

- [6] a) F. Sato, H. Ishikawa, M. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 85–88; b) F. Sato, Y. Kobayashi, *Org. Synth.* **1990**, 69, 106–113.
- [7] H.-C. Militzer, S. Schömenauer, C. Otte, C. Puls, J. Hain, S. Bräse, A. de Meijere, *Synthesis* **1993**, 998–1012. Die Ausbeute im zweiten Schritt der Synthese von **1**, der Darstellung von 1,8-Dichloroct-4-in, konnte durch Verwendung von *n*-Butyllithium in Hexan/THF (Rückfluss, 3 d) anstelle von Natriumamid in flüssigem Ammoniak signifikant verbessert werden (von 32 auf 83 %).
- [8] C. M. Garner, M. E. Prince, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2463–2464.
- [9] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*, Verlag Chemie, Weinheim, **1970**, S. 45.
- [10] Die Zugabe von Cer(III)-chlorid zu Organomagnesiumhalogeniden begünstigt die 1,2-Addition an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone: T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4763–4766, zit. Lit.
- [11] In diesem Fall konnte das Cyclopentadien **6** in der Reaktionsmischung nicht detektiert werden, bevor nicht H<sub>2</sub>O/HOAc (6/1) zugegeben worden war. Die Aufarbeitung mit wässriger Salzsäure gab **6** in wesentlich schlechterer Ausbeute (22 %), bei Zugabe von reinem Wasser erhielt man **6** überhaupt nicht.
- [12] Kristallstrukturanalysen: **13** (C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>Fe): *Z* = 4, *M<sub>r</sub>* = 506.56, Kristalldimensionen: 0.50 × 0.40 × 0.40 mm, monoklin, Raumgruppe *P*2<sub>1</sub>, *a* = 876.8(2), *b* = 3494.8(7), *c* = 897.2(2) pm,  $\beta$  = 102.34(3)°, *V* = 2.6859(9) nm<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{ber.}}$  = 1.253 Mg m<sup>-3</sup>, *F*(000) = 1088,  $\lambda$  = 71.073 pm, *T* = 133(2) K,  $\mu(\text{Mo}_{\text{K}\alpha})$  = 0.582 mm<sup>-1</sup>, 2.32° ≤ 2 $\theta$  ≤ 25.02°; von 33365 gesammelten Reflexen sind 9498 unabhängig und wurden für die Strukturverfeinerung mit 632 Parametern verwendet. *R*-Werte: *R*<sub>1</sub> = 0.0370 (*I* > 2 $\sigma$ (*I*)), *wR*<sub>2</sub> = 0.0716 (alle Daten); min./max. Restelektrodenichte: –345/189 e nm<sup>-3</sup>. **14** (C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>Fe): *Z* = 1, *M<sub>r</sub>* = 586.65, Kristalldimensionen: 0.60 × 0.40 × 0.50 mm, triklin, Raumgruppe *P*1̄, *a* = 911.2(2), *b* = 982.6(2), *c* = 1043.6(2) pm,  $\alpha$  = 117.56(1),  $\beta$  = 107.35(1),  $\gamma$  = 90.38(1)°, *V* = 0.7790(2) nm<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{ber.}}$  = 1.251 Mg m<sup>-3</sup>, *F*(000) = 316,  $\lambda$  = 71.073 pm, *T* = 133(2) K,  $\mu(\text{Mo}_{\text{K}\alpha})$  = 0.511 mm<sup>-1</sup>, 2.38° ≤ 2 $\theta$  ≤ 24.74°; von 6373 gesammelten Reflexen sind 2606 unabhängig und wurden für die Strukturverfeinerung mit 175 Parametern verwendet. *R*-Werte: *R*<sub>1</sub> = 0.0666 (*I* > 2 $\sigma$ (*I*)), *wR*<sub>2</sub> = 0.1926 (alle Daten); min./max. Restelektrodenichte: –581/1142 e nm<sup>-3</sup>. CCDC-172568 (**13**) und -172569 (**14**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html) erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB21EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)).
- [13] N. A. Ogorodnikova, D. N. Kravtsov, *Polyhedron* **1985**, 4, 311–316.
- [14] J. L. Robbins, N. Edelstein, B. Spencer, J. C. Smart, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1882–1893.
- [15] H. Sitzmann, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 354, 203–214.
- [16] H. Sitzmann, *Z. Naturforsch. B* **1989**, 44, 1293–1297.
- [17] P. S. Nielsen, R. S. Hansen, H. J. Jakobsen, *J. Organomet. Chem.* **1976**, 114, 145–155.
- [18] a) H. Sitzmann, R. Boese, *Angew. Chem.* **1991**, 101, 1027–1029; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 971–973; b) H. Sitzmann, H. Bock, R. Boese, T. Dezember, Z. Havlas, W. Kaim, M. Moscherosch, L. Zanathy, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 12003–12009.
- [19] D. P. Freyberg, J. L. Robbins, K. N. Raymond, J. C. Smart, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 892–897.
- [20] Ein Versuch, Pentamethylcyclopentadien nach dem für **6** entwickelten Protokoll aus 2-Butin und Ethylacetat zu synthetisieren, schlug fehl. Pentamethylcyclopentadien wurde jedoch früher aus 2-Brom-2-buten und Ethylacetat über das Butenyllithium-Derivat und das Pentamethylpentadienol erfolgreich hergestellt. Siehe: R. S. Threlkel, J. E. Bercaw, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 136, 1–5.

