

1. Einleitung

1.1. Bedeutung von 3-Arylprolinen

3-Arylproline haben in den letzten Jahren zunehmend an Interesse in der pharmazeutischen Forschung gewonnen. Sie wurden vor allem bei der Suche nach neuen Peptidmimetika eingesetzt.¹ Dabei wird die konformative Rigidität der Proline ausgenutzt, die es ermöglicht, die räumliche Anordnung einer Aminosäureseitenkette in einem Peptid zu untersuchen.

Ein generelles Prinzip zum Auffinden neuer, biologisch aktiver Substanzen ist die Variation von bekannten Wirkstoffen, den sogenannten „Leitstrukturen“. Dazu wird das Molekülgerüst des Wirkstoffes systematisch verändert und die neue Substanz einer biologischen Wirkungsprüfung unterzogen. Man gewinnt dadurch Erkenntnisse über die Art der Bindung des Stoffes an einen Rezeptor, über die entscheidenden Abschnitte im Molekülgerüst und das Erscheinungsbild der Bindungsstelle eines Rezeptors. Diese Informationen liefern Hinweise für die weitere Optimierung der Struktur des neuen Wirkstoffes. Im Idealfall können so Substanzen mit erhöhter biologischer Aktivität oder besserer physiologischer Stabilität entwickelt werden.

3-Arylproline bieten auf dem Gebiet der Peptide interessante Möglichkeiten in der Wirkstoffforschung. Peptide bilden eine große Gruppe unter den biologisch aktiven Stoffen. Sie haben als Hormone, Neurotransmitter, Antigen-Peptide, Toxine, Antibiotika u. a. m. eine erhebliche Bedeutung. Bei der Erforschung von Peptidwirkstoffen nutzt man das oben beschriebene Prinzip der Strukturvariation intensiv. Die Aminosäuresequenz eines Peptids wird systematisch verändert, um Informationen über die biologisch relevanten Abschnitte der Sequenz, die Wirkkonformation des Peptids und die Rezeptorstruktur zu erhalten.

Bei diesen Variationsversuchen spielt der Einsatz von Prolin eine besondere Rolle. Prolin weist im Gegensatz zu anderen Aminosäuren eine geringe konformative Flexibilität auf. Diese Eigenschaft nutzt man insbesondere bei der Untersuchung der Wirkkonformation eines Peptids. Hierzu ersetzt man eine Aminosäure der Sequenz durch ein entsprechend substituiertes Prolin und untersucht die Bindungsaffinität zum Rezeptor. Bei einer erhöhten Bindungsaffinität geht man davon aus, daß die vom Prolin fixierte Konformation der eigentlichen Wirkkonformation ähnlich ist.

Alle proteinogenen Aminosäuren mit Ausnahme des Glycins sind durch geeignet substituierte Proline „simulierbar“. Prolin selbst ist ein Modell für Alanin, alle anderen Aminosäuren imitiert man durch in 3-Position passend substituierte Prolinderivate (Abbildung 1). 3-Arylproline eignen sich als Mimetika für die aromatisch substituierten Aminosäuren (Tryptophan, Phenylalanin, Tyrosin, Histidin).

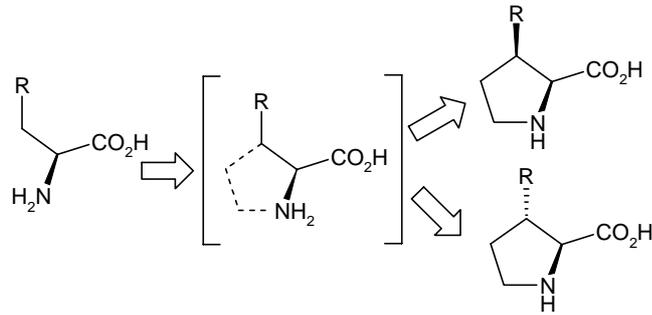


Abbildung 1: 3-substituierte Prolinderivate als konformativ fixierte Mimetika für flexible Aminosäuren

Besondere Bedeutung hat die Konfiguration am Kohlenstoff C-3. Sie ermöglicht zwei alternative Ausrichtungen des Aminosäurerestes R. Aus der Bindungsaffinität der beiden 3*R*- bzw. 3*S*-Stereoisomere des Prolinderivates erhält man Informationen über die Vorzugsanordnung des Restes R am Rezeptor.

Ein weiteres Anwendungsfeld von 3-Arylprolinen neben der Suche nach Peptidmimetika ist die Erzeugung von Antikörpern, die bestimmte perizyklische Reaktionen katalysieren. Der Prolinring der 3-Arylproline imitierte bei diesen Versuchen einen fünfgliedrigen Übergangszustand, wie er bei einigen perizyklischen Reaktionen vorkommt.

Im folgenden werden einige Beispiele für die Anwendung von 3-Arylprolinen erläutert.

1.1.1. Bindungsinhibitoren für $\alpha 4\beta 1$ -Integrine

Auf der Suche nach potentiell entzündungshemmenden Wirkstoffen entwickelten Jackson et al. zyklische Pentapeptide **11** (Abbildung 2), die ein 3-Arylprolin enthielten.² Ihr Ziel war es, Peptide zu finden, die eine sehr hohe Bindungsaffinität zum $\alpha 4\beta 1$ -Integrin von Leukocyten haben.

Integrine sind heterodimere Membranproteine, die spezifische, kurze Aminosäuresequenzen erkennen und an Zelloberflächen verschiedene Aufgaben erfüllen.³ Bei Leukocyten dienen sie vor allem der Steuerung von Wanderungsbewegungen und der Adhäsion von Leukocyten an entzündetem Gewebe. Dieser Adhäsionsprozeß findet zwischen dem Integrin des Leukocyten und einer VCAM^a genannten Bindungsstelle auf der Oberfläche von Blutgefäßzellen des entzündeten Gewebes statt.⁴ Versuche mit monoklonalen Antikörpern, die spezifisch VCAM oder $\alpha 4\beta 1$ blockieren, haben gezeigt, daß die Beeinflussung der VCAM- $\alpha 4\beta 1$ -Bindung einen erheblichen Einfluß auf den Verlauf von chronischen Entzündungskrankheiten wie Asthma oder Rheumatoider Arthritis hat.⁵

Ausgehend vom Pentapeptid *cyclo*-Arg-Cys-Asp-Pro-Cys **9**, dessen Bindungsaffinität zum $\alpha 4\beta 1$ -Integrin bekannt war,⁶ synthetisierten Jackson et al. neue, aktivere Bindungsinhibitoren (Abbildung 2). Sie behielten den Cystin-Ring als Strukturmerkmal

^a VCAM = vascular cell adhesion molecule, ein Protein, das auf Oberflächen von Zellen entzündeten Gewebes auftritt.

bei und variierten systematisch die anderen drei Aminosäuren. Der Ersatz des exozyklischen Arginins durch *N*-Acetyltirosin vertausendfachte die Aktivität der Substanz am $\alpha 4\beta 1$ -Rezeptor. Weiter war es möglich, das Asparagin durch Serin auszutauschen, jedoch mit nur geringer Aktivitätssteigerung. Die Substitution des Prolins durch konformativ flexible Aminosäuren wie z. B. Glycin verminderte die Bindungsaffinität stark. Eine starre Aminosäureinheit an dieser Position erwies sich als notwendig, wobei Pipecolinsäure anstelle des Prolins noch aktiver war (Peptid **10**).

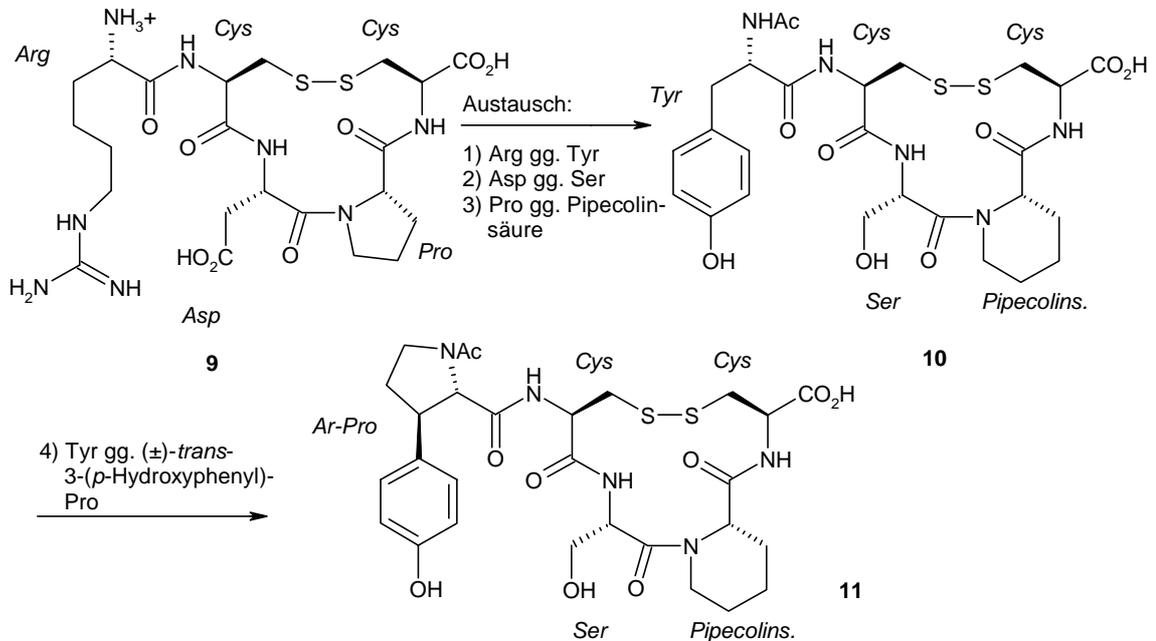


Abbildung 2: Entwicklung von Bindungsinhibitoren für das $\alpha 4\beta 1$ -Integrin nach Jackson

Eine weitere Verbesserung der Rezeptoraffinität wurde durch ein 3-Arylprolin anstelle des Tyrosins in der Seitenkette erreicht. Schon bei den Versuchen, das Arginin zu substituieren, stellten Jackson et al. fest, daß an dieser Position eine hydrophile Endgruppe nötig war. Die starke Aktivitätssteigerung, die durch das Tyrosin verursacht wurde, legte den Schluß nahe, daß eine Ausrichtung dieser hydrophilen Endgruppe durch ein starres Molekülgerüst ein Vorteil gegenüber einer flexiblen Seitenkette ist. In konsequenter Weiterentwicklung dieser Idee synthetisierten sie ein Peptid **11** mit (\pm)-*trans*-3-(*p*-Hydroxyphenyl)-prolin als exozyklische Aminosäure und erreichten damit noch einmal eine achtfache Aktivitätssteigerung. Das entsprechende (\pm)-*cis*-3-(*p*-Hydroxyphenyl)-prolin als Substituent bewirkte hingegen ein leichte Abschwächung der Bindungsaffinität. Offenbar ist nur in der *trans*-Aminosäure die hydrophile Seitenkette ideal ausgerichtet.

1.1.2. Konformativ fixierte Substanz-P-Analoga

Moeller et al. verwendeten 3-Arylproline zur Untersuchung der Wirkkonformation von Substanz P.⁷ Substanz P ist ein Undecapeptid der Struktur Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂.⁸ Es gehört zu der Familie der Tachikinin-Peptidhormone und hat vielfältige biologische Effekte, wie z. B. die Stimulierung der glatten Muskulatur, Blutdrucksenkung, Gefäßerweiterung, Anregung des Speichelflusses u. a. m.⁸ Der NK-1-Rezeptor wurde als Bindungsort von Substanz P festgestellt. Es ist bekannt, daß besonders die Phe-Phe-Region eine wichtige Rolle bei der Bindung von Substanz P an den Rezeptor spielt.⁹ Moeller et al. ersetzten diesen konformativ flexiblen Abschnitt des Peptids durch die in Abbildung 3 dargestellten 3-Arylproline. Ihr Ziel war es, durch Fixierung bestimmter Konformationen von Substanz P Informationen über die sterische Anordnung bei der Rezeptorbindung zu erhalten.

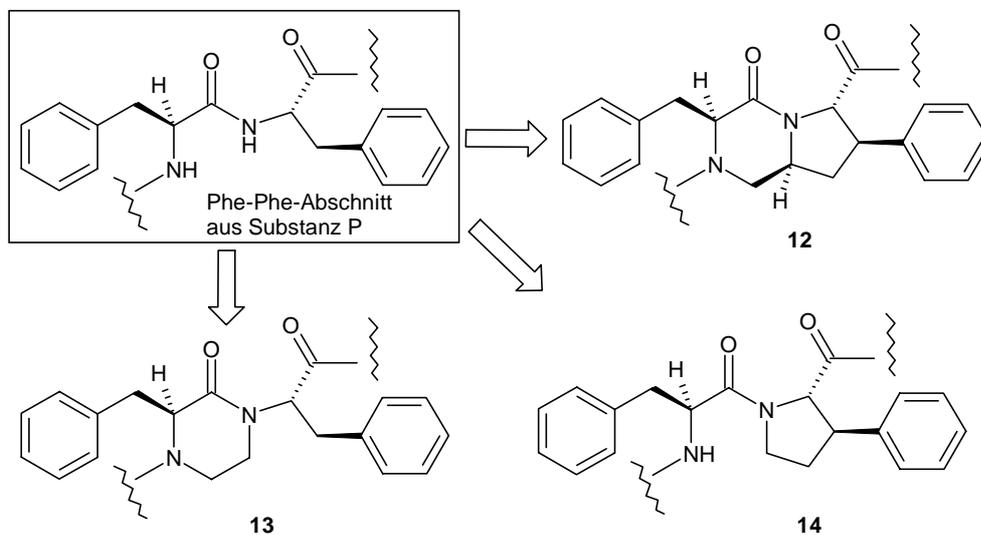


Abbildung 3: Zyklisch fixierte Aminosäuren als Ersatz für Phe-Phe nach Moeller

Sie synthetisierten zu diesem Zweck Substanz-P-Analoga **12**, **13** und **14** mit dem 3-Arylprolin (**14**) bzw. den Piperazinonen (**12** und **13**) anstelle der Phenylalanine. Bei der Untersuchung der Bindungsaffinität dieser Peptidmimetika beobachten sie schwache Wechselwirkungen zum NK-1-Rezeptor.

1.1.3. Somatostatin/Sandostatin-Mimetika

Mignani et al. setzten 3-Arylproline bei der Suche nach nicht-Peptid-Mimetika von Somatostatin/Sandostatin ein.¹⁰ Somatostatin ist ein zyklisches Tetradecapeptid. In biologischen Systemen hemmt es die Sekretion des Wachstumshormons Somatotropin und verschiedener an der Verdauung beteiligter Hormone (z. B. Insulin, Glucagon). Es schränkt die Säureproduktion im Magen ein und ist Neurotransmitter im ZNS. Somatostatin wird nicht direkt als Medikament eingesetzt, weil es unter physiologischen Bedingungen instabil ist.¹¹ Stabilere Mimetika, wie z. B. Sandostatin, werden angewendet.¹²

Untersuchungen der Struktur-Wirkungs-Beziehung des Somatostatins zeigten, daß die Sequenz Phe-Trp-Lys-Thr des Peptids die größte biologische Bedeutung hat.¹³ Die

Sequenz bildet sowohl in Somatostatin als auch in Sandostatin einen β -Turn. Da Proline in Peptiden oft die Aufgabe haben, β -Turns zu induzieren, synthetisierten Mignani et al. Analoga dieses Tetrapeptids, bei denen das Tryptophan durch ein 3-Arylprolin ersetzt ist. Der Test der Bindungsaffinität der neuen Peptidsequenz an einem Zellesay zeigte eine schwächere Wechselwirkung als die originale Verbindung.

