

## A Einleitung

Die moderne homogene Katalyse wird getrieben von der Suche nach größerer Effizienz und Selektivität. Im Gegensatz zur Enzymkatalyse, die vornehmlich substratspezifisch ist, besitzen synthetische Katalysatoren eine größere Substratbreite. Doch auch hier gibt es keinen generellen Katalysator, der für jede Reaktion und jedes Substrat optimale Ergebnisse liefert. Gefordert ist daher ein möglichst hohes Maß an *Diversität* bzgl. der Katalysatorstruktur. Von zentraler Bedeutung ist hier die Wahl des richtigen Liganden. Dessen Struktur ist im besten Falle das Ergebnis von rationalem Design, in gewissem Maße bestimmt von Intuition und Erfahrung, wesentlich häufiger Ergebnis bloßen Ausprobierens und beruht nicht selten auf *Serendipity*,<sup>[\*]</sup> also purem Zufall.<sup>[1]</sup>

Bereits 1983 schrieb der Nobelpreisträger W. S. KNOWLES in seinem Reviewartikel über die Asymmetrische Hydrierung:<sup>[2]</sup>

*„Since achieving 95% ee only involves energy differences of about 2 kcal, which is no more than the barrier encountered in a simple rotation of ethane, it is unlikely that before the fact one can predict what kind of ligand structures will be effective.“*

Trotz aller Erfolge auf dem Gebiet der homogenen Katalyse ist es auch bis zum heutigen Tage immer noch unmöglich durch rationales Ligandendesign den optimalen Liganden für eine gegebene Reaktion und das jeweilige Substrat vorherzusagen.<sup>[3]</sup>

Inspiziert durch die Errungenschaften der modernen pharmazeutischen Industrie im letzten Jahrzehnt hinsichtlich Leitstruktursuche und -optimierung haben sich in den letzten Jahren in zunehmendem Maße kombinatorische Methoden zur Synthese von Ligandenbibliotheken etabliert.<sup>[3]</sup> Als vorteilhaft erwiesen hat sich hierbei die Tatsache, daß aus anderen Disziplinen bereits Methoden zur Hochdurchsatzanalytik etabliert waren.<sup>[4]</sup>

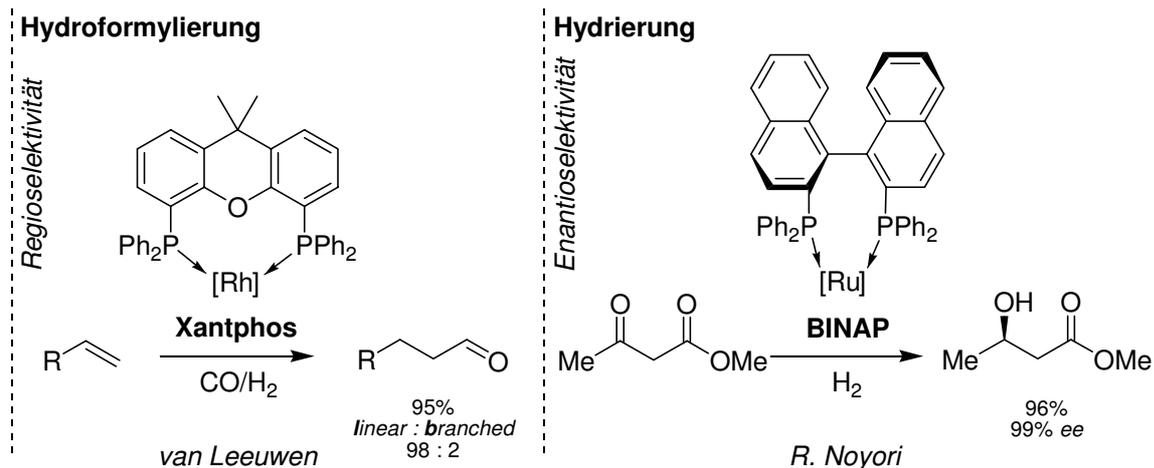
*Die homogene Katalyse ist kombinatorisch in sich selbst.*

Die aktive Katalysatorspezies liegt oft im Gleichgewicht vor mit vielen anderen Spezies, die entweder keine Aktivität oder auch die entgegengesetzte aufweisen können.<sup>[3]</sup> Gut untersuchte Beispiele sind z. B. die *Asymmetrische Epoxidierung* nach K. B. SHARPLESS<sup>[5]</sup> oder die *Hydrierung von Enamiden* mit chiralen Diphosphan-Rhodium-Komplexen.<sup>[6]</sup> Hier haben mechanistische Studien gezeigt, daß gerade die *Minderspezies* die reaktivere ist und so ihre chirale Information in die Produkte überführt.