## Zum inhibierenden Einfluss aromatischer Lösungsmittel auf die Katalysatoraktivität bei asymmetrischen Hydrierungen\*\*

Detlef Heller,\* Hans-Joachim Drexler, Anke Spannenberg, Barbara Heller, Jingsong You und Wolfgang Baumann\*

Für die homogen katalysierte asymmetrische Hydrierung prochiraler Olefine, Ketone oder Imine werden Ruthenium-, Iridium- und vor allem Rhodiumkomplexe eingesetzt.<sup>[1]</sup> Neben einfachen Alkoholen werden als Lösungsmittel Wasser, aromatische Lösungsmittel oder Alkohol/Aren-Lösungsmittelgemische verwendet. In der Literatur wird berichtet, dass aromatische Lösungsmittel wie Benzol die asymmetrische Hydrierung hemmen können. So konnten Burk et al. zeigen, dass die Hydrierung von  $\alpha$ -Benzoyloxycrotonsäure-ethylester mit dem sehr aktiven Et-DuPHOS-Rh-System (Et-DuPHOS = 1,2-Bis(2,5-diethylphosphanyl)benzol) in Benzol nicht abläuft, obwohl für andere Lösungsmittel hohe Selektivitäten und Aktivitäten gefunden wurden. Als Ursache wurde die Bildung des inaktiven, <sup>31</sup>P-NMR-spektroskopisch charakterisierten [Rh(Et-DuPHOS)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)]<sup>+</sup>-Komplexes postuliert.<sup>[2]</sup>

Auf die Stabilität von Rh<sup>I</sup>- $\eta^6$ -Aren-Komplexen mit chelatbildenden Diphosphanen wiesen bereits Halpern et al. hin.<sup>[3]</sup> Unseres Wissens ist nur eine einzige Kristallstruktur mit einem chiralen Diphosphan beschrieben: die des Benzolkomplexes von (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-Bis((diphenylphosphanyl)methyl)cyclobutanrhodium(II).<sup>[4]</sup>

Mit der PHIP-Methode (PHIP = Parawasserstoff-induzierte Polarisation) konnten Bargon et al. Komplexe von Styrol-derivaten untersuchen.<sup>[5]</sup> Ebenfalls NMR-spektroskopisch konnten Gridnev und Imamoto et al. die Bildung von Rh-Aren-Komplexen nach der Hydrierung von phenylsubstituierten Enamiden nachweisen, vorzugsweise bei tieferen Temperaturen.<sup>[6]</sup> Wir beschreiben hier anhand von detaillierten spektroskopischen und kinetischen Untersuchungen erstmals quantitativ den inhibierenden Einfluss von Rh<sup>I</sup>- $\eta^6$ -Aren-Komplexen auf die katalytische Aktivität am Beispiel

[\*] Priv.-Doz. Dr. D. Heller, Dr. W. Baumann, Dr. H.-J. Drexler, Dr. A. Spannenberg, Dr. B. Heller  
Institut für Organische Katalyseforschung an der  
Universität Rostock e. V.  
Buchbinderstraße 5/6, 18055 Rostock (Deutschland)  
Fax: (+49) 381-46693-83  
E-mail: [detlef.heller@ifok.uni-rostock.de](mailto:detlef.heller@ifok.uni-rostock.de)  
[wolfgang.baumann@ifok.uni-rostock.de](mailto:wolfgang.baumann@ifok.uni-rostock.de)

