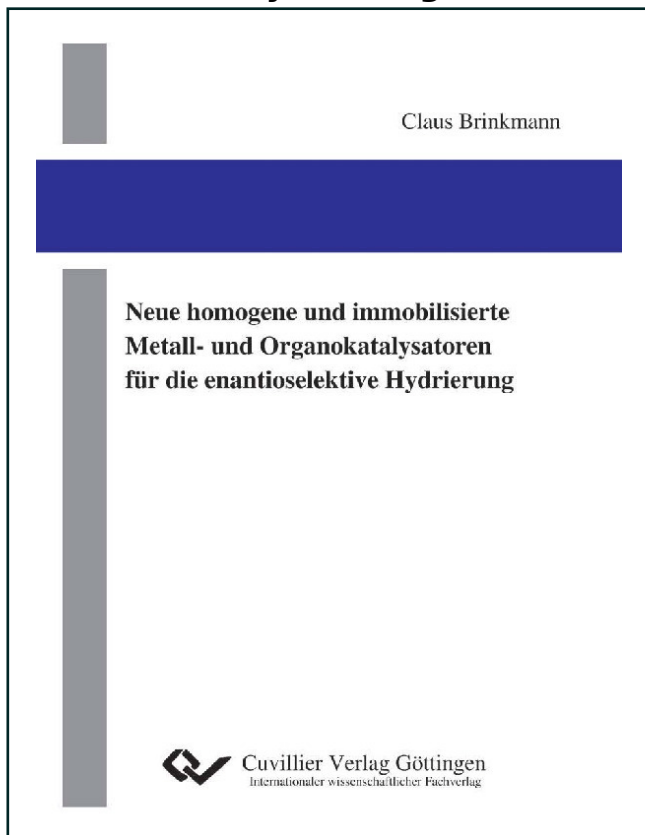




Claus Brinkmann (Autor)

Neue homogene und immobilisierte Metall- und Organokatalysatoren für die enantioselektive Hydrierung



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/500>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

1 Einleitung

1.1 Wirkstoffe und Wirkung

Viele der in der Natur vorkommenden Enantiomeren werden vom Menschen in Bezug auf Geruch oder Geschmack unterschiedlich wahrgenommen. Zu den bekanntesten Beispielen gehört das Limonen, dessen (*S*)-Enantiomer einen terpentinartigen Geruch hat, während das (*R*)-Enantiomer zitrusartig duftet. Auch (*S*)-Carvon unterscheidet sich mit seinem Geruch nach Kümmel deutlich von (*R*)-Carvon, das nach Kräutermintze riecht. Bei Asparagin dagegen besitzen die beiden Enantiomere unterschiedliche geschmackliche Eigenschaften. *L*-Asparagin hat einen süßlichen Geschmack, während das *R*-Asparagin als bitter empfunden wird (Abb. 1).

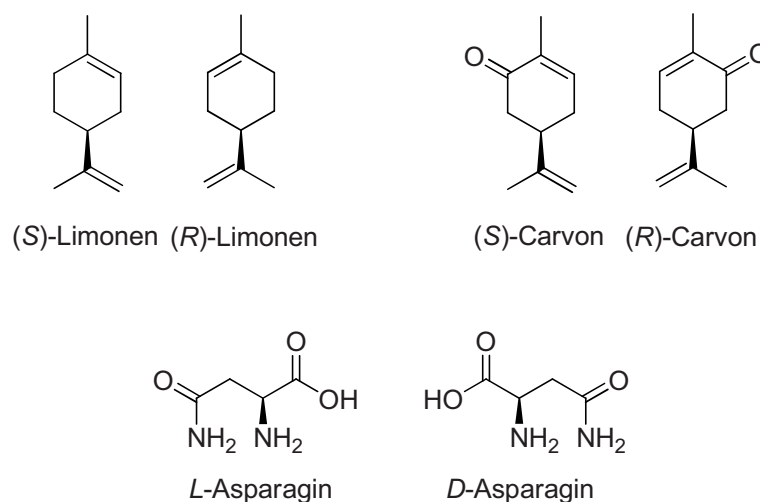


Abbildung 1: Enantiomere von Limonen, Carvon und Asparagin

In der Pharmazie haben Enantiomere aufgrund ihrer biochemischen Eigenschaften und dem einhergehenden großen Einfluss auf Metabolismen oft sehr unterschiedliche Wirkungen.^[1] Im harmlosesten Fall wird das „falsche“ Enantiomer einfach nur vom Körper nicht verarbeitet und wieder ausgeschieden, wie im Fall der essentiellen Aminosäure Lysin (Abb. 2).

