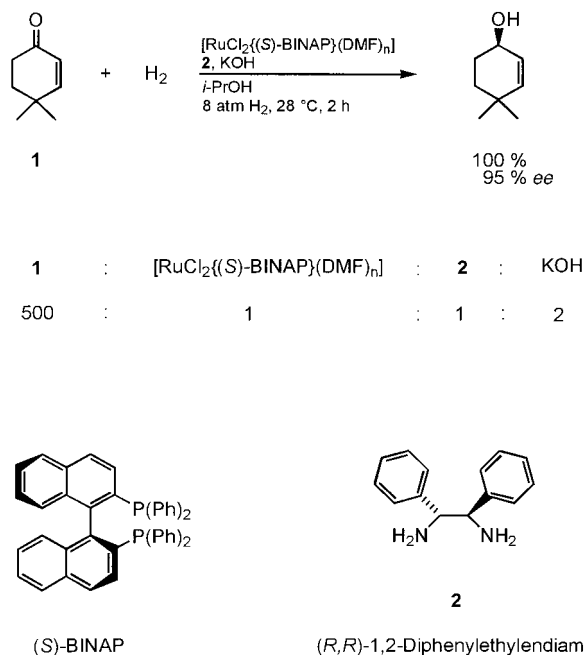


## Hochenantioselektive komplexkatalysierte Reduktion von Ketonen – jetzt auch mit rein aliphatischen Derivaten

Volker Fehring und Rüdiger Selke\*

Die Arbeitsgruppe um Zhang an der Pennsylvania State University hat einen Berg erklommen, der sich lange Zeit aller Versuche zur Gipfelbesteigung erwehren konnte – gemeint ist die komplexkatalysierte, hochenantioselektive Hydrierung rein aliphatischer Ketone mit Enantioselektivitäten von über 90%.<sup>[1]</sup> Derart hohe *ee*-Werte waren bisher enzymatischen Methoden vorbehalten.<sup>[2]</sup>

Zahlreiche funktionalisierte Ketone werden seit längerem mit Selektivitäten von über 90% *ee* asymmetrisch hydriert. So sind pharmazeutisch wichtige 1,2-Aminoalkoholderivate seit 1979 durch Hydrierung von Aminoketonen mit über 95% *ee* zugänglich. Dies gelang durch den Einsatz planar chiraler Ferrocenbis(phosphanyl)rhodium(i)-Katalysatoren durch Hayashi et al.<sup>[3]</sup> und vor allem durch die Anwendung des *control concepts* von Achiwa et al.<sup>[4]</sup> mit BCPM-Rhodium(i)-Katalysatoren (BCPM = (2*S*,4*S*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(dicyclohexylphosphanyl)-2-(diphenylphosphanylmethyl)pyrrolidin).<sup>[4b]</sup> Dabei werden sehr hohe Umsatzzahlen (100 000) erreicht. Auch  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ketocarbonsäurederivate wurden hochselektiv (>90% *ee*) zu Hydroxycarbonsäuren oder zu entsprechenden Derivaten davon reduziert,<sup>[4a, 5, 19a]</sup> am erfolgreichsten mit chiral modifizierten Heterogenkatalysatoren.<sup>[6]</sup> Seit den bahnbrechenden Untersuchungen von Noyori et al. über BINAP-Ruthenium(II)-Komplexe<sup>[7]</sup> (BINAP = 2,2'-Bis-(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl, siehe Schema 1) wurde der Kreis der Ketone, die mit *ee*-Werten von weit über 90% homogen hydriert werden können, unter anderem auf  $\gamma$ -Ketocarbonsäureester, Hydroxyketone,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Diketone sowie sogar auf Phenylthioketone<sup>[7f]</sup> erweitert. Auch die wichtige regioselektive Hydrierung ungesättigter und dabei auch cyclischer Ketone wie **1** gelang mit 95% *ee* (Schema 1).<sup>[7d,e]</sup> Dabei konnte die sonst bevorzugt ablaufende Hydrierung der olefinischen Doppelbindung<sup>[7g]</sup> durch den Zusatz eines chiralen Diamins wie (*R,R*)-1,2-Diphenylethyldiamin **2** als selektivitätsförderndem Modifikator völlig unterdrückt werden (Schema 1). Kürzlich zeigten Noyori et al. sogar, daß dabei die selektierende Kraft des enantiomerenreinen Diamins **2** bereits für die erfolgreiche Durchfüh-



Schema 1. Regioselektive Hydrierung ungesättigter Ketone.

rung der Reaktion ausreicht, da die Enantioselektivität von 96% nur auf 95% sinkt, wenn statt (*R*)-TOLBINAP racemisches TOLBINAP<sup>[7b]</sup> eingesetzt wird (TOLBINAP ist ein BINAP-Derivat mit vier *p*-Tolyl- statt der vier Phenylgruppen an den Phosphoratomen).