Dr. J. You  
Department of Chemistry, Sichuan University  
610064 Chengdu (PR China)

[\*\*] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die großzügige Förderung unserer Arbeiten sowie Prof. U. Rosenthal und Dr. D. Selent für Diskussionen und Anregungen. Dieser Beitrag ist Franz Hein (1892–1976) gewidmet, dessen bereits 1919 hergestellter Bis( $\eta^6$ -aren)chrom(II)-Komplekkationen erst 35 Jahre später als Arenkomplexe identifiziert wurden.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

der homogen katalysierten asymmetrischen Hydrierung. Für die Arenkomplexe  $[\text{Rh}((R,R)\text{-Et-DuPHOS})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]\text{BF}_4$  **1** und  $[\text{Rh}((S,S)\text{-Me-DuPHOS})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{CH}_3)]\text{BF}_4$  **2** werden Kristallstrukturen vorgestellt.

Bereits bei Zugabe von 0.2 mL Benzol oder Toluol zu einer Lösung von 0.01 mmol  $[\text{Rh}(\text{Et-DuPHOS})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  **3** oder  $[\text{Rh}(\text{Me-DuPHOS})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  **4**<sup>[7]</sup> in 0.8 mL Methanol werden quantitativ die Arenkomplexe **1** bzw. **2** gebildet. Die Bildung von **1** und **2** kann durch <sup>31</sup>P- und <sup>103</sup>Rh-NMR-Spektroskopie eindeutig nachgewiesen werden (Tabelle 1). Die Molekülstrukturen sind in Abbildung 1 dargestellt.<sup>[8]</sup>

Tabelle 1. <sup>31</sup>P- und <sup>103</sup>Rh-NMR-Daten für solvensstabilisierte Kationen vom Typ  $[\text{Rh}(\text{P-P})(\text{Solvens})]\text{BF}_4$  in  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$  bei 298 K.<sup>[a]</sup>

Chelatligand	Solvens	$\delta(^{31}\text{P})$	$^1J(^{31}\text{P},^{103}\text{Rh})$ [Hz]	$\delta(^{103}\text{Rh})$
Et-DuPHOS	$\eta^6$ -Benzol	93.0	202	−1116
	Methanol	95.7	205	−149
DIPAMP	$\eta^6$ -Benzol	72.2	207	−1006
	$\eta^6$ - <i>p</i> -Xylol	75.7	207	−956
	Methanol	81.2	208	−38
Ph- $\beta$ -glup-OH	$\eta^6$ -Toluol	136.4, 134.8	228, 228	−762
	Methanol	147.6, 142.9	229, 226	−28

[a] Weitere Daten und experimentelle Details sind in den Hintergrundinformationen zu finden.

Während eine Unterscheidung der Aren- und Methanolkomplexe anhand der sehr ähnlichen <sup>31</sup>P-NMR-Spektren schwierig ist, ermöglichen die <sup>103</sup>Rh-NMR-Spektren eine eindeutige Zuordnung (Tabelle 1).<sup>[9]</sup> Die Signale der Arenkomplexe erscheinen bei deutlich höherem Feld, wobei außerdem die bekannte Abhängigkeit von der Größe des Chelatrings auftritt.<sup>[10]</sup> Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren bestätigen das Vorliegen von  $\pi$ -Aren-Komplexen. Für koordiniertes Benzol in **1** werden gegenüber freiem Benzol Hochfeldverschiebungen von  $\Delta\delta = 0.75$  ppm im <sup>1</sup>H- und von 27.8 ppm im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum beobachtet. Die Kopplungskonstanten betragen 2 Hz ( $^1J(^{13}\text{C},^{103}\text{Rh})$ ) und 174 Hz ( $^1J(^{13}\text{C},^1\text{H})$ ); der zweite Wert ist typisch für  $\pi$ -Aren-Komplexe.<sup>[11]</sup> Eine skalare <sup>1</sup>H,<sup>103</sup>Rh-Kopplung ist in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der koor-

dinierten Arene nicht aufgelöst, allerdings treten bei <sup>1</sup>H,<sup>103</sup>Rh-HMQC-Experimenten (HMQC = heteronuclear multiple quantum coherence) Kreuzpeaks für die Methylgruppen der  $\pi$ -gebundenen Liganden Toluol und Xylol auf.