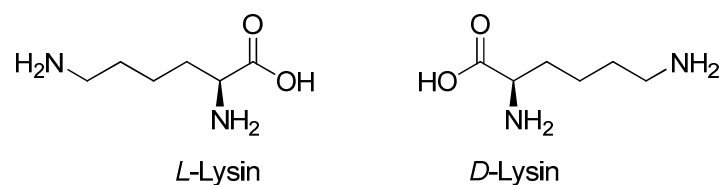


Abbildung 2: *L*- und *D*-Lysin

L-Lysin ist ein wichtiger Baustein in vielen Proteinen und findet sich in Enzymen, Hormonen aber auch Knochen und der Haut wieder. Da sie über die Nahrung aufgenommen werden muss, findet sie Anwendung im industriellen Maßstab als Futtermitteladditiv, hauptsächlich für Geflügel. *D*-Lysin wird dagegen nicht metabolisiert und verlässt den Körper unverändert. Oft haben aber die für den Körper „falschen“ Enantiomere negative oder schädliche Wirkungen. Dies ist zum Beispiel bei Penicillamin der Fall, einer unnatürlichen nicht-proteinogenen α -Aminosäure und Abbauprodukt des Penicillins (Abb. 3). *D*-Penicillamin wird zur Elimination von Schwermetallen aus dem Körper bei Schwermetallvergiftungen oder als Wirkstoff bei der Wilsonschen Krankheit eingesetzt. Zudem wird es auf eine mögliche Anwendung bei Arthritis, Hepatitis und multiple Sklerose hin untersucht. *L*-Penicillamin ist dagegen aufgrund seiner, den proteinogenen Aminosäuren gleichen, Konfiguration hochgradig giftig, da es im Stoffwechsel der natürlichen Aminosäuren metabolisiert werden kann.^[2]

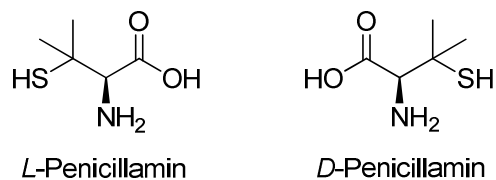


Abbildung 3: *L*- und *D*-Penicillamin

Aber auch nicht so offensichtliche Wirkungen können zu Problemen im Körper führen. So können beide Enantiomere des Warfarins (Abb. 4), einem Cumarin-Derivat das als Natriumsalz unter dem Handelsnamen Coumadin® von DuPont als Gerinnungshemmer bekannt ist, als Inhibitoren der Vitamin K-Epoxid-Reduktase fungieren. Aber während das (*R*)-Enantiomer über mehrere verschiedene Wege metabolisiert werden kann, wird das (*S*)-Enantiomer hauptsächlich nur vom 2C9 Isoenzym umgewandelt. Dieses Isoenzym ist aber auch ein wichtiger Bestandteil der Metabolismen weiterer Wirkstoffe, so dass es hier zu ernsthaften Wechselwirkungen zwischen Arzneimittel kommen kann.^[3]

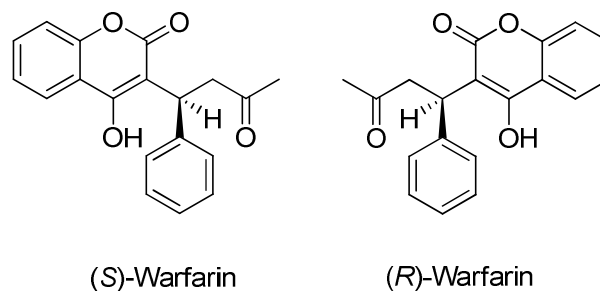


Abbildung 4: (*R*)- und (*S*)-Warfarin

Welche dramatischen Folgen aber auch die unterschiedlichen Eigenschaften von Enantiomeren eines Wirkstoffes haben können, hat der Fall des Schlafmittels Thalidomid (Contergan[®]) gezeigt. Dieser war in den 60er Jahren an Schwangere verabreicht worden. Nach dem Auftreten von Missbildungen bei Föten wurde die Ursache auf die unterschiedlichen Wirkungsweisen der Enantiomere des Wirkstoffs zurückgeführt. Dabei zeigte das (*R*)-Thalidomid die erwartete Wirkung. Dagegen besaß das (*S*)-Enantiomer zusätzlich eine teratogene Wirkung und verursachte die Fehlbildungen (Abb. 5).^[4, 5] Die explizite Problematik beim Thalidomid ist dabei nicht nur das Ausmaß der hervorgerufenen Schädigungen, sondern auch dass Thalidomid im menschlichen Körper racemisiert und so selbst die Darreichung des enantiomerenreinen (*R*)-Thalidomid zu Missbildungen führt.