Die Umsetzung von unfunktionalisierten Alkylarylketonen wie Acetophenon und Analoga zu den entsprechenden chiralen Alkoholen war lange Zeit nur über die asymmetrische Hydrosilylierung<sup>[8]</sup> oder Hydroborierung<sup>[9]</sup> mit etwa 95% *ee* möglich. 1995 gelang diese Reaktion durch Aktivierung der BINAP-Ruthenium-Katalysatoren mit chiralen Diaminen und KOH.<sup>[10]</sup> Für die optimierte Reaktion benötigt man nur 10<sup>-4</sup> Mol-% Katalysator. Ähnlich hohe Selektivitäten wurden für cyclische Alkylarylketone auch mit BINAP-Iridium-Katalysatoren beschrieben.<sup>[11]</sup> Mit Natriumborhydrid als Reduktionsmittel und den Cobalt-Katalysatoren **3** mit vierzähligen, auf Schiff-Basen basierenden Liganden wurden bei der Reduktion des Ketons **4** 94% *ee* erreicht. Diese Methode blieb jedoch für Acetophenon mit 68% *ee* unbefriedigend.<sup>[12]</sup>

Auf dem Gebiet der Transferhydrierung mit Ameisensäure oder Isopropylalkohol als Wasserstoffquelle gelang Noyori et

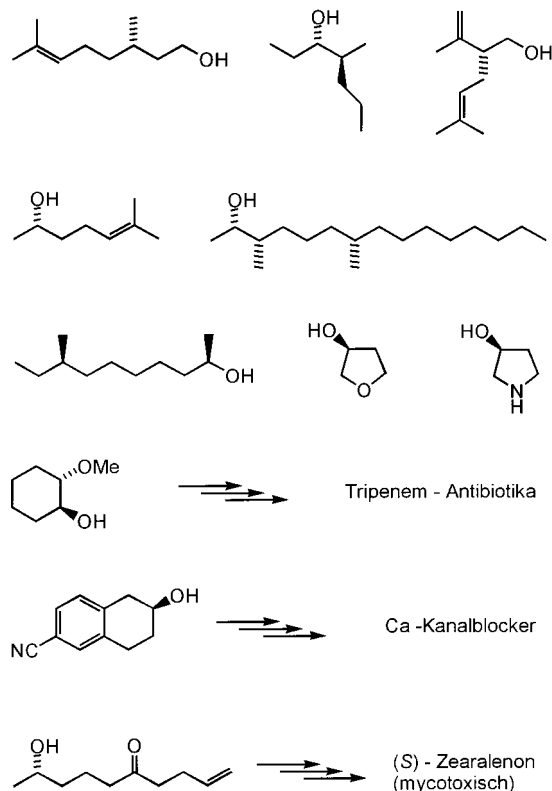
[\*] Prof. Dr. R. Selke, Dr. V. Fehring  
Institut für Organische Katalyseforschung  
Abteilung „Asymmetrische Katalyse“  
Buchbinderstraße 5–6, D-18055 Rostock  
Fax: (+49) 381-4669324  
E-mail: rselke@chemie1.uni-rostock.de



kettigen Hexan-2-on erzielte *ee*-Wert von 75 % ist immer noch besser als alles, was nach unserem Kenntnisstand je nichtenzymatisch homogenkatalytisch erreicht wurde. Höhere Selektivitäten wurden für einen stöchiometrischen Einsatz chiraler Borhydride beschrieben (z. B. 80 % *ee* bei Reduktion von Octan-2-on).<sup>[20]</sup>

