

elaborierte Bausteine verwendet, die auf eine Familie aus mehreren Targets ausgerichtet sind.

Eingegangen am 11. Mai 1998 [Z11843]

Stichwörter: Enzyme • Enzyminhibitoren • Kombinatorische Chemie • Metalloenzyme • Wirkstoff-Forschung

- [1] Neuere Übersichtsartikel: a) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2487; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288–2337; b) E. M. Gordon, M. A. Gallop, D. V. Patel, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 144–154; c) D. V. Patel, E. M. Gordon, *Drug Discovery Today* **1996**, *1*, 134–144.
- [2] Im allgemeinen werden Verbindungsbibliotheken für die Leitstruktursuche vielfach mit Blick auf hohe pharmakophore Diversität und Neuartigkeit aufgebaut. In einigen Fällen wird gezielt eine Gruppe eingebaut, die von bestimmten Motiven (z. B. β -Turn-Motiven) auf molekularer Ebene erkannt wird, und/oder es werden Strukturelemente eingeführt, die bekanntermaßen pharmakokinetische oder andere Eigenschaften von Wirkstoffen aufweisen. Solche Bibliotheken sind üblicherweise nicht auf ein bestimmtes Target oder auf eine Targetklasse ausgerichtet. Ein neuerer Übersichtsartikel hierzu: R. A. Fecik, K. E. Frank, E. J. Gentry, S. R. Menon, L. A. Mitscher, H. Telikepalli, *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 149–185.
- [3] P. Gund, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1979**, *14*, 299–308.
- [4] Siehe beispielsweise: T. W. Schwartz, U. Gether, H. T. Schambye, S. A. Hjorth, *Curr. Pharm. Design* **1995**, *1*, 325–342.
- [5] Eine Einführung hierzu: J. C. Hogan, *Nature* **1996**, *384* (Suppl.), 17–19. Beispiele für Bibliotheken, die direkt oder indirekt aufgebaut wurden, um mit mehreren Mitgliedern einer speziellen Targetfamilie zu wechselwirken: 1) Rezeptoren mit sieben membrandurchspannende Domänen, die an ein G-Protein gekoppelt sind: a) R. N. Zuckermann, E. J. Martin, D. C. Spellmeyer, G. B. Stauber, K. R. Shoemaker, J. M. Kerr, G. M. Figliozzi, D. A. Goff, M. A. Siani, R. J. Simon, S. C. Banville, E. G. Brown, L. Wang, L. S. Richter, W. H. Moos, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2678–2685; b) R. Hirschmann, W. Yao, M. A. Cascieri, C. D. Strader, L. Maechler, M. A. Cichy-Knight, J. Hynes Jr., R. D. van Rijn, P. A. Sprengler, A. B. Smith III, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2441–2448, zit. Lit.; 2) Aspartyl-Proteasen: E. K. Kick, J. A. Ellman, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1427–1430; 3) Kinasen: a) J. K. Chen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1041–1058; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 953–969; b) T. C. Norman, N. S. Gray, J. T. Koh, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7430–7431; 4) Matrix-Metalloproteinasen: D. A. Campbell, J. C. Bernak, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6039–6040.
- [6] L. J. Beeley, D. M. Duckworth, *Drug Discovery Today* **1996**, *1*, 474–480.
- [7] Matrix-Metalloproteinasen: R. P. Beckett, M. Whittaker, *Exp. Opin. Ther. Patents* **1998**, *8*, 259–282; Phosphodiesterasen: J. A. Karlsson, D. Aldous, *Exp. Opin. Ther. Patents* **1997**, *7*, 989–1003.
- [8] L. J. MacPherson, D. T. Parker (Ciba-Geigy), EP-B 606046 A1, **1994**. Ausführliche Beschreibung: L. J. MacPherson, E. K. Bayburt, M. P. Capparelli, B. J. Carroll, R. Goldstein, M. R. Justice, L. Zhu, S. Hu, R. A. Melton, L. Fryer, R. L. Goldberg, J. R. Doughty, S. Spirito, V. Blancuzzi, D. Wilson, E. M. O'Byrne, V. Ganu, D. T. Parker, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2525–2532.
- [9] E. F. Kleinman (Pfizer), WO-A 95/14681, **1995**. Ausführliche Beschreibung: E. F. Kleinman, E. Campbell, L. A. Giordano, V. L. Cohan, T. H. Jenkinson, J. B. Cheng, J. T. Shirley, E. R. Pettipher, E. D. Salter, T. A. Hibbs, F. M. DiCapua, J. Bordner, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 266–270.