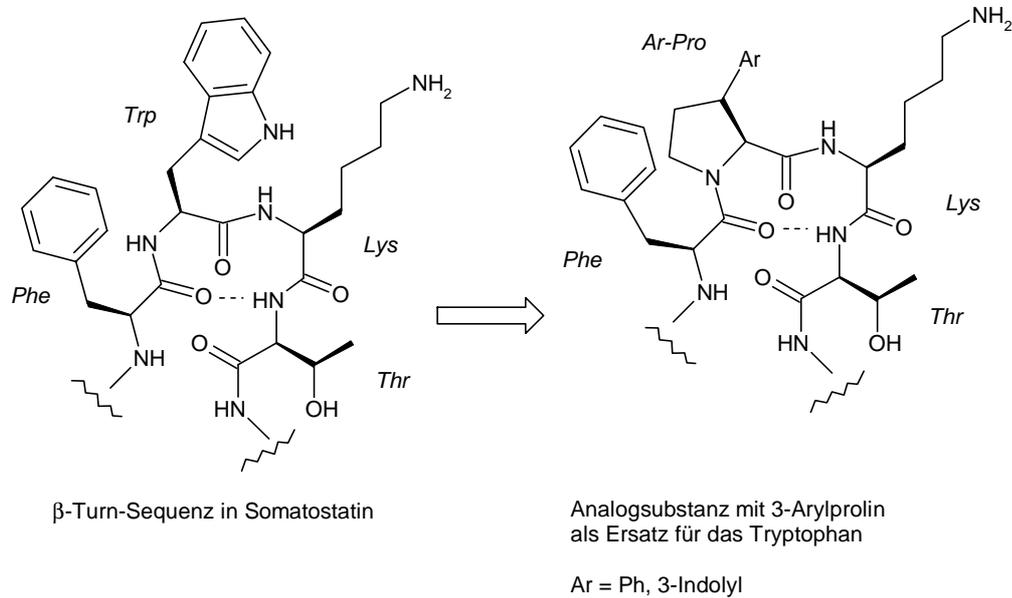
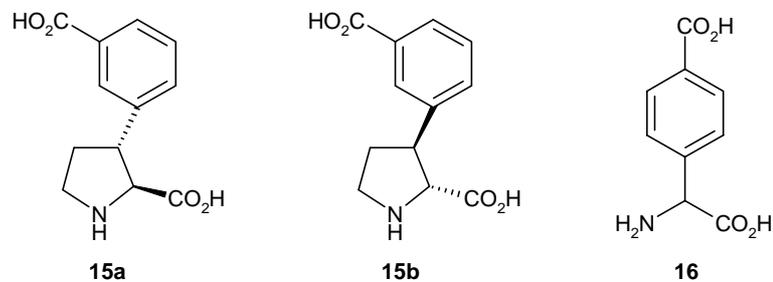


Abbildung 4: Variation der β -Turn-Sequenz von Somatostatin mit 3-Arylprolinen

1.1.4. mGlu-Antagonisten/Agonisten

Micheli et al. untersuchten die Eigenschaften der 3-Carboxyphenylproline **15a** und **b** hinsichtlich ihrer Wirkung als Agonisten/Antagonisten auf den metabotropischen Glutamatrezeptor mGluR1.¹⁴ Dieser Rezeptor ist eine Bindungsstelle des Neurotransmitters Glutamat im Zentralnervensystem (ZNS). Glutamat spielt eine wichtige Rolle bei der chemischen Signalübertragung. Es ist in Form der Glutaminsäure im Gehirn einer der hauptsächlichsten exzitatorischen Neurotransmitter. In decarboxylierter Form (γ -Aminobuttersäure, GABA) wirkt Glutamat als inhibitorischer Neurotransmitter im Zentralnervensystem.



Der Rezeptor mGluR1 gehört zu einer Gruppe von sieben Transmembranrezeptoren (mGluR1 – R7), die zu einem G-Protein zusammen gekoppelt sind.¹⁵ Die Suche nach Agonisten bzw. Antagonisten konzentriert sich dabei auf mGluR1-selektive Liganden,

da bei diesen ein hohes therapeutisches Potential für Krankheitsbilder des ZNS (Schlaganfall, Neurodegeneration, Parkinson-Krankheit u. a.) vermutet wird.¹⁶ In Anlehnung an die Struktur der Glutaminsäure wurde eine große Anzahl von Derivaten des (4-Carboxyphenyl)-glycins **16** hergestellt, von denen einige eine Aktivität an unterschiedlichen mGluR-Rezeptoren zeigten.¹⁷ Micheli et al. untersuchten die Wirkung der 3-Carboxyphenylproline **15a** und **b** an einem entsprechenden Zellesay. Es konnte bis zu einer Konzentration von 10 mM keine Aktivität gefunden werden.

1.1.5. Perizyklische Reaktionen katalysierende Antikörper

Hilvert et al. nutzten 3-Arylproline, um Antikörper zu erzeugen, die [2,3]-sigmatrope Reaktionen wie die Selenoxid-Eliminierung und die Sulfoxid-Sulfenat-Umlagerung katalysieren (Abbildung 5).¹⁸

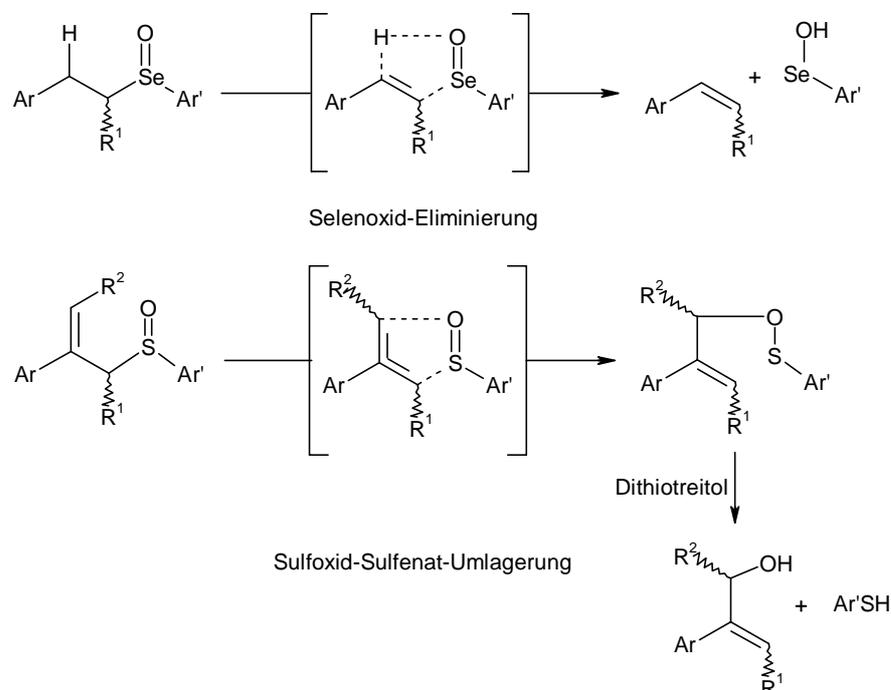


Abbildung 5: Selenoxid-Eliminierung und Sulfoxid-Sulfenat-Umlagerung

Enzyme, die perizyklische Reaktionen katalysieren, sind selten in der Natur.¹⁹ Sie können aber mittels katalytischer Antikörper-Technologie erzeugt werden. So gibt es Beispiele, in denen Enzyme Diels-Alder-Zykloadditionen,²⁰ Claisen-²¹ bzw. Cope-Umlagerungen²² und *N*-Oxid-Eliminierungen²³ beschleunigen. Als Triebkraft solcher Prozesse wird angenommen, daß der Übergangszustand, der während der Reaktion durchlaufen wird, weniger polar ist als der jeweilige Grundzustand der Moleküls. Den jeweiligen Übergangszustand kann man mittels geeigneter zyklischer Moleküle imitieren. So werden passend substituierte Tetrahydrofurane und Pyrrolidine verwendet, um einen 5-gliedrigen Übergangszustand, wie er bei [2,3]-sigmatropen Reaktionen vorkommt, nachzuahmen.

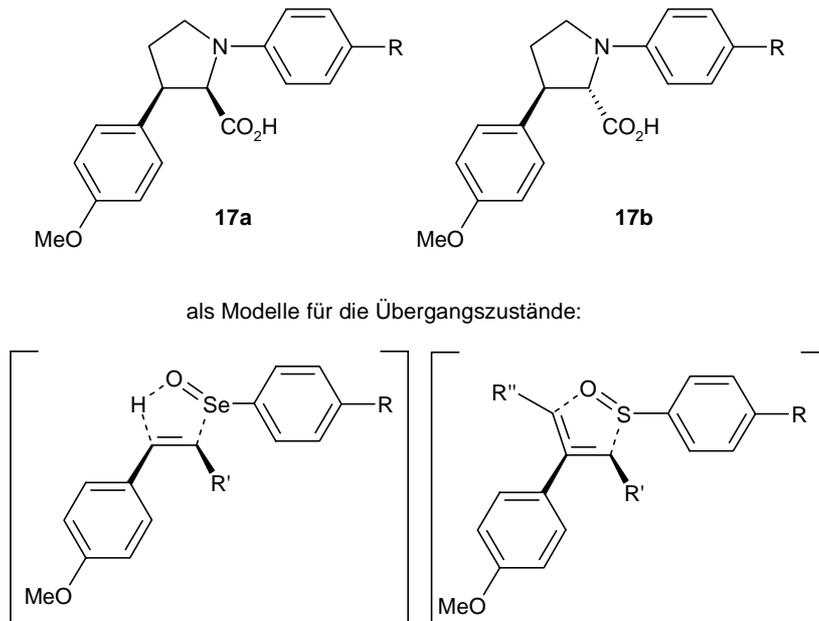


Abbildung 6: 3-Arylproline als Modelle für die Übergangszustände [2,3]-sigmatroper Umlagerungen

Hilvert et al. synthetisierten die 3-Arylproline **17a** und **b** und nutzten diese als Modelle für die Übergangszustände der oben genannten Reaktionen (Abbildung 5). Dazu kuppelten sie die 3-Arylproline an Carrier-Proteine und erzeugten mit diesen Hapten-Protein-Komplexen die Antikörper.²⁴ Einige dieser Antikörper katalysierten die erwähnten Umlagerungsreaktionen mit Beschleunigungsfaktoren bis zu 1000.

1.2. Synthesen von 3-Arylprolinen und -prolinolen

Eine breite Untersuchung von 3-Arylprolinen erfordert zunächst eine effiziente Herstellungsmethode für derartige Bausteine. In der Literatur sind eine Reihe von Synthesestrategien publiziert, die in diesem Kapitel kurz vorgestellt werden sollen.

1.2.1. Addition von Styrolen an *N*-Methoxycarbonyliminiumionen

Shono et al. synthetisierten 3-substituierte Proline durch Addition von geeigneten Alkenen **19** an *N*-Methoxycarbonyliminiumionen **18** (Abbildung 7).²⁵ Die Reaktion liefert in Ausbeuten zwischen 52 und 87 % die 3-substituierten Pyrrolidine **20**. Sie verläuft hoch regioselektiv, aber ohne Diastereoselektion.

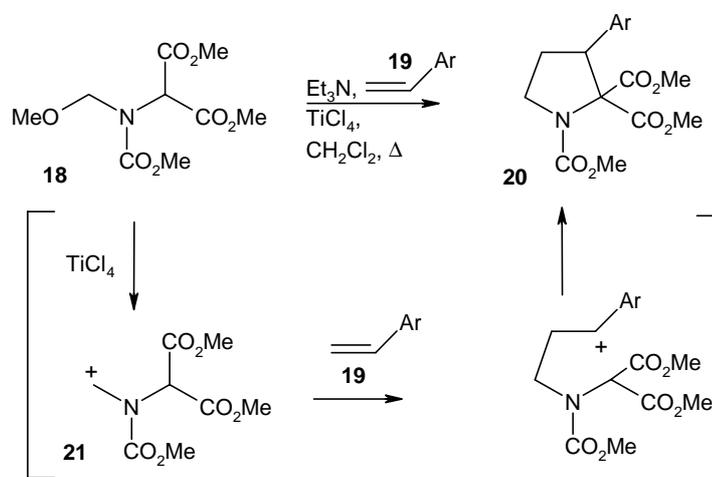
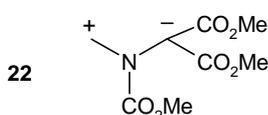


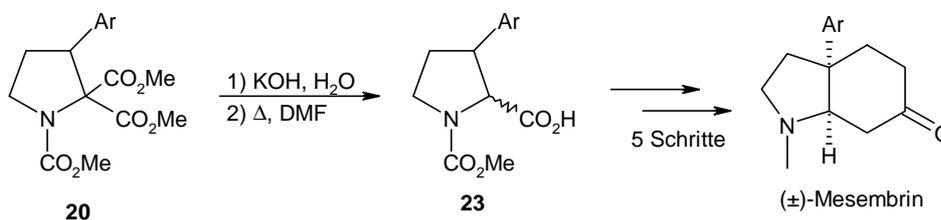
Abbildung 7: Synthese von 3-Arylprolinen durch Styroladdition an geeignete Methoxyaminale **18**

Als Mechanismus wird angenommen, daß das Methoxyaminal **18** zunächst unter dem Einfluß einer Lewisäure in das Iminiumion **21** umgewandelt wird. **21** addiert anschließend an das Alken **19**. Eine Kationen-stabilisierende Gruppe (Aryl- oder Alkoxy-) am Alken scheint erforderlich, da die Verwendung von 1-Octen als Alken nicht zum entsprechenden Pyrrolidin führt. Der Ringschluß zwischen dem Benzylkation und einem Malonesteranion ist der letzte Schritt der Reaktion.

Eine konzertierte [2,3]-sigmatrope Reaktion über das Betain **22** wird von Shono et al. für unwahrscheinlich gehalten. Dagegen sprechen zwei Gründe: (1) Die lewissauren Reaktionsbedingungen sind mit einem Anion wie in **22** nicht vereinbar. (2) Konzertierte Zykloadditionen von stabilisierten²⁶ und nicht stabilisierten²⁷ Azomethinyliden mit Styrol zeigen keine Regioselektivität, während die hier diskutierte Reaktion hoch regioselektiv ist.



Das Zyklisierungsprodukt **20** kann durch basische Hydrolyse und Decarboxylierung in das 3-Arylprolin **23** überführt werden. Shono et al. nutzten **23** als Baustein für die Synthese von racemischem Mesembrin. Sie verzichteten auf eine Trennung der Stereoisomere.



1.2.2. Die Kondensation von 2-(*N*-Acylamino)-malonestern mit α,β -ungesättigten Aldehyden

Chung et al. entwickelten eine Synthesesequenz zur Darstellung von 3-Arylprolinen, die sich für Multigramm-Mengen eignet (Abbildung 8).²⁸ Ihre Synthese ist nicht stereoselektiv und baut auf den von Cox et al.,²⁹ Mauger et al.³⁰ und Sarges et al.³¹ beschriebenen Zugängen zu 3-substituierten Prolinen auf.

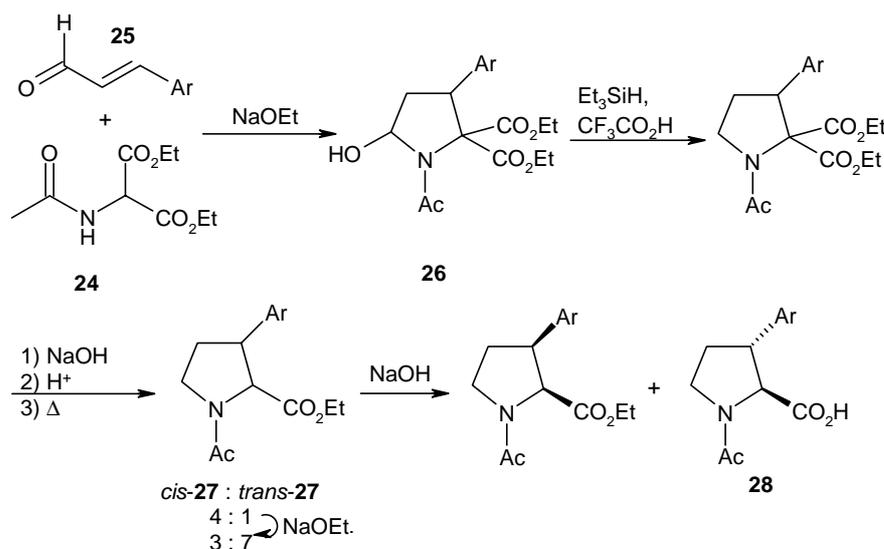


Abbildung 8: Synthese von 3-Arylprolinen nach Chung

Die Synthese beginnt mit der Kondensation von 2-(*N*-Acylamino)-malonester **24** mit einem α,β -ungesättigten Aldehyd **25**. Das entstehende 5-Hydroxypyrrolidin **26** wird mit Triethylsilan und Trifluoressigsäure reduziert,³² monoverseift und decarboxyliert. Der Prolinester **27** bildet sich als *cis/trans*-Gemisch im Verhältnis 4 : 1. Dieses Verhältnis kann durch Behandlung mit Natriumethanolat in Ethanol zugunsten des *trans*-Isomers verschoben werden. Die diastereomeren Produkte *cis*- und *trans*-**27** sind durch Behandlung mit Natronlauge voneinander trennbar.³¹ Dabei wird der *trans*-Prolinethylester **27** selektiv neben dem *cis*-Produkt verseift.

Chung et al. beschrieben die Racematspaltung für die *trans*-3-Arylproline **28** durch Bildung der Carbonsäureamide **29a** und **b** mit *S*-Phenylethylamin **30**. Die Trennung der diastereomeren Amide **29a** und **b** erfolgt säulenchromatographisch.