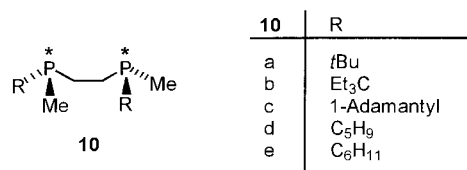
Mit Alkylarylketonen werden mit dem neuen PennPhos-Rhodium-Katalysator Enantioselectivitäten von über 90 %, wie sie bei der Transferhydrierung üblich sind,<sup>[13]</sup> nur für Alkylgruppen bis C<sub>2</sub> erreicht. Dies steht im Gegensatz zur mikrobiellen Reduktion, bei der die Selektivität mit der Zahl der C-Atome in der Alkylgruppe steigt.<sup>[14]</sup> Es sei darauf hingewiesen, daß kürzlich eine recht spektakuläre Selektivitätsumkehr für eine neue, Ruthenium-katalysierte Transferhydrierung von Alkylphenylketonen beschrieben wurde.<sup>[21]</sup> Mit dem von (*R,R*)-1,2-Diphenylethylendiamin abgeleiteten Bisthioharnstoff **7** als Liganden ergaben sich in Abhängigkeit von der Alkylgruppe im Edukt folgende Enantioselectivitäten: Me: 89 %, (*S*); Et: 91 %, (*S*); *i*Pr: 94 %, (*S*); *t*Bu: 85 %, (*R*). Auch andere Arbeiten zeigten bei einer Anordnung der Substrate nach der Höhe der erzielbaren Selektivitäten eine ausgeprägte Abhängigkeit von der Katalysatorstruktur.<sup>[10]</sup>

Die Bedeutung für industrielle Verfahren liegt auf der Hand. Aus einer von Noyori<sup>[7c]</sup> publizierten Zusammenstellung optisch aktiver Alkohole, aus denen sich biologisch bedeutende chirale Verbindungen ableiten lassen, seien hier einige Beispiele angeführt und durch weitere ergänzt,<sup>[22]</sup> die für die pharmazeutische Industrie interessant sind (Schema 2). Besonders vielseitig sind chirale aliphatische Alkohole in Pheromonen vertreten.<sup>[23]</sup>



Schema 2. Optisch aktive Alkohole, aus denen sich biologisch bedeutsame chirale Verbindungen ableiten lassen.<sup>[7c, 22]</sup>

Zum Schluß sei noch darauf hingewiesen, daß die von Imamoto et al. entwickelten Bis(trialkylphosphan)-Liganden **10**, die Chiralitätszentren an den Phosphoratomen enthalten



und bei der Rhodium(i)-katalysierten Hydrierung von *N*-Acyl-dehydroaminosäuren Enantiomerenüberschüsse von über 99 % *ee* ergeben,<sup>[24]</sup> durch ihre hohe Basizität auch für eine Hydrierung von Ketonen geeignet sein dürften. Die für die allgemein schwer enantioselectiv hydrierbaren tetrasubstituierten Edukte besonders interessanten, weil teilweise umgekehrten Selektivitätsabstufungen der fünf beschriebenen Liganden lassen vermuten, daß sich auch für Ketone hohe Enantiomerenüberschüsse erreichen lassen. Weitere Fortschritte sind durch Kombination mit den von den Arbeitskreisen um Noyori und Zhang erschlossenen Methoden, Basen als Modifikatoren anzuwenden, denkbar.

