

gebildet? Auch die Koordinationschemiker sind herausgefordert: warum können wir bis heute keine guten, in homogener Phase wasseroxidierenden, tetranuclearen Modellkomplexe präsentieren? Ein Versuch der theoretischen Chemie, Antworten auf die letzten beiden Fragen zu geben^[2,3], ist kürzlich publiziert worden. Hier wird gezeigt, daß die drei- oder vierfach Koordination eines Peroxoliganden an Mangan-Ionen seine Zweielektronenoxidation zu molekularem Sauerstoff erleichtert. Ein vielleicht nicht überraschendes Ergebnis. Die Ermittlung der Struktur eines aktiven Zentrums eines Metalloproteins aus spektroskopischen Daten ähnelt in vieler Hinsicht einem komplizierten dreidimensionalen Puzzle, dem sogar einige Teile (Informationen) beigemischt sind, die nicht zum Spiel gehören (also falsch sind). Ich bin gespannt, ob in naher (oder ferner) Zukunft die Kristallisation von PS II und eine Röntgenstrukturanalyse mit genügender Auflösung zur Erkennung des Manganclusters gelingen wird. Schön wäre es.

- [1] G. Renger, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 660; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 643; b) G. Renger, T. Wydrzynski, *Biol. Met.* **1991**, 4, 73; c) R. J. Debus, *Biochim. Biophys. Acta* **1992**, 1102, 269.
- [2] Obwohl die Anzahl der Mangan-Ionen in PS II allgemein als vier akzeptiert wird, ist dies nicht völlig unumstritten, weil jede PS-II-Präparation inaktive Partikel enthält, deren Mangangehalt nicht unabhängig zu bestimmen ist. Siehe S. Pauly, H. T. Witt, *Biochim. Biophys. Acta* **1992**, 1099, 211, die sechs Mn-Zentren im aktiven PS II vorschlagen.
- [3] P. Joliot, B. Kok, *Oxygen Evolution in Photosynthesis in Bioenerg. Photosynth.* **1975**, 387.
- [4] a) D. F. Ghanotakis, G. T. Babcock, C. F. Yocum, *FEBS Lett.* **1984**, 167, 127; b) die Rolle von F^- , Cl^- , Br^- -Ionen in PS II wurde von W. J. Coleman (*Photosynth. Res.* **1990**, 23, 1) zusammenfassend beschrieben.

