

Berichte aus der Chemie

Imre Schlemminger

Additionsreaktionen an C=N-Doppelbindungen

Konzepte für die stereoselektive Knüpfung
von C-P-Bindungen sowie ein neuer Zugang zu
PNA-Monomeren *via* Multikomponentenreaktion

Shaker Verlag
Aachen 2000

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Schlemminger, Imre:

Additionsreaktionen an C=N-Doppelbindungen : Konzepte für die stereoselektive Knüpfung von C-P-Bindungen sowie ein neuer Zugang zu PNA-Monomeren *via* Multikomponentenreaktion / Imre Schlemminger.

Aachen : Shaker, 2000

(Berichte aus der Chemie)

Zugl.: Oldenburg, Univ., Diss., 2000

ISBN 3-8265-8052-4

Copyright Shaker Verlag 2000

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 3-8265-8052-4

ISSN 0945-070X

Shaker Verlag GmbH • Postfach 1290 • 52013 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

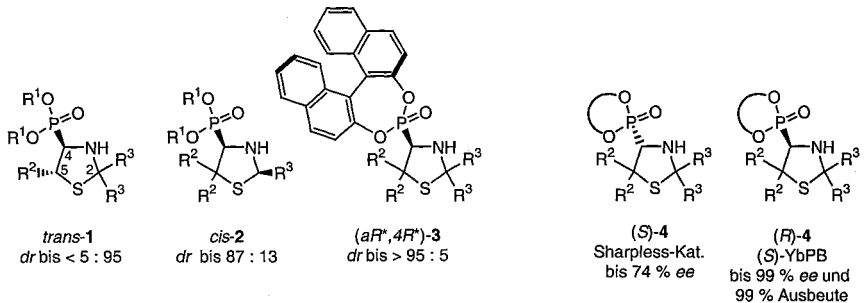
Internet: www.shaker.de • eMail: info@shaker.de

Zusammenfassung der Dissertation

Additionsreaktionen an C=N-Doppelbindungen: Konzepte für die stereoselektive Knüpfung von C-P-Bindungen sowie ein neuer Zugang zu PNA-Monomeren via Multikomponentenreaktion

vorgelegt von Dipl.-Chem. Imre Schlemminger

Die vorliegende Arbeit legt ihren ersten Schwerpunkt auf die eingehende Untersuchung sowohl der diastereoselektiven als auch der enantioselektiven Knüpfung von C-P-Bindungen am Beispiel der Lewisäure katalysierten Addition von Phosphorigsäurediestern an 3-Thiazoline (heterocyclische Imine) unter Bildung der korrespondierenden Thiazolidin-4-yl-phosphonate **1-4**. Im Rahmen der diastereoselektiven Synthesen werden die Induktionspotentiale chiraler 3-Thiazoline (mit einem Stereozentrum an C-2 oder an C-5) in der BF_3 -katalysierten Hydrophosphonylierung bestimmt. Während Reste in 5-Stellung am Thiazolin die bevorzugte Bildung von 4,5-*trans*-konfigurierten Produkten *trans-1* induziert, dirigieren Substituenten an der N/S-actalischen C-2-Position den Phosphorrest eher in 2,4-*cis*-Stellung (*cis-2*). Da die beobachtete Diastereoselektivität aus der Additionsreaktion dabei durch Epimerisierung des N/S-Acetals überlagert wird, werden neben NMR-spektroskopischen Untersuchungen zur Struktur und der sogenannten 'upfield rule' der Phosphonate auch Untersuchungen zum Reaktionsverlauf und zum Epimerisierungsverhalten sowie eine ausführliche Modellierung der Reaktion (Krauffeld, semiempirische und *ab initio*-Methoden) vorgestellt. Mit der Addition des chiralen BINOL-Phosphits (BINOL=2,2'-Binaphthol), das in beiden enantiomerenreinen Formen verfügbar ist, an verschiedene achirale 3-Thiazoline ist es in dieser Arbeit erstmals gelungen, chirale Phosphite in *hoher* Diastereoselektivität an cyclische Imine zu addieren.



Als enantioselektive C-P-Bindungsknüpfung werden Verfahren zur enantioselektiv katalysierten Hydrophosphonylierung cyclischer Imine auf Basis des SHARPLESS- sowie des als 'Chemzym' bekannt gewordenen SHIBASAKI-Katalysators vorgestellt. Die Leistungsfähigkeit der Katalysesysteme läßt sich mit Hilfe des 'Konzepts der gesteigerten sterischen Rigidität', entscheidend verbessern. Insbesondere ist es in der vorliegenden Arbeit gelungen, die enantioselektiv katalysierte Hydrophosphonylierung mit dem Lanthanoid-BINOL-Bimetall Komplex (*S*)-YbPB nach SHIBASAKI durch die Verwendung cyclischer Phosphite zu einer fast perfekten Katalyse zu entwickeln. So gelingt die Darstellung der Thiazolidinylphosphonate (*R*)-**4** über die enantioselektive Hydrophosphonylierung mit nur noch 2.5 mol % des Katalysators mit bis zu 99 % Ausbeute und 99 % ee.

Ein zweiter Schwerpunkt liegt auf der Einführung eines neuartigen Verfahrens zur Darstellung von PNA-Monomeren (PNA=Peptid-Nucleinsäure), den zur Zeit vielversprechendsten Bausteinen für den Aufbau von DNA-Mimetika für die Antisense-Therapie. Das beschriebene Syntheseprinzip nutzt die Vielseitigkeit der Vier-Komponenten-Kondensation nach UGI mit Nitrophenylisocyaniden zur Darstellung vollgeschützter PNA-Monomere, die dann unter basischer Hydrolyse des resultierenden Nitrophenylamids C-terminal 'entschützt' werden können.