- [10] Qualität und Reinheit aller Verbindungen der Bibliothek wurden per HPLC/MS-Kopplung überprüft; alle nach Methode A erhaltenen Endprodukte wurden darüber hinaus NMR-spektroskopisch und durch Elementaranalyse charakterisiert. Werden nach Methode A Ketone als Komponenten **B_n** eingesetzt, müssen die Schritte b und c vertauscht werden, wobei die Thioladdition üblicherweise in Pyridin unter Erhitzen durchgeführt wird. Die beiden letzten Stufen d und e bleiben unverändert. Sind R¹ und entweder R² oder R³ keine H-Atome, erhält man bei der Synthese in Lösung und an fester Phase prinzipiell das (E)-Olefin (für **I_{m-n}**) und durch eine stereospezifische anti-Thioladdition das „erythro“-Produkt, was mit einer neueren Studie über entsprechende Reaktionen in Lösung von Naito und Mitarbeitern in Einklang ist: O. Miyata, T. Shinada, I. Ninomiya, T. Naito, T. Date, K. Okamura, S. Inagaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6556–6564. Der Anteil an „threo“-Epimer blieb üblicherweise unter 15 %, erreichte aber 40–50 % bei Methode B, wenn R¹ voluminös war, z. B. CH₂CH₂SPh.
- [11] Für unsere ersten Bibliotheken wurden fast 300 Verbindungen (mehr als 200 nach Methode B) synthetisiert und als Einzelsubstanzen wie in Lit. [14] angegeben einem Screening unterworfen. Im allgemeinen war die Gesamtausbeute bei Methode A > 30 %, und die durchschnittliche Ausbeute pro Stufe betrug > 80 %. Bei Methode B lagen die Gesamtausbeuten üblicherweise bei 5–25 %. Weiter Informationen hierzu sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/> angewandte/ erhältlich oder können beim Autor angefordert werden.
- [12] Die Inhibitoraktivität gegenüber den rekombinanten Humanenzymen MMP-1, MMP-2 und MMP-3 (Biogenese) wurde nach der Methode von C. G. Knight, F. Willenbrock und G. Murphy (*FEBS Lett.* **1992**, *296*, 263–266) bestimmt.
- [13] Die Inhibitoraktivität gegenüber dem Macrophagenhomogenat PDE4 aus Meerschweinchen wurde nach einer zweistufigen Radioisotopenmethode bestimmt: W. J. Thompson, W. L. Terasaki, P. M. Epstein, S. J. Strada, *Adv. Cyclic Nucl. Res.* **1979**, *10*, 69–92.
- [14] a) 73 % der Verbindungen mit einem MMP-Pharmakophor-Muster (**P_{m-n-y}** in Schema 1) ergaben beim Screening in einer Konzentration von 10 μ M zumindest gegenüber einem MMP > 90 % Inhibierung mit typischen Werten für K_i von $\leq 1 \mu$ M; b) 33 % der Verbindungen mit einem PDE-Pharmakophor-Muster (**P_{m-n-y'}**) wiesen im PDE4-Assay einen IC₅₀-Wert von < 100 nM auf.
- [15] Als Beispiel seien Verbindungen mit dem 1,4-Benzodiazepin-Grundgerüst aufgeführt, die als starre β -Turn-Peptidmimetika eine lange erfolgreiche biopharmazeutische Vorgeschichte haben. Indem man beim Aufbau ihres Grundgerüsts diese Merkmale geschickt mit dem Einbau von drei bis vier Substituenten für die Diversität verband, wurde die Benzodiazepinstruktur für die kombinatorische Synthese von Bibliotheken interessant (Übersichtsartikel hierzu: S. H. DeWitt, A. W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 114–122 and J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 132–143) und eine ergiebige Quelle für Wirkstoffe und Leitstrukturen gegenüber Targets aus einer ganzen Anzahl biologischer Klassen (z. B. CCK-A, FTase, gpIIb/IIIa). In solchen Fällen erreicht man das angestrebte Ziel, Wirkstoffe und Leitstrukturen gegenüber Familien mit mehreren Targets durch einen einzigen Syntheseweg (oder zumindest mit mehreren ähnlichen Synthesewegen) zu erhalten, letztendlich, ohne daß man tatsächlich die pharmakophoren Muster der verschiedenen Targettypen vergleichen muß, die einem Screeningprozeß zu unterwerfen sind.

