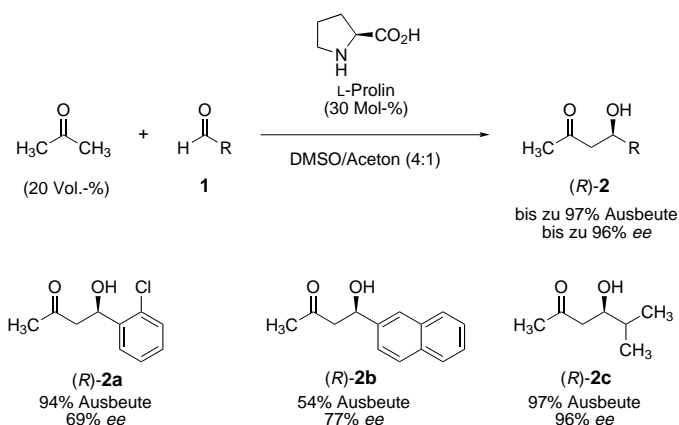


Die Anwendung von L-Prolin als Enzymmimetikum und weitere neue asymmetrische Synthesen mit kleinen organischen Molekülen als chiralen Katalysatoren

Harald Gröger* und Jörg Wilken

Kann ein einfaches organisches Molekül wie ein Enzym wirken? Dies wäre, falls es gelänge, zweifelsohne eine bemerkenswerte Variante zu vielen asymmetrischen Umsetzungen, insbesondere hinsichtlich einer kosteneffizienten Herstellung chiraler Synthesebausteine im industriellen Maßstab. Eine solche Verwendung von enantiomerenreinen „kleinen“ organischen Molekülen stellt zudem einen viel versprechenden alternativen Katalyseansatz zu den bislang meistens verwendeten metallhaltigen chiralen Katalysatoren dar.^[1, 2] Diese rein organischen Katalysatoren sollten aber nicht nur die prinzipielle Wirkungsweise von Enzymen aufweisen, sondern – mit Blick auf eine technische Anwendung – auch folgende Charakteristika: a) leichte Zugänglichkeit, b) beide enantiomerenreinen Formen zu vergleichbaren Preisen erhältlich, c) niedriger Preis des organischen Moleküls (wenn möglich, ohne weitere Derivatisierung direkt aus dem „chiralen Pool“ stammend), d) niedriges Molekulargewicht, e) leichte Abtrennbarkeit vom Produkt und f) leichte, racemisierungsfreie Wiedergewinnung nach Aufarbeitung.

Dass ein einfaches organisches Molekül aus dem chiralen Pool durchaus wie ein Enzym wirken kann und zudem dem oben beschriebenen Anforderungsprofil prinzipiell entspricht, zeigten nun List, Lerner und Barbas III^[3] für eine der bedeutendsten asymmetrischen organischen Umsetzungen, die katalytische Aldolreaktion.^[4] Dabei gelang ihnen der Zugang zu den chiralen Aldolprodukten mit Hilfe eines einfachen, nicht modifizierten Katalysatormoleküls aus dem chiralen Pool: L-Prolin. In den bislang beschriebenen Versuchen erfolgte zunächst die Umsetzung von Aceton mit einem Aldehyd unter Bildung der Aldolprodukte in zufriedenstellenden bis sehr guten Ausbeuten und mit Enantioselektivitäten von bis zu 96 % *ee* (Schema 1).^[3]

