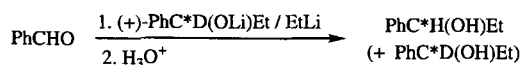


Asymmetrische Autokatalyse mit Chiralitätsverstärkung**

Carsten Bolm*, Frank Bienewald und Andreas Seger

Das Gebiet der asymmetrischen Metallkatalyse ist in den letzten Jahren intensiv bearbeitet worden, und einige effiziente Katalyseverfahren zur Synthese von enantiomerenreinen Verbindungen wurden entwickelt^[1]. Mit geeigneten Metall/Ligand-Kombinationen werden oftmals exzellente Enantioselektivitäten und hohe Wechselzahlen erreicht. In der Regel soll dabei die Katalyse vom sich stets neu bildenden Produkt unbeeinflusst bleiben, um eine konstant hohe Stereoselektivität zu erreichen. Wie verhält es sich aber, wenn das Produkt selbst ein Katalysator ist und zudem die eigene asymmetrische Synthese katalysiert? Schon früh erkannte Wynberg das große Potential dieser „asymmetrischen Autokatalyse“ für die Synthese und stellte bereits 1989 die herausfordernde Frage, ob die asymmetrische Autokatalyse die nächste Generation der asymmetrischen Synthese sein würde^[2]. Trotz intensiver Bemühungen dauerte es noch bis in unsere Tage, bis das erste mit hohen Enantioselektivitäten verlaufende Autokatalysesystem entdeckt wurde^[3]. Zwei bedeutende Beiträge von Soai et al.^[3, 4] sollen hier im Mittelpunkt stehen, zuvor jedoch wollen wir einige grundlegende Arbeiten vorstellen.

Seebach, Dunitz und Mitarbeiter haben als erste darauf aufmerksam gemacht, daß es bei stereoselektiven Reaktionen mit metallorganischen Reagentien wegen der Bildung von gemischten Aggregaten im Verlauf der Produktbildung zu sich verändernden Diastereo- und Enantioselektivitäten kommen kann^[5, 6]. Alberts und Wynberg untersuchten daraufhin asymmetrische Additionen von metallorganischen Kohlenstoff-Nucleophilen (z. B. Ethyllithium) an Benzaldehyd (Schema 1) und zeigten, daß der stereochemische Verlauf von stöchiometrischen und katalysierten Reaktionen durch die entsprechenden metallhaltigen Produktmoleküle (hier Lithiumalkoholate) beeinflusst



Schema 1. Asymmetrische Addition von Ethyllithium an Benzaldehyd [7]. Chiralitätszentren sind mit einem Stern gekennzeichnet.

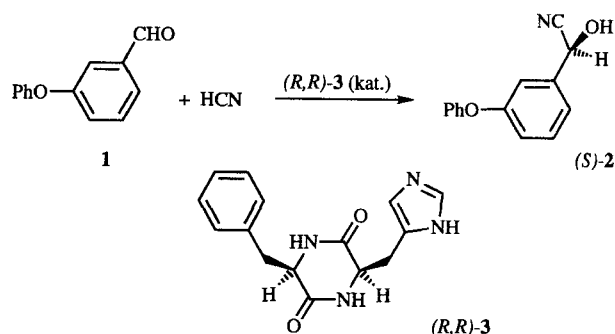
[*] Prof. Dr. C. Bolm^[+], Dr. F. Bienewald, Dipl.-Chem. A. Seger^[+]
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg

[+] Neue Adresse:
Institut für Organische Chemie der RWTH
Professor-Pirlet-Straße 1, D-52074 Aachen
Telefax: Int. + 241/8888-385
E-mail: Carsten.Bolm@RWTH-Aachen.de

[**] Wir danken der DFG (Graduiertenkolleg), der BASF AG sowie der Volkswagen-Stiftung für Stipendien und finanzielle Unterstützung.

wird^[7]. Das Produkt ist dabei kein Katalysator, seine Gegenwart führt allerdings dazu, daß neu gebildetes Produkt optisch aktiv ist. Für diesen Effekt prägen Alberts und Wynberg den Begriff „enantioselektive Autoinduktion“.

