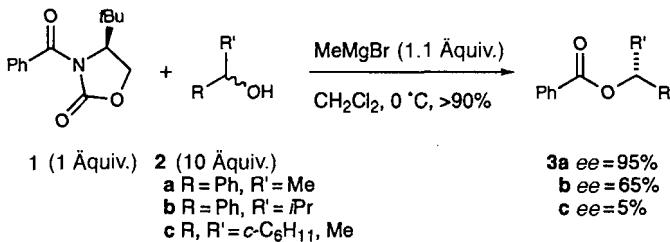
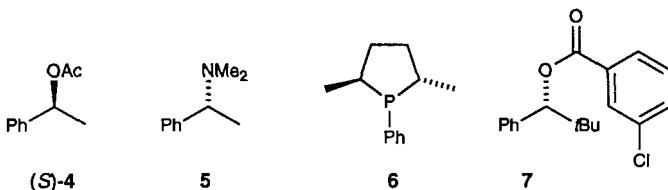


Nichtenzymatische kinetische Racematspaltung sekundärer Alkohole

Peter Somfai*

Sekundäre Alkohole repräsentieren eine wichtige Klasse leicht zu derivatisierender Verbindungen, die in eine Vielzahl von Synthesestrategien eingebunden werden können. Die kinetische Racematspaltung dieser Verbindungen oder häufiger der entsprechenden Acetate wurde traditionell durch den Einsatz von Esterasen und meist mit exzellenten Ausbeuten erzielt.^[1] Neueste Entwicklungen dieser Methode, bei denen unter Metallkatalyse die Substrate racemisiert werden, führten in Kombination mit geeigneten Enzymen zu effizienter dynamischer kinetischer Racematspaltung.^[2] Jedoch erwies sich die nichtenzymatische kinetische Racematspaltung racemischer Alkohole als schwieriger. Das einzige herausragende Beispiel ist die Sharpless-Racematspaltung von Allylalkoholen;^[3] kürzlich jedoch wurden eine Reihe weiterer eindrucksvoller Ergebnisse vorgestellt. Prinzipiell wurde vier Strategien mit unterschiedlichem Erfolg nachgegangen. Bei der einfachsten Methode wird ein vorgebildetes enantiomerenreines Acylierungsgens, z. B. ein Acylhalogenid^[4] oder *N*-Benzoyloxazolidinon **1**,^[5] mit einem racemischen sekundären Alkohol **2** zum entsprechenden acylierten Produkt **3** und wiedergewonnenem Startmaterial umgesetzt (Schema 1).

Alternativ kann aus der Tatsache, daß die Acylierung sekundärer Alkohole unter nucleophiler Katalyse durchgeführt werden kann, ein Vorteil gezogen werden. In einer bahnbrechenden Arbeit vor mehr als 60 Jahren untersuchte Wegler die Brucin- und Strychnin-vermittelte Acylierung zahlreicher racemischer Alkohole.^[6] So wurde z. B. bei der Umsetzung von racemischem **2a** mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart stöchiometrischer Mengen Brucin (*S*)-*α*-Methylbenzylacetat ((*S*)-**4**) gebildet, wenn auch dessen optische Reinheit aus den vorliegenden Daten nicht ermittelt werden kann. In letzter Zeit wurde die Wirkung weiterer tertiärer Amine als Acylierungsbeschleuniger untersucht, wobei die besten Ergebnisse bei der Acylierung von **2a** mit dem Amin **5** (**2a**:*AcCl*:**5**, 2:1:1) unter der Bildung von (*S*)-**4** mit einer optischen Reinheit von 68% erzielt wurden.^[7]



Schema 1. Kinetische Racematspaltung von **2** unter Verwendung von Oxazolidinon **1** [5].