---

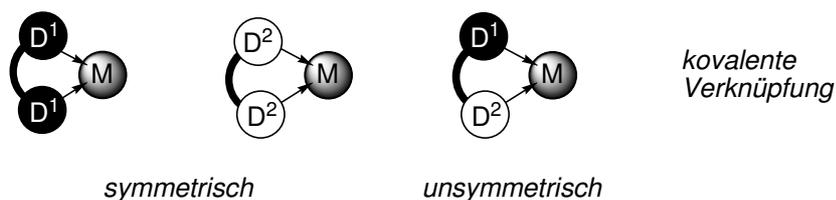
\* *Serendipity*, engl.: die Gabe, zufällig glückliche und unerwartete Entdeckungen zu machen.

Nachteilig ist bei der kombinatorischen Methodik bislang vor allem noch die zeitaufwändige Ligandensynthese, die sich als geschwindigkeitsbestimmender Schritt vor allem beim Aufbau von Chelatligandenbibliotheken (zweizählige Liganden) erwiesen hat. Gerade diese sind es jedoch, die durch Ausbildung einer höher geordneten Mikroumgebung am katalytisch aktiven Metallzentrum in der Lage sind, konkurrierende Reaktionspfade besser energetisch zu diskriminieren und so zu höheren Graden an Regio- und Enantioselektivitäten zu führen.<sup>[7]</sup>



**Abb. A1:** Hochselektive zweizählige Liganden für die Hydroformylierung (van LEEUWEN) und für die Hydrierung (R. NOYORI).

Die kovalente Verknüpfung der Donorzentren macht häufig langwierige und kostspielige Synthesen erforderlich, ganz besonders, wenn es sich um den Aufbau unsymmetrischer Chelatliganden handelt.



**Abb. A2:** Schematische Darstellung zweizähliger Liganden (D = Donor).

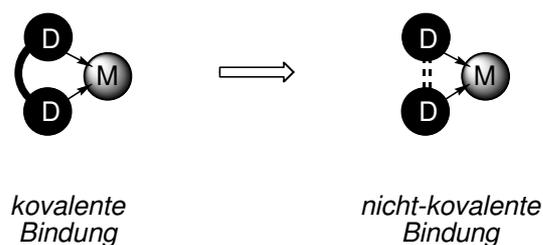
In den letzten 10 Jahren sind eine Vielzahl von Aufsätzen publiziert worden, die sich mit kombinatorischen Ansätzen zur Synthese und Untersuchung von Ligandbibliotheken kovalent-verknüpfter, zweizähliger Liganden beschäftigen. Der interessierte Leser sei hierfür auf die Übersichtsartikel von C. GENNARI,<sup>[3]</sup> K. DING<sup>[8]</sup> und O. LAVASTRE<sup>[9]</sup> verwiesen.

## B Theoretische Grundlagen

### 1 Ligandenbibliotheken mittels nicht-kovalenter Wechselwirkungen

#### 1.1 Ein neues Konzept zum Aufbau von Chelatliganden

Ein konzeptionell neuer Lösungsansatz für das Problem ist es, zweizählige Liganden durch die Ausnutzung *nicht-kovalenter Wechselwirkungen* zwischen einzähligen Liganden zu imitieren.



**Abb. B1:** Übergang von kovalenter zu nicht-kovalenter Bindung zum Aufbau zweizähliger Liganden (D = Donor).

Für die Ausbildung nicht-kovalenter Wechselwirkungen ist es von Vorteil, wenn die beiden Liganden *cisoid* an das Metall koordinieren.<sup>[\*]</sup> Bei kovalent-verknüpften Liganden wird dieses Koordinationsverhalten häufig durch die Geometrie des Ligandenrückgrats vorgegeben und fixiert. Nicht-kovalente Wechselwirkungen bieten diesbezüglich den Vorteil im Verlauf einer Reaktion leichter Bindungsgeometrie und -modus wechseln zu können und sind so in der Lage unterschiedlichste Intermediate im Zuge einer Reaktion zu stabilisieren.

