> untypisch für  $^2J$ - bzw.  $^3J$ -Kopplungen, sondern auch im direkten Vergleich mit den Werten, die für Kerne der monosubstituierten Phenylringe ermittelt worden sind. Aufgrund der fehlenden Kopplung und den ähnlichen Verschiebungswerten kann eine zuverlässige Zuordnung der Signale bei 127.9, 128.5 und 129.8 ppm nicht erfolgen.

Abb. 38 zeigt den Aromatenbereich des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums von **61g**. Aufgrund der geringen Intensität der Resonanz des Kohlenstoffatoms C-2 ist dieses Signal (148 ppm) zugunsten einer übersichtlicheren Darstellung nicht abgebildet.

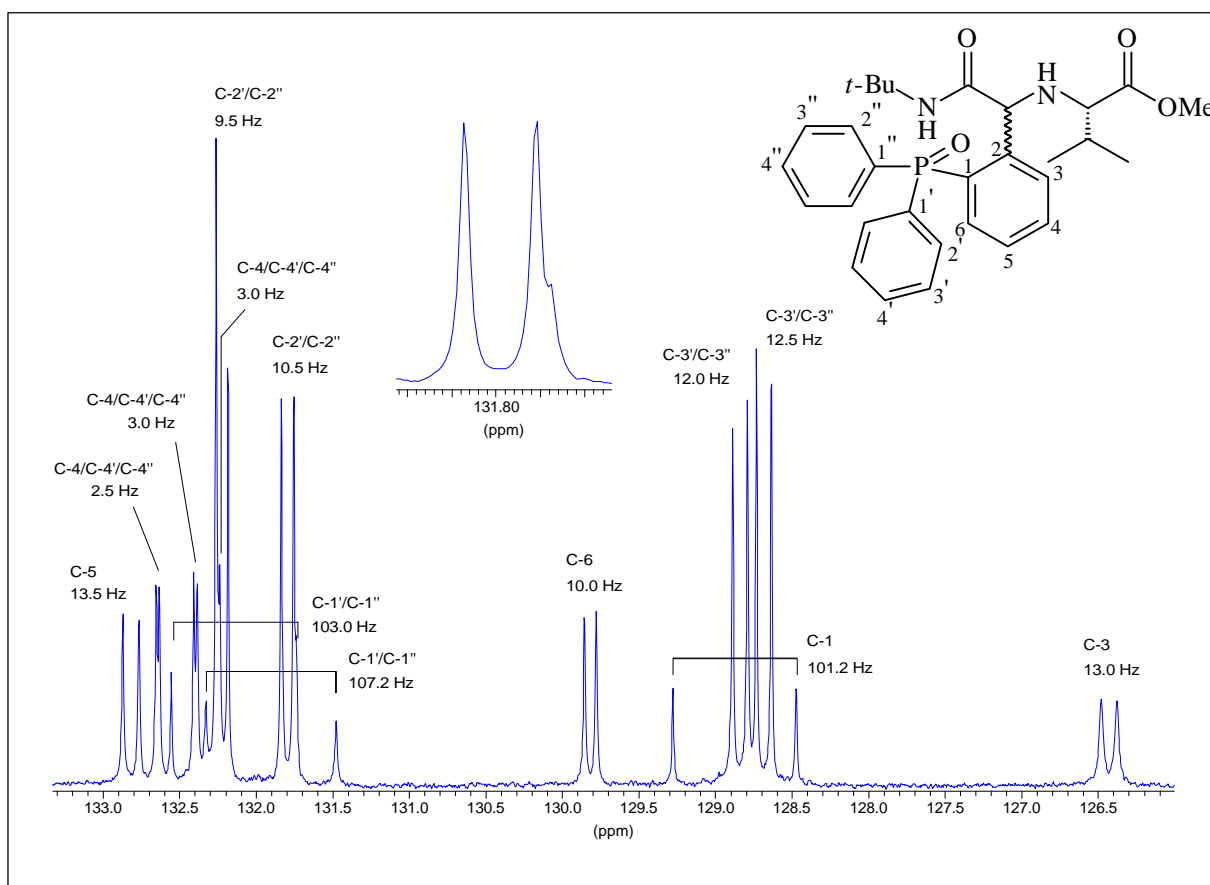
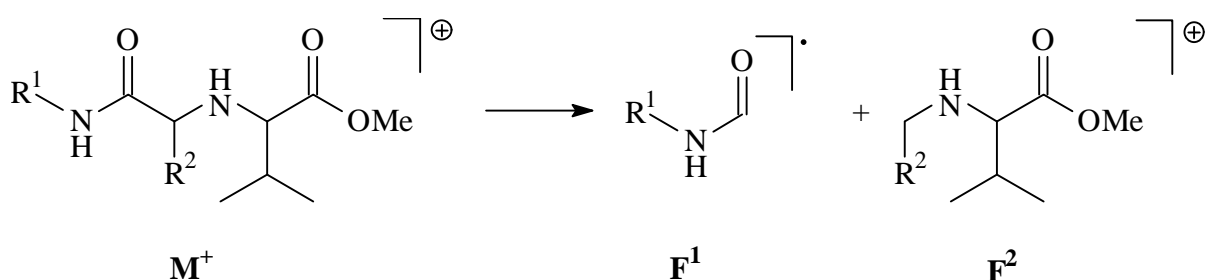