- [5] a) N. Krauss, W. Hinrichs, I. Witt, P. Fromme, W. Pritzkow, Z. Danter, C. Betzel, K. S. Wilson, H. T. Witt, W. Saenger, *Nature* **1993**, 361, 326; b) A. Holzenburg, M. C. Bewley, F. H. Wilson, W. V. Nicholson, R. C. Ford, *Nature* **1993**, 363, 470.
- [6] V. K. Yachandra, V. J. DeRose, M. J. Latimer, I. Mukerji, K. Sauer, M. P. Klein, *Science* **1993**, 260, 675.
- [7] *Manganese Redox Enzymes* (Hrsg.: V. L. Pecoraro), VCH, New York, **1992**.
- [8] H. Kretschmann, H. T. Witt, *Biochim. Biophys. Acta* **1993**, 1144, 331.
- [9] R. D. Guiles, J.-L. Zimmermann, A. E. McDermott, V. K. Yachandra, J. L. Cole, S. L. Dexheimer, R. D. Britt, K. Wiegardt, U. Bossek, K. Sauer, M. P. Klein, *Biochemistry* **1990**, 29, 471.
- [10] A. Boussac, J.-L. Zimmermann, A. W. Rutherford, J. Lavergne, *Nature* **1990**, 347, 303.
- [11] T. One, T. Noguchi, Y. Inoue, M. Kusunoki, T. Matsushita, H. Oyanagi, *Science* **1992**, 258, 1335.
- [12] S. L. Dexheimer, M. P. Klein, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2821.
- [13] D. Koulougliotis, D. J. Hirsh, G. W. Brudvig, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8322.
- [14] a) G. C. Dismukes, Y. Siderer, *FEBS Lett.* **1980**, 121, 78; b) Ö. Hansson, L. E. Andreasson, *Biochim. Biophys. Acta* **1982**, 679, 261.
- [15] V. J. DeRose, V. K. Yachandra, A. E. McDermott, R. D. Britt, K. Sauer, M. P. Klein, *Biochemistry* **1991**, 30, 1335.
- [16] G. C. Dismukes, Y. Siderer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, 78, 274.
- [17] J. Bonvoisin, G. Blondin, J. J. Girerd, J.-L. Zimmermann, *Biophys. J.* **1992**, 61, 1076.
- [18] J. R. Bocarsly, G. W. Brudvig, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9762.
- [19] a) V. L. Pecoraro, *Photochem. Photobiol.* **1988**, 48, 249; b) G. Christou, *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 328; c) K. Wiegardt, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1179; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1153; d) G. W. Brudvig, R. H. Crabtree, *Progr. Inorg. Chem.* **1989**, 37, 99; e) G. C. Dismukes, *Bioinorganic Catalysis* (Hrsg.: J. Reedijk), Dekker, New York, **1993**.
- [20] a) G. W. Brudvig, R. H. Crabtree, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, 83, 4586; b) J. B. Vincent, G. Christou, *Inorg. Chim. Acta* **1987**, 136, L 41.
- [21] M. L. Kirk, M. K. Chan, W. H. Armstrong, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10432.
- [22] C. Philouze, G. Blondin, S. Menage, N. Auger, J.-J. Girerd, D. Vigner, M. Lance, M. Nierlich, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1643; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1629.
- [23] D. M. Proserpio, R. Hoffmann, G. C. Dismukes, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4374.

Destillative Racematspaltung mit Hilfe von Einschlußverbindungen

Gerd Kaupp*

Chirale Wirkstoffe können und dürfen in der Regel (wichtigste Ausnahme: DL-Methionin) nicht als Racemat eingesetzt werden. Es gilt, unbeabsichtigte Nebenwirkungen und unnötige Umweltbelastungen zu vermeiden. Die Bereitstellung großer Mengen enantiomerenreiner Verbindungen gelingt wirtschaftlich durch Fermentation oder (vollständige) enzymatische Umwandlung von Racematen in die jeweils gewünschten Enantiomere. So müssen zum Beispiel jährlich 420 000 t L-Glutaminsäure, riesige Mengen L-Asparaginsäure und L-Phenylalanin für den Süßstoff Aspartam sowie D-Phenylglycin enantiomerenrein hergestellt werden, ohne daß dabei übermäßige Abfallmengen entstehen^[1].

Die sich schnell entwickelnde absolute asymmetrische Synthese ist einfach und umweltschonend, erfordert aber enantiomorphe Kristalle (mit chiraler Raumgruppe), die sich nicht bei

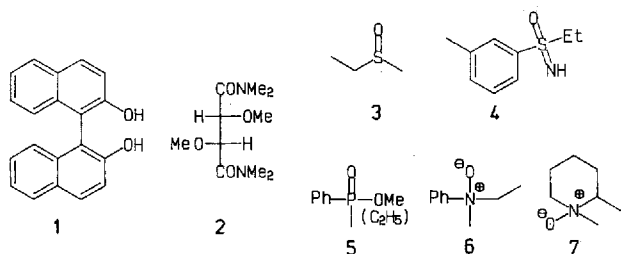
allen Verbindungen mit Prochiralitätszentren bilden^[2]. Enantioselektive Synthesen mit chiralen Hilfsstoffen (Auxiliaren) sind „ohne Biologie“ noch immer meist sehr aufwendig, wenn auch beeindruckend ausgefeilt und mit langer Tradition behaftet^[3]. Man synthetisiert in chiralen Medien (neuerdings effizient mit Einschlußverbindungen)^[4], mit chiralen Katalysatoren oder man unternimmt eine diastereoselektive Synthese mit einem optisch aktiven Edukt und spaltet anschließend den Molekülteil mit dem primär vorhandenen Chiralitätszentrum wieder ab. Dies geht mit (z.B. bei der Seebach-Methode)^[3] oder ohne Chiralitätsverlust des Hilfsstoffs (z.B. bei der Schöllkopf-Methode)^[5]. Allerdings erscheint die Rückgewinnung bei kleinen Ansätzen nicht lohnend^[3]. Ansatzvergrößerungen bis in den industriellen Maßstab sind noch immer problematisch^[6]. Offensichtlich sind Racematspaltungen nach unkomplizierter Synthese nach wie vor die am häufigsten angewendete Technik.