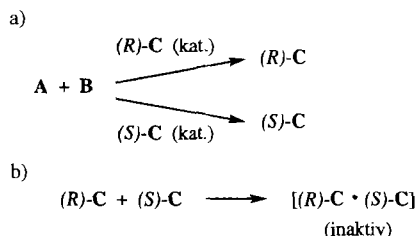
Einen starken Einfluß des Produktes auf den Katalysator stellten auch Danda et al. bei der *metallfreien*, durch das cyclische Dipeptid (*R,R*)-**3** katalysierten asymmetrischen Hydrocyanierung von 3-Phenoxybenzaldehyd **1** zu (*S*)-**2** fest^[8]. So



erhöht sich in Gegenwart des Produktes die reaktionsbeschleunigende Wirkung des cyclischen Dipeptids. (*R,R*)-**3** allein katalysiert am Anfang nur wenig, und mit zunehmender Reaktionszeit steigt der Enantiomerenüberschuß von (*S*)-**2**. Wird zu Beginn eine kleine Menge an (*S*)-**2** zum Reaktionsgemisch gegeben, entsteht das Produkt mit nahezu konstantem, hohen *ee*-Wert. (*S*)-**2** ist dabei *kein* Katalysator, und nur die Wechselwirkung zwischen dem richtigen Enantiomer des Produktes und dem cyclischen Dipeptid führt zu einer verbesserten Katalyse. Auch eine Chiralitätsverstärkung^[9] tritt ausschließlich in Gegenwart des Produktes auf. So geben 2.2 Mol-% (*R,R*)-**3** mit 2% *ee* bei 43% Umsatz das Cyanhydrin (*S*)-**2** mit 81.6% *ee*, wenn zu Beginn der Reaktion 8.8 Mol-% (*S*)-**2** mit 92% *ee* zugegeben werden. Ist (*S*)-**2** am Anfang nicht zugegen, betragen Umsatz und Enantiomerenüberschuß nur 4 bzw. 3.4%. Interessant ist auch, daß bei dieser Chiralitätsverstärkung die absolute Konfiguration des Produktes nicht durch die Konfiguration des Katalysators, sondern durch die des hinzugefügten Cyanhydrins bestimmt wird.

Bei diesen Beispielen beeinflusst das Produkt die Stereoselektivität oder wirkt sich positiv auf eine bestehende Katalyse aus^[10]. Besonders interessant wird es aber, wenn das chirale Produkt selbst ein Katalysator für die eigene Bildung aus achiralen Vorstufen ist. Dieses Gebiet der asymmetrischen Auto-

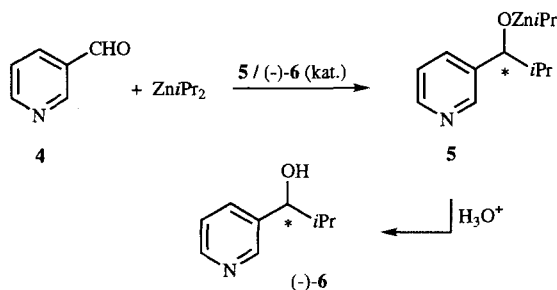
katalyse war lange wenig entwickelt. Schon 1953 formulierte Frank ein mathematisches Modell, mit dem er zeigte, daß eine „spontane asymmetrische Synthese“, wie er diesen Prozeß nannte, grundsätzlich möglich ist^[11]. Als natürliche Eigenschaft des Lebens könnte sie bei der Entstehung von Asymmetrie in der Natur von fundamentaler Bedeutung sein^[12–14]. In dem Szenario, das Frank beschrieb, reagieren zwei achirale Substanzen, **A** und **B**, zu den optisch aktiven Produkten (*R*)-**C** und (*S*)-**C**, die beide ihre eigene Bildung katalysieren können (Schema 2a). Dies entspricht der Vorstellung einer herkömmlichen Autokatalyse. Nimmt man an, daß die beiden zueinander enantiomeren Katalysatoren sich gegenseitig in ihrer Wirkung abschwächen (oder vernichten) (Schema 2b), so wird das System bistabil.



Schema 2. a) Modell zur „spontanen asymmetrischen Synthese“ nach Frank [11]. b) Desaktivierung der katalytisch aktiven, chiralen Produkte.