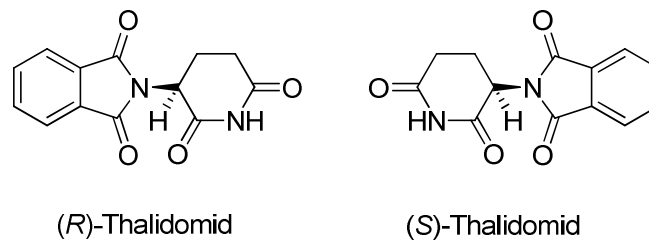


Abbildung 5: Enantiomere des Thalidomids

Trotz dieser und weiterer Beispiele wie Asparagin^[5] wurden noch vor zwanzig Jahren in 9 von 10 Fällen bei synthetischen chiralen Wirkstoffen racemische Gemische eingesetzt. Seit der Entdeckung der unterschiedlichen pharmakologischen Wirkungsweisen der Enantiomere wurden in der asymmetrischen Synthese bedeutende Fortschritte erzielt.^[6] Chirale Bausteine finden aber auch immer öfter Anwendung in Fungiziden, Agrarchemikalien, sowie in der Kosmetik- und Lebensmittelindustrie. Durch die vermehrte Anwendung, als auch durch die gleichzeitig immer strenger werdenden Vorschriften für neue Wirkstoffe, hat die Entwicklung verbesserter Synthesemöglichkeiten insbesondere für das pharmazeutisch aktive Enantiomer an herausragender Bedeutung gewonnen.^[7, 8]

1.2 *Asymmetrische Katalyse*

Die klassische Gewinnung enantiomerenreiner Substanzen basiert auf einer Trennung von Racematen. Diese kann durch eine biochemische, chemische oder makromolekulare Methode erfolgen. Die biochemische Methode beruht dabei auf der Nutzung von Bakterien oder Pilzen, die nur ein Enantiomer verarbeiten. Dieses Verfahren wurde bereits 1958 von dem französischen Wissenschaftler Louis Pasteur entwickelt. Der Nachteil einer maximalen Ausbeute von 50% des gewünschten Zielproduktes macht es aber für moderne Anwendungen nur in Ausnahmefällen brauchbar. Die chemische Trennung erfolgt unter Nutzung chiraler Hilfsstoffe, mit deren Hilfe organische Säuren oder Basen in diastereomere Salze überführt werden. Diese können dann zum Beispiel durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden. Allerdings werden die chirale Hilfsstoffe wie die Weinsäure, Cinchonin und Campher-10-sulfonsäure enantiomerenrein in stöchiometrischen Mengen benötigt. Eine Weiterentwicklung stellt die dynamische kinetische Racematspaltung dar, bei der mit Hilfe eines Katalysators eine schnelle Racemisierung der Enantiomere erzeugt wird. Wenn nun der Unterschied in der Enantiomerendifferenzierung groß genug ist, kann das gewünschte Enantiomer in hohen Ausbeuten erhalten werden. Als Katalysator dienen zumeist Enzyme, wie zum Beispiel in der biokatalytischen Racemisierung von Hydantoinen bei der Evonik Degussa GmbH. Als weitere Methode wurde die Trennung von Enantiomeren unter Verwendung chiraler makromolekularer Träger meist mittels HPLC entwickelt. Diese ist aber bis jetzt auf kleine Probenmengen limitiert.

Eine modernere Anwendung ist das so genannte „Chiral-Pool“-Verfahren. Dieses nutzt natürlich vorkommende optisch aktive Substanzen wie Aminosäuren um daraus die gewünschten Zielprodukte aufzubauen.^[6, 9] Das „Chiral-Pool“-Verfahren benötigt jedoch zumeist die Ausgangsprodukte in der gewünschten Konfiguration, was neben der oftmals nicht einfachen Gewinnung der Startmaterialien dieses Verfahren limitiert (Abb. 6).