Wegen der Stabilität der  $\eta^6$ -Arenkomplexe muss bei asymmetrischen Hydrierungen in Gegenwart aromatischer Lösungsmittel in Betracht gezogen werden, dass der eingesetzte Rh-Katalysator teilweise durch Bildung von Rh<sup>I</sup>-Aren-Komplexen blockiert wird und somit für die Katalyse nicht vollständig zur Verfügung steht.<sup>[12]</sup>

Die Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **5** mit  $[\text{Rh}(\text{Ph-}\beta\text{-glup-OH})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  **6** (Ph- $\beta$ -glup-OH = Phenyl-2,3-bis(*O*-diphenylphosphanyl)- $\beta$ -D-glucopyranosid)<sup>[7c]</sup> verläuft in Methanol nach einer Reaktionskinetik pseudoerster Ordnung. Mechanistisch<sup>[13]</sup> bedeutet dies, dass bei der Hydrierung die Gleichgewichte Solvenskomplex/prochirales Olefin  $\rightleftharpoons$  diastereomere Substratkomplexe auf der Seite des Solvenskomplexes liegen. Dieser Befund wurde UV/Vis-spektroskopisch belegt.<sup>[14]</sup> Bei einer solchen geringen Stabilität der Substratkomplexe ist zu erwarten, dass bereits geringe Mengen an Arenderivaten im Lösungsmittel (üblicherweise Alkohol) zu einer Aktivitätserniedrigung führen. Das in großem Überschuss vorliegende schwach koordinierende Lösungsmittel und das stark koordinierende Arenderivat konkurrieren um eine Komplexbildung mit dem Rh-Zentralatom. So beobachtet man z.B. bei Zugabe von 0.28 mmol Toluol (0.03 mL) zu einer Lösung von 0.02 mmol **6** und 1.0 mmol **5** in 15.0 mL Methanol eine Aktivitätserniedrigung (Abbildung 2). Aus dem Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktion pseudoerster Ordnung folgt, dass trotz Methanolüberschuss (Methanol/Toluol 1320:1) bereits 25 % des Katalysators für die asymmetrische Hydrierung durch das Arenderivat blockiert sind. Dieser Befund lässt sich NMR-spektroskopisch bestätigen. Ein Ansatz, der die in der Legende zu Abbildung 2 aufgeführten Mengen in 1 mL  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$  enthält (Methanol/Toluol 88:1), lieferte ein Verhältnis Methanol/Toluolkomplex von 3.5 (<sup>31</sup>P-NMR bei 298 K), was gut mit dem Ergebnis der kinetischen Untersuchungen übereinstimmt (2.93).

Auch Hydrierungen mit prochiralen Olefinen, die stabilere Rhodiumkomplexe bilden, können durch geringe Arenzusätze drastisch verlangsamt werden. Die Hydrierung von (*Z*)- $\beta$ -(*N*-Acetyl)amino-crotonsäuremethylester **7**, einer Modellverbindung für die asymmetrische Hydrierung von  $\beta$ -Dehydroaminosäuren,<sup>[15]</sup> verläuft mit  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  **8** (DIPAMP = 1,2-Bis(*o*-methoxyphenylphenylphosphanyl)ethan) im Sättigungsbereich der zugrunde liegenden Michaelis-Menten-Kinetik (Abbildung 3a). Die maximale Geschwindigkeit (Reaktion pseudo-nullter Ordnung) hängt für die experimentell untersuchten Substrat/Katalysator-Verhältnisse von 100:1