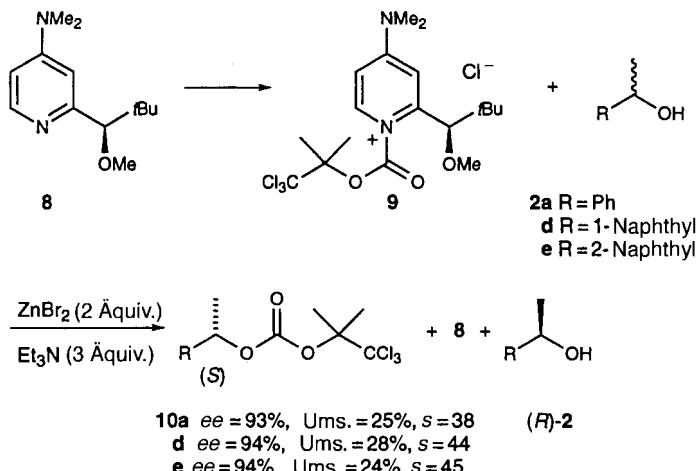
Nachteilig bei dieser Methode ist, daß eine stöchiometrische Menge des chiralen Reagens benötigt wird und daß im erwähnten Fall die acylierten Produkte als Diastereomerengemisch gebildet werden, wenn nicht die Racematspaltung mit absoluter Selektivität erfolgt.

[*] Dr. P. Somfai
 Organic Chemistry 2
 Center for Chemistry and Chemical Engineering
 University of Lund, Lund Institute of Technology
 Box 124, S-22100 Lund (Schweden)
 Telefax: Int. +46/2228209
 E-mail: Peter.Somfai@orgk2.lth.se

Das erste Beispiel eines chiralen nucleophilen Promotors, der auch zu einer katalytischen Wirkungsweise fähig ist, wurde von Vedejs et al. beschrieben. Sie zeigten, daß die Acylierung von **2a** mit *Ac₂O* in Gegenwart des *C₂*-symmetrischen Phospholans **6** (**2a**:*Ac₂O*:**6**, 1:2.5:0.16) **4** mit einem ee-Wert von 34% (44% Umsatz, *s* = 2.7, *s* = *k _{schnell}*/*k _{langsam}*) ergab, während racemisches 2,2-Dimethyl-1-phenylpropanol mit *m*-Chlorbenzoësäureanhydrid unter den gleichen Reaktionsbedingungen acyliert wurde und den entsprechenden Ester **7** mit 81% ee ergab (25% Umsatz, *s* = 12–15).^[8]

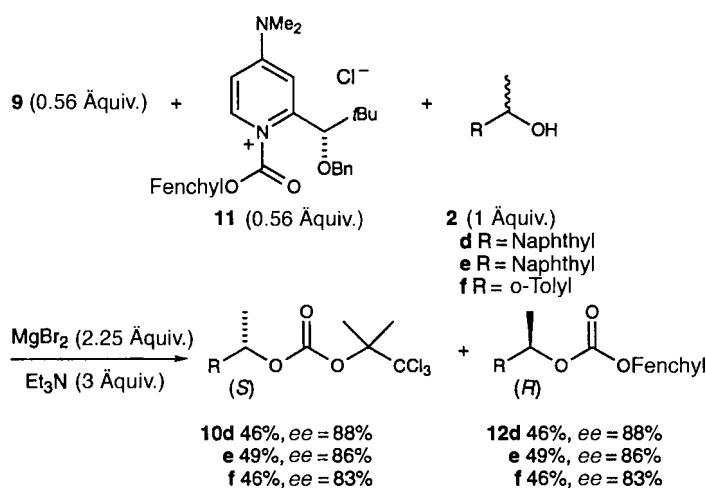
In einer Fortsetzung dieser Untersuchungen wurde von der gleichen Gruppe das enantiomerenreine DMAP-Analogon **8** (DMAP = 4-Dimethylaminopyridin) (ee > 99%) hergestellt und in das Pyridiniumsalz **9** überführt (Schema 2), das aus sterischen Gründen nicht ausreichend reaktiv ist, um den Acyltransfer zum Alkohol **2** selbst zu fördern.^[9] Aber in Gegenwart von Lewis-Säuren (*ZnBr*₂ oder *MgBr*₂) und *Et₃N*, keines der beiden darf fehlen, sichert eine langsame Acylierung, daß die gemischten Carbonate **10** mit hohen ee-Werten und mit eindrucksvoll hohen *s*-Werten erhalten werden.

Das Problem dieser Racematspaltungen ist, daß sich das langsamer reagierende Isomer des Startmaterials während



Schema 2. Kinetische Racematspaltung von 2 unter Verwendung des Pyridiniumsalzes 9 [9]. $s = k_{\text{schncl/langsam}}$.