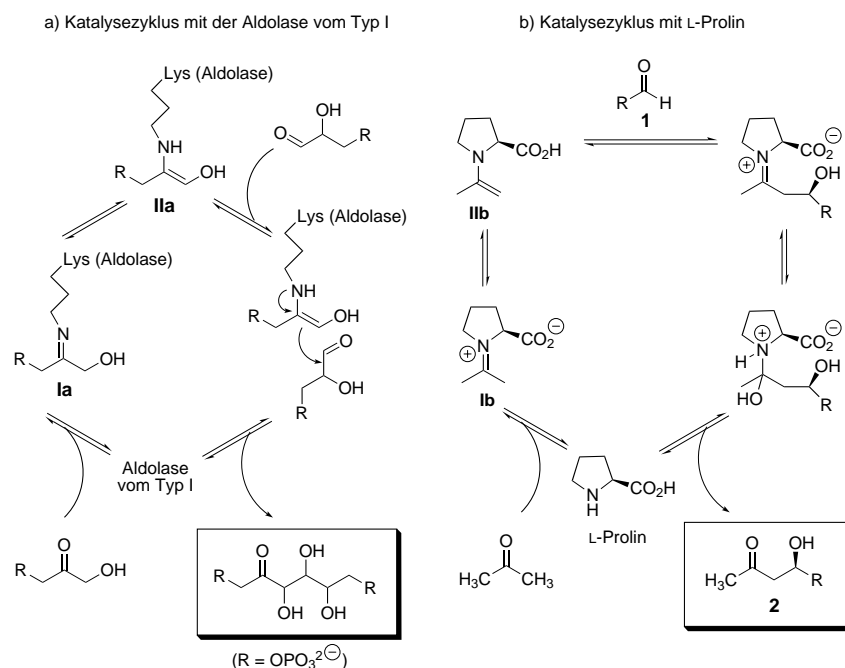


Schema 1. Die direkte asymmetrische Aldolreaktion, katalysiert durch L-Prolin.

Besonders bemerkenswert ist dabei, dass mit L-Prolin – wie bei enzymatischen Umsetzungen mit Aldolasen vom Typ I oder II – eine „direkte“ asymmetrische Aldolreaktion durchgeführt werden kann, d.h., die als Donor fungierenden Ketone können jeweils direkt ohne vorhergehende Modifizierung eingesetzt werden;^[5] bislang waren die meisten der katalytischen asymmetrischen Aldolreaktionen mit synthetischen Katalysatoren auf den Einsatz von Enolderivaten angewiesen.^[4] Über die erste direkte katalytische asymmetrische Aldolreaktion mit chiralen Katalysatoren berichteten kürzlich Shibasaki et al.^[6a] Als Katalysatoren eignen sich insbesondere heterobimetallische Komplexe,^[6] die als Enzymmimetika des metallhaltigen Aldolasetyps II (Zink-Co-faktor) aufgefasst werden können und zu exzellenten Ausbeuten und Enantioselektivitäten führen.

Das von List et al.^[3] eingesetzte L-Prolin fungiert dagegen als Enzymmimetikum der metallfreien Aldolasen vom Typ I. Dabei katalysiert L-Prolin – wie das Enzym – die direkte Aldolreaktion nach einem Enamin-Mechanismus. Mit L-Prolin konnte nun erstmals ein Enzymmimetikum für die Aldolase vom Typ I gefunden werden. Die enge Analogie des Wirkungsmechanismus der Aldolase vom Typ I^[4b] und des postulierten Mechanismus der L-Prolin-katalysierten direkten Aldolreaktion^[3] veranschaulicht die Gegenüberstellung in Schema 2. Der einleitende Schritt besteht bei beiden Reak-

[*] Dr. H. Gröger
 Chemische Forschung
 SKW Trostberg AG
 Postfach 1262, 83303 Trostberg (Deutschland)
 Fax: (+49) 8621-86-2172
 E-mail: harald.groeger@skw.com
 Dr. J. Wilken
 Specialty Chemicals, SBE Pharma
 Honeywell GmbH
 Postfach 100262, 30918 Seelze (Deutschland)



Schema 2. Die Katalysezyklen der direkten Aldolreaktion mit Aldolase vom Typ I (a) und L-Prolin (b).

tionsverläufen in der Bildung eines Enamins (**IIa** bzw. **IIb**) ausgehend von dem jeweiligen Keton sowie der Aminogruppe des Enzyms bzw. des L-Prolins. Die Umsetzung des Enamin-Intermediats **IIa** bzw. **IIb** mit einem Aldehyd sowie die nachfolgende Freisetzung des Katalysators ergeben dann das Aldolprodukt.

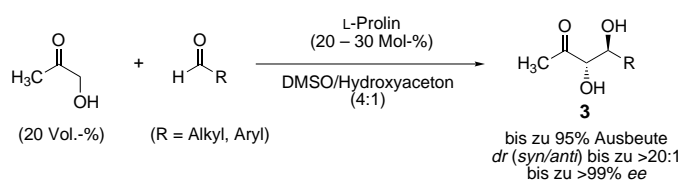
Ein Unterschied beider Katalysezyklen zeigt sich allerdings in der Art der Bildung der für die Aldolreaktion benötigten Enaminstruktur: Während für das enzymatische System der Aldolase vom Typ I unter Verwendung einer primären Aminogruppe ein neutrales Imin (**Ia**) gebildet wird, führt die Enaminbildung ausgehend von L-Prolin über ein positiviertes Iminiumsystem (**Ib**; Schema 2). Interessant sind auch die Untersuchungen von List et al. zur Abhängigkeit des Katalysepotentials von der Art der verwendeten Aminosäure. Demnach zeigt sich für die katalytische Aktivität sowohl der im Prolin enthaltene Pyrrolidinring als auch die Carboxygruppe verantwortlich.^[3]