Enantioselektive Hydrierung von Olefinen mit Phosphandihydrooxazol-Iridium-Katalysatoren

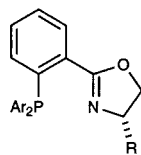
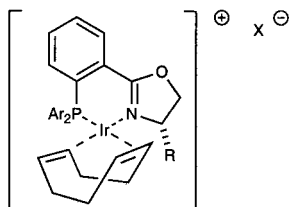
Andrew Lightfoot, Patrick Schnider und Andreas Pfaltz*

Enantioselektive Hydrierungen mit chiralen Diphosphan-rhodium- und -ruthenium-Katalysatoren gehören zu den leistungsfähigsten Methoden in der asymmetrischen Katalyse.^[1] Als Substrate eignen sich jedoch mit wenigen Ausnah-

[*] Prof. Dr. A. Pfaltz, Dr. A. Lightfoot, Dr. P. Schnider
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim an der Ruhr
Fax: (+49) 208-306-2992
E-mail: pfaltz@mpi-muelheim.mpg.de

men nur bestimmte Olefine mit polaren Substituenten, die an das Metallzentrum des Katalysators koordinieren können. Auch unter diesen Olefinen sind immer wieder solche, die mit nur unbefriedigenden Enantioselektivitäten hydriert werden. Es gibt nur wenige Beispiele für hochenantioselektive Hydrierungen von nichtfunktionalisierten Olefinen.^[2, 3] Die diesbezüglich wohl bemerkenswertesten Fortschritte wurden von Buchwald et al. mit chiralen, aus den Arbeiten von Brinzinger bekannten Titanocen-katalysatoren erzielt.^[3] Die *ee*-Werte sind in vielen Fällen ausgezeichnet, wegen der niedrigen Katalysatoraktivität müssen jedoch relativ große Mengen an Titanocen verwendet werden (≥ 5 Mol-%), was die Anwendbarkeit dieser Methode einschränkt. Die Suche nach neuen leistungsfähigen Katalysatoren, die diese Methodenlücken schließen, geht deshalb weiter.

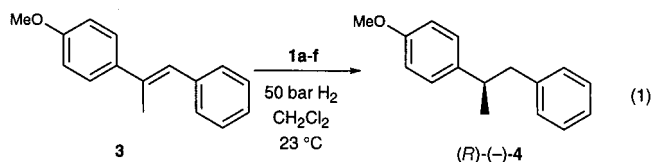
Wir haben kürzlich über die enantioselektive Hydrierung von Iminen mit Phosphandihydrooxazol-Iridium-Katalysatoren vom Typ **1** mit PF_6^- als Anion berichtet.^[4] Die Koordinationssphäre dieser Komplexe mit je einem koordinierenden



1a	Ar = Ph	R = <i>i</i> Pr	X = PF_6	2a	Ar = Ph	R = <i>i</i> Pr
1b	Ar = Ph	R = <i>t</i> Bu	X = PF_6	2b	Ar = Ph	R = <i>t</i> Bu
1c	Ar = <i>o</i> -Tol	R = <i>i</i> Pr	X = PF_6	2c	Ar = <i>o</i> -Tol	R = <i>i</i> Pr
1d	Ar = <i>o</i> -Tol	R = <i>t</i> Bu	X = PF_6	2d	Ar = <i>o</i> -Tol	R = <i>t</i> Bu
1e	Ar = Ph	R = <i>i</i> Pr	X = BARF	2e	Ar = Ph	R = CH_2tBu
1f	Ar = <i>o</i> -Tol	R = <i>t</i> Bu	X = BARF			
1g	Ar = Ph	R = CH_2tBu	X = BARF			

P- und N-Atom erinnert an den Crabtree-Katalysator, einen kationischen Iridiumkomplex mit einem Monophosphan und Pyridin als Liganden.^[5] Die bemerkenswerten Eigenschaften des Crabtree-Katalysators, mit dem auch drei- und vierfach substituierte Olefine hydriert werden können, die mit Phosphanrhodium- und -ruthenium-Katalysatoren nicht reagieren, regte uns an, Komplexe vom Typ **1** als Katalysatoren für die Hydrierung von nichtfunktionalisierten tri- und tetrasubstituierten Olefinen zu untersuchen.