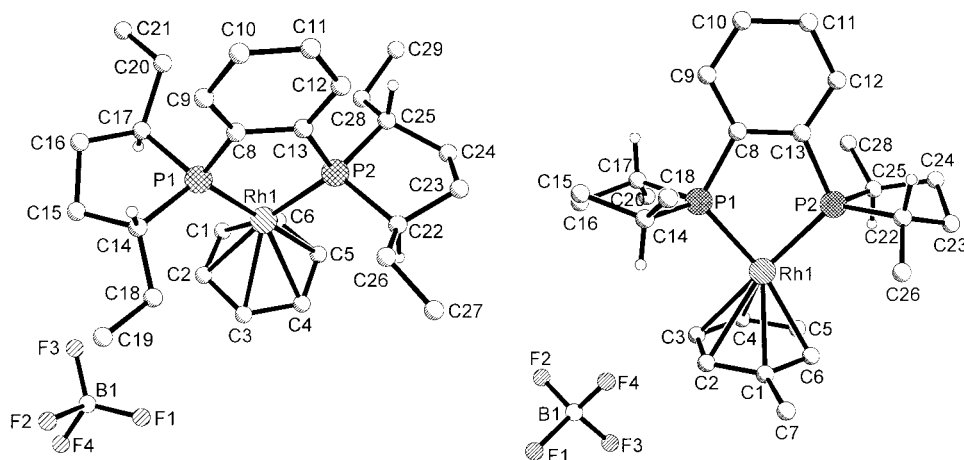


Abbildung 1. Molekülstrukturen von **1** (links) und **2** (rechts) im Kristall (nur die H-Atome an den asymmetrischen C-Atomen sind dargestellt). Für fehlgeordnetes Toluol sind die Atome mit der höchsten Besetzungswahrscheinlichkeit (60 %) abgebildet. Ausgewählte Bindungslängen in Å und -winkel in ° für **1/2**: Rh1-P1 2.211(2)/2.212(3), Rh1-P2 2.213(2)/2.214(3); P1-Rh1-P2 84.54(7)/84.88(10).

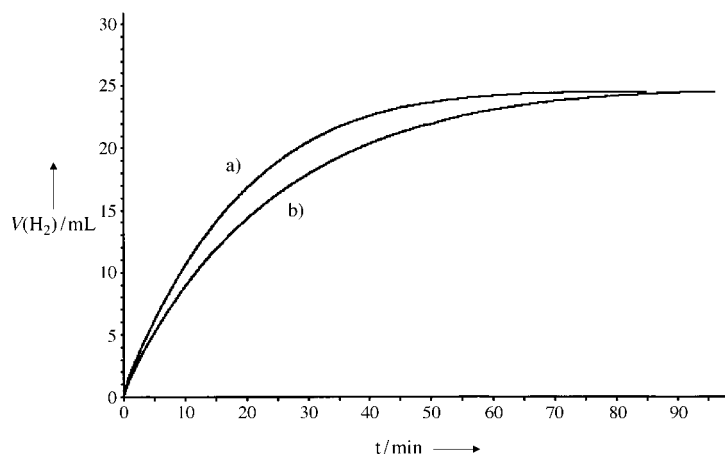


Abbildung 2. Hydrierung von **5** in a) reinem Methanol ( $k = 0.055 \text{ min}^{-1}$ ) und b) nach Zugabe von 0.28 mmol Toluol ( $k = 0.041 \text{ min}^{-1}$ ); molare Verhältnisse: Methanol/Toluol 1320:1, Toluol/Rh 14:1; Reaktionsbedingungen: 0.02 mmol **6**, 1.0 mmol **5**, 1 bar Gesamtdruck, 15.0 mL Methanol, 25.0 °C.

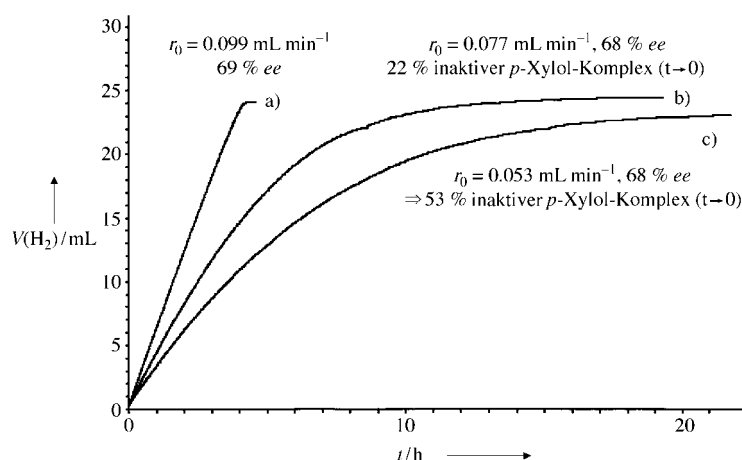


Abbildung 3. Hydrierung von **7** in a) reinem Methanol und nach Zugabe von b) 0.28 oder c) 0.57 mmol *p*-Xylol; molare Verhältnisse: Methanol/*p*-Xylol 1323:1 (b), 650:1 (c); Reaktionsbedingungen: 0.01 mmol **8**, 1.0 mmol prochirales Olefin, 1.0 bar Gesamtdruck, 15.0 mL Methanol, 25.0 °C;  $r_0$  = Anfangsreaktionsgeschwindigkeit.