**Stichwörter:** Alkohole • Asymmetrische Katalysen • Asymmetrische Synthesen • Hydrierungen • Ketone

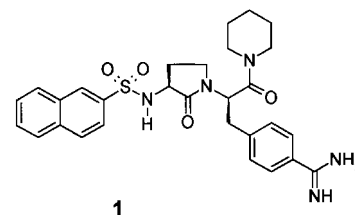
- [1] Q. Jiang, Y. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1203–1207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1100–1103.
- [2] Mit der Alkoholdehydrogenase aus *Gluconobacter oxidans* (ATCC 621) werden für rein aliphatische Ketone wie Nonan-3-on Enantioselectivitäten bis zu 95 % erreicht: P. Adlercreuz, *Enzyme Mikrob. Technol.* **1991**, *13*, 9–14.
- [3] T. Hayashi, A. Katsumura, M. Konishi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 425–428.
- [4] a) T. Morimoto, H. Takayashi, K. Fujii, M. Chiba, K. Achiwa, *Chem. Lett.* **1986**, 2061–2064; b) H. Takeda, T. Tachinami, M. Aburatami, H. Takahashi, T. Morimoto, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 363–366; c) K. Inoguchi, S. Sakuraba, K. Achiwa, *Synlett* **1992**, 169–178.
- [5] A. Roucoux, M. Devocelle, J.-F. Carpentier, F. Agbossou, A. Mortreux, *Synlett* **1995**, 358–360.
- [6] a) A. Tai, T. Kikukawa, T. Sugimura, Y. Inoue, S. Abe, T. Osawa, T. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2473–2477; b) H. U. Blaser, H. P. Jalett, J. Wiehl, *J. Mol. Catal.* **1991**, *68*, 215–222; c) H. U. Blaser, H. P. Jalett, F. Spindler, *J. Mol. Catal. A.* **1996**, *107*, 85–94; d) H. U. Blaser, H. P. Jalett, M. Müller, M. Studer, *Catal. Today* **1997**, *37*, 465–480.
- [7] a) R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856–5858; b) M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *ibid.* **1988**, *110*, 629–631; Übersicht über Folgearbeiten: c) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**, 61–82; d) T. Ohkuma, H. Ooka, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10417–10418; e) T. Ohkuma, H. Ikehira, T. Ikariya, R. Noyori, *Synlett* **1997**, 467–468; f) J.-P. Tranchier, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, S. Tony, T. Cohen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2951–2954; g) T. Ohta, T. Miyake, N. Seido, H. Kumobayashi, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 357–363; h) T. Ohkuma, H. Doucet, T. Pham, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1086–1087.
- [8] a) H. Brunner, *Organometallics* **1984**, *3*, 1354–1359; b) H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *ibid.* **1991**, *11*, 500–508.
- [9] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925–7926.
- [10] a) T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675–2676; b) H. Doucet, T. Ohkuma, K. Murata, T. Yokozawa, M. Kozawa, E. Katayama, A. F. England, T.

- Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1792–1796; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, Nr. 13/14.
- [11] X. Zhang, T. Taketomi, T. Yoshizumi, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, K. Mashima, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3318–3319.
- [12] T. Nagata, K. Yorozu, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2309–2311; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2145–2147. Eine neuere Übersicht über die asymmetrische Reduktion von Carbonylgruppen durch Hydride findet man bei J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1997**, 55–84.
- [13] Übersicht: a) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97–112; b) K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738–8739.
- [14] K. Nakamura, T. Matsuda, A. Ohno, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3021–3024.
- [15] a) J. Takehara, S. Hashiguchi, A. Fujii, S. Inoue, T. Ikariya, R. Noyori, *Chem. Commun.* **1996**, 233–234; b) T. Langer, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1381–1384; c) K. Püntener, L. Schwink, P. Knochel, *ibid.* **1996**, *37*, 8165–8168; d) T. Sammakia, E. L. Stangeland, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6104–6105; e) M. Palmer, T. Walsgrove, M. Wills, *ibid.* **1997**, *62*, 5226–5228; f) F. Touchard, P. Gamez, F. Fache, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2275–2278; g) S. Inoue, K. Nomura, S. Hashiguchi, R. Noyori, Y. Izawa, *Chem. Lett.* **1997**, 957–958.
- [16] Y. Jiang, Q. Jiang, G. Zhu, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 215–218.
- [17] R. Berengeuer, J. Garcia, J. Villarasa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 165–168.
- [18] a) T. Osawa, T. Harada, A. Tai, *J. Mol. Catal.* **1994**, *87*, 333–342; b) T. Osawa, T. Harada, A. Tai, *Catal. Today* **1997**, *37*, 465–480.
- [19] a) M. J. Burk, M. F. Gross, T. G. P. Harper, C. S. Kalberg, J. R. Lee, J. P. Martinez, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 37–44; b) J. Albrecht, U. Nagel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 444–446; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 404–407.
- [20] T. Imai, T. Tamura, A. Yamamuro, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7402–7404.
- [21] F. Touchard, F. Fache, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3319–3326.
- [22] R. Stürmer (BASF AG), persönliche Mitteilung.
- [23] Übersicht: K. Mori, *Chem. Commun.* **1997**, *13*, 1153–1158.
- [24] T. Imamoto, J. Watanabe, Y. Wada, H. Masuda, H. Yamada, H. Tsuruta, S. Matsukawa, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1635–1636.