Erste Versuche mit dem Komplex **1a** lieferten ermutigende Ergebnisse. Die Hydrierung des Olefins **3** in CH_2Cl_2 mit 4 Mol-% **1a** [Gl. (1)] ergab einen *ee*-Wert von 75%, wobei



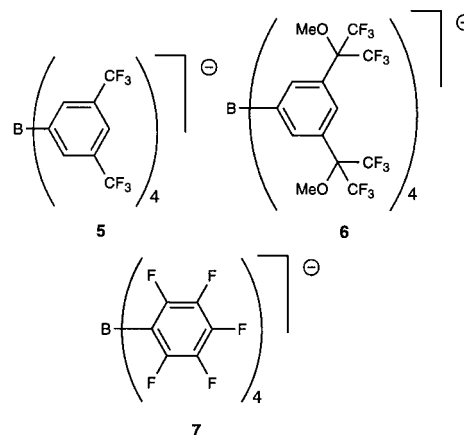
der Umsatz allerdings nicht über 78% hinausging (Tabelle 1). Höhere Substrat/Katalysator-Verhältnisse führten zu geringeren Umsätzen. Kinetische Untersuchungen mit (*E*)-1,2-Diphenyl-1-propen als Substrat ergaben, daß die Umsatzfrequenz (TOF) zu Beginn der Reaktion mit 41 min^{-1} hoch ist

Tabelle 1. Enantioselektive Hydrierung von **3** mit den Katalysatoren **1a–f** [Gl. (1)].

Nr.	Kat. (Mol-%)	Umsatz [%]	<i>ee</i> [%]
1	1a (4)	78	75
2	1b (4)	98	90
3	1c (4)	> 99	91
4	1d (4)	57	97
5	1e (0.3)	> 99	70
6	1f (0.3)	> 99	98

(Olefin 0.31 M, Kat. 0.003 M), im weiteren Verlauf jedoch in einer Stunde nahezu auf Null sinkt.^[6] Die Desaktivierung ist ein bekanntes Problem des Crabtree-Katalysators, das auf die Bildung von unreaktiven, Hydrid-verbrückten Trimeren zurückgeführt wurde.^[5] In unserem Fall kennen wir den Grund für die Desaktivierung nicht, und Spuren von Wasser scheinen diese unerwünschte Nebenreaktion zu begünstigen. So führte die Zugabe von Molekularsieb zum Reaktionsgemisch zu höheren Umsätzen. Auch die Verwendung von sorgfältig getrocknetem CH_2Cl_2 (über CaH_2 destilliert) und die Anwendung der Schlenk-Technik hatten dieselben Auswirkungen und ermöglichten es, mit 4 Mol-% **1a** vollständigen Umsatz bei gleichbleibendem *ee*-Wert zu erzielen. Das Produkt **4** wurde nach Entfernen des Lösungsmittels durch Destillation in nahezu quantitativer Ausbeute analytisch rein erhalten.

Systematische Untersuchungen mit den Liganden **2a–d** führten zu einem hochenantioselektiven Katalysator für die Hydrierung von **3** (Tabelle 1). Beim Ersetzen der Isopropylgruppe des Liganden **2a** durch eine *tert*-Butylgruppe (**2b**) erhöht sich der *ee*-Wert auf 90%. Ersetzt man die Diphenylphosphanylgruppe von **2a** durch eine Bis(*o*-tolyl)phosphanylgruppe (**2c**), erhöht sich der *ee*-Wert auf 91%. Der Ligand **2d**, der sowohl eine *tert*-Butylgruppe als auch eine Bis(*o*-tolyl)phosphanylgruppe enthält, ergab schließlich die beste Enantioselektivität (97% *ee* und 57% Umsatz mit 4 Mol-% **1d**).

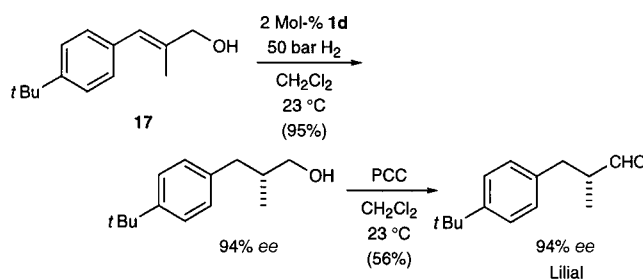


Versuche, den Umsatz durch Variation der Reaktionsbedingungen und Zugabe von Additiven (z. B. Iodid) zu erhöhen, blieben ohne Erfolg.^[7] Hingegen bewirkte die Verwendung von BARF (Tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat) **5**^[8] als Anion anstatt PF_6^- eine bemerkenswerte Umsatzsteigerung und machte es möglich, die Katalysatormenge auf < 1 Mol-% zu reduzieren. So läßt sich (*E*)-1,2-Diphenyl-1-