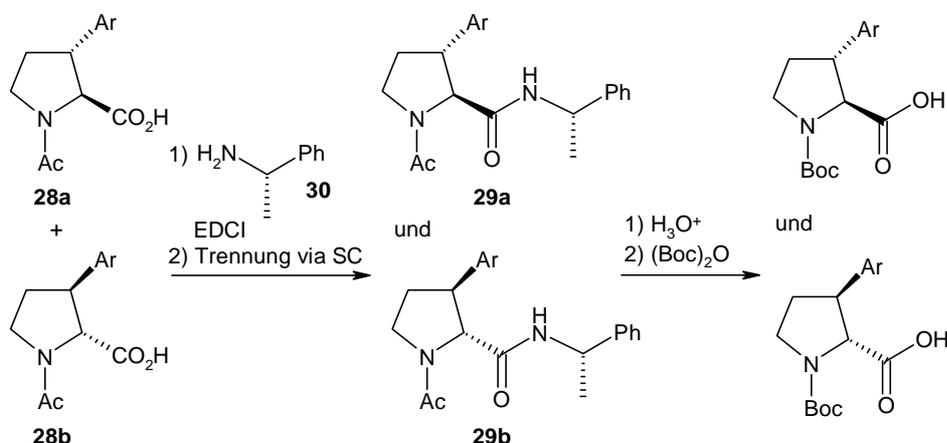


Abbildung 9: Racematspaltung für 3-Arylproline mit *S*-Phenylethylamin

1.2.3. Ring-Kontraktionen von 4-Aryl-3-hydroxypiperidinen

Naik et al. beschrieben die Herstellung von 3-Arylpyrrolidinen **34** durch Ringverengung von 4-Aryl-3-hydroxypiperidinen **32** (Abbildung 10).³³

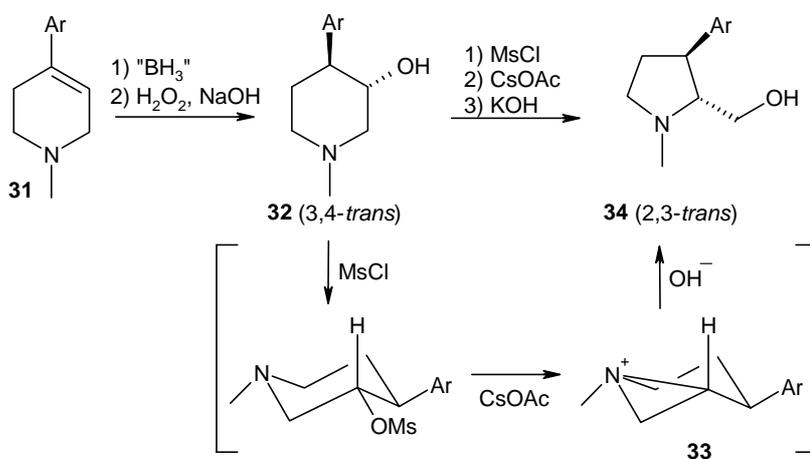


Abbildung 10: Racemische Synthese von *trans*-3-Arylprolinolen durch Ringverengung von *trans*-3-Hydroxypiperidinen

Das 1-Methyl-4-aryl-1,2,5,6-tetrahydropyridin **31** wurde hydroboriert und zum Alkohol oxidiert. Es entstand *trans*-selektiv das 1-Methyl-4-aryl-piperidin-3-ol **32**. Nach Aktivierung des Alkohols **32** mit Methansulfonylchlorid und Zugabe von Cäsiumacetat bildete sich das Aziridiniumion **33** durch transannularen Angriff des Stickstoffatoms. Dieser Schritt erfolgt ebenfalls stereoselektiv. Die nucleophile Attacke eines Hydroxidions öffnet den Dreiring **33** an der am wenigsten gehinderten, sekundären Position (C-2). Dadurch entsteht nicht wieder der ursprüngliche Sechsering **32** sondern ein Fünfring **34** mit Hydroxymethylseitenkette.

Naik et al. gelang es, das *trans*-3-Arylprolinol **34** mit einer Ausbeute von ca. 90 % herzustellen. Die *trans*-Selektivität der Reaktion wurde mit NMR-Methoden nachgewiesen. Möglichkeiten zur Oxidation zum 3-Arylprolin wurden nicht untersucht.

1.2.4. 3-Arylproline durch Cuprat-Addition an Pyroglutaminsäurederivate

Herdeis et al. beschrieben eine Ex-Chiral-Pool-Synthese optisch aktiver 3-Arylproline **36**.³⁴ Mit ihrer Methode ist es möglich, stereoselektiv *cis*- und *trans*-3-Arylproline in 14 oder 11 Reaktionschritten aufzubauen. Ausgehend von *L*-Glutaminsäure synthetisierten sie das Pyroglutaminsäurederivat **35**. **35** konnte durch konjugierte Addition mit Diphenylcuprat in den 3-Aryl-substituierten Fünfring umgewandelt werden. Anschließend wurde die Lactamgruppe zum Amin reduziert und die Hydroxymethylen-Seitenkette durch Sharpless-Oxidation zur Carbonsäure **36** oxidiert.

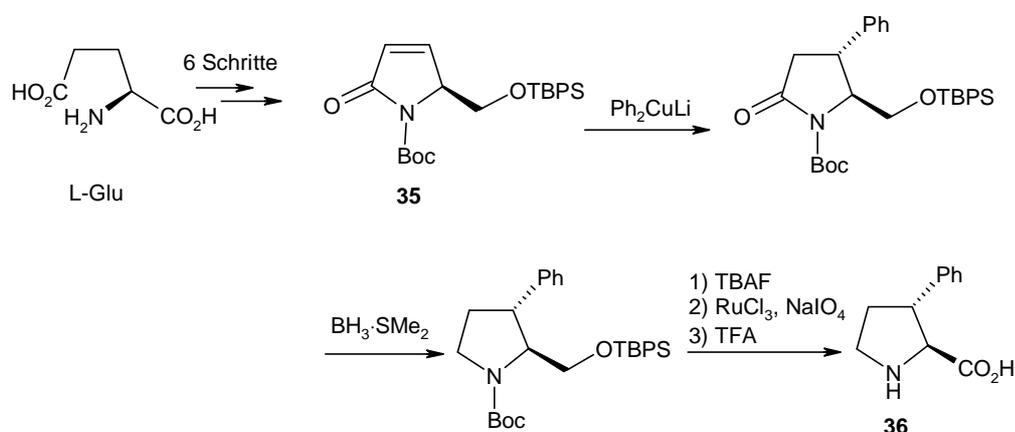


Abbildung 11: 2,3-*trans*-3-Arylproline durch Cuprat-Addition

Die Cuprat-Addition verläuft streng *trans*-selektiv, wodurch die enantiomerenreine Synthese des 2,3-*trans*-3-Arylprolins **36** möglich war. Die Sharpless-Oxidation und die Carbamatspaltung verliefen mit einer Gesamtausbeute von 30 bis 40 %, abhängig vom eingeführten Rest an C-3.

Herdeis et al. demonstrierten anhand des 3-Methylderivates **37**, wie enantioselektiv 2,3-*cis*-3-Arylproline zugänglich sein könnten. Sie erzeugten mittels Phenylselenierung und oxidativer Eliminierung eine Doppelbindung im Molekül (**38**). Die katalytische Hydrierung von **38** erzeugte selektiv das *cis*-Isomer **39**. Das 3-Methylprolin **40** wurde wie beim *trans*-Isomer beschrieben, in 19 % Gesamtausbeute (ab **37**) erhalten.

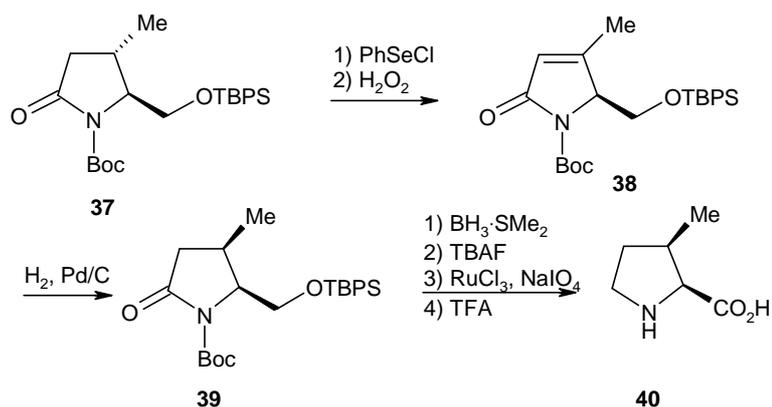
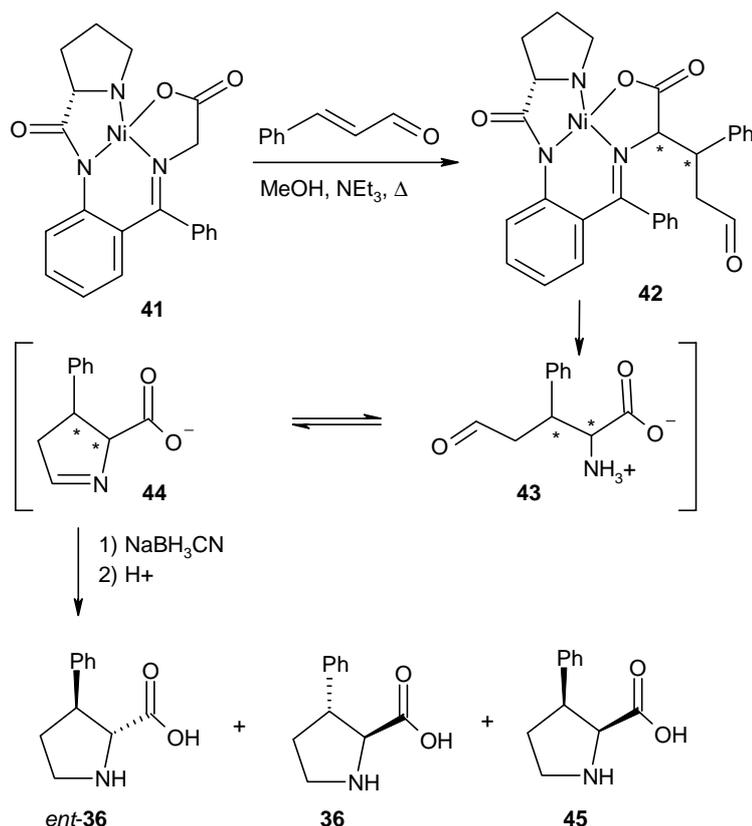


Abbildung 12: Umwandlung des 2,3-*trans*- in das 2,3-*cis*-Prolinderivat

1.2.5. Kondensation von Glycin mit α,β -ungesättigten Aldehyden

Belokon et al. synthetisierten 3-Arylproline durch Kondensation von Zimtaldehyd mit Glycin, das in den Nickelkomplex **41** eingebunden ist.³⁵



$$\textit{ent}\text{-}36 : 36 : 45 = 8 : 82 : 10$$

Abbildung 13: 3-Arylproline durch Michael-Addition von komplex gebundenem Glycin an Zimtaldehyd

Im ersten Schritt erfolgt unter Katalyse von Triethylamin eine Michael-Addition des Glycin- α -Kohlenstoff an den Zimtaldehyd. Die Hydrolyse des Komplexes **42** liefert die 2-Amino-3-phenyl-5-oxo-pentansäure **43**, die spontan zum Imin **44** zyklisiert. Bei der

abschließenden Reduktion des Imins **44** entstehen drei stereoisomere 3-Arylproline *ent*-**36**, **36** und **45** im Verhältnis 8 : 82 : 10.

1.2.6. Alkylierung von 4-Oxoprolinderivaten

Lubell et al. entwickelten eine Methode, mit der 4-Oxoprolinderivate **46** in 3-Stellung alkyliert werden können.¹ Ihre Methode eignet sich nur für die Synthese von 3-Arylprolinen mit elektronenarmen Aromaten, da der zentrale Reaktionsschritt eine nucleophile Alkylierung ist. Das Verfahren beruht auf der regioselektiven Deprotonierung des Prolinderivates **46** an Kohlenstoff C-3 und anschließender Alkylierung mit Alkylhalogeniden.

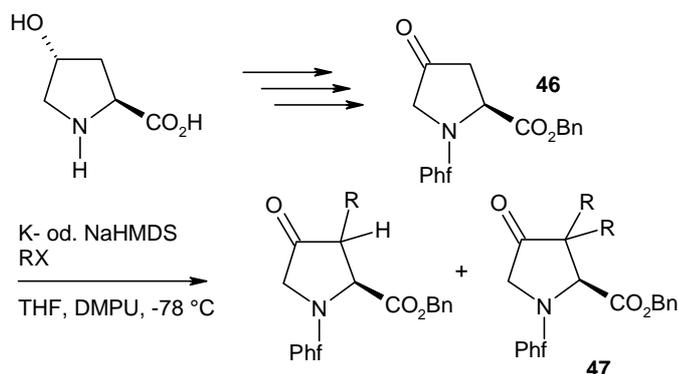


Abbildung 14: 3-Alkylierung von 4-Oxoprolinderivaten

Ausgehend von 4-Hydroxyprolin wurde das 4-Oxoderivat **46** hergestellt, das auf dem Stickstoff eine Phenylfluorenylgruppe (Phf) trägt. Diese Schutzgruppe ist sehr groß und verhindert die Deprotonierung in 2- oder 5-Position des Prolinringes im folgenden Reaktionsschritt. Eine Epimerisierung des stereogenen Zentrums wird dadurch ausgeschlossen und die Alkylierung findet regioselektiv in 3-Position statt. Lubell et al. deprotonierten das 4-Oxoderivat **46** mit Kalium- oder Natrium-hexamethyldisilazid in 14- bis 40-fachem Überschuß. Sie alkylierten anschließend mit Methyl-, Allyl- oder Benzylhalogeniden. Abhängig vom Halogenid und der eingesetzten Base trat neben der Monoalkylierung auch Dialkylierung auf. Die Diastereoselektion war mit maximal 6 : 1 (*3R* : *3S*) gering. Lubell et al. demonstrierten anhand des 3,3-Dimethylderivates von **47** auch die weitere Umwandlung in die Aminosäure.

1.2.7. Hydroborierung von β -Vinylaziden

Evans et al. entwickelten eine Methode, mit der Proline **49** aus β -Vinylaziden **48** durch Hydroborierung mit Dicyclohexylboran hergestellt werden können.³⁶ Die Methode eignet sich zur stereoselektiven Darstellung von Prolinen, da Epimerisierungsreaktionen auf Grund der milden Reaktionsbedingungen ausgeschlossen sind. Die Stereochemie des Azidoolefins überträgt sich vollständig ins Prolin. Beliebige substituierte Proline sind auf diese Weise erhältlich.

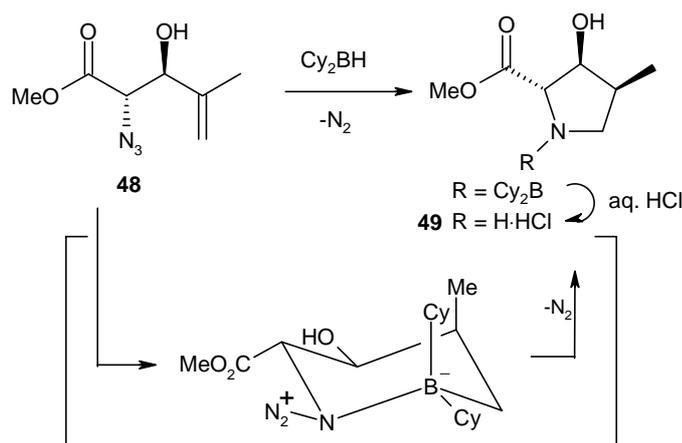
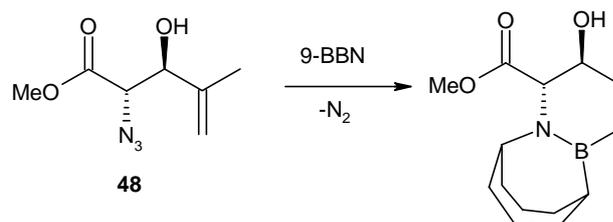


Abbildung 15: Prolinderivate durch Hydroborierung von Azidoolefinen nach Evans

Im ersten Schritt der Reaktion wird das Dicyclohexylboran an die Doppelbindung des Azidoolefins **48** addiert. Das Boratom bindet an das endständige C-Atom der Doppelbindung. Anschließend spaltet sich ein Molekül Stickstoff ab und das verbleibende Nitren insertiert in eine der drei Bor-Kohlenstoffbindungen. Bei Verwendung von Dicyclohexylboran erfolgt diese Einschubung selektiv in die Substrat-Bor-Bindung, dagegen liefert die Reaktion bei Verwendung von 9-Borabicyclononan selektiv die unerwünschte Insertion in die Bor-Octan-Bindung.



Salbol et al. nutzten die Hydroborierungsmethode erstmals, um 3-Arylproline herzustellen.³⁷ Sie synthetisierten die 3*R*- und 3*S*-(*p*-Hydroxyphenyl)-2*S*-proline **54a** und **b** (Abbildung 16). Die diastereomeren Produkte wurden chromatographisch getrennt.

Ausgehend vom *p*-Benzyloxyzimtalkohol **50** wurde durch eine Johnson-Claisen-Umlagerung die Carbonsäure **51** in racemischer Form hergestellt (Abbildung 16). Nach Umwandlung in das Imid **52** gelang die chromatographische Trennung der diastereomeren Produkte (**52a** und **b**). Das Azidoolefine **53** wurden durch Reaktion der deprotonierten Imide **52** mit 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylazid erhalten. Bei dieser Reaktion bildete sich unter dem Einfluß des Evans-Auxiliars nur das 2*S*-Azido-Diastereomer. Die Imide **53a** und **b** wurde in die *t*-Butylester umgewandelt und der Hydroborierungsreaktion mit Dicyclohexylboran unterworfen. Die Synthese endete mit der Freisetzung der *N*-FMOC-geschützten Säuren **54a** und **b**. Auf diesem Weg sind *trans*- und *cis*-3-Aryl-2*S*-proline darstellbar.