## Metallionen als Coinhibitoren von Serin-Proteasen: ein neuer Ansatz bei der Suche nach hochaffinen und spezifischen Liganden

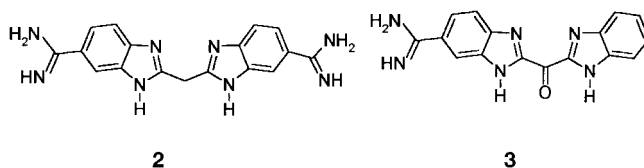
Tanja Schirmeister\*

Serin-Proteasen haben als Schlüsselenzyme verschiedenster biologischer Prozesse für den Entwurf von Arzneistoffen eine große Bedeutung.<sup>[1]</sup> Zu denjenigen, die von besonderem Interesse sind, gehören die trypsinähnlichen Proteasen der Blutgerinnungskaskade Thrombin und Faktor Xa.<sup>[2]</sup> Gemeinsames Merkmal ist ihre Spezifität für basische Aminosäuren in P1.<sup>[3]</sup> Neben Trypsin werden auch die Proteasen der Fibrinolyse (Plasmin, t-PA, Urokinase)<sup>[4]</sup> und des Complement-Systems (Faktoren C1r, C1s)<sup>[5]</sup> sowie die Mastzellen-Tryptase<sup>[6]</sup> zu dieser Familie gezählt. Von therapeutischem Interesse ist weiterhin die Leukozyten-Elastase, die zwar den gleichen Hydrolysemechanismus nutzt, allerdings durch eine kleine, hydrophobe S1-Tasche nur eine P1-Spezifität für die kurzkettigen Aminosäuren Alanin und Valin aufweist.<sup>[7]</sup> Pathologische Prozesse, bei denen Serin-Protease-Inhibitoren von therapeutischem Nutzen sein können, sind Gefäßerkrankungen (Thrombin), Tumore (Plasmin, Urokinase), entzündliche Prozesse und Autoimmunerkrankungen (Tryptase, Complement-Proteasen), Lungenemphysem (Elastase) sowie Pankreatitis (Trypsin).<sup>[1]</sup> Bei der Entwicklung von Inhibitoren für trypsinähnliche Proteasen gab es bisher drei Ansätze, die sich in der Reaktion des Inhibitors mit dem aktiven Zentrum unterscheiden. **1** ist eines der zahlreichen Benzamidine, die mit ihrer positiv geladenen Amidiniumgruppe reversibel und nichtkovalent die durch die Aminosäure Asp189 negativ geladene S1-Tasche der Enzyme besetzen.<sup>[8]</sup> Der Peptidyl-



aldehyd GYKI14766 (*N*-Me-D-Phe-Pro-Arg-H),<sup>[9]</sup> ein potenter Thrombininhibitor, reagiert zusätzlich in einer reversiblen Reaktion mit dem Serinrest des aktiven Zentrums zu einem Halbacetal. Irreversible Inhibitoren sind beispielsweise in der Gruppe der Peptidylchloromethylketone (z. B. D-Phe-Pro-Arg-CH<sub>2</sub>Cl)<sup>[9]</sup> zu finden.

Ein neuer Ansatz für die Entwicklung hochaffiner und selektiver Serin-Protease-Inhibitoren ist die kürzlich von Katz et al. publizierte Entdeckung, daß die Wirkung schwacher Inhibitoren wie des Amidinobenzimidazols<sup>[10]</sup> BABIM **2** durch den Zusatz von Zn<sup>2+</sup>- oder Co<sup>2+</sup>-Ionen um ein Vielfaches verstärkt werden kann.<sup>[11]</sup> So wird die Aktivität des Inhibitors **3** durch Zn<sup>2+</sup> von einem K<sub>i</sub>-Wert im mikromolaren Bereich (87.5 µM) um den Faktor 17000 auf K<sub>i</sub> = 5.3 nM erhöht.<sup>[11]</sup> Daß Metallkationen Proteasen hemmen



[\*] Dr. T. Schirmeister  
Pharmazeutisches Institut der Universität  
Hermann-Herder-Straße 9, D-79104 Freiburg  
Fax: (+49) 761-2036351  
E-mail: schirmei@sun2.ruf.uni-freiburg.de