Einen viel versprechenden präparativen Ausblick ergaben die von List et al. durchgeführten Versuche zur Substratbreite (Schema 1). Die Reaktion verläuft bei Verwendung von aromatischen Aldehyden mit Enantioselektivitäten im Bereich von 60 bis 77% *ee* bei Ausbeuten von bis zu 94%. Besonders eindrucksvoll gelang die direkte L-Prolin-katalysierte Aldolreaktion beim Einsatz von Isobutyraldehyd mit einer sehr guten Ausbeute von 97% sowie einer hervorragenden Enantioselektivität von 96% *ee* für das Produkt **2c**.

Das Konzept der Prolin-katalysierten Aldolreaktion wurde von List et al. kürzlich erweitert auf die Synthese von Aldolprodukten mit zwei Stereozentren.^[7] Die gewünschten *anti*-Dirole konnten ausgehend von achiralen Verbindungen in einem enantio-, diastereo- und regioselektiven Schritt erhalten werden. Dabei wurden beeindruckende Diastereo- und Enantioselektivitäten von bis zu >20:1 *dr* und >99% *ee*

beobachtet (Schema 3). Die Regioselektivität lag ebenfalls bei >20:1.

Aus industrieller Perspektive hervorzuheben sind für die von List et al. entwickelten asymmetrischen Aldolreaktionen folgende Charakteristika, die dieses Verfahren zukünftig zu einer Alternative zu bisherigen asymmetrischen Methoden machen könnten: So ist die *direkte* Aldolreaktion präparativ außergewöhnlich wertvoll, da auf den Einsatz modifizierter Ausgangsverbindungen verzichtet und Ketone (anstelle der jeweiligen Enolderivate) direkt verwendet werden können. Darüber hinaus liegt der Preis für L-Prolin – es ist wie sein Enantiomer in technischen Mengen erhältlich – bei lediglich ca. 40 \$ kg⁻¹, ein gerade im Vergleich mit anderen chiralen Katalysatoren äußerst kostengünstiger Katalysatorzugang.^[8] Wirtschaftlich interessant erscheint zudem die Möglichkeit, auf der Grundlage der Wasserlöslichkeit des Prolins durch wässrige Aufarbeitung eine einfache Abtrennung vom Produkt und die



Schema 3. Diastereo- und enantioselektive Aldolreaktion.

Wiedergewinnung des Katalysators zu realisieren. Als eine der noch ausstehenden präparativen Herausforderungen auf dem Weg zu einer technischen Anwendbarkeit der direkten asymmetrischen Aldolreaktion mit L-Prolin als Katalysator sei neben der Steigerung der Enantioselektivität auf die noch verbesserungsfähige Substratbreite hingewiesen. Nachteilig erscheint zudem der hohe Überschuss an der Ketonkomponente. Für eine effiziente Katalyse wäre auch eine weitere Verringerung der benötigten Katalysatormenge von bislang 20–30 Mol % wünschenswert.

Das mit der Verwendung von L-Prolin als Enzymmimetikum genutzte Konzept der Verwendung organischer Moleküle als chirale Katalysatoren beschränkt sich aber nicht auf einzelne enzymatische Synthesen, sondern scheint vielmehr eine generelle Perspektive zur asymmetrischen Gestaltung einer Vielzahl an Katalysereaktionen zu eröffnen.^[2, 9–14] Dies demonstrieren nicht zuletzt auch die in den vergangenen Monaten publizierten weiteren Entwicklungen zum Thema „Asymmetrische Synthese mit chiralen organischen Molekülen als Katalysatoren“. Im Folgenden soll dies exemplarisch anhand einiger herausragender Arbeiten belegt werden (Schema 4 und Schema 5).