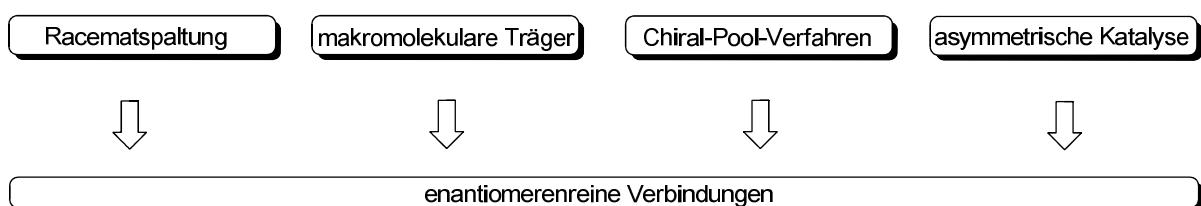


Abbildung 6: Verfahren zur Gewinnung enantiomerenreiner Verbindungen

Die effektivste Methode stellt die asymmetrische Katalyse dar. Die gewünschten Produkte können im großen Maßstab unter Verwendung von geringen Mengen Katalysator aus achiralen Ausgangssubstanzen meist atomökonomisch und mit hohen Selektivitäten gewonnen werden. Die breite Anwendbarkeit, hohe Umsatzzahlen (turnover number, TON) und Umsatzfrequenzen (turnover frequency, TOF) sowie die zumeist einfache Reaktionsführung ermöglichen auch eine industrielle Verwendung.

So wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl von chiralen organometallischen Katalysatoren entwickelt, die ihr Potenzial in zahlreichen Anwendungen unter Beweis gestellt haben. Die Variabilität der Liganden, sowie die unterschiedlichen Eigenschaften der eingesetzten Metalle ermöglicht es, für eine Reaktion oder sogar für ein bestimmtes Substrat den Katalysator maßzuschneidern. Aber auch neuartige Konzepte innerhalb der Organokatalyse haben in den letzten Jahren immer größere Bedeutung gewonnen und die Anwendungsbreite der asymmetrischen Katalyse erheblich erweitert.

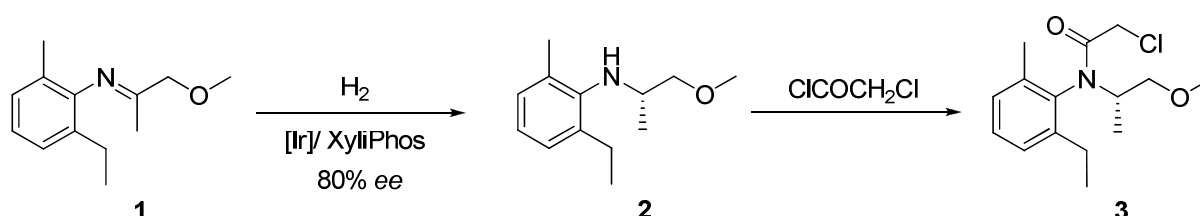
1.2.1 Homogene enantioselektive Hydrierung

Die homogene asymmetrische Hydrierung hat sich seit der erstmaligen Anwendung zu einer der wichtigsten Verfahren in der industriellen Darstellung optisch aktiver Verbindungen entwickelt.^[10] Mittlerweile ist sie eine der am besten untersuchten Reaktionen in der homogenen Katalyse. Da zusätzlich durch die Verwendung von Wasserstoff die asymmetrische Hydrierung ungesättigter Verbindungen eine hohe Atomökonomie besitzt und zeitgleich nur wenig Abfall entsteht, bietet sie auch ökonomische als auch ökologische Vorteile gegenüber den klassischen Verfahren.