propen in konzentrierter Lösung (4M) mit 0.05 Mol-% **1e** vollständig hydrieren (>99% Umsatz, 70% *ee*). Ähnliche schwach koordinierende Anionen wie **6**^[9] (0.1 Mol-% Kat., 65% *ee*, >99% Umsatz) und **7**^[10] (0.1 Mol-% Kat., 60% *ee*, 84% Umsatz) ergaben ebenfalls aktive Katalysatoren, während die Umsätze mit allen anderen untersuchten Anionen (SbF₆⁻, BF₄⁻, BPh₄⁻, TfO⁻, Halogenide) deutlich geringer waren. Bemerkenswerterweise sind die BARF-Komplexe wenig feuchtigkeitsempfindlich. Die Reaktionslösungen lassen sich deshalb an der Luft herstellen ohne Verwendung speziell getrockneter Lösungsmittel. Mit einer TOF von 70–135 min⁻¹ (Olefin **8** 0.31M, Kat. 0.003M) ist der BARF-Komplex **1e** noch aktiver als der Hexafluorophosphat-Komplex **1a**.

Unter den BARF-Komplexen erwies sich **1f** als der effizienteste Katalysator. Dies drückt sich in den hohen Umsätzen und Ausbeuten sowie den guten bis sehr guten Enantioselektivitäten aus, die mit einigen trisubstituierten Olefinen erhalten wurden (Abb. 1). Nichtfunktionalisierte

diese Substratklassen ist der Hexafluorophosphat-Komplex **1d** der bessere Katalysator. Die effiziente Hydrierung von **16** mit 1 Mol-% **1d** (96% *ee*, 95% Umsatz) spricht dafür, daß diese Art von Katalysator eine Alternative zum bekannten Ruthenium/BINAP-System ist.^[11] Derselbe Katalysator wurde erfolgreich bei der enantioselektiven Synthese des synthetischen Geruchsstoffs Lilial verwendet (Schema 1).^[12] Der



Schema 1. Synthese von Lilial. PCC = Pyridiniumchlorochromat.

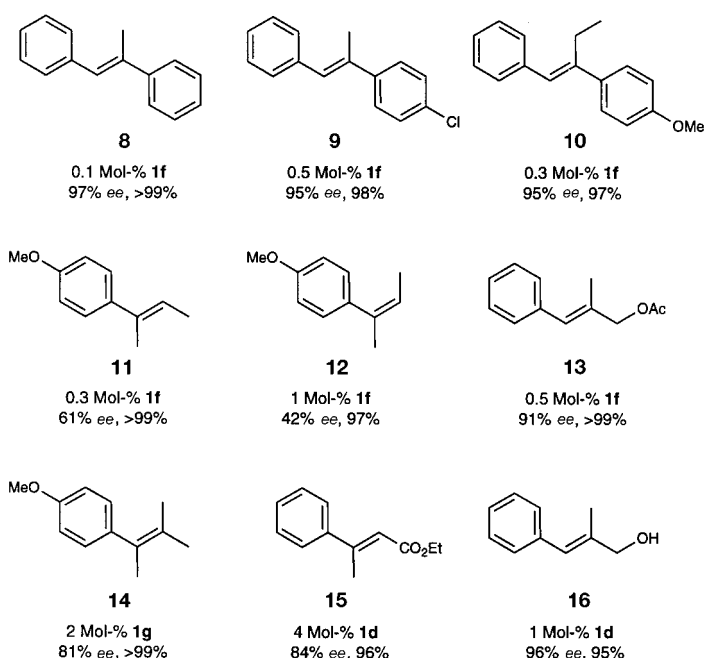


Abb. 1. Substrate für die Hydrierung mit den Katalysatoren **1a–g** sowie Katalysatormengen, *ee*-Werte und Umsätze.