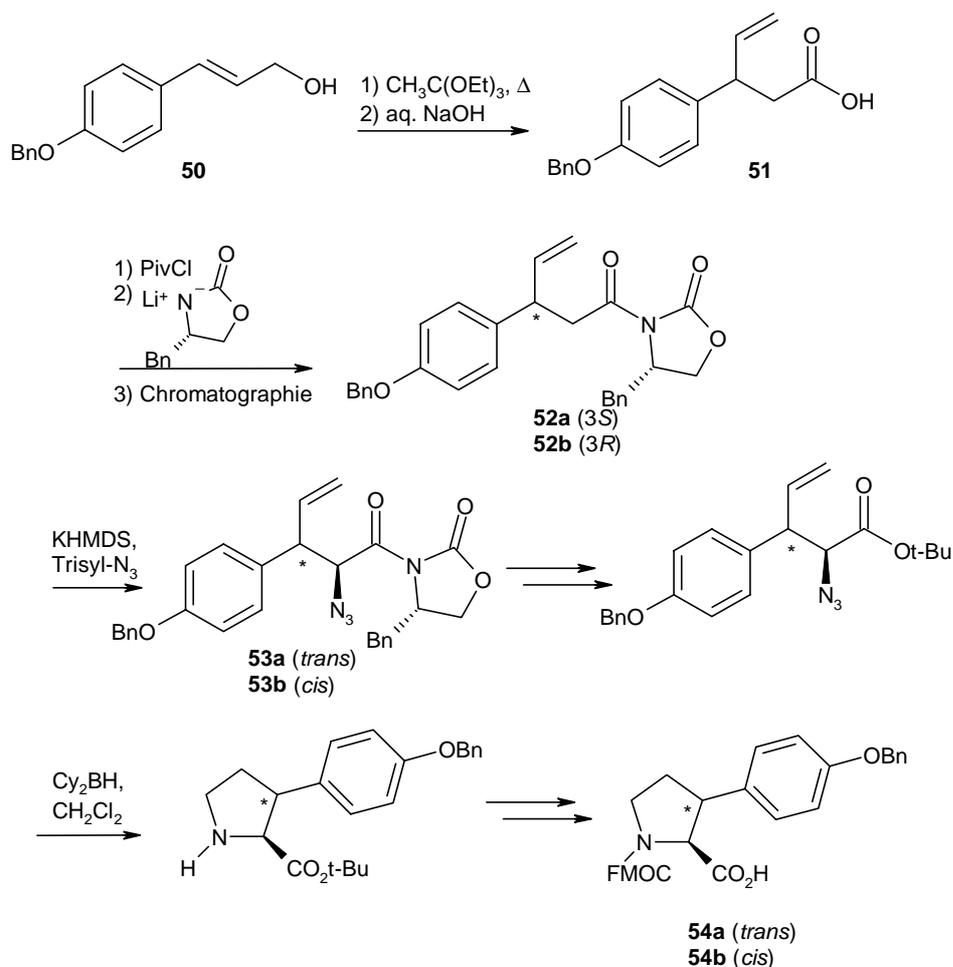


Abbildung 16: *cis*- und *trans*-3-Arylproline durch Hydroborierung von Azidoolefinen nach Salbol

1.2.8. Synthese und Reduktion von 3-Arylpyroglutaminsäurederivaten

Micheli et al. nutzten 3-Arylpyroglutaminsäurederivate **59** zur Synthese von *trans*-3-Arylprolinen.¹⁴ Es gelang Ihnen, die beiden enantiomeren *trans*-3-Arylproline **15a** und **b** stereoselektiv herzustellen (Abbildung 17). Sie nutzten eine von Schöllkopf et al. entwickelte Methode,³⁸ bei der ein Bis-lactimether **57** an einen geeigneten α,β -ungesättigten Carbonsäureester **56** stereoselektiv addiert wird.

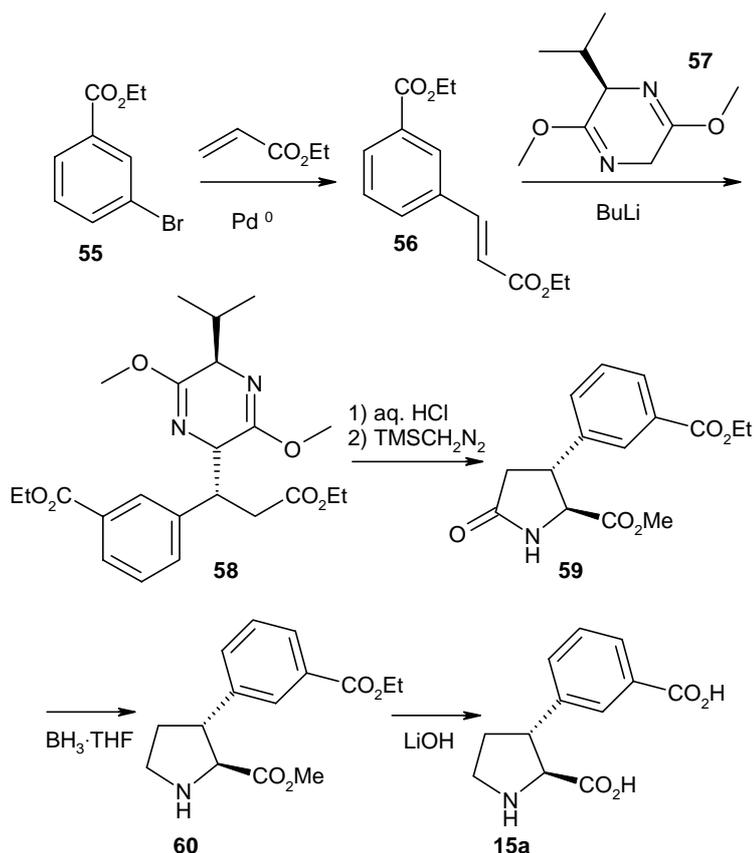


Abbildung 17: *trans*-3-Arylproline nach der Schöllkopf-Bislactimester-Methode

Der 3-Brombenzoesäureester **55** wurde in einer Heck-Reaktion zum Zimtsäureesterderivat **56** umgesetzt. Die folgende Michael-Addition mit dem deprotonierten Bislactimester **57** (Schöllkopf-Reagenz)³⁸ erzeugte enantioselektiv die zwei Stereozentren des Zielmoleküls. Die relative Konfiguration der beiden neuen stereogenen Zentren ist *trans*. Die *cis*-Konfiguration ist durch diese Methode nicht zugänglich. Nach saurer Hydrolyse des Bislactimesters **58** entstand spontan als Zyklisierungsprodukt die 3-Aryl-substituierte Pyroglutaminsäure, die anschließend mit Trimethylsilyldiazomethan verestert wurde (Produkt **59**). Die Reduktion der Pyroglutaminsäure **59** zum Prolin **60** gelang durch Kochen mit Boran. Basische Hydrolyse lieferte die freie Aminosäuren **15a**.

Die Synthese mit dem *R*-Isopropyl-Schöllkopf-Reagenz **57** lieferte das 3*R*-Aryl-2*S*-Prolin **15a**. Micheli et al. setzten in einer analogen Synthese das *S*-Isopropyl-Schöllkopf-Reagenz *ent*-**57** ein. Es entstand das enantiomere 3*S*-Aryl-2*R*-Prolin **15b**.

1.2.9. Zusammenfassende Betrachtung der Literatursynthesen

Die in der Literatur bekannten Synthesen von 3-Arylprolinen bzw. -prolinolen sind nur zum Teil stereoselektiv. In vielen Fällen muß eine Diastereomerentrennung oder eine Racematspaltung durchgeführt werden. Die racemische Synthese nach Chung et al. eignet sich für die Herstellung im Multi-Gramm-Maßstab. Die stereoisomeren Produkte müssen jedoch chromatographisch getrennt werden. Dafür ist eine gesonderte Derivatisierung notwendig (**28** → **29**).

Die Methoden von Herdeis et al. und Schöllkopf/Micheli liefern enantiomerenrein die *trans*-3-Arylproline auf synthetischem Weg. Herdeis zeigte darüber hinaus, daß sein *trans*-Produkt über weitere Syntheseschritte in das *cis*-Produkt überführt werden kann. Die Synthese nach Micheli ist sehr kurz, eignet sich aber ausschließlich für die Synthese des *trans*-Produktes.

Eine besondere Stellung unter den vorgestellten Synthesen nimmt die Methode von Evans und Salbol ein: Im Gegensatz zu den anderen Synthesen wird bei ihrer reduktiven Zyklisierung kein neues Stereozentrum erzeugt. Die Reaktion beläßt die bereits im Molekül vorhandenen asymmetrischen Atome unverändert. Dieses milde Verfahren eignet sich für die Synthese von enantiomerenreinen 3-Arylprolinen mit 2,3-*trans*- oder 2,3-*cis*-Konfiguration, wenn Azidoolefine mit definiert konfigurierten Stereozentren eingesetzt werden.

Die folgende Tabelle vergleicht die Synthesemethoden, mit denen stereoselektiv 3-Arylproline hergestellt werden. Es ist die Zahl der notwendigen Syntheseschritte, die Möglichkeit der selektiven Synthese von *cis*- oder *trans*-3-Arylprolinen und wie optisch aktive Produkte gewonnen werden können dargestellt.

Name	Zahl der Stufen	<i>cis</i> -Produkt	<i>trans</i> -Produkt	Trennung der einzelnen Diastereomere
Chung	10	nein	nein	Diastereomeren- und Enantiomerentrennung notwendig
Herdeis	11 bzw. 14	ja	ja	gezielte Synthese der optisch aktiven 3-Arylproline möglich
Salbol	11	ja	ja	gezielte Synthese der optisch aktiven 3-Arylproline möglich
Micheli	6	nein	ja	gezielte Synthese der optisch aktiven 3-Arylproline möglich

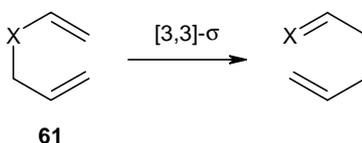
Tabelle 1: Vergleich verschiedener Methoden zur stereoselektiven Synthese von 3-Arylprolinen

1.3. Die Claisen-Umlagerung³⁹

Die Synthese von 3-Arylprolinen kann man als diastereoselektiven Aufbau von Carbonsäurederivaten verstehen, die in α - und β -Position definiert konfigurierte stereogene Zentren aufweisen. Eine effiziente Synthesemöglichkeit für derartige Moleküle bietet die Claisen-Umlagerung.

1.3.1. Reaktionsmechanismus und Stereoselektivität

Die im Jahre 1912 von L. Claisen an Allyl-Aryl-Ethern und Allyl-Vinyl-Ethern entdeckte Umlagerungsreaktion⁴⁰ gehört zu den konzertierten, perizyklischen Reaktionen. Grundlage der Reaktion ist die [3,3]-sigmatrope Verschiebung der π -Elektronen des Allyl-Vinyl-Systems **61**. Dabei wird eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung unter Bruch einer Kohlenstoff-Heteroatom-Bindung neu gebildet.



Als Heteroatome wurden neben Sauerstoff auch Schwefel (Thia-Claisen-Umlagerung) und Stickstoff (Aza-Claisen-Umlagerung) verwendet.

Der Übergangszustand der Claisen-Umlagerungen ist hochgeordnet und wird durch die Auswahlregeln nach Woodward und Hoffmann bestimmt.⁴¹ Danach ist die Umlagerung ein thermisch erlaubter Prozeß, wenn die [3,3]-sigmatrope Verschiebung der Bindungselektronen suprafacial über einen aromatischen Übergangszustand erfolgt. Diese Bedingungen sind nur im Falle eines sesselförmigen und eines bootförmigen Übergangszustands verwirklicht (Abbildung 18). Der bootförmige Übergangszustand ist auf Grund von repulsiven Wechselwirkungen von Atomgruppen um 20 kJmol^{-1} energiereicher als der sesselförmige.⁴² Daher durchlaufen acyclische Claisen-Umlagerungen in der Regel einen sesselförmigen Übergangszustand.

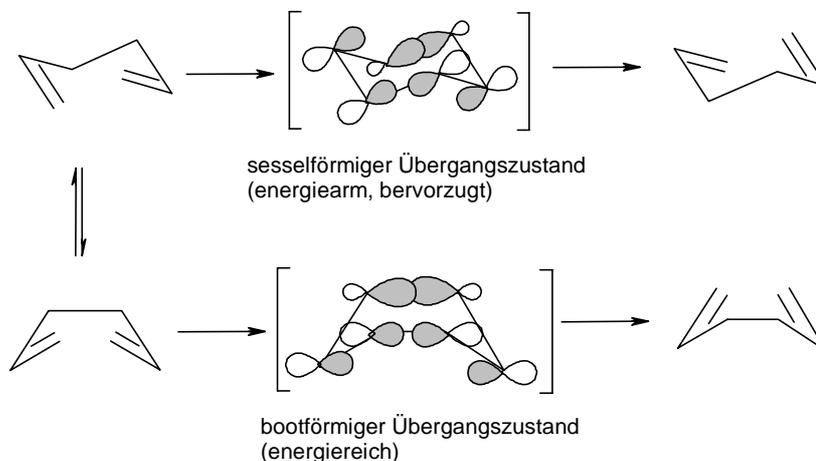


Abbildung 18: Sessel- und bootförmiger Übergangszustand [3,3]-sigmatroper Reaktionen

Der bootförmige Übergangszustand als Reaktionsweg kann erzwungen werden,⁴³ z. B. durch erhöhte Temperatur oder Einbindung des umlagerungsfähigen Allyl-Vinyl-Systems in ein Ringsystem.⁴⁴

Der hochgeordnete Übergangszustand der Claisen-Umlagerung ermöglicht den Einsatz der Reaktion in stereoselektiven Synthesen. Eine häufig genutzte Eigenschaft der Claisen-Umlagerung ist der Chiralitätstransfer. Optisch aktive Allyl-Vinyl-Ether (**154** und **156**) lagern um zu Produkten **155** und **157**, wobei die Konfiguration des asymmetrischen Zentrums des Eduktes vollständig in eine einheitliche Konfiguration des Produktstereozentrums übertragen wird. Dabei entsteht aus einem relativ leicht zugänglichen, asymmetrischen Zentrum mit Heterosubstituenten ein auf anderen Wegen nur schwer zu synthetisierendes Asymmetriezentrum ohne Heteroatom als Nachbarn.⁴⁵ Das ursprüngliche, optisch aktive Zentrum geht bei der Übertragung verloren („self immolative Effect“⁴⁶). Der Grund für die hohe Stereoselektivität ist die Ausbildung des energieärmsten, sesselförmigen Übergangszustandes mit möglichst vielen äquatorialen Substituenten.

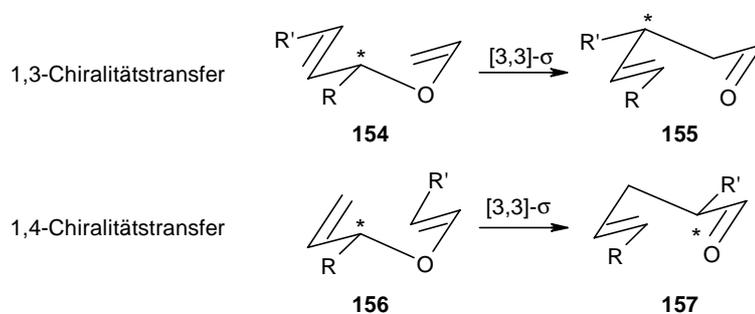


Abbildung 19: Chiralitätstransfer bei Claisen-Umlagerungen

Eine weitere, für die Synthese chiraler Kohlenstoffatome wertvolle Eigenschaft der Claisen-Umlagerung ist ihre hohe simple Diastereoselektivität. Durch Umlagerung eines doppelt substituierten Allyl-Vinyl-Ethers **62** werden gleichzeitig zwei benachbarte Stereozentren diastereoselektiv erzeugt. Die definierten Doppelbindungskonfigurationen von Allyl- und Vinylteil werden dabei in eine einheitliche, relative Produktgeometrie (*syn/anti*) übertragen. Entscheidend hierfür ist ebenfalls der hochgeordnete Übergangszustand der Reaktion.