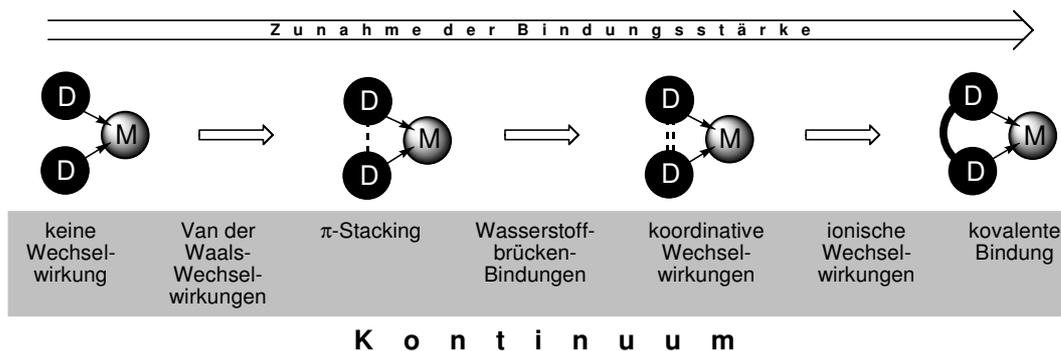
Die Natur bietet dem Chemiker ein Arsenal an nicht-kovalenten Wechselwirkungen, aus denen er für das Design entsprechender Liganden schöpfen kann.<sup>[10]</sup>

- elektrostatische Anziehung zwischen Kationen und Anionen
- Wasserstoffbrücken-Bindungen
- Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen
- Van der Waals-Wechselwirkungen, Dispersive Kräfte
- $\pi$ -Stacking, Charge-Transfer-Komplexe
- Hydrophobe (lipophile) Wechselwirkungen
- Koordinative Wechselwirkungen (Metall/Ligand)

**Abb. B2:** Nicht-kovalente Wechselwirkungen.

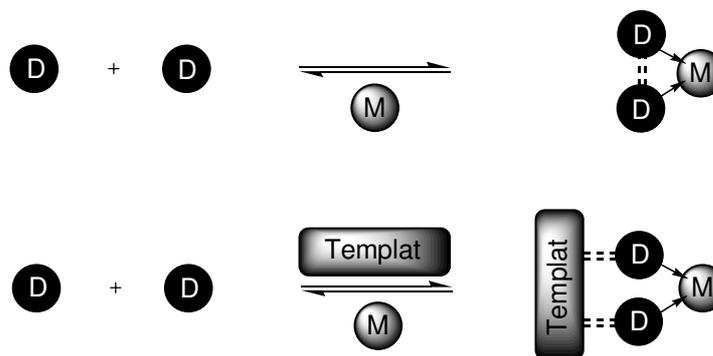
\* Prinzipiell sind auch *trans*-Verknüpfungen denkbar, bei den kovalent-verbrückten zweizähligen Liganden haben sich *cis*-Koordinationen jedoch als überlegen erwiesen.

Vom rein theoretischen Fall, daß keine Wechselwirkung zwischen zwei an ein Metallzentrum-koordinierten Liganden besteht, bis hin zur kovalenten Bindung existiert ein Kontinuum an unterschiedlichsten Bindungsmodi und daraus resultierenden Bindungsstärken. **Abb. B3** verdeutlicht diesen Übergang schematisch.<sup>[110]</sup> Zu beachten ist, daß die angegebene Abfolge der Arten der Wechselwirkung nicht statisch ist, hängt sie doch in entscheidender Weise u. a. von Medium, Art, Anzahl (Kooperativität) und Geometrie der betrachteten Wechselwirkung ab.



**Abb. B3:** Kontinuum der Bindungsstärke von keiner Bindung bis hin zur kovalenten Bindung (D = Donor).

Je nach Art der nicht-kovalenten Wechselwirkung kann diese direkt zwischen zwei einzähnigen Liganden wirken oder muß über ein Templat vermittelt werden. Wasserstoffbrücken-Bindungen können z. B. direkt zwischen zwei Liganden wirken. Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen werden dagegen immer über ein Templat (das Kation) übertragen.