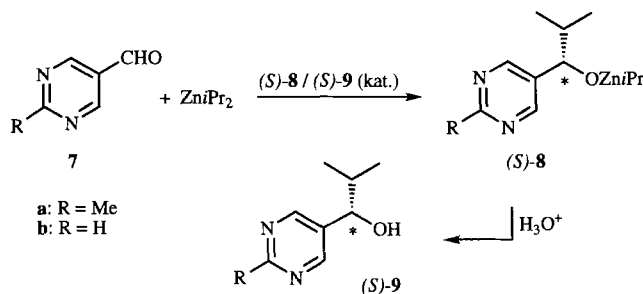
Schon eine kleine statistische Fluktuation, z. B. dadurch, daß die durch (*R*)-**C** katalysierte Reaktion kurzzeitig bevorzugt verläuft, bewirkt, daß die katalytische Aktivität von (*S*)-**C** sinkt und sich neues (*R*)-**C** somit immer rascher bildet. Bei einem solch „aggressiven“ System sollte am Anfang der Reaktion bereits eine Spur einer chiralen Substanz ausreichen, um durch Autokatalyse genau diese in großen Mengen zu produzieren. Der Induktor braucht dabei nicht enantiomerenrein zu sein, denn das Modell impliziert das Prinzip der Chiralitätsverstärkung. In seinem Artikel fordert Frank geradezu dazu auf, einfache Autokatalysesysteme zu entwickeln und zu testen^[11].

Über die ersten erfolgreichen Reaktionen mit einem „chiralen Autokatalysator“ berichteten Soai et al. 1990^[15]. Sie fanden, daß der Pyridinylalkohol **6** über das entsprechende Isopropylzinkalkoholat **5** seine asymmetrische Bildung aus Pyridin-3-carbaldehyd **4** und Diisopropylzink katalysiert. Mit 20 Mol-% (–)-**6** (86% *ee*) wurde nach der Aufarbeitung gebildetes (–)-**6** in 67% Ausbeute mit 35% *ee* erhalten.



Auch bei anderen enantioselektiven Additionen von Organozinkverbindungen an Aldehyde wurden asymmetrische Autokatalysen festgestellt^[16], wobei das neu entstandene Produkt allerdings immer einen erheblich niedrigeren *ee*-Wert aufwies als der eingesetzte Katalysator. Erst Ende 1995 wurde ein wesentlicher

Durchbruch erzielt^[13, 41]: Soai et al. zeigten, daß in Gegenwart von 20 Mol-% des Pyrimidylalkohols (*S*)-**9a** (94.8% *ee*) in der Reaktion des entsprechenden Aldehyds **7a** mit Diisopropylzink (*S*)-**9a** in 48% Ausbeute mit 95.7% *ee* gebildet wird. Das Produkt automultipliziert sich somit *ohne* wesentliche Veränderung des Enantiomerenüberschusses.



Damit nicht genug. Auch die Chiralitätsverstärkung in der Autokatalyse, die dem Modell von Frank inhärent ist, wurde mit diesem System von Soai und Mitarbeitern erstmalig demonstriert^[41]. So geben 20 Mol-% (*S*)-**9b** mit nur 2% *ee* autokatalytisch (*S*)-**9b** mit 10%

ee. In weiteren Reaktionscyclen steigt der Enantiomerenüberschuß von 10 über 57 und 81% auf 88% (Abb. 1). Die Menge an (*S*)-**9b** ist nach vier Cyclen auf das 942fache gesteigert. Dieses einfache sich replizierende System verhält sich mit seiner Chiralitätsverstärkung also in der Tat entsprechend dem einfachen theoretischen Modellsystem von Frank.

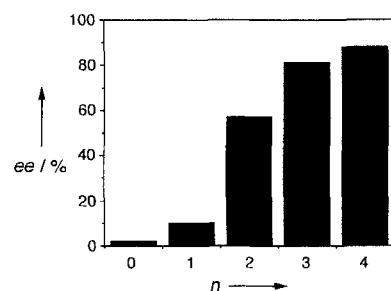


Abb. 1. Erhöhung des Enantiomerenüberschusses von (*S*)-**9b** mit der Zahl der Reaktionscyclen, *n*.