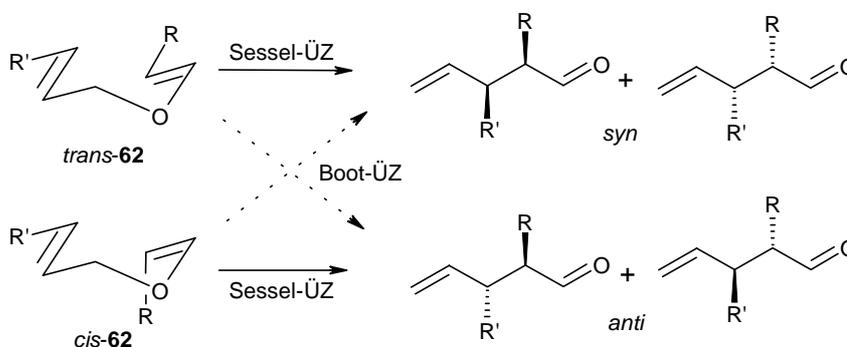


Abbildung 20: Übertragung der Doppelbindungsgeometrie in Produktchiralität durch die simple Diastereoselektion

Eine andere Art der stereoselektiven Steuerung der Claisen-Umlagerung ist durch 1,2-asymmetrische Induktion eines chiralen Restes R^* in α -Stellung zur neu zu bildenden C-C-Bindung möglich (Abbildung 21).^{45a, 47} Diese Art der stereochemischen Beeinflussung gelingt nur an wenigen Umlagerungssystemen, da Substituent R^* durch eine frei drehbare Einfachbindung an das Allyl-Vinyl-System gebunden ist. Eine Vorzugsanordnung, die für eine asymmetrische Induktion unbedingte Voraussetzung ist, kann sich daher nur bei niedrigen Temperaturen einstellen. Diese Bedingung ist bei vielen Varianten der Claisen-Umlagerung nicht erfüllt.

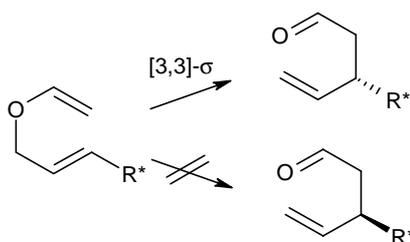


Abbildung 21: Asymmetrische Induktion der Claisen-Umlagerung durch eine chirale Gruppe R^*

1.3.2. Varianten der Claisen-Umlagerung

Die „klassische“ Claisen-Umlagerung besitzt trotz verbreitetem Einsatz einige Nachteile: So sind Allyl-Vinyl-Ether oft schlecht handhabbar. Die für die Reaktion erforderliche Temperatur liegt bei 150 – 200 °C, wodurch thermolabile Substrate von der Anwendung ausgeschlossen sind. Diese Nachteile wurden durch neuere Varianten der Reaktion (u. a. von A. Eschenmoser⁴⁸, W. S. Johnson⁴⁹, R. E. Ireland⁵⁰) überwunden.

Die den Untersuchungen dieser Arbeit zugrunde liegende zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung wurde aus der Keten-Claisen-Umlagerung entwickelt, über die D. Belluš und R. Malherbe 1978 erstmals berichteten.⁵¹ Sie setzten Allylether **63** mit *in situ* erzeugtem Dichlorketen **64** um. Diese Reaktion führt unter milden Bedingungen und mit hohen Ausbeuten zu den Umlagerungsprodukten **66**. Als Zwischenprodukt der Reaktion wurde die Bildung des zwitterionischen Keten-Ether-Addukts **65** angenommen.

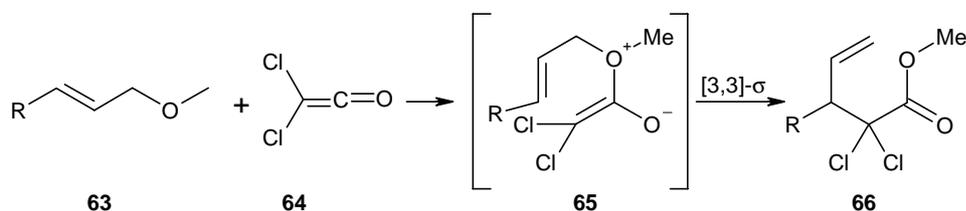
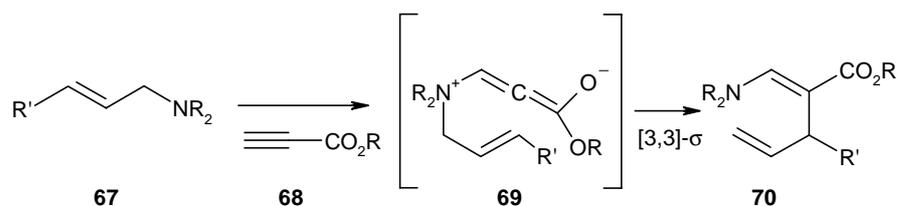


Abbildung 22: Keten-Claisen-Reaktion nach Belluš und Malherbe

Die Methode wurde auch mit Thio- und Selen-Allylether durchgeführt und zum Aufbau mittlerer Ringe genutzt.⁵² Insbesondere an Thioallylethern wurde von Belluš et al. gezeigt, daß die Keten-Claisen Umlagerungen einen vollständigen 1,3-Chiralitäts-transfer und eine hohe 1,2-asymmetrische Induktion aufweisen.⁵³

Mariano et al. beschrieben die erste zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung.⁵⁴ Tertiäre Allylamine **67** wurden mit dem Propiolsäureester **68** umgesetzt. Nach der 1,4-Addition des Amins an das Alkin entstand das zwitterionische Intermediat **69**, das durch [3,3]-sigmatrope Ladungsverschiebung zum Produkt **70** umlagerte. Die Nachteile der Methode bestehen in der geringen Stabilität des gebildeten vinylogenen Carbamates **70** und des Verlustes an stereochemischer Information (1,4-Chiralitätstransfer ist nicht möglich).



Weitere zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerungen wurden von E. D. Edstrom⁵⁵, S. Kato⁵⁶, E. Pombo-Villar⁵⁷ und S. M. Roberts⁵⁸ beschrieben. Allen Methoden ist gemeinsam, daß sie das Konzept der Keten-Claisen-Umlagerung nutzen: Ein Keten (meistens Dichlorketen) wird an ein tertiäres Allylamin addiert. Es entsteht ein zwitterionisches Zwischenprodukt, daß sich in das jeweilige Endprodukt durch [3,3]-sigmatrope Bindungswanderung umwandelt.

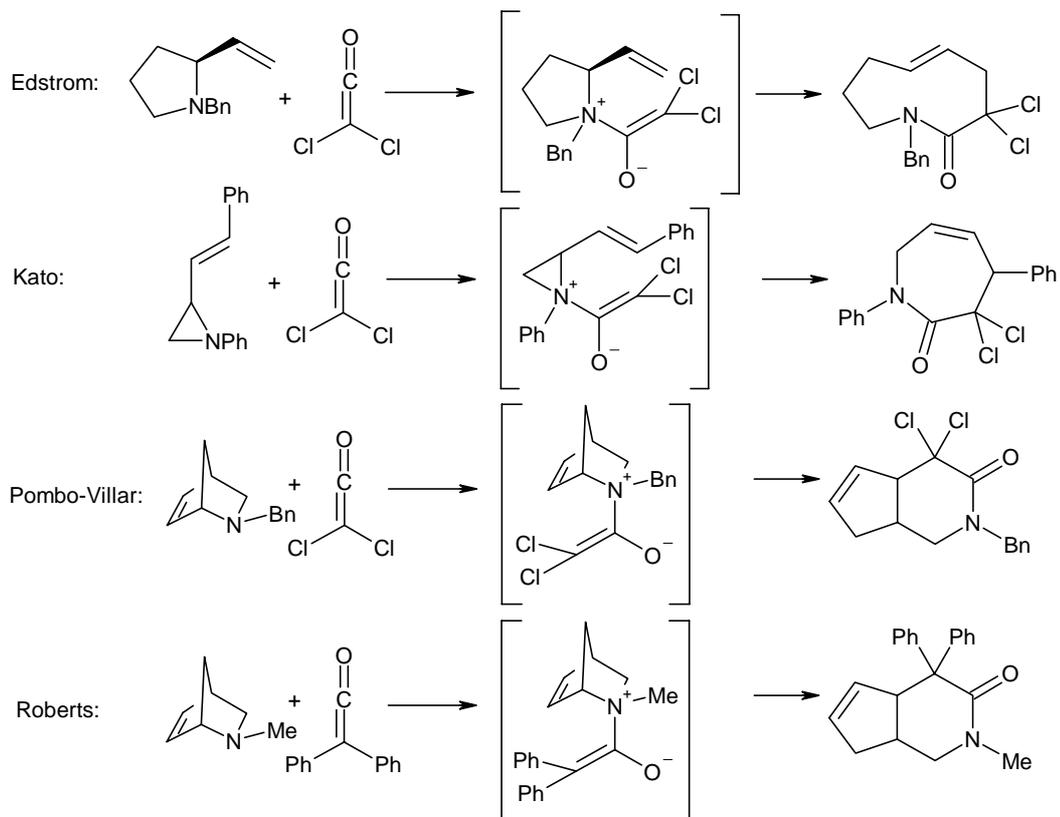
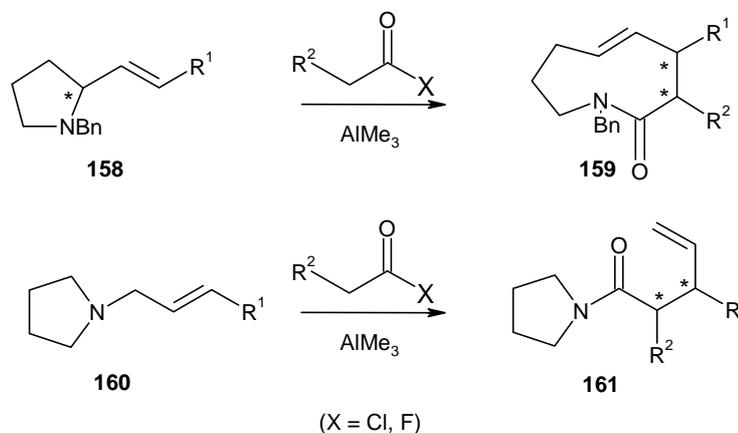


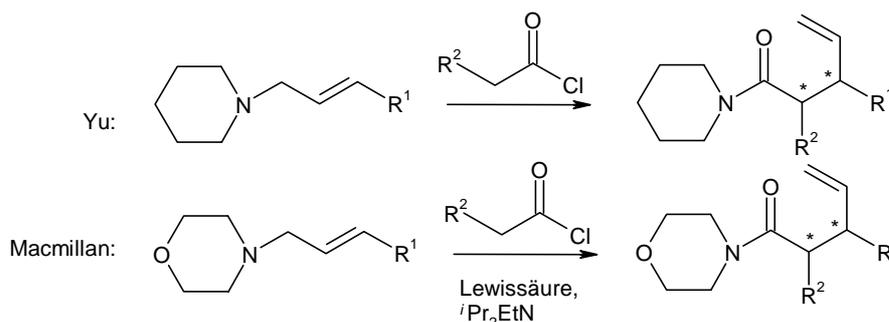
Abbildung 23: Zwitterionische Aza-Keten-Claisen-Umlagerungen

Die Reaktionen laufen alle bei 0 – 25 °C ab. Superbasen wie Litiumdiisopropylamid sind bei diesen Umlagerungsvarianten nicht erforderlich. Dem Vorteil milder Reaktionsbedingungen stehen einige Nachteile gegenüber: Die Reaktionen sind auf wenige, elektronenarme Ketene (Dichlor-, Monochlor- und Monochloralkylketen) beschränkt. Nebenreaktionen, wie z. B. die [2+2]-Zykloaddition verringern die Ausbeuten.

Nubbemeyer et al. entwickelten aus der Keten-Claisen-Umlagerung eine neue Variante, die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung.^{66, 70, 88b} Die Umsetzung tertiärer Allylamine mit Säurehalogeniden in Gegenwart von Lewisäuren lieferte Umlagerungsamide **161** und Lactame **159**. Die Beschränkung auf relativ wenige, reaktive Ketene wurde mit dieser Variante beseitigt, weil die Säurehalogenide in α -Position fast beliebig substituiert sein können. Da dieser Typ der Claisen-Umlagerung im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine besondere Rolle spielt, wird auf diese Reaktion in Kapitel 1.4 noch genauer eingegangen.



Konzeptionell verwandte zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerungen wurden von Yu et al.⁵⁹ und MacMillan et al.⁶⁰ in neuester Zeit veröffentlicht.



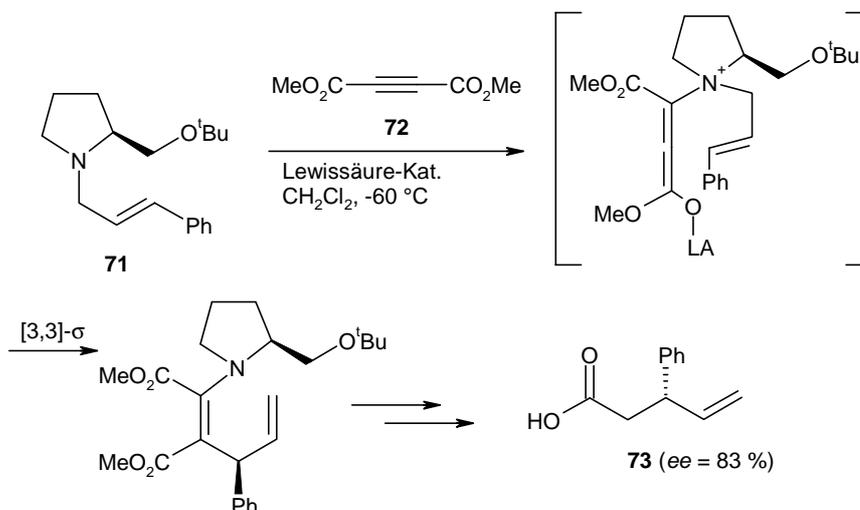
1.3.2.1. Auxiliargesteuerte Aza-Claisen-Umlagerungen

Eine verbreitet angewendete Methode, die Stereoselektivität chemischer Reaktionen zu beeinflussen, besteht in der Verwendung von Auxiliaren. Dabei handelt es sich um chirale Hilfsstoffe, wie Alkohole oder Amine, die kovalent mit einem prostereogenen Substrat verbunden sind und die Diastereoselektion der Reaktion des Substrats mit einem Reaktionspartner beeinflussen. Nach der Reaktion wird das Auxiliar vom Substrat abgespalten und gegebenenfalls reisoliert. Derartige Auxiliare sollten einfach

aus dem „chiralen Pool der Natur“ herstellbar sein und das Verbinden mit sowie das Trennen vom Substrat sollte keine präparativen Schwierigkeiten bereiten.⁶¹

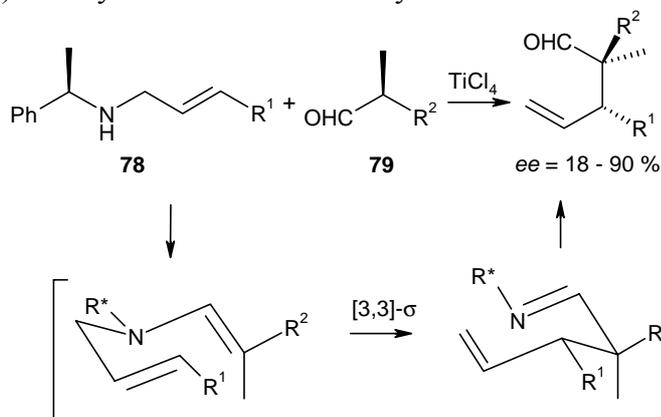
Die Verwendung von Auxiliaren zur stereoselektiven Steuerung der Claisen-Umlagerung⁶² hat den Vorteil, daß das Stereozentrum des Substrats bei der Reaktion erhalten bleibt. Bei der Umlagerungsvariante mit 1,3-Chiralitätstransfer wird dagegen das Substratsstereozentrum zugunsten einer neuen C-C-Chiralität „geopfert“ (selbstimmolativer Effekt⁴⁶). Aus der Literatur sind bereits einige Beispiele für die stereoselektive Steuerung der Aza-Claisen-Umlagerung durch Auxiliare bekannt:

- E. Vedejs und M. Gingras verwendeten ein chirales Pyrrolidin für die Aza-Claisen-Umlagerung eines Allylamins **71** mit Dimethylacetylendicarboxylat **72**.⁶³



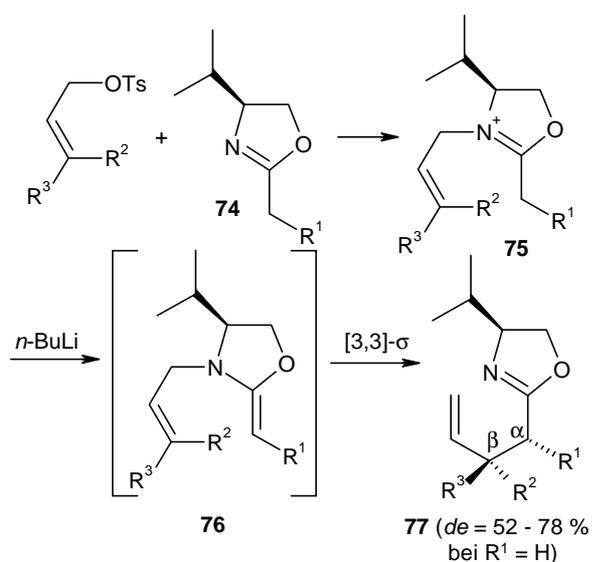
Sie erhielten die Pentensäure **73** mit 83 % Enantiomerenüberschuß (ee). Da man bei dieser Reaktion auf den Einsatz des Dimethylacetylendicarboxylates **72** zur Erzeugung der Vinyl Doppelbindung angewiesen ist, kann die Substitution der α -Position der Säure **73** nicht beliebig variiert werden. Selbst im Falle der Einführung eines Substituenten in α -Position der Säure **73** ist die stereoselektive Steuerung dieses Zentrums nicht möglich.