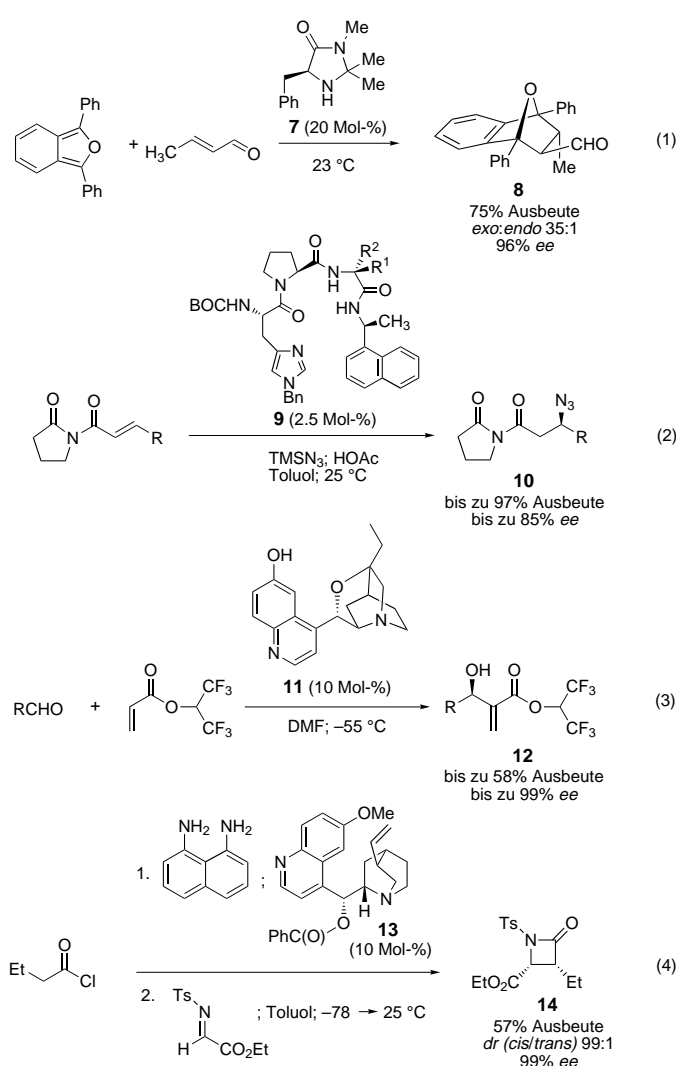
Zum einen gelang die Anwendung von L-Prolin als Katalysator in weiteren asymmetrischen Synthesen. Dabei entwickelte List eine effiziente Dreikomponenten-Mannich-

Reaktion zur Herstellung von β -Aminoketonen.^[9] So wird in Gegenwart von L-Prolin als Katalysator das Mannich-Produkt **4** in 50 % Ausbeute und mit 94 % *ee* erhalten (Gleichung (1) in Schema 4). Diese Methode ist auf eine Reihe unterschiedlicher Aldehyde übertragbar, wobei *ee*-Werte von bis zu 96 % erzielt werden. Interessanterweise gelingt – wie bei der Prolin-katalysierten Aldolreaktion – auch die Erweiterung dieser Mannich-Reaktion auf eine enantio- und diastereoselektive Reaktionsführung. Zum Beispiel wird der *vic*-Aminoalkohol **5** mit einem Diastereomerenverhältnis von 17:1 und einer Enantioselektivität von 65 % *ee* gebildet (Gleichung (2) in Schema 4).

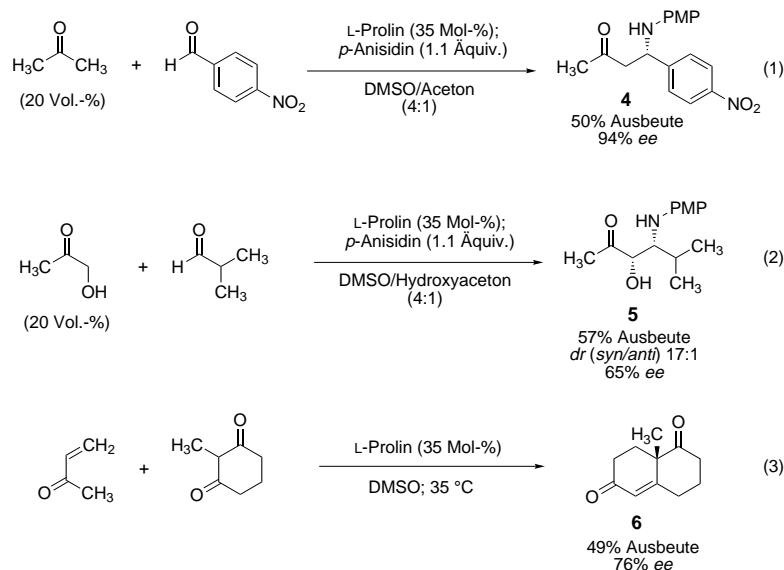
Barbas III et al. berichteten über eine optimierte Form der bereits in den 70er Jahren beschriebenen, als Hajos-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion bekannten Synthesereaktion zur Herstellung von chiralem Wieland-Miescher-Keton **6**. Sie zeigten, dass diese drei Reaktionen umfassende Synthese als Eintopfsynthese (49 % Ausbeute; 76 % *ee*) geführt werden kann (Gleichung (3) in Schema 4).^[10] Dabei fungiert Prolin als effizienter Katalysator für alle drei Reaktionsschritte (Michael-Addition, Cyclisierung, Dehydratisierung).