Neue Möglichkeiten brachte die supramolekulare Chemie, als man sich systematisch den Einschlußverbindungen zuwandte und vielseitig einsetzbare Clathratbildner entwarf und nutzen

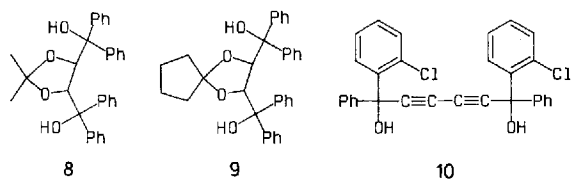
[*] Prof. Dr. G. Kaupp
FB9 – Organische Chemie I der Universität
Postfach 25 03, D-26111 Oldenburg
Telefax: Int. + 441/798-3409

lernte^[7]. Seit den frühen achtziger Jahren werden diese Erkenntnisse genutzt, um selektiv und reversibel chirale Gastmoleküle in Wirtgitter aus chiralen Molekülen einzuschließen^[4]. Anders als bei der Bildung diastereomerer Salze sind bei dieser Technik so gut wie alle funktionellen Gruppen einsetzbar. Man löst den enantiomerenreinen Wirt und den racemischen Gast (oder den racemischen Wirt und den enantiomerenreinen Gast), läßt die Einschlußverbindung – die aus den besser zueinander passenden Enantiomeren besteht – auskristallisieren, filtriert und gewinnt die Gast-Enantiomere einmal aus dem Filtrat und einmal nach Auflösen der Kristalle durch Trennung von Gast und Wirt durch Chromatographie an SiO_2 .

Die Enantiomere (Atropisomere) von 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl **1** wandeln sich bei normalen Temperaturen nicht ineinander um. Setzt man *rac*-**1** in Lösung eine chirale Verbindung wie (*R,R*)-**2** (oder *N*-Benzylcinchonidiniumchlorid)^[8] zu, so kristallisiert dank chiraler Erkennung nur eine der diastereoisomeren Einschlußverbindungen aus. Man gewinnt (–)-**1** und (+)-**1** mit >99% *ee* (aus Benzol) und trennt es von **2** durch Chromatographie an SiO_2 . Mit dem jetzt enantiomerenreinen Wirt (+)- oder (–)-**1** läßt sich eine Reihe von schwierigen Racematspaltungen (>99% *ee*) nach dem Einschlußkristallisationsverfahren erreichen, so z.B. die von Sulfoxiden wie **3**, Sulfoximinen wie **4**, Phosphinaten/Phosphanoxiden wie **5** sowie Aminoxiden wie **6** und **7**. Viele hundert Racematspaltungen unterschiedlichster Verbindungen mit sehr verschiedenen Wirten sind bekannt^[4].