- P. D. Baily und M. J. Harrison untersuchten die stereoselektive Umlagerung mit *R*-(1-Phenylethyl)-*N*-Allylaminen **78** mit Aldehyden **79**.⁶⁴



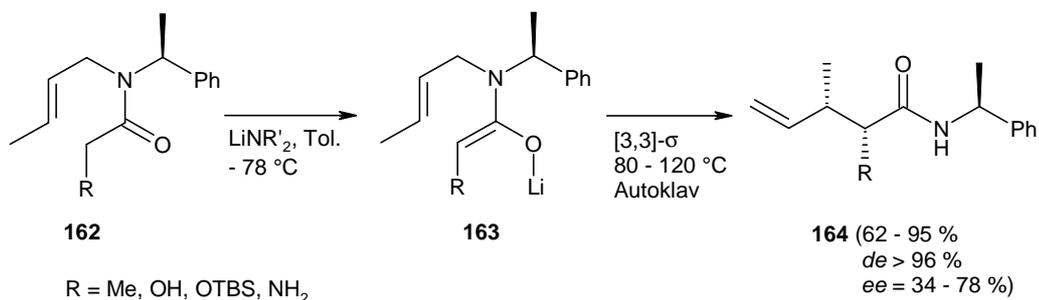
Sie erreichten eine hohe Diastereo- und Enantioselektivität nur bei der Verwendung von $R_1 = \text{Me}$ und $R_2 = \text{Ph}$, was die breite Anwendbarkeit der Methode stark einschränkt.

- M. J. Kurth et al. untersuchten die Claisen-Umlagerung von Oxazolinderivaten **76**. Diese wurden hergestellt aus Oxazolinen **74**, die nach *N*-Allylierung und α -Deprotonierung die umlagerungsfähigen Moleküle ergaben.⁶⁵



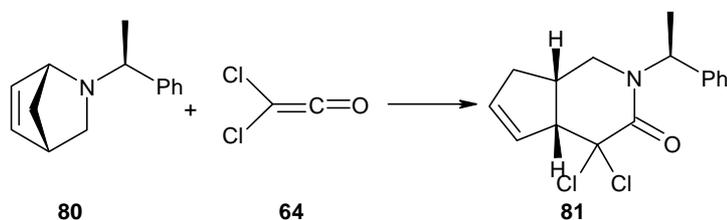
Es wurden hohe Diastereoselektivitäten in α - und β -Position des Imidacetals **77** erzielt. Bei dieser Variante der Umlagerung ist man zur Deprotonierung des Ammoniumtosylats **75** auf die sehr starke Base *n*-BuLi angewiesen. Das Ketenaminal **76** entsteht hoch *Z*-selektiv.

- Tsunoda et al. berichteten über eine Aza-Claisen-Umlagerung von *N*-Allyl-Amidenolaten **163**, die durch eine 1-*S*-Phenylethylgruppe asymmetrisch beeinflusst wurde.



Die Deprotonierung des *N*-Allylamids **162** lieferte das umlagerungsfähige System **163**, das im Bombenrohr bei erhöhter Temperatur Claisen-analog reagierte. Das γ,δ -ungesättigte Produktamid **164** entstand mit guten Ausbeuten, sehr hoher Diastereoselektivität und z. T. guten Enantioselektionen nach Entfernung der Auxiliargruppe.

- M. M. Cid und E. Pombo-Villar berichteten über eine diastereoselektive Umlagerung des Aza-Norbornens **80** mit Dichlorketen **64** unter Verwendung des *S*-1-Phenylethyl-Restes als chiraalem Hilfsstoff.^{57b} Es gelang der vollständige Chiralitätstransfer auf das bicyclische Lactam **81**, das nur als *cis*-Produkt entstand. Diese Methode ist allerdings nur auf Bicyclen wie **81** und Dichlorketen **64** beschränkt und stellt auch keine echte Auxiliartechnik dar, da bei der Abspaltung des chiralen Restes vom Produktamid **81** mit Lithium/Ammoniak dessen Stereozentrum zerstört wird.



1.4. Zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung

1.4.1. Mechanismus und Nebenreaktionen

U. Nubbemeyer und M. Diederich untersuchten die Keten-Claisen-Umlagerung an tertiären Allylaminen **82**.⁶⁶ Sie fanden, daß die Reaktion ebenfalls mit guten Ausbeuten verläuft. Dabei gelang es ihnen, neue Reaktionsbedingungen zu entwickeln, die die Beschränkung auf reaktive Ketene aufhob.

Die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung überführt tertiäre Allylamine **82** in tertiäre 4-Pentensäureamide **86** in einer [3,3]-sigmatropen Reaktion. Als Reaktionspartner werden Acylhalogenide **83** verwendet. Die Reaktion wird von Trimethylaluminium wirksam unterstützt.

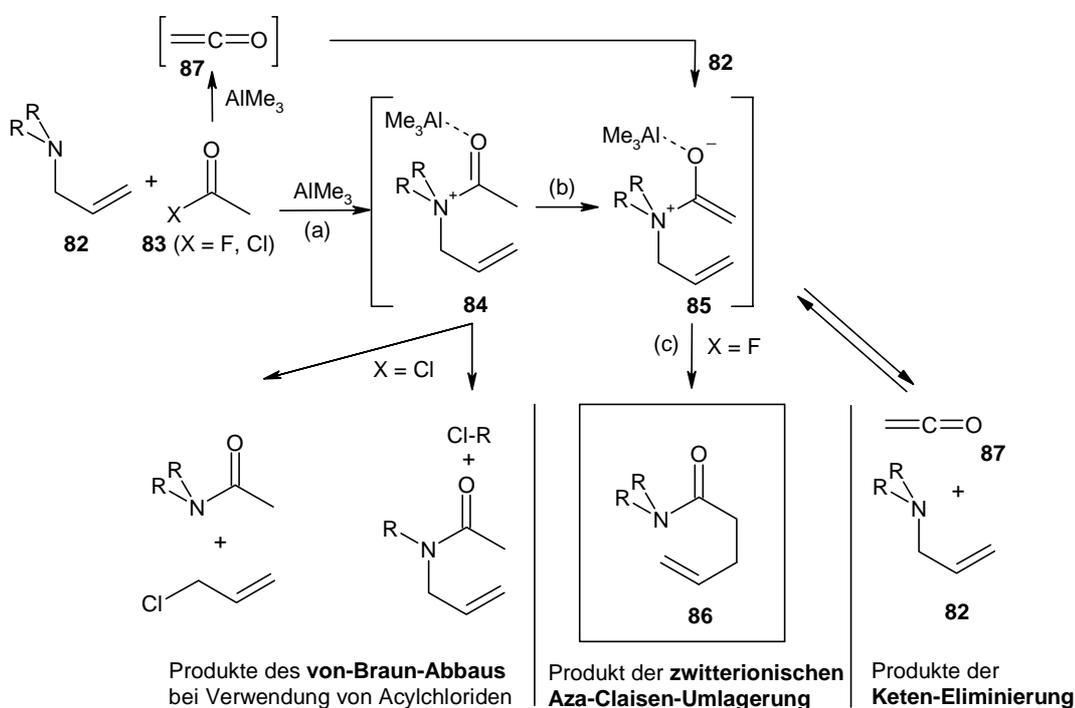


Abbildung 24: Zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung und Nebenreaktionen

Die Reaktion beginnt mit der Addition des Acylhalogenids **83** an das Stickstoffatom (a). Bei der Verwendung von Acylchloriden bildet sich spontan das Acylammoniumsalz **84**. Im Falle der Acylfluoride ist nicht sicher, ob die Zwischenstufe **84** durchlaufen wird, denn Acylfluoride reagieren nicht mit tertiären Aminen.^{67, 80a} Unter der aktivierenden Wirkung des lewissauren Trimethylaluminiums könnte die Addition des Fluorids **83** dennoch erfolgen. Alternativ besteht die Möglichkeit, daß sich aus dem Fluorid **83** das Keten **87** bildet, das anschließend, unterstützt durch die Lewisäure, mit dem Allylamin **82** direkt zum Amidienolat **85** reagiert.

Das zwitterionische Enolat **85** ist die umlagerungsfähige Spezies. Es bildet sich auch aus dem Acylammoniumsalz **84** durch Deprotonierung am α -Kohlenstoff (b) oder durch Ketenaddition an das Allylamin **82**. Das Amidienolat **85** reagiert durch [3,3]-sigmatrope Verschiebung der Bindungselektronen (c). Eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung wird

unter Bruch einer Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung gebildet. Zu den Triebkräften der Reaktion zählen das Verschwinden der Ladungen und die Bildung einer stabilen C-O-Doppelbindung. Das Produkt der Reaktion ist ein γ,δ -ungesättigtes Pentensäureamid **86**.

Potentielle Nebenreaktionen der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung sind die Keteneeliminierung und der von-Braun-Abbau. Bei der Keteneeliminierung reagiert das zwitterionische Acylammoniumenolat **85** nicht durch [3,3]-sigmatrope Bindungsverschiebung, sondern durch Eliminierung des Allylamins. Dadurch entsteht aus dem ursprünglichen Acylfluorid das Keten **87** und das Startallylamin **82**. Die Keten-Bildung wurde bei den Umlagerungsversuchen nicht beobachtet. Unter den lewissauren Reaktionsbedingungen könnte die Ketenbildung ein reversibler Prozeß sein.

Der von-Braun-Abbau⁶⁸ ist eine Reaktion, bei der quartäre Ammoniumsalze durch Angriff eines Nucleophils in tertiäre Amide und Alkylhalogenide umgewandelt werden.⁶⁹ Im Falle der Aza-Claisen-Umlagerung besteht die Möglichkeit, daß das anfangs gebildete Acylammoniumsalz **84** mit einem Nucleophil in von-Braun-artiger Weise an einer der zum Stickstoff benachbarten Positionen angegriffen wird.

Der von-Braun-Abbau ist die wichtigste Konkurrenzreaktion, wenn Acylchloride als Reagenz (**83** (X = Cl) in Abbildung 24) verwendet werden. Das bei der Bildung des Acylammoniumsalzes **84** (Abbildung 24 Schritt (a)) frei werdende Chloridion reagiert als Nucleophil in der beschriebenen Weise. Die Abbauprodukte sind dann zum Teil die Hauptprodukte der Reaktion, während das erwünschte Umlagerungsprodukt **86** in geringer Ausbeute entsteht.

Das Problem des von-Braun-Abbaus wurde durch die Verwendung von Acylfluoriden beseitigt.⁷⁰ Unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen erhält man ausschließlich Umlagerungsprodukt in Ausbeuten bis zu 90 %. Die Gründe für diese hohe Chemoselektivität sind die geringere Nucleophilie des Fluoridions und die starke Aluminium-Fluor-Bindung⁷¹, die sich ausbildet. Offensichtlich ist das Trimethylaluminium in der Lage, das frei werdende Fluoridion schnell und effektiv zu binden.

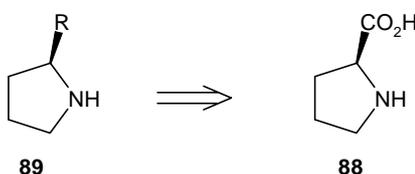
Die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung bietet gegenüber älteren Varianten der Claisen-Umlagerung folgende Vorteile:

- a) Die Reaktion findet bereits bei 0 °C statt.
- b) Der Einsatz starker Basen ist nicht notwendig.
- c) Die Substituenten des Umlagerungssystems sind frei variierbar und nicht auf Halogenide beschränkt, wie es bei den Keten-Claisen-Reaktionen der Fall war.

1.4.2. Modell der Auxilarsteuerung der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung.

Die Möglichkeit der stereoselektiven Beeinflussung der im Kap. 1.4.1. beschriebenen zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung durch 1,3-Chiralitätstransfer und 1,2-asyymetrische Induktion wurde bereits an mehreren Beispielen erfolgreich demonstriert.⁶⁶ Da die Anwendung von Auxiliaren in Claisen-artigen Umlagerungsreaktionen Vorteile hat (Entfallen des selbststimulativen Effekts, Nutzung einfach zugänglicher stereogener Zentren bei der Chiralitätsübertragung), erscheint es sinnvoll, für die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung ebenfalls derartige stereoselektiv wirkende Substituenten zu entwickeln.

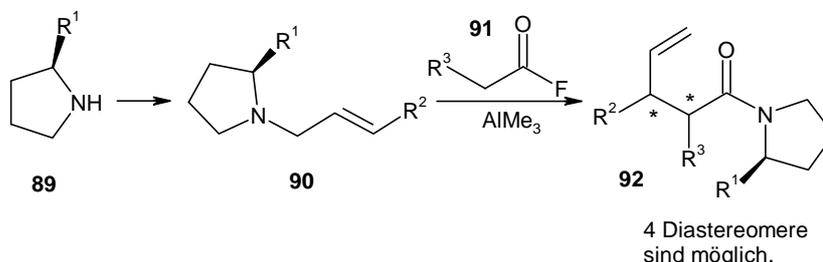
Dieser Anforderung könnten Pyrrolidine **89** mit einem Substituenten an Kohlenstoff C-2 gerecht werden. Derartige Pyrrolidine mit definierter Konfiguration am Chiralitätszentrum sind aus *R*- oder *S*-Prolin **88** herstellbar.



Nach Umwandlung des chiralen Pyrrolidins **89** in ein tertiäres Allylamin (**82**, Abbildung 24) kann das Auxiliar die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung stereo-dirigierend beeinflussen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Allylpyrrolidine **90** umgelagert, die folgende Eigenschaften aufwiesen:

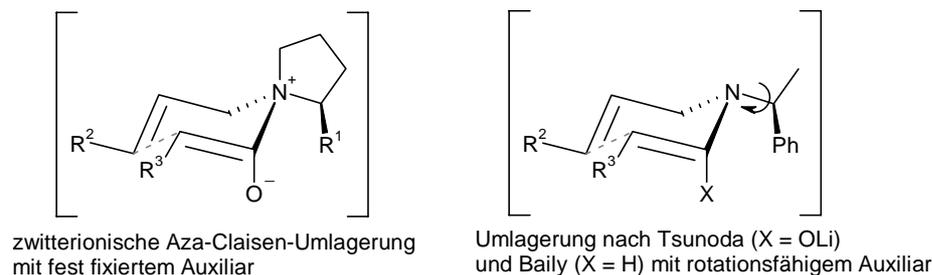
- Die chiralen Auxiliarpyrrolidine waren alle Prolinderivate mit einheitlich *S*-konfiguriertem Chiralitätszentrum an Kohlenstoff C-2.
- Die Allylseitenkette war durch einen Rest R^2 substituiert. Die Doppelbindung hatte in allen Fällen *E*-Konfiguration.

Derartige Allylamine **90** ergeben in der Aza-Claisen-Umlagerung mit α -substituierten Säurehalogeniden **91** Amide **92**, die zwei neue Chiralitätszentren in 2- und 3-Position aufweisen. Somit ist die Entstehung von vier diastereomeren Produkten prinzipiell möglich.



Ein besonderer Vorteil der aus Prolin abgeleiteten Auxiliare **89** ist deren konformative Fixierung während der Umlagerungsreaktion. Beim Durchlaufen des hochgeordneten Übergangszustandes bestehen zwischen Auxiliargruppe und Umlagerungssystem zwei feste Bindungen. Anders als die von Baily und Tsunoda verwendeten Auxiliare (Kapitel 1.3.2.1), die nur einfach an das umlagerungsfähige System gebunden sind, kann die Pyrrolidinylngruppe **89** nicht rotieren. In unmittelbarer Umgebung zum Allyl-Vinyl-

System ist die chirale Information fest verankert. Dadurch sollte der Substituent seine stereodirigierende Wirkung besser entfalten.



Wie in Kapitel 1.4.1 erläutert wurde, besteht die Umlagerungsreaktion aus drei Einzelschritten (s. Abbildung 24): (a) Die Bildung des Acylammoniumsalzes durch Addition des Säurefluorids an das Amin, (b) die α -Deprotonierung der Acylgruppe und (c) die eigentliche Umlagerungsreaktion. Im folgenden soll die stereochemische Beeinflussung des chiralen Pyrrolidins auf die einzelnen Schritte näher untersucht werden.