bis 700:1 nicht von der Substratkonzentration ab. In einem solchen Fall liegen die Gleichgewichte Solvenskomplex/prochirales Olefin  $\rightleftharpoons$  diastereomere Substratkomplexe aufgrund der hohen Stabilitätskonstanten weitgehend auf der Seite der Substratkomplexe. Im Unterschied zur oben beschriebenen Hydrierung mit Substratkomplexen geringer Stabilität konkurrieren hier nur das prochirale Olefin und das Arenderivat um eine Koordination an das Rh-Zentralatom. Bereits die Zugabe von 0.28 oder 0.57 mmol *p*-Xylol zu einer Lösung von 0.01 mmol **8** und 1.0 mmol **7** in 15.0 mL Methanol führt zu einer deutlichen Aktivitätserniedrigung (Abbildung 3b, c). Die Enantioselektivität ändert sich im Rahmen des experimentellen Fehlers nicht. Interessanterweise resultieren jedoch keine Reaktionen pseudo-nullter Ordnung mehr. Da die Konzentration des prochiralen Olefins mit steigendem Umsatz abnimmt und die Konzentration des Arenderivats konstant bleibt, kann gefolgert werden, dass der relative Anteil an Arenkomplex während der Reaktion steigt und die Aktivität damit kontinuierlich sinkt. Aus dem Verhältnis der Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten wurde der relative Anteil des

blockierenden *p*-Xylol-Komplexes am Beginn der Reaktion zu 23 % bzw. 53 % bestimmt.  $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopisch wurden 25 % bzw. 50 % Arenkomplex gefunden. Die Ergebnisse werden durch die  $^{103}\text{Rh}$ -NMR-Signale der neben dem Substratkomplex vorliegenden Spezies (Abbildung 4) bestätigt.

Es sei ausdrücklich erwähnt, dass asymmetrische Hydrierungen auch in aromatischen Lösungsmitteln ablaufen. Über das Ausmaß einer möglichen Aktivitätserniedrigung entscheiden letztlich die Konzentrationen und die Verhältnisse der Stabilitätskonstanten aller in Lösung befindlichen Komplexe.

Die Bedeutung der Ergebnisse für die Praxis soll ein Beispiel demonstrieren: Die Hydrierung von **7** mithilfe des Me-DuPHOS-Systems ergibt in Toluol als Lösungsmittel bei 20 bar  $\text{H}_2$ -Druck nach 24 Stunden bei Raumtemperatur ein Produkt mit einem *ee*-Wert von 64 %.<sup>[15]</sup> In Methanol als Lösungsmittel entsteht dagegen mit **4** bereits nach einer Gesamthydrierzeit von 4 Minuten unter Normaldruck bei 25 °C das Produkt mit einem *ee*-Wert von 87.8 %.<sup>[16]</sup> Gründe für die deutlich niedrigere Aktivität in Toluol sind das Auftreten einer Induktionsperiode<sup>[7]</sup> und, wie nun quantitativ belegt wurde, die Bildung blockierender Arenkomplexe.<sup>[17]</sup>

Mit den hier präsentierten Ergebnissen ergeben sich für ältere Arbeiten zu Katalysatoraktivitäten in Alkohol/Aren-Gemischen oder Arenen als Lösungsmittel neue Interpretationsmöglichkeiten.<sup>[18]</sup> Zurzeit untersuchen wir, ob der inhibierende Einfluss auch durch P-Liganden und Substrate mit Arensubstituenten induziert wird und für andere  $\text{Rh}^I$ -katalysierte Reaktionen, z.B. Hydroformylierungen, relevant ist.