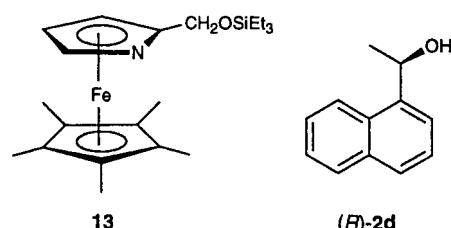
der Reaktion fortlaufend anreichert. Deshalb sind außergewöhnliche Geschwindigkeitsunterschiede zwischen den Enantiomeren nötig, um sowohl hohe Enantiomerenüberschüsse bei Produkt und zurückgewonnenem Startmaterial als auch hohe Umsätze zu erhalten (z. B. bei 50% Umsatz $s = 200$, $ee = 96\%$; $s = 500$, $ee = 98\%$). Beim Versuch, dieses Problem in den Griff zu bekommen, wurde von Vedejs und Chen eine raffinierte Methode entwickelt, bei der zwei konkurrierende Vorgänge mit ähnlichen Geschwindigkeiten und Selektivitäten, jedoch für entgegengesetzte Enantiomere, parallel durchgeführt werden (parallele kinetische Racematspaltung, PKR), wobei der Vorteil darin liegt, daß das optimale 1:1-Verhältnis zwischen den Stereoisomeren über das ganze Experiment erhalten bleibt.^[10] Die Vorteile können erst richtig eingeschätzt werden, wenn man an ein PKR-Experiment mit zwei simultanen Reaktionen denkt, jedoch mit Selektivitäten für entgegengesetzte Isomere, und jeder mit $s = 49$ (100% Umsatz), die idealerweise beide Produkte mit 96% ee ergeben würden. Im Vergleich dazu würde eine einfache kinetische Racematspaltung einen Wert von $s = 200$ (50% Umsatz) verlangen, um das gleiche Ergebnis zuvor zu erhalten. Die Reagentien 9 und 11 wurden mit der Erwartung ausgewählt, daß sie sich wie Quasienantiomere verhalten



Schema 3. Parallele kinetische Racematspaltung von 2 [10].

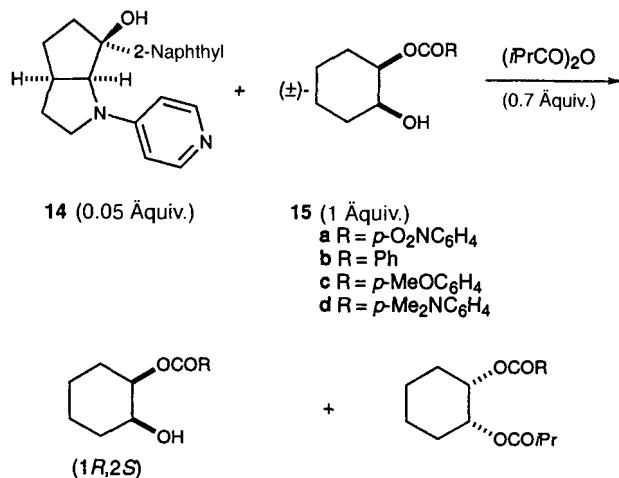
würden und entgegengesetzte Enantiomere racemischer sekundärer Alkohole acylieren würden, um leicht trennbare Produkte zu ergeben. Als 9 und 11 mit drei verschiedenen aromatischen sekundären Alkoholen umgesetzt wurden, wurden die entsprechenden Carbonate mit hoher Ausbeute und hohen ee-Werten erhalten, was das Potential dieser Methode klar aufzeigt (Schema 3).

Zudem haben zwei weitere Arbeitsgruppen nützliche nucleophile Katalysatoren für die kinetische Racematspaltung sekundärer Alkohole beschrieben. Ruble und Fu zeigten, daß das Azaferrocen 13, dessen Stickstoffatom im Vergleich zu dem von 8 eine ganz andere Umgebung aufweist, die Acylierung von 2d mit Diketen (2d:Diketen:13 1:1.2:0.1) zu (R)-2d mit 87% ee katalysiert (67% Umsatz, $s = 6.5$).^[11] Weiterhin wurde von Verbindung 13 und Derivaten hiervon gezeigt, daß sie vielversprechende Katalysatoren für andere Umwandlungen sind, die nucleophile Promotoren benötigen.