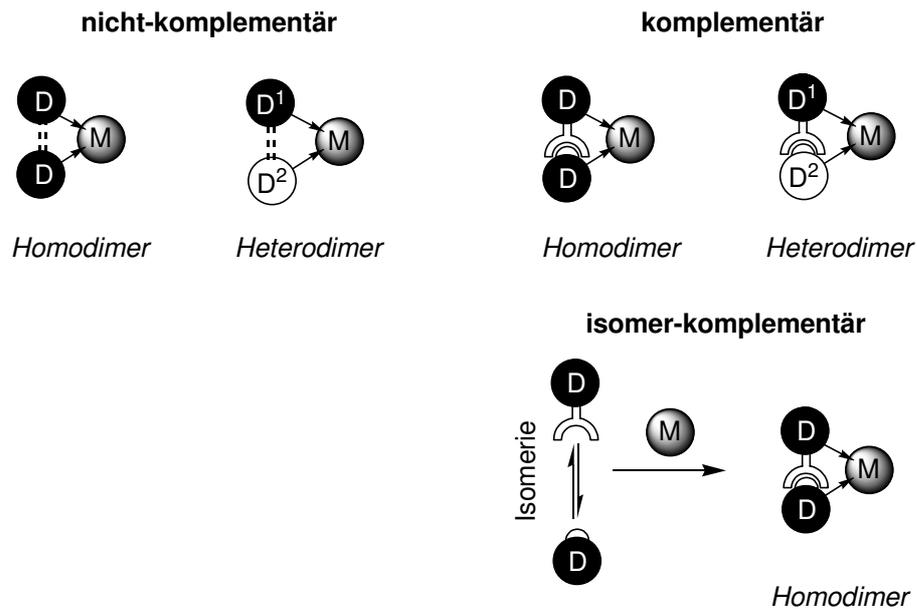


**Abb. B4:** Nicht-kovalente Wechselwirkung zwischen zwei Liganden bzw. vermittelt über ein Templat (D = Donor).

Das wahre Potential der Generierung zweizähniger Liganden durch nicht-kovalente Wechselwirkungen liegt in der Möglichkeit zum Aufbau von Ligandenbibliotheken durch einfaches Mischen von einzähnigen Liganden. Da diese wesentlich einfacher und somit auch

kostengünstiger zugänglich sind, besitzt dieser Ansatz darüberhinaus ein großes ökonomisches Potential.

Die im Folgenden vorgenommene Einteilung unterscheidet zwischen *nicht-komplementären* und *komplementären* Bindungsmotiven zum Aufbau von *dimeren* bzw. *heterodimeren* zweizähligen Liganden. Zueinander *isomer-komplementäre* Bindungsmotive werden als Spezialfall behandelt (**Abb. B5**, genauere Erläuterung im folgenden Abschnitt).

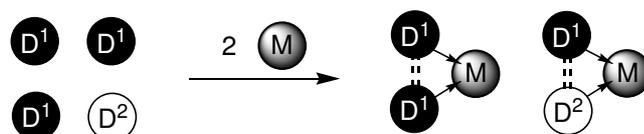


**Abb. B5:** Einteilung der nicht-kovalenten Bindungstypen in dieser Arbeit (D = Donor).

## 1.2 Nicht-komplementäre Bindungsmotive

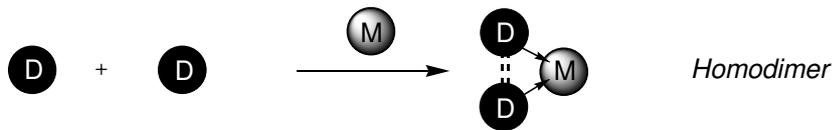
### 1.2.1 Einleitung

Im Gegensatz zu komplementären Bindungsmotiven besitzen nicht-komplementäre keine Erkennungsdomäne. Ein Ligand mit der Donorfunktion  $D^1$  ist nicht in der Lage zwischen einer Bindung zu einem weiteren gleichen Liganden  $D^1$  oder einem anderen Liganden  $D^2$  zu differenzieren.