Der Mechanismus der Reaktion und mögliche Überstrukturen in Lösung sind bisher noch unbekannt, so daß die hier beschriebenen Phänomene für die gezielte Entwicklung weiterer Reaktionen noch nicht genutzt werden können. Fest steht allerdings, daß die Assoziatbildung der metallorganischen Reagentien für die asymmetrische Autokatalyse mit Chiralitätsverstärkung von essentieller Bedeutung ist. Dementsprechend sollte ein tiefergehendes Verständnis über das Aggregationsverhalten chiraler Verbindungen von großem Nutzen für das Design und Auffinden von neuen autokatalytischen Prozessen sein.

Stichworte: Asymmetrische Katalyse • Autokatalyse • Chiralitätsverstärkung

- [1] a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994; b) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: J. Ojima), VCH, Weinheim, 1993.
- [2] H. Wynberg, *Chimia* 1989, 43, 150; b) *J. Macromol. Sci. Chem. A* 1989, 26, 1033.
- [3] T. Shibata, H. Morioka, T. Hayase, K. Choji, K. Saai, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 471.
- [4] K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* 1995, 378, 767.
- [5] D. Seebach, R. Amstutz, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* 1981, 64, 2622.

- [6] Übersichtsartikel: a) D. Seebach, *Proc. Robert A. Welch Found. Conf. Chem. Res.* **1984**, 27, 93; b) *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1685; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1624.
- [7] a) A. H. Alberts, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7265; b) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 453.
- [8] a) H. Danda, H. Nishikawa, K. Otaka, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6740; b) zur mechanistischen Interpretation: Y. Shvo, M. Gal, Y. Becker, A. Elgavi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 7, 911.
- [9] a) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 34; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49; b) D. Guillauneux, S.-H. Zhao, O. Samuel, D. Rainford, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9430; c) C. Bolm in *Advanced Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: G. R. Stephenson), Blackie, Glasgow, **1996**, im Druck.
- [10] Auch mit racemischen Metallkatalysatoren können optisch aktive Produkte gebildet werden. Mit einem chiralen Additiv wird dabei ein Enantiomer des Katalysators in situ „vergiftet“: a) K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 789; b) J. M. Brown, P. J. Maddox, *Chirality* **1991**, 3, 345; c) J. W. Faller, J. Parr, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 804; d) J. W. Faller, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7359; e) J. W. Faller, D. W. I. Sams, X. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1217.
- [11] F. C. Frank, *Biochim. Biophys. Acta* **1953**, 11, 459.
- [12] a) J. L. Bada, *Nature* **1995**, 374, 594; b) W. A. Bonner, *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 1; c) W. J. Meiring, *Nature* **1987**, 329, 712; d) P. Decker, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1975**, 23, 167; e) S. Mason, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, 17, 347; f) W. A. Bonner, *Chem. Ind.* **1992**, 640; g) S. Mason, *Nature* **1985**, 314, 400.
- [13] Zu nicht-asymmetrischen molekularen Replikationen und Autokatalysen: a) L. E. Orgel, *Nature* **1992**, 358, 203; b) E. A. Wintner, M. M. Conn, J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 198; c) *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8877; d) G. von Kiedrowski, J. Helbing, B. Wlotzka, S. Jordan, M. Mathen, T. Achilles, D. Sievers, A. Terfort, B. C. Kahrs, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1992**, 40, 578; e) T. Achilles, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1225; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1198.
- [14] Zur Bildung von homochiralen Kristallen aus Lösungen von optisch inaktiven Verbindungen: a) J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Wiley, New York, **1981**; b) D. K. Kondepudi, R. J. Kaufman, N. Singh, *Science* **1990**, 250, 975; c) J. M. McBride, R. L. Carter, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 298; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 293, zit. Lit.
- [15] K. Soai, S. Niwa, H. Hori, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 983.
- [16] a) K. Soai, T. Hayase, C. Shimada, K. Isobe, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 789; b) K. Soai, T. Hayase, K. Takai, *ibid.* **1995**, 6, 637; c) C. Bolm, G. Schlingloff, K. Harms, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 1191; d) S. Li, Y. Jiang, A. Mi, G. Yang, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1993**, 885.