Ein ganz anderer Weg wurde von Fuji et al. beschritten.^[12] Sie stellten das enantiomerenreine Pyridinderivat 14 her, wobei der grundlegende Gedanke darin bestand, daß die verringerte sterische Hinderung in der Nähe des Stickstoffatoms in einem effizienten katalytischen Turnover resultieren sollte und daß die chirale Erkennung möglicherweise durch eine asymmetrische Induktion durch entfernte Gruppen (remote asymmetric induction) erreicht wird, ähnlich dem „Induced fit“-Mechanismus in Enzymen. Bei der Umsetzung von 14 mit racemischen 15b und Isobutyranhydrid wurde (1R,2S)-15b mit 81% ee zurückgewonnen (71% Umsatz, $s = 4.5$, Schema 4). Interessanterweise hängt die optische Reinheit des zurückgewonnenen Alkohols von der Elektronendonorfähigkeit des aromatischen Kerns im Substrat ab, was möglicherweise zeigt, daß π - π -Stapelwechselwirkungen eine zentrale Rolle im enantiodifferenzierenden Schritt spielen. Es wurde zudem gezeigt, daß das aus 14 und Isobutyranhydrid erhaltene Pyridiniumion eine „geschlossene Konformation“ annimmt, im Gegensatz zu 14, bei dem sich der Naphthylrest oberhalb des Pyridinringes befindet, wodurch die *si*-Seite der Carbonylgruppe abgeschirmt wird und das „Induced fit“-Konzept gestützt wird.

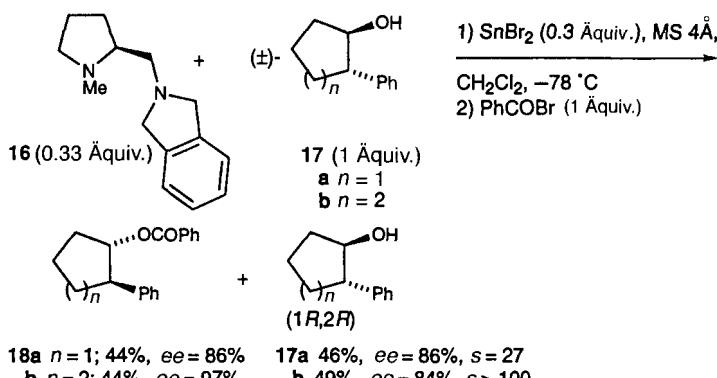
Die kinetische Racematspaltung sekundärer Alkohole ist auch ein Anwendungsgebiet für die asymmetrische Lewis-Säure-Katalyse, wie kürzlich in einer eleganten Studie von Oriyama et al. beschrieben.^[13] Von den Autoren wurde gezeigt, daß der bei der Mischung von SnBr₂ und aus Prolin gewonnenem Amin 16 gebildete Komplex in Gegenwart von Molekularsieb in der Lage war, die Benzoylierung von racemischen 17 zum Benzooat 18 gleichzeitig mit zurückgewonnenem (1R,2R)-17 mit außergewöhnlichen Ausbeu-



15a *ee* = 54%, Ums. = 73%, *s* = 2.4
 b *ee* = 81%, Ums. = 71%, *s* = 4.5
 c *ee* ≥ 85%, Ums. = 70%, *s* = 5.3
 d *ee* ≥ 99%, Ums. = 72%, *s* > 10.1

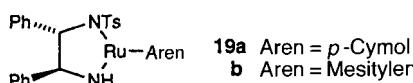
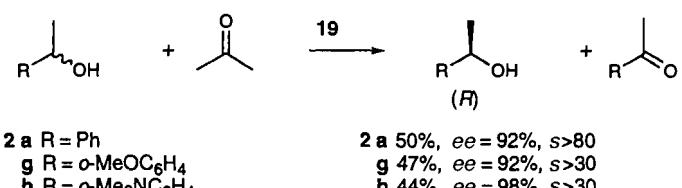
Schema 4. Kinetische Racematspaltung von 15 unter Verwendung des Pyridiniumderivates 14 [12].

ten und Selektivitäten zu katalysieren (Schema 5). Zahlreiche weitere Alkohole wurden ebenfalls eingesetzt, wobei mit cyclischen Alkoholen generell bessere Ergebnisse erzielt wurden als mit acyclischen.



Schema 5. Lewis-Säure-katalysierte kinetische Racematspaltung von 17 [13].