Aus diesem Grund wurde eine große Vielfalt an organometallischen Verbindungen entwickelt, die substratspezifisch eingesetzt werden können und unter milden Reaktionsbedingungen hohe Umsätze und Selektivitäten erreichen. Die große Variabilität spiegelt sich in mittlerweile über tausend Liganden wieder,^[11] zumeist Phosphorverbindungen,^[12] die in Kombination mit geeigneten Übergangsmetallen wie Rhodium,^[13-16] Ruthenium,^[17-19] Iridium^[13-15] und in neuer Zeit auch mit Metallen wie Eisen^[16] eine große Anzahl an hervorragenden Katalysatoren ermöglichen.^[12]

Eine der erfolgreichsten industriellen Anwendung ist die großtechnische Herstellung von mehr als 10000 Tonnen des Herbizids Metolachlor (DUAL®) **41** pro Jahr bei der Novartis

AG unter Verwendung des Ferrocenyl-Liganden XyliPhos (Schema 1). Die biologische Aktivität von Metolachlor wurde bereits 1970 erkannt, aber es zunächst nur in racemischer Form hergestellt.^[17] Die Imin-Vorstufen **1** kann dabei mit einer TON von 2.000.000 und einer TOF von 400.00 h^{-1} mit beeindruckenden Umsatzzahlen und hohen Enantioselektivitäten von bis zu 80% *ee* reduziert werden.^[18]



Schema 1: (S)-Metolachlor-Synthese bei Novartis

Typische prochirale Substrate für die asymmetrische Hydrierung sind Olefine, Ketone und Imine, die immer größere industrielle Bedeutung gewinnen (Abb. 7). Dabei lassen sich funktionalisierte Substrate, wie z.B. α -Ketoester, allgemein leichter enantioselectiv reduzieren, da die zusätzliche Bindungsstelle bei der stereoselektiven Koordination des Substrates hilft.

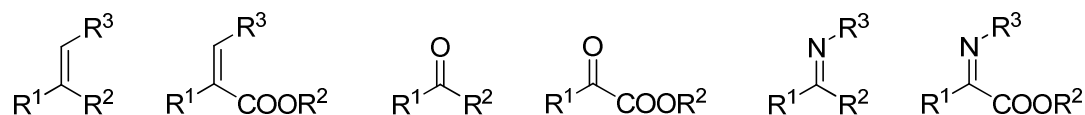
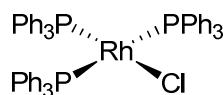


Abbildung 7: Typische prochirale Substrate

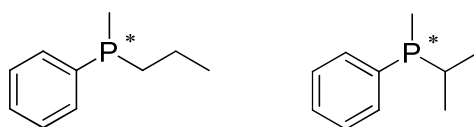
1.2.1.1 Rhodium-Katalyse

Die erste Rhodium-katalysierte Hydrierung, die in einer homogenen Phase durchgeführt wurde, war die von Iguchi 1939 vorgestellte Reduktion organischer Verbindungen durch wässrige Acetatlösungen von RhCl₃ oder [Rh(NH₃)₄Cl₂]Cl und Wasserstoff.^[19] Die Entwicklung der Rhodium-Phosphan-Komplexe war aber der eigentliche Startpunkt in der homogen katalysierten Hydrierung. Vaska *et al.*^[20] berichteten 1963 erstmals vom Hydridocarbonyltris(triphenylphosphan)rhodium(I)-Komplex als Hydrierkatalysator. Dieser wurde von Wilkinson *et al.* in den Folgejahren auf seine katalytische Aktivität hin untersucht,^[21-24] bevor mit dem einfach darstellbaren quadratisch planaren

Chlortris(triphenylphosphan) rhodium(I)-Komplex **4** (Abb. 8), der Mitte der 60er Jahre unter anderem von Wilkinson *et al.* und Longstaff *et al.* hergestellt wurde, der Durchbruch gelang.^[25-28] Dieser zeigte als homogener Katalysator erstmals ähnlich hohe Aktivitäten wie die bis dato bekannten heterogenen Katalysatoren. Die einfache Darstellungsweise und die hervorragenden katalytischen Eigenschaften unter milden Reaktionsbedingungen etablierten den als „Wilkinson-Katalysator“ bekannt gewordenen Komplex in der homogenen Katalyse. So wurden Olefine erstmals homogen in Gegenwart anderer einfach zu reduzierender Gruppen reduziert.^[25, 29, 30] Der Weg zu einer Rhodium(I)-katalysierten enantioselektiven Hydrierung war nun mit dem „Wilkinson-Katalysator“ vorgezeichnet. Aufbauend auf den Ergebnissen dieses Katalysators wurde in den Folgejahren die asymmetrische Variante durch den Austausch der achiralen Triphenylphosphane mit P-chiralen Phosphanen erforscht.