Einen aus mechanistischer Sicht den Prolin-katalysierten asymmetrischen Reaktionen vergleichbaren Ansatz beschrieben kürzlich MacMillan et al. für die asymmetrische katalytische Diels-Alder-Reaktion.^[11] Als Katalysator wurde das chirale Aminosäurederivat **7** eingesetzt. Der Katalyzyklus beruht erneut auf der Bildung eines chiralen Enamins als Schlüsselschritt, ausgehend von der Aminogruppe von **7** und der Carbonylgruppe der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung. Diese „organokatalytische“ Diels-Alder-Reaktion verläuft mit hoher Diastereoselektivität (*exo:endo* bis zu 35:1) und bis zu 96 % *ee* (Gleichung (1) in Schema 5).

Eine asymmetrische Version der Aza-Michael-Addition gelingt ebenfalls unter Verwendung von einfachen chiralen organischen Molekülen, wie Miller et al. am Beispiel der Azidaddition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen zeigen konnten.^[12] Mit dem Tripeptid **9** als Katalysator



Schema 5. Neuere Arbeiten zu asymmetrischen Synthesen mit kleinen organischen Molekülen als Katalysatoren. BOC = *tert*-Butoxycarbonyl, Bn = Benzyl, TMS = Trimethylsilyl, Ac = Acetyl, Ts = *p*-Toluolsulfonyl.



Schema 4. Weitere asymmetrische Reaktionen mit L-Prolin als Katalysator. PMP = *p*-Methoxyphenyl.

(2.5 Mol-%) wurden die Produkte **10** in hervorragenden Ausbeuten und mit bis zu 85 % *ee* gebildet (Gleichung (2) in Schema 5). Diese Reaktion stellt zudem einen attraktiven Zugang zu β -Aminosäuren dar.

Kürzlich gelang Hatakeyama et al. die erste hocheffiziente katalytische asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktion,^[13] bemerkenswerterweise wiederum durch die Anwendung eines kleinen organischen Moleküls als Katalysator. Dabei wurden unter Verwendung von 10 Mol-% des Katalysators **11** die Produkte **12** mit Enantioselektivitäten von 90 % *ee*, oftmals sogar von bis zu 99 % *ee* erhalten. Interessanterweise erwies sich bei dieser Reaktion mit dem Alkaloidderivat **11** erneut eine chirale (hier: tertiäre) Aminstruktur als effizienter Katalysortyp (Gleichung (3) in Schema 5).

Über eine weitere Anwendung nucleophiler Amine als chirale Katalysatoren berichteten Lectka et al. im Rahmen der ersten hochenantio-

selektiven Synthese von β -Lactamen mit ein oder zwei Stereozentren.^[14] Im ersten Schritt wird ein Keten ausgehend vom entsprechenden Säurechlorid gebildet. Danach reagiert das Keten in einer (diastereo- und) enantioselektiven Reaktion mit einem Imin unter Bildung des β -Lactams. Zum Beispiel gelingt die Herstellung des pharmazeutisch interessanten Produkts **14** mit einem Diastereomerenverhältnis von 99:1 sowie 99% *ee* (Gleichung (4) in Schema 5).

Die in den kürzlich erschienenen Arbeiten von List et al., aber auch von MacMillan, Miller, Barbas III, Hatakeyama und Lectka et al. vorgestellten Konzepte zur Verwendung von einfachen kleinen Molekülen als effizienten chiralen Katalysatoren in der asymmetrischen Synthese erscheinen für den akademisch wie auch industriell orientierten Chemiker sehr interessant. Zweifelsohne ist es zudem als äußerst überraschend anzusehen, dass ein simples Aminosäuremolekül – wie von List et al. beschrieben – die Funktionsweise eines enzymatischen Systems ausüben und somit ein effizientes Enzymmimetikum darstellen kann.