Schließlich zeigten Noyori et al., daß chirale Ru^{II}-Diaminkomplexe effektive Katalysatoren für die enantioselektive Transferhydrierung zahlreicher prochiraler Ketone sind, wo-



Schema 6. Ru^{II}-katalysierte kinetische Racematspaltung [14b].

bei 2-Propanol als Hydridquelle genutzt wird und die entsprechenden Alkohole mit hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten werden.^[14a] Die Reaktion ist mikroskopisch reversibel, und das schneller gebildete Stereoisomer ist auch dasjenige, das im umgekehrten Prozeß am leichtesten oxidiert wird. Als Konsequenz sollten sekundäre Alkohole mit einem hohen Reduktionspotential für die kinetische Racematspaltung unter Verwendung dieses Typs von Komplexen geeignet sein.^[14a,b] Daß dies wirklich der Fall ist, wurde auf elegante Weise durch die Verwendung des Ru^{II}-Komplexes 19a oder des entsprechenden Mesitylenderivates 19b gezeigt (Schema 6). Mehrere Alkylarylcarbinole konnten durch Verwendung von 19 bei hervorragender Rückgewinnung des nicht umgesetzten Substrats mit hohen *ee*-Werten getrennt werden. Von zwei cyclischen allylischen Alkoholen, 2-Cyclohexen-1-ol und 3-Methyl-2-cyclohexen-1-ol, wurde ebenfalls gezeigt, daß sie für diese Racematspaltung geeignet sind, wobei beide besonders wertvolle Substrate in der organischen Synthese sind. Obwohl diese Umwandlung formal Ähnlichkeiten mit der Oppenauer-Oxidation aufweist, wurde eindeutig gezeigt, daß die Ru^{II}-katalysierte kinetische Racematspaltung über einen 18-Elektronen-Hydridokomplex verläuft und nicht über eine Metallalkoxid-Zwischenstufe, wie im Falle letzterer Reaktion.^[14]

Nichtracemische sekundäre Alkohole können durch nicht-enzymatische kinetische Racematspaltung erhalten werden, in einigen Fällen mit hervorragenden Selektivitäten. Obwohl diese Ergebnisse generell im Vergleich mit denen der Esterase-unterstützten Racematspaltungen hinter den Erwartungen zurückbleiben, ist zu erwarten, daß ein besseres Verständnis des enantiodifferenzierenden Schrittes zur Entwicklung noch effektiverer Katalysatoren führen wird.

Stichwörter: Alkohole • Chirale Erkennung • Enantiomerenrentrennung • Enzymkatalyse

- [1] Für einige neuere Übersichtsartikel zur Esterase-unterstützten Racematspaltung siehe: a) C. J. Sih, S.-H. Wu, *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 63; b) C.-S. Chen, C. J. Sih, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 711; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 695; c) A. M. Klibanov, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 114; d) S. C. Ward, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1; e) D. G. Druedkammer, W. J. Hennen, R. L. Pederson, C. F. Barbas III, C. M. Gautheron, T. Krach, C.-H. Wong, *Synthesis* **1991**, 499; f) S. M. Roberts, *Chimia* **1993**, *47*, 85.
- [2] R. Stürmer, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1221; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1173.
- [3] Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.
- [4] A. Mazón, C. Nájera, M. Yus, A. Heumann, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1455; K. Ishihara, M. Kubota, H. Yamamoto, *Synlett* **1994**, 611.
- [5] D. A. Evans, J. C. Anderson, M. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5563.
- [6] R. Wegler, *Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *498*, 62; *ibid.* **1933**, *506*, 77; *ibid.* **1934**, *510*, 72.
- [7] P. J. Weidert, E. Geyer, L. Horner, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 533.
- [8] E. Vedejs, O. Daugulis, S. T. Diver, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 430.
- [9] E. Vedejs, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1809.
- [10] E. Vedejs, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2584.
- [11] J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7230.
- [12] T. Kawabata, M. Nagoto, K. Taksu, K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3169.
- [13] T. Oriyama, Y. Hori, K. Imai, R. Sasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8543.
- [14] a) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97; b) S. Hashiguchi, A. Fujii, K.-J. Haack, K. Matsumura, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 300; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 288; c) K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *ibid.* **1997**, *109*, 297 bzw. **1997**, *36*, 285.