Olefine dieses Typs konnten bisher mit anderen Katalysatoren nicht mit so hohen Umsatzzahlen (200–1000) und guten Enantioselektivitäten hydriert werden. (*Z*)-1,2-Diarylolefine lassen sich in Gegenwart von **1f** nicht hydrieren, während mit (*E*)- und (*Z*)-2-(4-Methoxyphenyl)-2-buten **11** bzw. **12** zwar gute Umsätze, aber nur mäßige *ee*-Werte erzielt werden. (*E*)- und (*Z*)-Isomer lieferten in diesem Fall Produkte mit entgegengesetzter Konfiguration. Mit guten Enantioselektivitäten läßt sich auch das Allylacetat **13** hydrieren. Sogar das tetrasubstituierte Olefin **14** läßt sich mit hoher Ausbeute und einem für diesen Substrattyp bemerkenswerten *ee*-Wert von 81% reduzieren, wobei in diesem Fall der Katalysator **1g** die besten Ergebnisse liefert. Schlechte Umsätze hingegen werden mit α,β -ungesättigten Estern und Allylalkoholen in Gegenwart der BARF-Komplexe **1e** und **1f** erhalten. Für

Allylalkohol **17**^[13] wurde dabei in Gegenwart des Katalysators **1d** (2 Mol-%) mit 95% Ausbeute und 94% *ee* zum gesättigten Alkohol hydriert. Die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) lieferte schließlich Lilial in 56% Ausbeute.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß kationische Iridiumkomplexe mit chiralen Phosphandihydrooxazolen effiziente Katalysatoren für die enantioselektive Hydrierung von Olefinen sind. Die Komplexe sind luftstabil und lassen sich leicht handhaben. Durch die Wahl des Anions, BARF oder Hexafluorophosphat, können sowohl bestimmte nichtfunktionalisierte Arylolefine als auch Allylalkohole in hohen Ausbeuten und mit guten Enantioselektivitäten hydriert werden.

Experimentelles

1f: In einem Zweihalskolben mit Rückflußkühler wurde **2d**^[14] (400 mg, 0.96 mmol) mit [Ir(cod)Cl]₂ (324 mg, 0.48 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) unter Ar zum Rückfluß erhitzt, bis nach 1 h dünnstichchromatographisch (Kieselgel, CH₂Cl₂) in der tiefroten Lösung kein Ligand **2d** mehr nachweisbar war. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden Na[BARF] (1.31 g, 1.5 mmol) und 10 mL H₂O zugegeben und das Zweiphasengemisch 10 min kräftig gerührt. Der vollständige Austausch von Chlorid (*R*_f=0) gegen BARF (*R*_f=0.95) war im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, CH₂Cl₂) zu erkennen. Die beiden Phasen wurden getrennt und die Wasserphase mit 2 × 10 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 mL H₂O gewaschen und eingengt. Der Rückstand wurde in 10 mL EtOH gelöst und das Produkt durch langsames Zugeben von 1 mL H₂O zum Kristallisieren gebracht. Ausbeute: 935 mg (62%) orangefarbener Komplex **1f**. C,H,N-Analyse: ber. für C₆₇H₅₄BF₂₄IrNOP: C 50.96, H 3.45, N 0.89; gef.: C 51.11, H 3.46, N 0.92; Schmp. 200–203 °C (Zers.); [α]_D²⁰ = –160 (CDCl₃, *c* = 0.2, 23 °C); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.46 (br.s, 9H; *t*Bu), 1.43 (m, 2H; CH₂ (COD)), 1.92 (m, 2H; CH₂ (COD)), 2.15–2.33 (m, 8H; 2 Me, CH₂ (COD)), 2.99 (br.s, 3H; CH, CH₂ (COD)), 3.37 (br.s, 1H; CH (COD)), 3.85 (m, 1H; CH₂O), 4.21 (t, *J* = 9.45 Hz, 1H; CHN), 4.45 (m, 1H; CH₂O), 4.64 (m, 1H; CH (COD)), 4.75 (br.s, 1H; CH (COD)), 6.37 (m, 1H; arom. H), 6.78 (m, 1H; arom. H), 6.96 (m, 1H; arom. H), 7.11–7.17 (m, 4H; arom. H), 7.24–7.37 (m, 4H; arom. H), 7.43 (s, 4H; BARF), 7.52 (m, 2H; arom. H), 7.63 (s, 8H; BARF), 8.13–8.08 (m, 1H; arom. CH); ³¹P-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.0.