**Abb. B6:** Nicht-komplementäres, unselektives Bindungsverhalten (D = Donor).

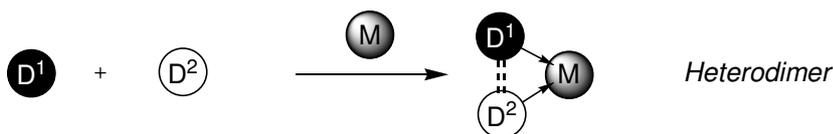
### 1.2.2 Homodimere Liganden



**Abb. B7:** Bildung eines homodimeren Liganden (D = Donor).

Zwei gleiche einzählige Ligand imitiert zweizähliges Verhalten durch Ausbildung nicht-kovalenter Wechselwirkungen untereinander. Dies ist der einfachste Fall der Bildung eines zweizähligen Liganden; die beiden Donoratome D sind von der gleichen Sorte.

### 1.2.3 Heterodimere Liganden



**Abb. B8:** Bildung eines heterodimeren Liganden (D = Donor).

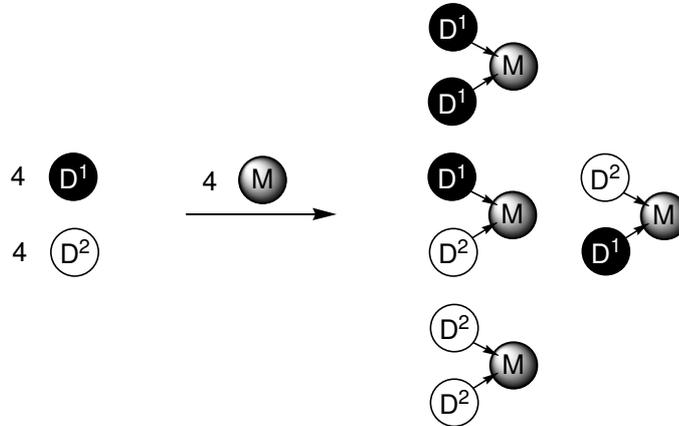
Durch einfaches Mischen unterschiedlichster einzähliger chiraler, achiraler oder auch dynamisch chiraler<sup>[\*]</sup> Liganden miteinander und untereinander ist auf einfachste Weise eine hohe strukturelle Diversität zugänglich (siehe **Abb. B9**).

Ligand	L <sup>1</sup>	L <sup>2</sup>	...	L <sup>i</sup>
L <sup>1</sup>	L <sup>1</sup> L <sup>1</sup>			
L <sup>2</sup>	L <sup>1</sup> L <sup>2</sup>	L <sup>2</sup> L <sup>2</sup>		
...	...	...	...	
L <sup>i</sup>	L <sup>1</sup> L <sup>i</sup>	L <sup>2</sup> L <sup>i</sup>	...	L <sup>i</sup> L <sup>i</sup>

**Abb. B9:** Ligandenmatrix aufgebaut aus i Liganden des Typs L (die weißen Felder sind redundante Kombinationen).

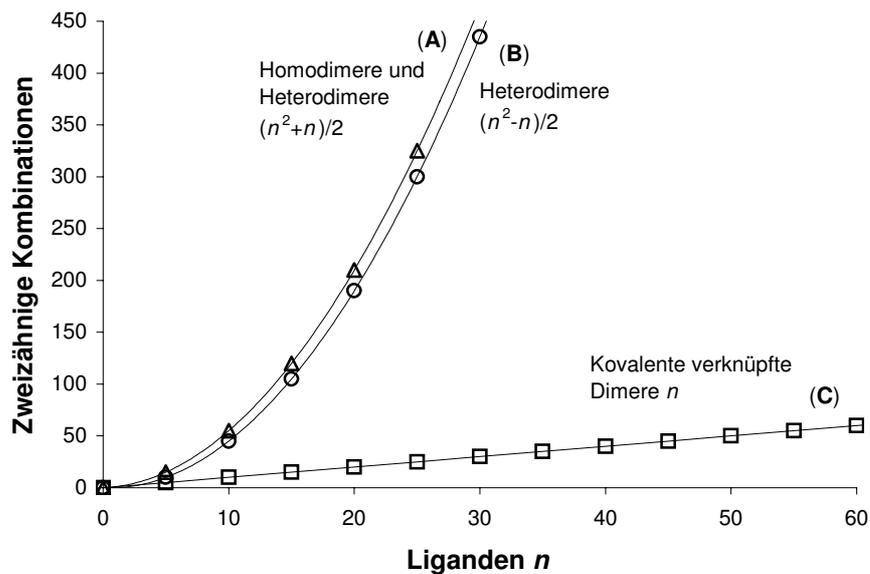
\* z. B. basierend auf dem Biphenylrückgrat.