- (a) Bereits im ersten Schritt, der Bildung des Acylammoniumsalzes, wird die Enantioselektion der gesamten Reaktion bestimmt. Das Allylamin **90** liegt in zwei diastereomeren Formen *cis*- und *trans*-**90** vor, die sich auf Grund der Stickstoffinversion ständig in einander umwandeln (Abbildung 25). Das Acylfluorid **91** kann sich grundsätzlich von zwei (diastereotopen) Seiten an das freie Elektronenpaar des Stickstoff anlagern: *syn* und *anti* zum Rest R^1 . Dadurch sind zwei diastereomere Acylammoniumsalze *syn*- und *anti*-**93** möglich, die sich durch ein chirales Stickstoffatom auszeichnen und sich nicht mehr in einander umwandeln können. Im Falle der *syn*-Addition entsteht ein *R*-konfiguriertes Stickstoffatom, bei der *anti*-Addition ein Stickstoff mit *S*-Konfiguration. Unter der Voraussetzung, daß die Umlagerung über einen einheitlichen Übergangszustand verläuft, werden diese Konfigurationen durch den 1,3- und 1,4-Chiralitätstransfer in die Produktkonfiguration übertragen.

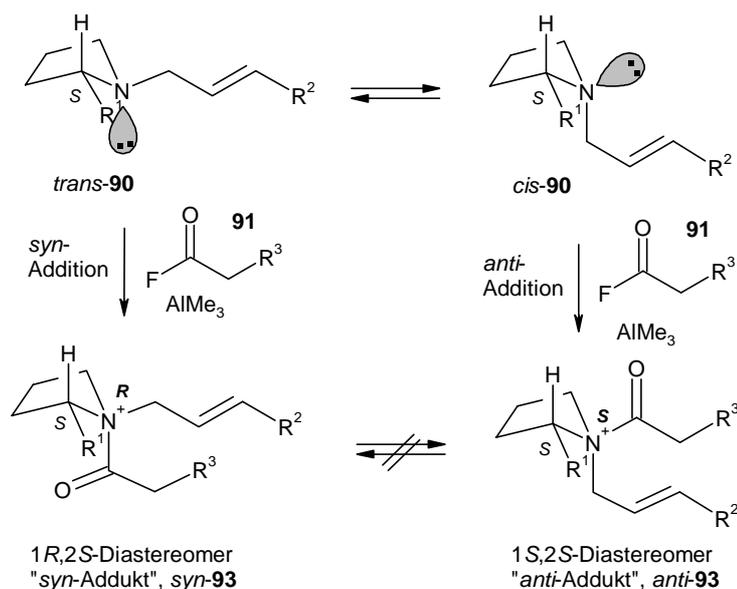


Abbildung 25: *syn*- und *anti*-Addition des Acylfluorids an das Allylamin

Der Einfluß des asymmetrischen Zentrums des Auxiliärrpyrrolidins auf die Bildung des chiralen Stickstoffatoms wird als 1,2-asymmetrische Induktion bezeichnet. Hierbei wird die chirale Information des asymmetrischen Kohlenstoffs im Pyrrolidin direkt auf das Stickstoffatom übertragen. Welches Acylammoniumsalz **93** sich bevorzugt bildet, kann nicht vorausgesagt werden. Formal sollte das Gleichgewicht *trans*- und *cis*-**90** auf seiten der *trans*-Form liegen, da in diesem Molekül alle Alkylsubstituenten in einer quasi-äquatorialen Position und diese Anordnung die energieärmste Form ist. Aus der Lage des Gleichgewichtes kann aber entsprechend dem Curtin-Hammet-Prinzip⁷² nicht auf die Produktverteilung geschlossen werden.

- (b) Im zweiten Schritt der Reaktion, der α -Deprotonierung der Acylgruppe, sind zwei stereoisomere Produkte möglich: Das entstehende Enolat kann *E*- oder *Z*-konfiguriert sein.

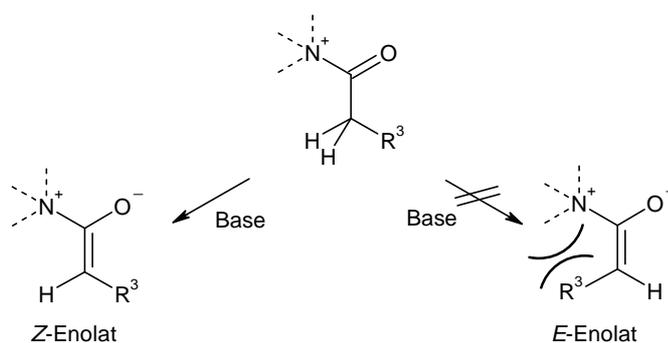


Abbildung 26: *Z*-Selektivität bei der Amidenolatbildung

Bei der Deprotonierung bildet sich selektiv das *Z*-Enolat.⁷³ Der Grund für diese hohe Selektivität ist die große Abstoßung zwischen dem Substituenten R³ und der Ammoniumgruppe, die im *E*-Enolat auftreten würde. Im *Z*-Enolat sind dagegen jeweils ein großer und ein kleiner Substituent benachbart und dadurch die abstoßenden Wechselwirkungen minimiert.

Einheitliche Doppelbindungsconfigurations sind eine wichtige Voraussetzung für hohe Stereoselektionen bei Claisen-Umlagerungen. Sie werden durch die simple Diastereoselektion in die relative Konfiguration der in der Umlagerung neu gebildeten Stereozentren übertragen (Abbildung 20).

- (c) Der letzte Schritt der Reaktion ist die Umlagerung, die einen sessel- oder bootförmigen Übergangszustand durchläuft, wie in Kapitel 1.3.1 erläutert wurde. Die i. allg. starke Bevorzugung der Sesselform bedeutet eine hohe simple Diastereoselektion für die Reaktion. In Abbildung 27 und Abbildung 28 ist gezeigt, welche Produkte sich auf Grund der verschiedenen Übergangszustände bilden können.

Bei der Ausbildung des sesselförmigen Übergangszustandes sind vier verschiedene Anordnungen der Reste möglich (*syn*-**93a** und **b**, *anti*-**93a** und **b** in Abbildung 27), die zu zwei verschiedenen Umlagerungsprodukten *2R,3R*-**92** und *2S,3S*-**92** führen. Die unter (a) beschriebenen diastereomeren Acylammoniumsalze („*syn*-Addukt“-**93**) und („*anti*-Addukt“-**93**) können sich jeweils in zwei verschiedenen Sesselformen anordnen, die energetisch unterschiedlich sind. Dieser Energieunterschied wird durch die an den Stickstoff gebundenen Gruppen des Auxiliärrpyrrolidins verursacht. Hierbei handelt es sich um eine CH₂- und eine

verzweigte CHR¹-Gruppe. Die CHR¹-Gruppe ist der sterisch anspruchsvollere Substituent. Sie sollte in einer sesselförmigen Anordnung die äquatoriale Position besetzen, da in axialer Position ungünstige 1,3-diaxiale Wechselwirkungen mit Wasserstoffatomen auftreten.

Obwohl vier verschiedene Übergangszustände formuliert werden können, führen diese nach der Umlagerungsreaktion nur zu zwei unterschiedlichen Produkten. Der Grund hierfür ist, daß die prostereogenen Zentren der Doppelbindungen, die miteinander reagieren, nur in zwei Paarungen (proR – proR und proS – proS) auftreten. Die Produkte sind das 2*R*,3*R*-Amid und das 2*S*,3*S*-Amid (**92**). Die relative Konfiguration der beiden neuen Stereozentren ist in jedem Fall *anti*. Die beiden übrigen Amiddiastereomere mit *syn*-Konfiguration können nur entstehen, wenn die Umlagerung über die Bootform erfolgt.

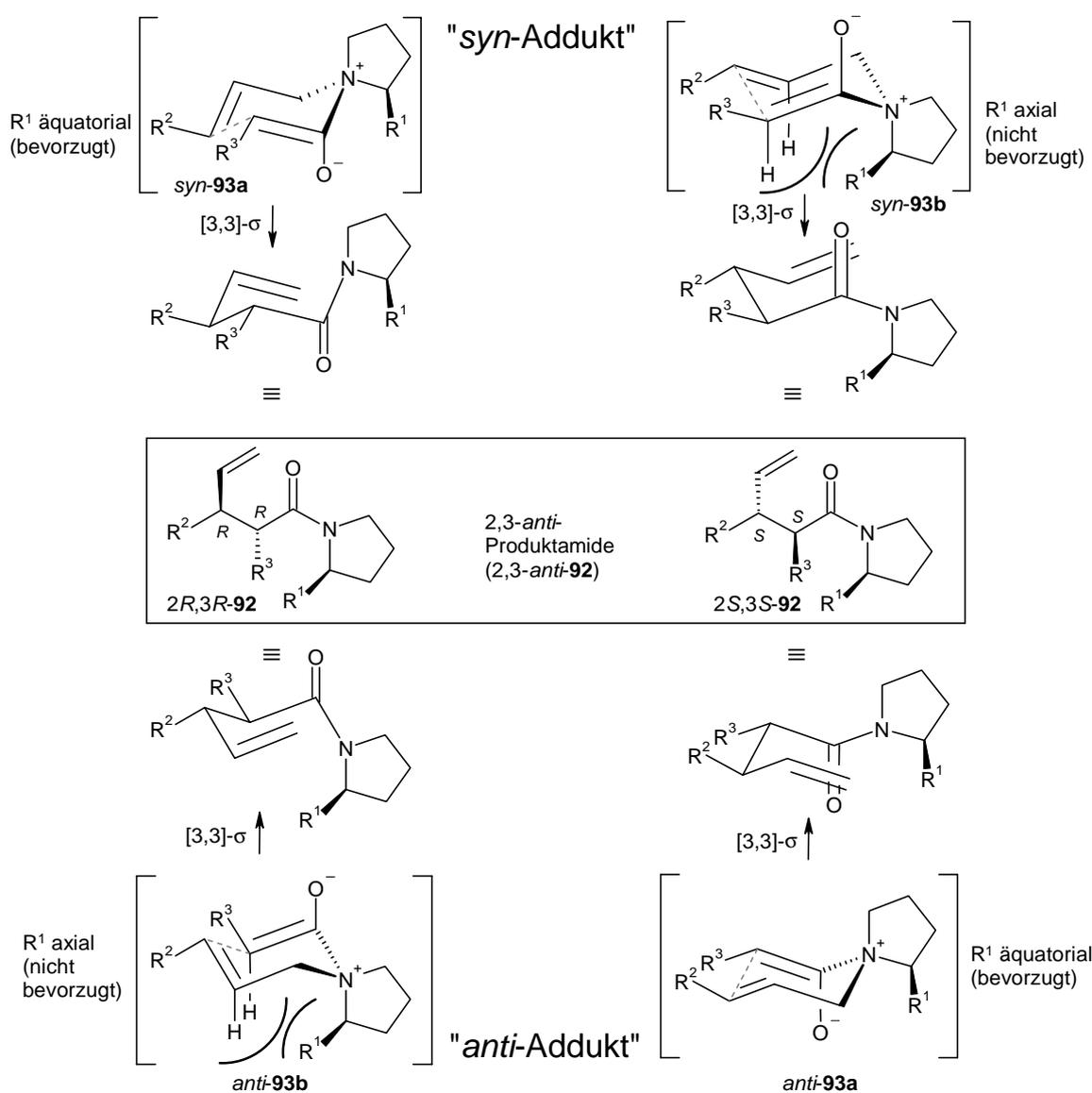


Abbildung 27: Mögliche sesselförmige Übergangszustände der Aza-Claisen-Umlagerung

Bei der Bootform als Übergangszustand für die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung sind analog zur Sesselform vier energetisch unterschiedliche Molekülanordnungen möglich (*syn-93c* und *d*, *anti-93c* und *d*, Abbildung 28). Diese führen ebenfalls nur zu zwei diastereomeren Produktamiden *2R,3S-92* und *2S,3R-92*. Genau wie bei der Sesselform bilden sich beim *syn*- und *anti*-Addukt (**93**) jeweils zwei verschiedene Bootsanordnungen aus, wobei jeweils eine durch 1,3-diaxiale Wechselwirkungen energetisch benachteiligt ist. Da in den vier Molekülanordnungen genau zwei Paarungen von prostereogenen Zentren (Doppelbindungen) miteinander reagieren, entstehen nur zwei unterschiedliche diastereomere Produktamide *2R,3S-92* und *2S,3R-92*. Durch den bootförmigen Übergangszustand bilden sich ausschließlich die *syn*-konfigurierten Umlagerungsprodukte.

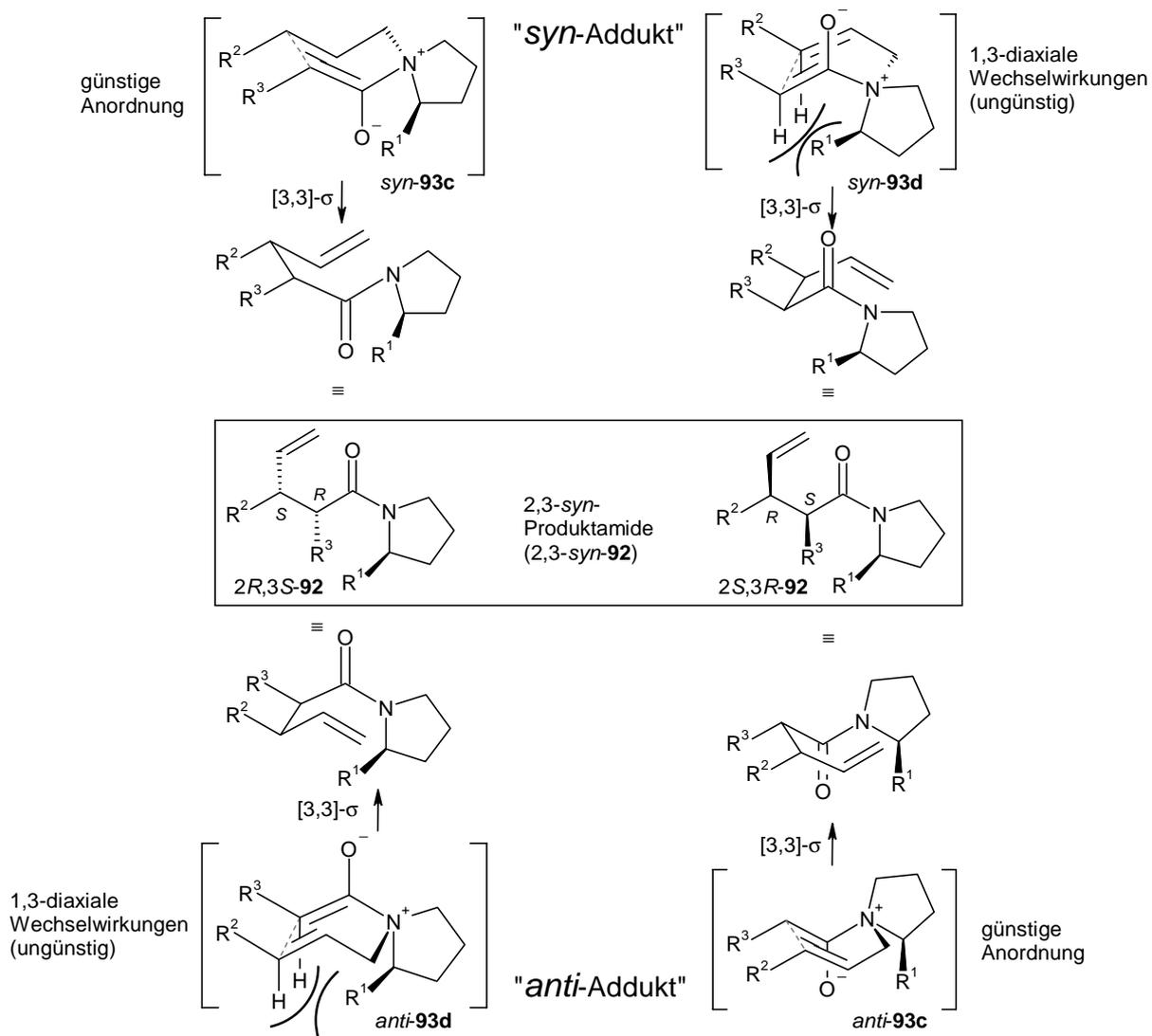


Abbildung 28: Mögliche bootförmige Übergangszustände der Aza-Claisen-Umlagerung

Zusammenfassende Betrachtung der Auxiliärwirkung:

Zwei Einflüsse bestimmen die Stereoselektion der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung:

- (a) Die simple Diastereoselektion wird vom Übergangszustand der Reaktion bestimmt. Wichtige Voraussetzung dafür sind einheitlich konfigurierte Doppelbindungen (Allyl- und Enolatdoppelbindung). Im Falle eines sesselförmigen Übergangszustandes entsteht ein Paar 2,3-*anti*-konfigurierter Amide (2*R*,3*R*-**92** und 2*S*,3*S*-**92**), bei der Bootform die Amide 2*R*,3*S*-**92** und 2*R*,3*S*-**92** mit 2,3-*syn*-Konfiguration. Diese Form der Selektion tritt auch in achiralen Molekülen ($R^1 = H$ in Abbildung 27 und Abbildung 28) auf und ist unabhängig von der Anwesenheit eines Auxiliärs.
- (b) Der zweite Einfluß auf die Diastereoselektion wird vom Asymmetriezentrum des Auxiliärs verursacht und kann als Kombination aus 1,2-Induktion und 1,3-Chiralitätstransfer beschrieben werden. Die 1,2-Induktion bestimmt den Enantiomerenüberschuß, mit dem das chirale Ammoniumstickstoffatom im ersten Schritt der Reaktion gebildet wird. Die Konfiguration dieses Stickstoffs wird durch den 1,3-Chiralitätstransfer über das Vinylsystem (Amidenolat) auf das α -Stereozentrum des sich bildenden Umlagerungsamids übertragen. Die Konfiguration des β -Stereo-zentrums entsteht dabei relativ (*syn/anti*) zum α -Zentrum und wird durch die auftretende simple Diastereoselektion kontrolliert.