Hydrierung von **3**: Ein 35-mL-Autoklav mit Magnetrührer wurde mit **1f** (1.6 mg, 0.001 mmol, 0.3 Mol-%), **3** (74 mg, 0.33 mmol) und CH₂Cl₂ (0.3 mL) gefüllt. Nach Anlegen von 50 bar H₂-Druck wurde die Reaktionslösung 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und durch

Heptan ersetzt (3 mL). Die Lösung wurde durch Kieselgel (Schichtdicke 0.5 cm) filtriert, um Metallsalze zu entfernen, und gaschromatographisch analysiert (99.8% Umsatz zu **4**). Die Kugelrohrdestillation (130–140 °C/0.04 mbar) lieferte 75 mg (ca. 100%) **4** als farbloses Öl. Eine analoge Hydrierung mit 4 mmol **3** und 0.3 Mol-% **1f** lieferte die gleichen Ergebnisse. HPLC (Chiralcel OJ, iPrOH/Heptan (5/95), 0.5 mL min⁻¹, 20 °C, 254 nm, t_R (R) = 15.6 min, t_R (S) = 20.3 min), 98% ee; $[\alpha]_{D}^{25} = -94.4$ (CH₂Cl₂, $c = 2.93$, 23 °C); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.21$ (d, $J = 8.3$ Hz, 3H; Me), 2.67–3.01 (m, 3H; CH, CH₂), 3.77 (s, 3H; OMe), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H; arom. H), 7.07–7.26 (m, 7H; arom. H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.0$ (Me), 40.7 (CH), 45.1 (CH₂), 55.5 (OMe), 113.9, 126.1, 128.2, 128.4, 129.5 (arom. CH), 139.5, 141.3, 158.3 (arom. C).

HPLC-Analyse der Hydrierungsprodukte von **8–13** und **15–17** (0.5 mL min⁻¹, 20 °C, 254 nm): **8** (Chiralcel OJ, iPrOH/Heptan 1/99) $t_R = 12.6$ min (Hauptenantomer), 20.6 min (Nebenenantomer). **9** (Chiralcel OJ, iPrOH/Heptan 1/99) 12.9/15.7 min. **10** (Chiralcel OJ, iPrOH/Heptan 5/95) 12.1/17.3 min. **11** (Chiralcel OD-H, iPrOH/Heptan 0.01/99.99) 15.3/13.9. **12** (Chiralcel OD-H, iPrOH/Heptan 0.01/99.99) 14.1/16.0 min. **13** wurde hydrolysiert (MeOH/K₂CO₃) und der resultierende Alkohol analysiert (Chiralcel OD-H, iPrOH/Heptan 5/95, 40 °C) 17.4/15.1 min. **15** (Chiralcel OB-H, iPrOH/Heptan 0.5/99.5) 18.4/21.4 min. **16** (Chiralcel OD-H, iPrOH/Heptan 5/95, 50 °C), 16.4/14.6 min. **17** (Chiralcel OD-H, iPrOH/Heptan 5/95, 40 °C) 18.0/15.6 min. GC-Analyse des Hydrierungsprodukts von **14** (20% tBu β -CD, 80% OV1701, 25 m, 0.5 bar H₂, 50–180 °C, 1 ° min⁻¹): $t_R = 52.4$ min (Hauptenantomer), 51.2 min (Nebenenantomer).

Eingegangen am 27. Mai 1998 [Z11908]

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse • Dihydrooxazole • Hydrierungen • Iridium • P,N-Liganden