Nimmt man theoretisch an, daß keine Wechselwirkung zwischen den beiden unterschiedlichen einzähnigen Liganden besteht, erhält man durch den Mischvorgang eine statistische Verteilung von homo- und heterodimeren Liganden im Verhältnis von 1:1.



**Abb. B10:** Durch einfaches Mischen entsteht eine Mischung von Homo- und Heterodimeren (D = Donor).

In der Realität wird das Verhältnis vom ideal statistischen mehr oder weniger abweichen, da die Annahme keiner Wechselwirkungen zwischen den Liganden natürlich nicht zutrifft. Geht man von reinen van der Waals-Wechselwirkungen aus, so kann sich das Verhältnis durch sterische Wechselwirkungen verschieben, wenn man z. B. unterschiedlich große Liganden verwendet.



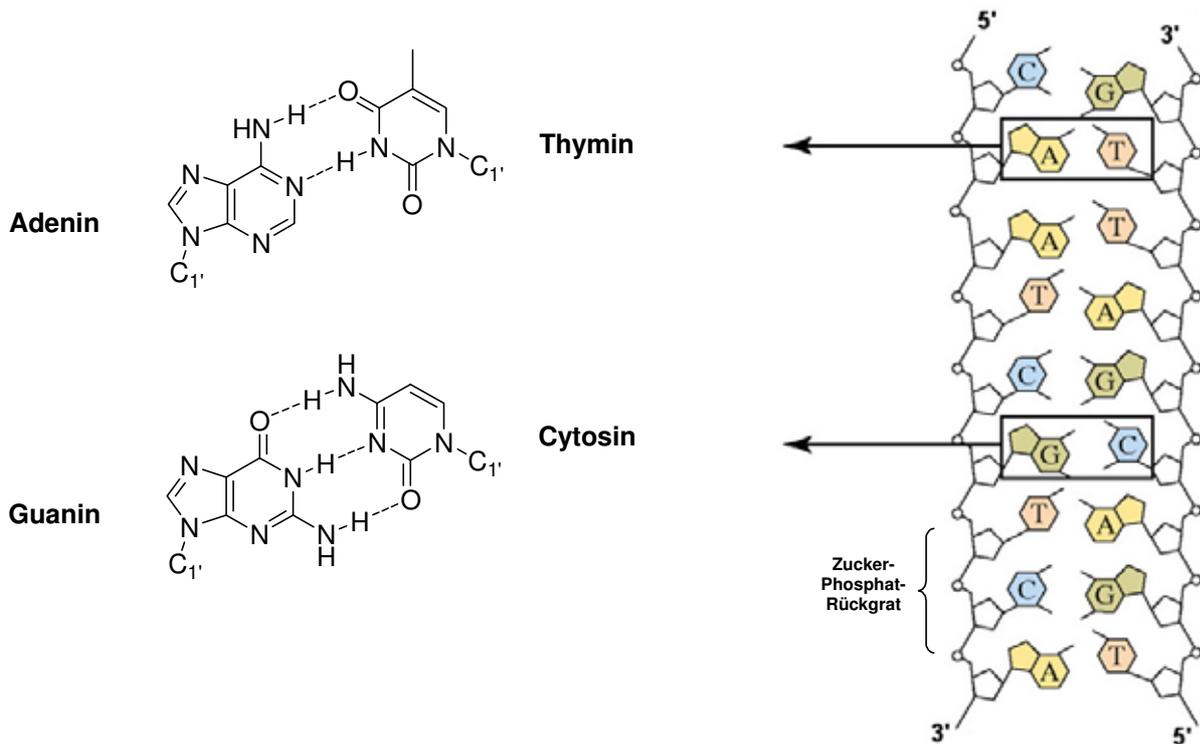
**Abb. B11:** (A): Anzahl an Homo- und Heterodimeren.  
 (B): Anzahl der Heterodimere.  
 (C): trivial:  $n$  kovalent verbrückte Liganden ergeben  $n$  Kombinationsmöglichkeiten.