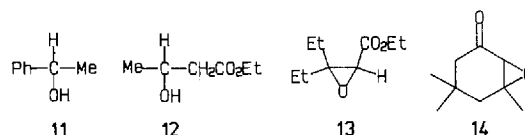


Vor kurzem wurde nun über eine Verbesserung dieser Trenntechnik berichtet, die erwarten läßt, daß enantioselektive Einschüsse in chirale Wirtgitter in größerem Umfang nutzbar werden^[9]. Chirale Gastmoleküle bilden in Hexan oder Wasser mit darin suspendierten kristallinen Wirten wie (*R,R*)-(–)-**8** (Schmp. 196 °C)^[10], -**9** (Schmp. 165 °C)^[10] und (*S,S*)-(–)-**10** (Schmp. 128 °C) die gleichen Einschlußverbindungen wie sie aus Lösungen entstehen. Dies ist keinesfalls selbstverständlich, denn



die Einschlußverbindungen haben in der Regel andere Kristallgitter als die reinen Wirtkristalle. Es liegen daher Kristall/Flüssigkeits-Reaktionen vor, und es müssen, wie bereits bei Gas/Festkörper-Reaktionen gezeigt wurde^[11], Phasenumbildungen ablaufen. Dennoch ist die Suspensionstechnik selektiver, also

wirkungsvoller, als die bisherige Lösungstechnik. So können zahlreiche racemische Alkohole wie **11**, β -Hydroxyester wie **12**, Epoxyester wie **13** und Epoxyketone wie **14** mit Ausbeuten >85% und *ee*-Werten >97% (bei **12** mit **9** nur in Hexan; einstufig 80% *ee*) nach mehrstündigem Rühren als 1:1-Komplexe abfiltriert werden. Ein Umkristallisieren der Einschlußverbindungen kann in der Regel entfallen, bevor (–)-**11**, (+)-**12**, (+)-**13** oder (+)-**14** durch Erhitzen im Vakuum freigesetzt werden. Danach können **8**, **9** und **10** für weitere Racematspaltungen



wiederverwendet werden. Das Verfahren ist einfach, effizient, billig und umweltfreundlich. Allerdings kann – wie bei anderen Racematspaltungen – das Problem, mit dem unerwünschten Enantiomer fertig zu werden, insbesondere, wenn es nicht racemisierbar ist, bleiben.

Einen weiteren Vorteil bietet die neue Technik, wenn der kristalline Wirt stöchiometrisch in bezug auf das Racemat (also im Überschuß) eingesetzt wird. Dann gelingen Racematspaltungen sogar durch fraktionierende Kugelrohrdestillation im Vakuum. Wurden 2 mmol *rac*-**11** und 2 mmol kristallines **8** in 1 mL Hexan 1 h bei Raumtemperatur gerührt und das Gemisch anschließend vakuumdestilliert, so ging bei ca. 70 °C nicht komplexiertes (+)-**11** mit 59% *ee* über; aus dem Rückstand wurde bei ca. 150 °C (–)-**11** mit 69% Ausbeute und 97% *ee* destilliert. Ähnlich erhielt man aus *rac*-**14** und **10** durch fraktionierende Vakuumdestillation (–)-**14** (68% *ee*) und 63% (+)-**14** mit 95% *ee*. Wenn man das Verfahren bei den Vorläufen mit den enantiomeren Wirten wiederholt, so lassen sich beide Enantiomere der Gäste rein gewinnen. Die Wirte gehen nicht verloren, sie racemisieren nicht und können nach Umkristallisation für die nächsten Trennungen eingesetzt werden.

Von besonderem Interesse ist nun das Upscaling, um die Methode auch im industriellen Maßstab nutzen zu können. Entsprechende Versuche werden nicht lange auf sich warten lassen. Die Wärmeübertragung auf den Festkörper bei der Destillation sollte bis in den kg-Maßstab problemlos sein, und auch darüber hinaus lassen sich technische Lösungen denken.

Es ist vorauszusehen, daß das Toda-Verfahren zur Bereitstellung enantiomerenreiner Verbindungen sehr rasch viele Anwendungen finden wird. Es könnte die Bemühungen um präparative HPLC mit chiralen Säulen obsolet machen und auch auf destillierbare Aminosäurederivate anwendbar sein. Immerhin gelangen analytische Racemattrennungen von Aminosäuren durch Gast/Wirt-Komplexierungs-Chromatographie an Umkehrphasen-Materialien, die mit Cramerschen chiralen Kronenethern vom 1,1'-Binaphthyltyp (wie bei **1**) imprägniert waren, besonders gut^[12].