Abb. 38: Aromatenbereich des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums der Verbindung **61g**

Die *ipso*-Kohlenstoffkerne zeigen die erwarteten Kopplungskonstanten um 100 Hz. Die Zuordnung der Dubletts bei 128.5/129.3 ppm zu Kern C-1 erfolgt anhand der chemischen Verschiebung, die sich deutlich von den beiden anderen Signalen (131.5/132.3, 131.7/132.6 ppm) quartärer C-Kerne (C-1'/C-1'') unterscheidet. Durch die relativen Intensitäten und die Kopplungskonstanten können die *ortho*- und *meta*-ständigen Kerne der monosubstituierten Phenylringe den Dubletts im Bereich 132.2, 131.8, 128.8 und 128.7 ppm zugeordnet werden. Die Signale bei 132.7, 132.4 und 132.3 ppm (teilweise überlagert) werden nach ihren Kopplungskonstanten um 3 Hz den *para*-ständigen Kernen zugeordnet. Aufgrund den ähnlichen Verschiebungswerten kann jedoch keine Aussage gemacht werden, welches Signal einem Kern der monosubstituierten Ringe zuzuordnen ist. Anhand des C,H-Korrelationspektrums können die Signale bei 129.8 und 126.4 ppm den Kernen C-6 bzw. C-3 zugeordnet werden; C-5 dürfte daher das Dublett bei 132.8 ppm hervorrufen. Die beobachteten Kopplungskonstanten dieser Kerne sind in guter Übereinstimmung mit den zu erwartenden Werten<sup>[66]</sup>.

Die Oxidationsstufe des Phosphoratoms kann einerseits über die  $^1J$ -Kopplungskonstanten wie auch durch  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie belegt werden: Während Phosphine zumeist  $^1J$ -Kopplungen in der Größenordnung 12 Hz<sup>[66]</sup> und Resonanz des Phosphorkerns bei negativen Verschiebungen zeigen, liegen die Verschiebungen für Phosphinoxide im positiven Bereich und die  $^1J$ -Kopplungen um 100 Hz<sup>[66]</sup>. Die im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum beobachteten Verschiebungen der Phosphine liegen zwischen -17.95 ppm (**61f**) und -19.46 ppm (**61c**). Die Phosphinoxide zeigen Verschiebungen von +34.87 (**61h**) und +35.04 ppm (**61g**). Sowohl die im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum beobachteten Verschiebungen als auch die  $^1J_{\text{C,P}}$ -Kopplungskonstanten der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Substanzen zeigen in dieser Hinsicht schlüssige Werte.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	M <sup>+</sup> m/z	M <sup>+</sup> -F <sup>1</sup> m/z	F <sup>1</sup> m/z	M <sub>F<sup>1</sup></sub> berechnet
<b>61a</b>	<i>t</i> -Bu	<i>o</i> -Methoxyphenyl	350	250	100	100
<b>61b</b>	<i>t</i> -Bu	Pyridin-2-yl	321	221	100	100
<b>61c</b>	<i>t</i> -Bu	<i>o</i> -(Diphenylphosphino)-phenyl	504	404	100	100
<b>61d</b>	Me	<i>o</i> -(Diphenylphosphino)-phenyl	462	404	58	58
<b>61e</b>	<i>p</i> -Tol	<i>o</i> -(Diphenylphosphino)-phenyl	538	404	134	134
<b>61f</b>	Mesityl	<i>o</i> -(Diphenylphosphino)-phenyl	566	404	162	162
<b>61g</b>	<i>t</i> -Bu	<i>o</i> -(Diphenylphosphinoyl)-phenyl	520	420	100	100
<b>61h</b>	Me	<i>o</i> -(Diphenylphosphinoyl)-phenyl	478	420	58	58

Tab. 4: Wahrscheinliche Hauptfragmentierung des Molekülions der Verbindungen **61a-h**

Die strukturelle Ähnlichkeit der Verbindungen **61a-f** zeigt sich auch in den Massenspektren. Die dem Molekülion entsprechenden Signale sind meist sehr intensitätsschwach, z. T. an der Nachweisgrenze. Typisch für das Vorliegen einer Aminfunktion ist das Auftreten von protonierten Molekülionen. Wenngleich ein konkreter Strukturbeweis der auftretenden Fragmentionen (etwa durch Tandem-Massenspektroskopie<sup>[79]</sup>) nicht angestellt worden ist, können dennoch Annahmen über die Hauptfragmentierung des Molekülions gemacht werden. Offenbar wird bevorzugt zunächst die Bindung zwischen Amidgruppe und benzylichem Kohlen-

stoffatom gebrochen. Ein Vergleich zwischen zu erwartenden und gefundenen Werten für die abgespaltenen Hauptfragmente  $m/z$  ist in Tab. 4 aufgelistet. Das Fragmention  $\mathbf{F}^2$  ist durch seine aromatischen Systeme deutlich besser als  $\mathbf{F}^1$  in der Lage, eine positive Ladung zu stabilisieren. Daher findet die weitere Fragmentierung nur langsam statt, so daß  $\mathbf{F}^2$  als sehr intensives Signal und z. T. als Basispeak detektiert wird.