Organische Cyanide als neuartige Liganden

Kim R. Dunbar*

In den 50er und 60er Jahren dieses Jahrhunderts wurden bei Dupont Pionierarbeiten durchgeführt, die die reichhaltige und interessante Chemie konjugierter organischer Cyanide begründeten^[1]. Heute blüht die Forschung auf diesem Gebiet noch immer, da diese Verbindungen als Vorstufen für aus Molekülen bestehende Materialien interessant sind. Zu den Cyaniden mit ungewöhnlichen Eigenschaften gehört eine Klasse ionischer Verbindungen, die aus paramagnetischen Übergangsmetallkationen und Tetracyanethylen (TCNE)-Radikalanionen (Schema 1)^[2] bestehen. Die Verbindungen $[\text{MCP}_2^+][\text{TCNE}]^-$



Schema 1. Einige wichtige Cyanid-Acceptoren.

($\text{M} = \text{Mn}, \text{Fe}$) kristallisieren in Stapeln aus Donoren und Acceptoren, $\text{D}^+ \text{A}^- \text{D}^+ \text{A}^-$ ($\text{D}^+ = [\text{MCP}_2^+]^+$; $\text{A}^- = \text{TCNE}^-$). Bemerkenswert ist, daß sie sich bei Curie-Temperaturen T_C von 4.8 ($\text{M} = \text{Fe}$) und 8.8 K ($\text{M} = \text{Mn}$) ferromagnetisch ordnen. Verglichen mit klassischen Magneten überraschen diese Ergebnisse, da die Verbindungen nicht dreidimensional aufgebaut sind und ihre magnetischen Eigenschaften auf dem Spin organischer Verbindungen beruhen.

[*] Prof. K. R. Dunbar
 Department of Chemistry, Michigan State University
 East Lansing, MI 48824 (USA)
 Telefax: Int. + 517/353-1793
 E-mail: Dunbar@cemvax.cem.msu.edu

Feststoffe, in denen die Übergangsmetallkationen an die Nitridgruppen von Polycyan-Anionen kovalent gebunden sind, unterscheiden sich grundsätzlich von solchen aus ionischen Bausteinen^[3]. Durch die kovalente Bindung zwischen dem Metallzentrum und dem organischen Radikal könnte – zusätzlich zur üblichen p_z -Überlappung der Orbitale der organischen Acceptoren – auch eine elektronische Kopplung durch p_z - d_z -Überlappung zustande kommen. Sind die Energien der Orbitale des Metallatoms und des organischen Acceptors aufeinander abgestimmt, könnte durch das synergistische Wechselspiel zwischen Superaustausch- und Ladungsübertragungswegen ein Zustand resultieren, in dem Supraleitfähigkeit und Ferromagnetismus koexistieren. Zumindest scheinen so hochleitfähige metallorganische Polymere zugänglich zu sein, wie Hünig und Mitarbeiter zeigten, die neuartige organische Acceptoren, die Dicyanquindimethane (DCNQIs) (Schema 1), synthetisierten. Diese bilden mit Cu^{I} -Ionen nach Reduktion kristalline Feststoffe mit Netzstruktur, die bis zu sehr niedrigen Temperaturen^[4] bemerkenswert hohe Leitfähigkeiten aufweisen. $[\text{Cu}(2,5\text{-Me}_2\text{-DCNQI})_2]$ ($2,5\text{-Me}_2\text{-DCNQI} = \text{DM-DCNQI}$) besteht aus unendlichen Reihen von tetraedrisch koordinierten Cu-Atomen, die jeweils durch vier in eindimensionalen Säulen gestapelten, unabhängigen DM-DCNQI-Liganden verbrückt sind (Abb. 1). Die ungewöhnlichen Ladungstransporteigenschaften dieser Verbindungen werden mit einem isotropen, dreidimensionalen Übertragungsweg zwischen den DCNQI-verbrückten Cu^{II} -Ionen dieser gemischtvalenten Verbindungen erklärt, die nach Robin und Day der Klasse III zuzuordnen sind. Dieser Ladungstransport tritt zusätzlich zu dem gewöhnlichen eindimensionalen, über die Stapel aus DCNQI-Radikalen stattfindenden auf^[4c].