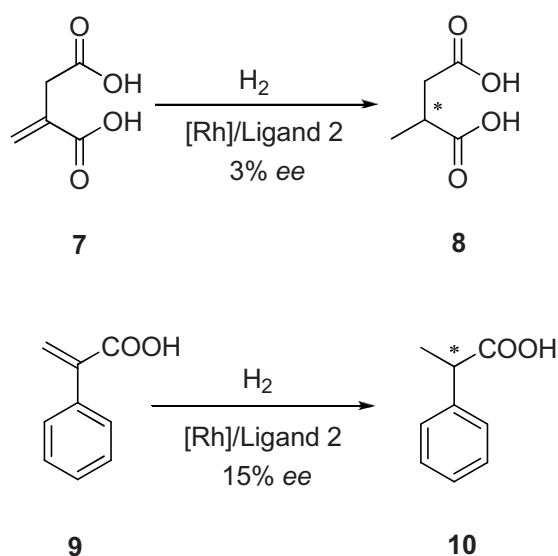
**4****Abbildung 8:** „Wilkinson-Katalysator“

So entwickelten 1968 Knowles *et al.*^[31] und Horner *et al.*^[32] ihre Katalysatoren für die asymmetrische Reduktion von prochiralen Alkenen durch den Austausch der achiralen Triphenylphosphan-Liganden gegen ein von Mislow *et al.*^[33] und Horner *et al.*^[34] entwickeltes chirales Monophosphan **5** (Abb. 9). Die Chiralität dieser Liganden liegt dabei am Phosphoratom, bei dem das freie Elektronenpaar als Substituent fungiert. Durch die daraus resultierende tetraedrische Anordnung und dem Vorliegen von vier verschiedenen Substituenten werden die Symmetriebedingungen für eine Chiralität erfüllt.

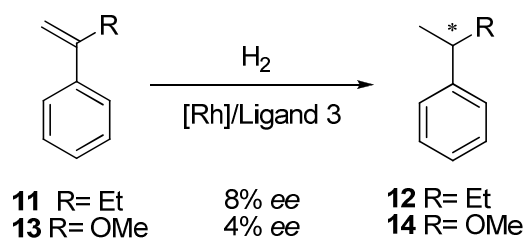
**5****6****Abbildung 9:** Phosphan-Liganden **6** und **7**

Knowles *et al.* untersuchte den $[\text{RhCl}((R)\text{-}(-)\text{-Methyl-}n\text{-propylphenyl phosphan})_3]$ -Katalysator **5** in der asymmetrischen Reduktion von Itaconsäure **7** und α -Phenylacrylsäure **9**. Dabei wurden Enantioselektivitäten von 15% *ee* bzw. 3% *ee* erreicht (Schema 2).^[35] Horner *et al.* dagegen beschäftigte sich mit α -Ethylstyrol **11** und α -Methoxystyrol **13** als Substraten unter

Einsatz des (*S*)-(-)-Methyl-*isopropylphenylphosphan*-Liganden **6** und konnte so Enantioselektivitäten von 8% *ee* bzw. 4% *ee* realisieren (Schema 3).^[36] Diese Arbeiten stellen den Beginn der Rhodium(I)-katalysierten enantioselektiven Hydrierung dar. Auch wenn die erzielten Enantioselektivitäten sehr gering waren, so war es jedoch erstmals möglich, eine asymmetrische Reduktion unter milden Bedingungen durchzuführen.



Schema 2: Asymmetrische Hydrierung von Itaconsäure **7** und α -Phenylacrylsäure **9**



Schema 3: Asymmetrische Hydrierung von α -Ethylstyrol **11** und α -Methoxystyrol **13**

Ab diesem Zeitpunkt lag das Hauptaugenmerk in der Katalysatorforschung auf der Entwicklung neuer chiraler Liganden. So wurde von Kagan *et al.* der bidentaten DIOP-Liganden **15** (Abb. 10) vorgestellt, mit dessen Hilfe ungesättigte prochirale Carbonsäuren enantioselektiv reduziert werden konnten.^[37] So konnten mit den Substraten α -Acetamidocimtsäure **16** und α -Phenylacetamidocimtsäure **18** mit 72% *ee* bzw. 68% *ee* erstmals hohe Enantioselektivitäten erreicht werden (Schema 4). Abgeleitet von der Weinsäure verfügte dieser C₂-symmetrische Ligand erstmals über ein chirales Rückgrat anstelle eines chiralen Phosphoratoms.