Claisen-Umlagerungen an offenkettigen Systemen durchlaufen bevorzugt einen sesselförmigen Übergangszustand (s. Kapitel 1.3.1). Entsprechend sollten sich von den vier möglichen diastereomeren Umlagerungsprodukten (**92**) bevorzugt das 2*R*,3*R*- und das 2*S*,3*S*-Amid bilden. Ob von diesen beiden Diastereomeren eines selektiv entsteht, wird von der Höhe der 1,2-asymmetrischen Induktion bei Addition zum Acylammoniumsalz bestimmt.

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Aza-Claisen-Umlagerungen sollten bei hoher asymmetrischer Induktion des Auxiliärs und hoher simpler Diastereoselektion der Reaktion nur zu einem Produktdiastereomer führen. Treten zwei Produkte auf, so ist nur eine der beiden Selektionen hoch. Bei vier Produkten muß man davon ausgehen, daß die Umlagerung in keinem Reaktionschritt selektiv ist.

1.5. Aufgabenstellung, Retrosynthese und Synthesepplan

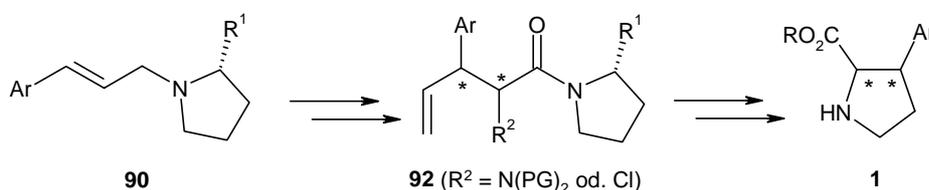
1.5.1. Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer stereoselektiven Synthese von 3-Arylprolinen **1** als Modellverbindung für andere 3-substituierte Proline und Prolinole. Dabei stand die Anwendung und Weiterentwicklung der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung im Mittelpunkt der Arbeit. Für diese Reaktion sollte eine Auxiliarmethode entwickelt werden, die es ermöglicht, die asymmetrischen Zentren des Zielmoleküls stereoselektiv aufzubauen.

Hierzu waren chirale *N*-Allylpyrrolidine (wie **90**) zu synthetisieren und durch Aza-Claisen-Umlagerung mit Acylhalogeniden in die 2,3-substituierten Pentensäureamide **92** umzuwandeln. Von der Untersuchung der Diastereoselektion der Reaktion wurden Informationen über den durchlaufenen Übergangszustand und die Wirkung der Auxiliarpyrrolidine erwartet. Durch Variation des Restes R¹ sollte eine hohe asymmetrische Induktion bei der Bildung der neuen Chiralitätszentren erzielt werden.

Die Reaktion sollte durch den Einsatz von Acylfluoriden als Reaktionspartner der tertiären Allylamine hinsichtlich der Ausbeute optimiert werden. Dazu war eine breit anwendbare Synthese der Acylfluoride zu entwickeln.

Die durch Aza-Claisen-Umlagerung hergestellten Pentensäureamide **92** waren durch eine kurze Synthesesequenz in die 3-Arylproline **1** umzuwandeln. Dabei war eine Epimerisierung der Stereozentren zu vermeiden.



1.5.2. Retrosynthese

Die erste retrosynthetische Zerlegung der 3-Arylproline **1** ist die Öffnung der Bindung zwischen dem Stickstoff und der benachbarten Methylengruppe (Abbildung 29). Der Ringschluß kann durch intramolekulare Substitution einer Abgangsgruppe X (z. B. ein Halogenid) durch einen Aminostickstoff erfolgen. Bei dieser Reaktion kann in Abhängigkeit davon, ob die Stickstoffgruppe am Kohlenstoff C-2 oder C-5 gebunden ist, eine Retention oder Inversion der Konfiguration am α-Stereozentrum (C-2) stattfinden.

Die Funktionalisierung am Kohlenstoff C-5 ist aus einer Doppelbindung zwischen C-4 und C-5 z. B. durch Hydroborierung oder Iodierung erzeugbar. Derartige γ,δ -ungesättigte Carbonylverbindungen **94** können durch Claisen-Umlagerung hergestellt werden. Im Falle der in der vorliegenden Arbeit zu untersuchenden zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung sind die retrosynthetischen Vorläufer der Carbonyl-

Verbindung **94** ein tertiäres Allylamin **95** und ein Säurehalogenid mit passendem Substituenten am α -Kohlenstoff.

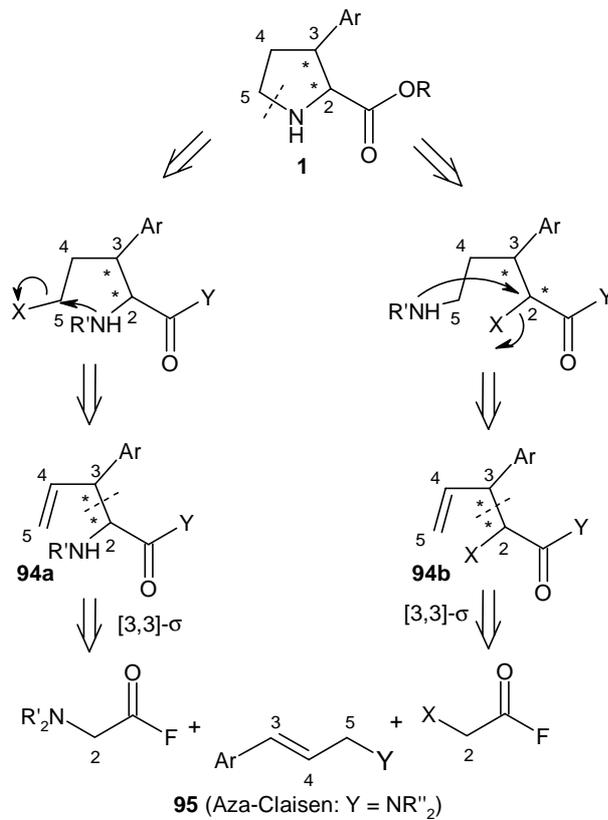
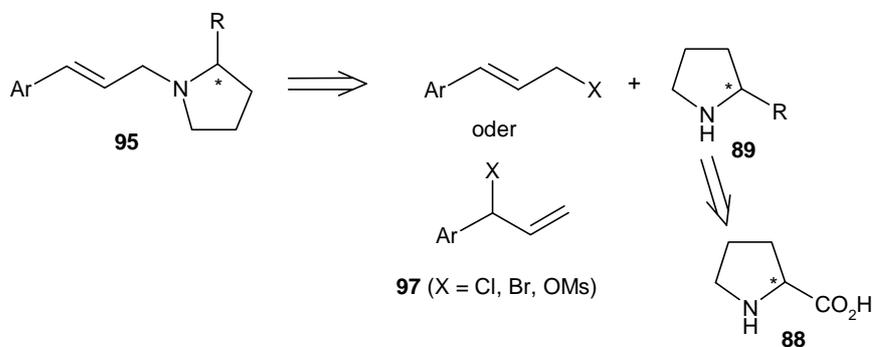


Abbildung 29: Retrosynthese der 3-Arylproline

Die Stereozentren des Zielmoleküls werden bei der beschriebenen retrosynthetischen Zerlegung in der Aza-Claisen-Reaktion erzeugt. Dabei sollten die besonderen stereochemischen Eigenschaften der Claisen-Umlagerung (hohe simple Diastereoselektion, Chiralitätstransfer) helfen, diese Chiralitätszentren selektiv aufzubauen.

Die für die Aza-Claisen-Umlagerung benötigten tertiären Allylamine **95** sind aus Allylhalogeniden oder -mesylaten und sekundären Aminen zugänglich. Dabei können insbesondere chirale Pyrrolidine, die aus *S*- oder *R*-Prolin herstellbar sind, dazu dienen, die beabsichtigte asymmetrische Induktion der Aza-Claisen-Umlagerung hervorzurufen.



1.5.3. Syntheseplan

Entsprechend der retrosynthetischen Zerlegung sind die ersten, zu synthetisierenden Schlüsselbausteine die chiralen Pyrrolidine und Allylchloride mit aromatischem Substituenten. Als Auxiliarpyrrolidin sollte zunächst der Prolinmethylester **105** dienen. Andere Ester oder Prolinoether könnten ebenfalls eingesetzt werden, falls die durch den Prolinmethylester **105** hervorgerufene asymmetrische Induktion der Aza-Claisen-Umlagerung nicht genügend hoch sein sollte.

Die aromatisch substituierten Allylhalogenide werden in zwei Schritten aus verschiedenen Benzaldehyden synthetisiert: Die Reaktion des Aldehyds mit Vinylmagnesiumbromid liefert Allylalkohole **2**, die durch eine Appel-Reaktion⁷⁶ in die entsprechenden Chloride **165** umgewandelt werden können.

Der erste konvergente Schritt der Synthese ist die Verknüpfung des Pyrrolidins **105** mit dem Allylsubstituenten. Die durch nucleophile Substitution gebildeten chiralen *N*-Allylpyrrolidine **3** müssen eine einheitliche Doppelbindungsconfiguration aufweisen, da sonst in der folgenden Aza-Claisen-Umlagerung keine vollständige simple Diastereoselektion zu erwarten ist.

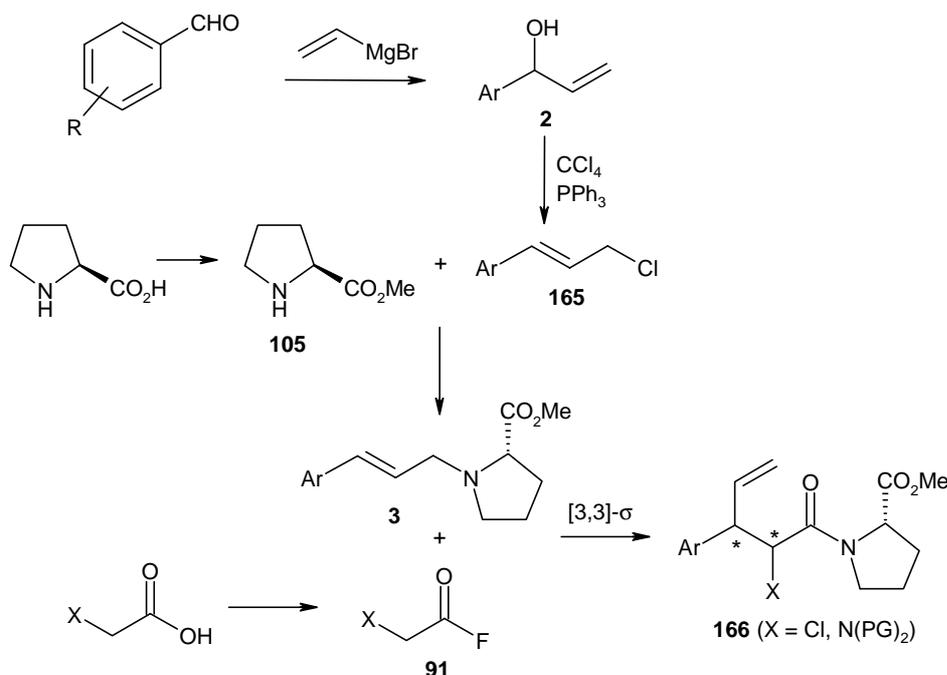


Abbildung 30: Syntheseplan für die 2,3-substituierten Pentensäureamide **166**

Die chiralen *N*-Allylpyrrolidine **3** werden mit Carbonsäurefluoriden **91** in einer Aza-Claisen-Umlagerung zu den 2,3-substituierten Pentensäureamiden **166** umgewandelt. Die Säurefluoride können aus Carbonsäuren mit Fluorierungsmitteln wie DAST (Dimethylaminoschwefeltrifluorid)⁸¹ oder Cyanurfluorid⁸⁰ hergestellt werden. Die Untersuchung der Diastereoselektion der Aza-Claisen-Umlagerung sollte durch HPLC- und NMR-Methoden an den Pentensäureamiden **166** erfolgen.

Für die Umwandlung der Pentensäureamide **166** in die 3-Arylproline **1** sind die Abspaltung des Auxiliarpyrrolidins und der Ringschluß notwendig. Eine einfache Methode für die Abspaltung des Auxiliarpyrrolidins bietet die Iodlactonisierung.⁸⁶ Die Umsetzung der Pentensäureamide **166** mit Iod liefert die Iodlactone **167** und **168**, die je

nach Substituent X am α -Kohlenstoff auf unterschiedlichen Wegen zum Aminolacton **169** umgewandelt werden können. Beim Iodlacton **167** mit α -Chlor-Substituenten kann das primäre Iodid nucleophil durch ein Azid substituiert werden.⁷⁴ Eine anschließende Staudinger-Reaktion⁷⁵ erzeugt das primäre Amin, daß intramolekular den erwünschten Ringschluß durch Substitution des α -Chlorids ausführen sollte. Das Produkt der Reaktion ist das Aminolacton **169**.

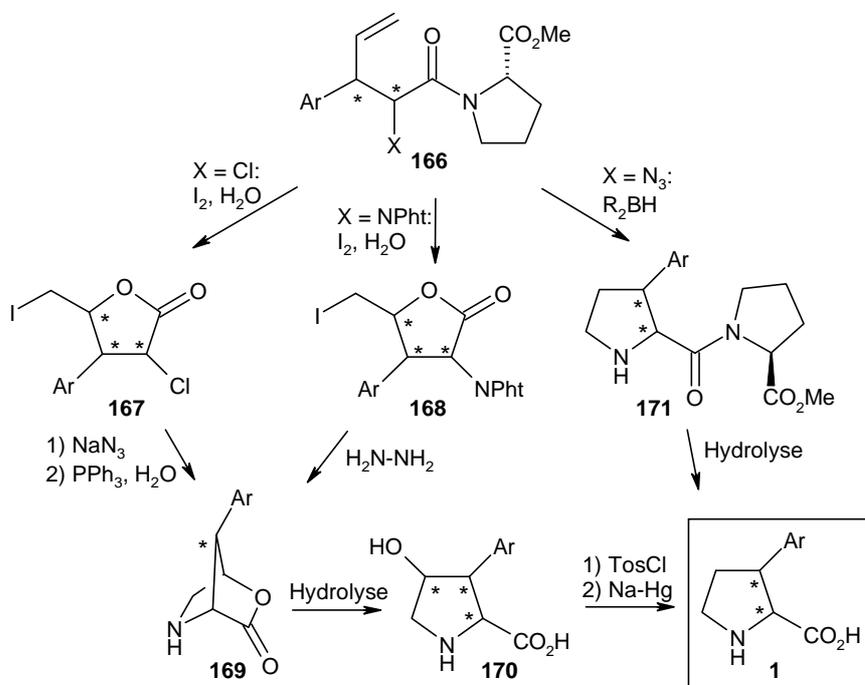


Abbildung 31: Geplante Umwandlung der Pentensäureamide **166** in 3-Arylproline **1**

Alternativ kann das Iodlacton **168** mit Stickstoffsubstituenten am α -Kohlenstoff in das Aminolacton **169** umgewandelt werden, indem die *N*-Schutzgruppen entfernt werden. Das freigesetzte Amin substituiert intramolekular das primäre Iodid am Kohlenstoff C-5 und schließt den erwünschten Ring.

Voraussetzung für die beiden beschriebenen Ringschlußmöglichkeiten ist eine geeignete relative Anordnung der Substituenten an den Kohlenstoffen C-2 und C-5 in den Iodlactonen. Während es bei der zuerst genannten Variante mit dem α -Chlor-substituenten zu einer Inversion des Stereozentrums an C-2 kommt, würde die zweite Variante unter Retention an C-2 verlaufen. Die Wahl des Substitutionsmusters sollte dadurch potentiell die alternative Synthese von *cis*- und *trans*-3-Arylprolinen ermöglichen.

Die Hydrolyse des Aminolactons **169** liefert das 3-Aryl-4-hydroxyprolin **170**. Die Entfernung der unerwünschten 4-Hydroxygruppe kann durch Toluolsulfonat-Bildung und Reduktion mit Natriumamalgam erfolgen. Das Produkt dieser Sequenz ist das 3-Arylprolin **1**.

Einen alternativen Zugang zu den 3-Arylprolinen **1** aus den Pentensäureamiden **166** bietet die Methode nach Salbol³⁷ und Evans³⁶ (s. Kapitel 1.2.7): Ein α -Azido-pentensäureamid wird hydroboriert. Dabei schließt sich der erwünschte Pyrrolidinring. Die Synthese wird beendet durch die Hydrolyse des tertiären Amids **171** zur Carbonsäure **1**.