Eingegangen am 19. Oktober 2001 [Z18089]

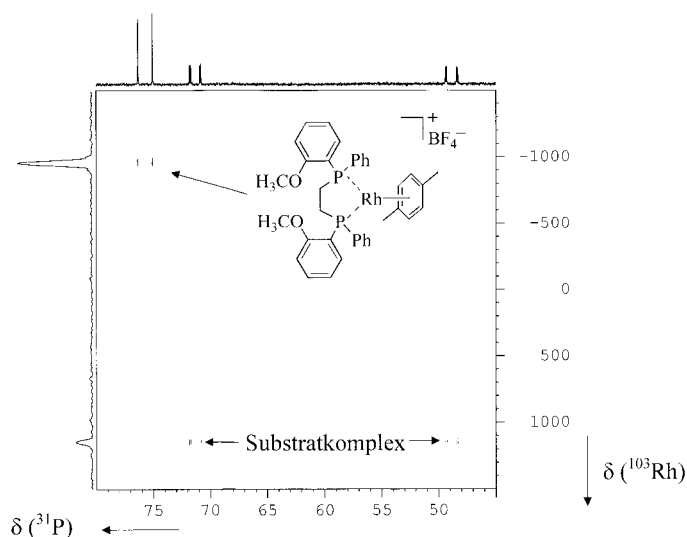


Abbildung 4.  $^{31}\text{P}$ ,  $^{103}\text{Rh}\{^1\text{H}\}$ -HMQC-NMR-Spektrum einer Lösung von **8** (0.01 mmol) in Methanol, die mit 1 mmol **7** und 0.57 mmol *p*-Xylol versetzt wurde (Molverhältnis Xylolkomplex/Substratkomplex = 1:1). Die chemischen Verschiebungen der  $^{103}\text{Rh}$ -Signale für den Xylolkomplex und den Substratkomplex betragen  $\delta = -956$  bzw. 1148.

- [1] „Hydrogenation of Functionalized Carbon–Carbon Double Bonds“: J. M. Brown in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, Kap. 5.1, S. 121–182.
- [2] M. J. Burk, C. S. Kalberg, A. Pizzano, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4345–4353.
- [3] a) J. Halpern, D. P. Riley, A. S. C. Chan, J. S. Pluth, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8055–8057; b) C. R. Landis, J. Halpern, *Organometallics* **1983**, *2*, 840–842.
- [4] J. M. Townsend, J. F. Blount, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 269–271.
- [5] P. Hübner, J. Bargon, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3849–3852, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3701–3703, zit. Lit.
- [6] a) I. D. Gridnev, N. Higashi, K. Asakura, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7183–7194; b) I. D. Gridnev, M. Yasutake, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5268–5276.
- [7] Durch Hydrierung der Diolefinfunktion lässt sich der Cyclooctadien-Präkatalysator leicht in den Solvenskomplex überführen: a) H.-J. Drexler, W. Baumann, A. Spannenberg, C. Fischer, D. Heller, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 89–102; b) A. Börner, D. Heller, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 223–225. Analoge Befunde für sieben-gliedrige Chelatringe: c) D. Heller, S. Borns, W. Baumann, R. Selke, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 85–89.
- [8] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-163839 (**1**) und -163840 (**2**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk). Weitere Details finden sich in den Hintergrundinformationen.
- [9] a) R. Benn, A. Ruffińska, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 851–871, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 861–881; b) W. von Philipsborn, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 95–105.
- [10] a) J. M. Ernsting, C. J. Elsevier, W. G. J. de Lange, K. Timmer, *Magn. Reson. Chem.* **1991**, *29*, S118–S124; b) W. Leitner, M. Bühl, R. Fornika, C. Six, W. Baumann, E. Dinjus, M. Kessler, C. Krüger, A. Ruffińska, *Organometallics* **1999**, *18*, 1196–1206, zit. Lit.
- [11] a) B. E. Mann, *Adv. Organomet. Chem.* **1974**, *12*, 135–213; b) G. M. Bodner, L. J. Todd, *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 360–363.
- [12] Die mögliche Hydrierung von Arenderivaten mit analogen Katalysatoren<sup>[5b]</sup> findet unter diesen Reaktionsbedingungen nicht statt. So treten in einem Hydrieransatz mit 2.8 mmol Benzol und 0.02 mmol [Rh(Et-DuPHOS)(COD)]BF<sub>4</sub> in 7 mL Methanol bei 25 °C und Normaldruck nach 66 Stunden laut NMR-Spektrum keine Hydrierprodukte des Benzols auf.
- [13] C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1746–1754.
- [14] D. Heller, R. Thede, D. Haberland, *J. Mol. Catal. A* **1997**, *115*, 273–281.
- [15] G. Zhu, Z. Chen, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6907–6910.
- [16] D. Heller, J. Holz, H.-J. Drexler, J. Lang, K. Drauz, H.-P. Krimmer, A. Börner, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6816–6817.
- [17] Der parallel dazu beobachtete Selektivitätsanstieg lässt sich mit der bekannten Druckabhängigkeit der Enantioselektivität asymmetrischer Hydrierungen einfach erklären.<sup>[13]</sup>
- [18] E. I. Klabunowski, Y. T. Struchkov, A. A. Voloboev, A. I. Yanovsky, V. A. Pavlov, *J. Mol. Catal.* **1988**, *44*, 217–243.