Dieser Ansatz zur Ligandensynthese profitiert ganz besonders von der fortgeschrittenen Entwicklung kombinatorischer Screeningmethoden, denn eine relativ kleine Anzahl einzähniger Liganden liefert eine große Zahl möglicher Homo- und Heterokomplexe. Ausgedrückt in einer mathematischen Formel hat man mit  $n$  einzähnigen Liganden  $L$  Zugang zu  $(n^2+n)/2$  unterschiedlichen zweizähnigen Kombinationen (siehe (A) in **Abb. B11**) und hiervon  $(n^2-n)/2$  möglichen Heterokombinationen (siehe (B) in **Abb. B11**). Daß es bei kovalent-verknüpften zweizähnigen Liganden keine Kombinationsmöglichkeiten gibt ist trivial (siehe (C) in **Abb. B11**).

### 1.3 Komplementäre Bindungsmotive

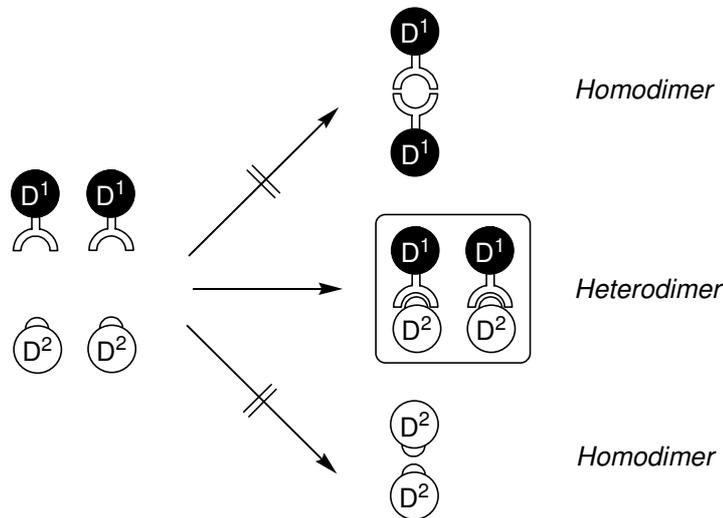
#### 1.3.1 Einleitung

Zur Ableitung von Struktur-Aktivitäts und -Selektivitätsbeziehungen ist der gezielte Aufbau zweizähniger Liganden, gerade heterodimerer von zentraler Bedeutung. Grundvoraussetzung hierfür ist das Prinzip der *Komplementarität* der Bindungsmotive. In biologischen Systemen, in Form der DNA und ihrer komplementären Basenpaare als Trägern der genetischen Information, Basis allen Lebens, ist es auch hier der Schlüssel zum Erfolg.



**Abb. B12:** Komplementäre WATSON-CRICK-Basenpaarung im DNA-Doppelstrang.

Besitzen die einzähnigen Liganden komplementäre Bindungsmotive so wird die Bildung der Heterodimere bzgl. das Bindungsmotives favorisiert und die der homodimeren Kombinationen unterdrückt. Die Effizienz dieser Selektion ist abhängig von der Spezifität des jeweiligen Bindungsmotives.



**Abb. B13:** Selbstorganisation auf der Basis komplementärer Bindungsmotive (D = Donor).

Da die Liganden komplementär zueinander sein müssen, berechnet sich die Anzahl der möglichen Kombinationen bei  $m$  Liganden des einen und  $n$  Liganden des anderen Typs zu  $m \cdot n$ .

Ligand	$m_1$	$m_2$	...	$m_i$
$n_1$	$m_1 n_1$	$m_2 n_1$	...	$m_i n_1$
$n_2$	$m_1 n_2$	$m_2 n_2$	...	$m_i n_2$
...	...	...	...	...
$n_j$	$m_1 n_j$	$m_2 n_j$	...	$m_i n_j$

**Abb. B14:** Ligandenmatrix aufgebaut aus  $i$  Liganden des Typs  $m$  und  $j$  komplementären Liganden  $n$ .

Die größte Diversität erhält man bei  $m+n$  unterschiedlichen einzähnigen Liganden für  $m=n$ . Die Zahl aller Kombinationen (= Heterokombinationen) ist dann  $m^2$  bzw.  $n^2$  (siehe (A) in **Abb. B15**).