- [1] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**, S. 16–94; H. Tayaka, T. Ohta, R. Noyori in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, S. 1–39; A. Pfaltz, *Methods Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4. Aufl., Vol. E21, **1995**, Kap. 2.5.1.2.1/2, S. 4334–4359.
- [2] R. L. Halterman, K. P. C. Vollhardt, M. E. Welker, D. Bläser, R. Boese, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 8105–8107; V. P. Conticello, L. Brard, M. A. Giardello, Y. Tsuji, M. Sabat, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1992** 114, 2761–2762; M. A. Giardello, V. P. Conticello, L. Brard, M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10241–10254.
- [3] R. D. Broene, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 12569–12570.
- [4] P. Schnider, G. Koch, R. Prétôt, G. Wang, F. M. Bohnen, C. Krüger, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 887–891.
- [5] R. H. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 331–338.
- [6] D. Blackmond, T. Rosner, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [7] Zum Einfluß von Additiven bei der Iridium-katalysierten Hydrierung von Iminen siehe auch: Y. N. C. Chan, D. Meyer, J. A. Osborn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 869–871; T. Morimoto, K. Achiwa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2661–1664; K. Tani, J.-I. Onouchi, T. Yamagata, Y. Kataoka, *Chem. Lett.* **1995**, 955–956; F. Spindler, B. Pugin, H.-P. Jalett, H.-P. Buser, U. Pittelkow, H.-U. Blaser, *Chem. Ind. (Dekker)* **1996**, 68, 153–168.
- [8] H. Nishida, N. Takada, M. Yoshimura, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 2600–2604.
- [9] G. H. Zhang, T. Imato, Y. Asano, T. Sonoda, H. Kobayashi, N. Ishibashi, *Anal. Chem.* **1990**, 62, 1644–1648.
- [10] A. G. Massey, A. J. Park, *J. Organomet. Chem.* **1962**, 2, 245–250.
- [11] H. Takaya, T. Ohta, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, S. Inoue, I. Kasahara, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1596–1597; 4129.
- [12] „Flavours and Fragrances“: K. Bauer, D. Garbe, H. Surberg in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. A11, VCH, Weinheim, **1988**, S. 141–250; D. Enders, H. Dyker, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1107–1110.
- [13] Hergestellt durch stereoselektive Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung (I. Paterson, K.-S. Yeung, J. B. Smaill, *Synlett* **1993**, 774–

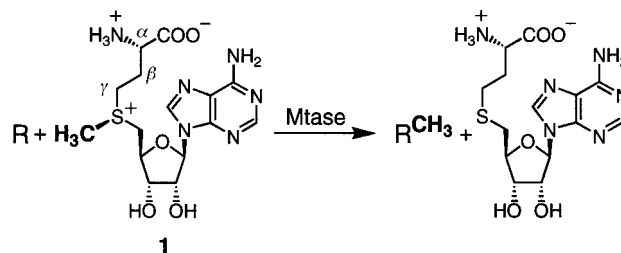
776) und anschließende Reduktion des α,β -ungesättigten Esters (E. J. Corey, H. A. Kirst, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6314–6319).

- [14] Aus dem entsprechenden Phenylidihydrooxazol nach der Ortholithiierungs-Methode hergestellt: G. Koch, G. C. Lloyd-Jones, O. Loiseleur, A. Pfaltz, R. Prétôt, S. Schaffner, P. Schnider, P. von Matt, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1995**, 114, 206–210.

Kupplung eines Nucleosids mit DNA durch eine Methyltransferase**

Marc Pignot, Christoph Siethoff, Michael Linscheid und Elmar Weinhold*

S-Adenosyl-L-methionin-abhängige Methyltransferasen (Mtasen) katalysieren mit hoher Spezifität die Übertragung der aktivierten Methylgruppe des Cofaktors S-Adenosyl-L-methionin **1** auf Acceptoren mit Schwefel-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Kohlenstoffatomen (Schema 1), zu denen kleine



Schema 1. Die von S-Adenosyl-L-methionin-abhängigen Methyltransferasen (Mtasen) katalysierte Reaktion. R = Acceptoren mit Schwefel-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Kohlenstoffatomen, an die die Methylgruppe angeknüpft wird.

organische Moleküle, Phospholipide, Proteine, RNA und DNA zählen.^[1] Eine von Mtasen katalysierte Übertragung von größeren chemischen Gruppen wurde noch nicht beschrieben und ist daher eine interessante Herausforderung für den bioorganisch forschenden Chemiker. Prinzipiell liefert die kovalente Verknüpfung der aktivierten Methylgruppe mit dem γ -C-Atom von **1** eine dreigliedrige Thiiraniumverbindung, die zu einer Kupplung des gesamten Cofaktors an das Zielsubstrat führen könnte. Da Thiiraniumverbindungen jedoch in nucleophilen Lösungsmitteln recht instabil sind,^[2] haben wir uns auf die stabileren Aziridinanaloga konzentriert,

[*] Dr. E. Weinhold, Dipl.-Chem. M. Pignot
Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie
Abteilung Physikalische Biochemie
Rheinlanddamm 201, D-44139 Dortmund
Fax: (+49)231-1206-229
E-mail: elmar.weinhold@mpi-dortmund.mpg.de

Dr. C. Siethoff, Priv.-Doz. Dr. M. Linscheid
ISAS Institut für Spektrochemie und Angewandte Spektroskopie
Bunsen-Kirchhoff-Straße 11, D-44139 Dortmund

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Wir danken Prof. Roger S. Goody für seine kontinuierliche Unterstützung.