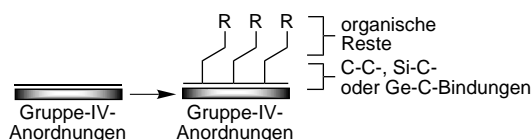
- [1] Eine umfassende Übersicht der Methoden in der asymmetrischen Katalyse: a) G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, *Methods Org. Chem. (Houben-Weyl) 1st ed.*, Vol. E21, **1995**; b) E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 1–3, Springer, Heidelberg, **1999**.
- [2] Einige ausgewählte frühere Arbeiten mit kleinen organischen Molekülen als chiralen Katalysatoren: a) asymmetrische Hydrocyanierung mit cyclischen Dipeptiden: K. Tanaka, A. Mori, S. Inoue, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 181; b) asymmetrische Hydrocyanierung mit einem chiralen Imin: M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901; c) asymmetrische Hydrocyanierung mit chiralen bicycli-

- schen Guanidinderivaten: E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, 1, 157; d) Hajos-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion mit Prolin: C. Agami, N. Platzer, H. Sevestre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 2, 358, zit. Lit.; e) asymmetrische Michael-Addition mit Alkalimetallsalzen des Prolins: M. Yamaguchi, T. Shiraishi, M. Hiram, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3520, zit. Lit.
- [3] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
- [4] Übersichtsartikel über die katalytische asymmetrische Aldolreaktion: a) H. Gröger, E. M. Vogl, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1137; b) T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1406; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1352.
- [5] Dies bedeutet auch die Einsparung des zusätzlichen Reaktionsschritts – der Deprotonierung oder der Silylierung – zur Bildung der benötigten Enolate bzw. Enolether.
- [6] a) Y. M. A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1942; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1871; b) N. Yoshikawa, Y. M. A. Yamada, J. Das, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4168.
- [7] W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386.
- [8] Einen Ansatzpunkt zur weiteren Optimierung könnte auch die Verwendung von industriell als Abfallstoff anfallenden Prolinanaloga darstellen; für ausgewählte Beiträge auf diesem Gebiet siehe: a) J. Wilken, C. Thorey, H. Gröger, D. Haase, W. Saak, S. Pohl, J. Muzart, J. Martens, *Liebigs Ann.* **1997**, 2133; b) J. Wilken, J. Martens, *Liebigs Ann.* **1997**, 563; c) S. Wassmann, J. Wilken, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 4437.
- [9] B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336.
- [10] T. Bui, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6951.
- [11] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
- [12] T. E. Horstmann, D. J. Guerin, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3781; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3635.
- [13] Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10219.
- [14] A. E. Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B. Young, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7831.

Diamantoberflächen: eigentlich nur große organische Moleküle?

Jillian M. Buriak*

Die metallorganische Oberflächenchemie der oxidfreien Halbleiter der Gruppe IV, die seit den frühen 60er Jahren nahezu ein Schattendasein führte,^[1] erlebte in der zweiten Hälfte der 90er Jahre einen unglaublichen Aufschwung (Schema 1).^[2] Das Hauptinteresse galt Silicium wegen seiner



Schema 1. Modifizierung der Oberflächen von Elementen der Gruppe IV.

[*] Prof. Dr. J. M. Buriak
Department of Chemistry, Purdue University
West Lafayette, IN 47907-1393 (USA)
Fax: (+1) 765-494-0239
E-mail: buriak@purdue.edu

Verwendungsmöglichkeiten in mikro- und optoelektronischen Bauteilen wie MEMs (mikroelektromechanische Maschinen) oder Sensoren, um nur zwei Beispiele zu nennen.^[3] Die Derivatisierung durch Si-C-Bindungen scheint wegen der chemischen Stabilität dieser Bindungen sehr vielversprechend zu sein und das riesige Repertoire bekannter organischer Reaktionen, mit deren Hilfe Charakteristika und Funktionen von Oberflächen maßgeschneidert werden können, gerade erst anzutippen.^[2] Neuere Arbeiten über Germanium, das schwerere Homologe des Siliciums, lassen vermuten, dass dieses sich unter Ultrahochvakuum(UHV)-Bedingungen ähnlich verhält wie Silicium und auch Ge-C-derivatisierte Oberflächen zugänglich werden. Weitere Untersuchungen sind nötig, um allgemeinere Aussagen hierzu treffen zu können.^[4]

Noch weniger ist die Oberflächenchemie des „nördlichen“, kostspieligeren Gruppennachbarn, Kohlenstoff in Form von Diamant, untersucht.^[5] Die ungesättigten Kohlenstoffmodifikationen einschließlich C₆₀ und der Kohlenstoff-Nanoröh-