[1] Fonds der Chemischen Industrie, *Aminosäuren – Bausteine des Lebens* (Folienserie 11 des Fonds der Chemischen Industrie), Frankfurt, 1993; R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon Press, Oxford, 1989, Kap. 7, S. 257; I. Shiio, S. Nakamori in *Fermentation Process Development of Industrial Organisms* (Hrsg.: J. O. Neway), Marcel Dekker, New York, 1989, S. 133; R. Biegelis in *Biotechnology, Vol. 7b* (Hrsg.: H. J. Rehm, G. Reed), VCH, Weinheim, 1989, S. 229.

- [2] Highlight: G. Kaupp, M. Haak, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 727; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 694; L. Caswell, M. A. Garcia-Garibay, J. A. Scheffer, J. Trotter, *J. Chem. Educ.* **1993**, 70, 785.
- [3] Neueres Beispiel: S. Blank, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1780; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1765, zit. Lit.
- [4] D. Worsch, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1987**, 140, 22; F. Toda, *ibid.* **1987**, 140, 43; F. Toda in *Inclusion Compounds, Vol. 4* (Hrsg. J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol), Oxford University Press, Oxford, **1991**, S. 126; F. Toda, *Adv. Supramol. Chem.* **1992**, 2, 141.
- [5] K. Busch, U. M. Groth, W. Kühnle, U. Schöllkopf, *Tetrahedron* **1992**, 48, 5607, zit. Lit.
- [6] Natürlich betrifft dies nicht die diastereoselektiven Reaktionen an chiralen Naturstoffen, z.B. Steroiden.
- [7] Siehe zum Beispiel E. Weber, *Top. Curr. Chem.* **1987**, 140, 2.
- [8] K. Tanaka, T. Okada, F. Toda, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1266; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1147, zit. Lit.; Synthese von **2** aus Weinsäure: D. Seebach, H.-D. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Dörr, N. P. Duprez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, H.-A. Dei, M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 301.
- [9] F. Toda, Y. Tohi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1238; Synthese von **8** und **9**: A. K. Beck, B. Bastani, D. A. Plattner, W. Letter, D. Seebach, H. Braunschweiger, P. Gysi, L. La Vecchia, *Chimia* **1991**, 45, 238, zit. Lit.; Synthese von **10**: F. Toda, K. Tanaka, K. Omata, T. Nakamura, T. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5151. – Spontane Gastaufnahmen aus Suspensionen achiraler Komponenten wurden nur selten berichtet: F. Toda, K. Tanaka, G. U. Dumas, M. C. Sacher, *Chem. Lett.* **1983**, 1521; H. R. Allcock in *Inclusion Compounds, Vol. 1* (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol), Oxford University Press, Oxford, **1984**, S. 351.
- [10] Das in Lit. [9] gezeichnete Molekül (dort **1a, b, c**) hat die (*S,S*)-Konfiguration aber nicht wie dort indiziert „(*R,R*)“. Nach Auskunft des Korrespondenzautors ist „(*R,R*)-(–)“ richtig, und für diese Konfiguration gelten die Drehwerte der Tabelle.
- [11] G. Kaupp, J. Schmeyer, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1656; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1587, zit. Lit.
- [12] T. Shinbo, T. Yamaguchi, K. Nishimura, M. Sugiura, *J. Chromatogr.* **1987**, 405, 145, zit. Lit.

... meine
ANGEWANDTE
CHEMIE
gehört zu mir !



Willy P., Doktorand,

neue Routen zur Spitzenforschung
erkundend - zuverlässige Orientierung gibt
ihm sein ganz persönliches Exemplar der
ANGEWANDTEN

Bestellen auch Sie gleich Ihr
persönliches Abonnement der Angewandten!
Anruf beim VCH-Leserservice genügt:
0 62 01/ 606-199 (Fax -117).