## Das Grundgerüst von TMC-95A als mögliche Leitstruktur für reversible Proteasominhibitoren\*\*

Markus Kaiser, Michael Groll, Christian Renner, Robert Huber und Luis Moroder\*

Das Proteasom ist ein intrazellulärer multikatalytischer Proteasekomplex, der im Ubiquitin-gesteuerten Proteinabbau bei wichtigen zellulären Prozessen wie Antigenpräsentation, Zellteilung und -differenzierung und Apoptose eine zentrale Rolle spielt.<sup>[1]</sup> Die Proteolyse findet in einem fassartigen als 20S Proteasom bezeichneten Molekülensemble statt, das aus vier gestapelten Ringen ( $\alpha_7\beta_7\beta_7\alpha_7$ ) besteht.<sup>[2a]</sup> Im eukaryotischen Proteasom sind drei  $\beta$ -Untereinheiten der jeweiligen  $\beta$ -Ringe mit einem N-terminalen Threoninrest als Nucleophil enzymatisch aktiv.<sup>[2b]</sup> Diese aktiven Zentren zeigen drei mehr oder weniger ausgeprägte Substratspezifitäten, nämlich eine chymotryptische (CL), eine tryptische (TL) und eine Peptidyl-Glutamyl-Peptid-Hydrolase (PGPH)-Aktivität.<sup>[3]</sup>

Wegen der wichtigen physiologischen Rolle innerhalb zellulärer Prozesse ist dieses Enzym ein potentiell wirkstofftarget für Entzündungen, Autoimmunkrankheiten und Tumorthherapie.<sup>[4]</sup> Deshalb wurde in den letzten Jahren intensiv an der Entwicklung hochwirksamer und selektiver Proteasom-Inhibitoren sowohl durch strukturbasiertes Design als auch durch Naturstoff-Screening geforscht. Die meisten synthetischen Inhibitoren, hauptsächlich Peptid-Aldehyde, -Boronsäuren oder -Vinylsulfone, sowie auch die Naturstoffe Lactacystin und Epoxymycin hemmen das Proteasom irreversibel durch eine chemische Reaktion mit dem N-terminalen Threoninrest (eine Übersicht gibt Lit.[5]). Eine bemerkenswerte Ausnahme stellt allerdings der hochselektive und kompetitiv wirkende Proteasominhibitor TMC-95A dar, welcher aus dem Fermentationsmedium von *Apiospora montagnei* Sacc. TC 1093 isoliert wurde.<sup>[6]</sup>

Dieses cyclische Metabolitpeptid ist aus L-Tyrosin, L-Asparagin, einem stark oxidierten L-Tryptophan und den Bausteinen (Z)-1-Propenylamin und 3-Methyloxopentansäure aufgebaut und über die Phenyl- und Oxindolseitenkette unter Bildung eines Biarylsystems cyclisiert (Struktur A in Schema 1).<sup>[7]</sup> Ein ähnliches Strukturmotiv in Form einer Phenol/Indol-Verknüpfung findet sich auch bei Chloropeptin,<sup>[8]</sup> Complestatin,<sup>[9]</sup> Diazonamid<sup>[10]</sup> und den Kistamicinen.<sup>[11]</sup> Aufgrund seiner pharmakologischen Bedeutung und seiner

[\*] Prof. L. Moroder, Dipl.-Chem. M. Kaiser, Dr. C. Renner  
AG Biorganische Chemie  
Max-Planck Institut für Biochemie  
Am Klopferspitz 18 A, 82152 Martinsried (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-8578-2847  
E-mail: moroder@biochem.mpg.de  
Dr. M. Groll, Prof. R. Huber  
Abteilung Strukturforchung  
Max-Planck Institut für Biochemie  
Am Klopferspitz 18 A, 82152 Martinsried (Deutschland)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom SFB 469 der Ludwig-Maximilians-Universität München und dem Schwerpunktprogramm 1045 der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.