

Parallele kinetische Enantiomerentrennungen

Jason Eames*

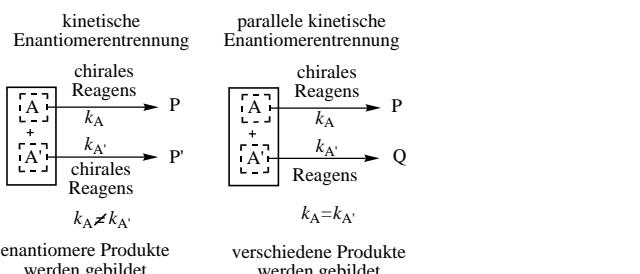
Die kinetische Enantiomerentrennung eines 50:50-Gemischs der Enantiomere A und A' mit Hilfe eines einzelnen chiralen Reagens unter Bildung eines enantiomerenreinen Produkts (P oder P') ist wohlbekannt.^[1] Damit eine Trennung stattfindet, dürfen die Reaktionsgeschwindigkeiten nicht gleich sein ($k_A \neq k_{A'}$), und aus Gründen der Effizienz muss die Reaktion abgebrochen werden, bevor sie vollständig abgelaufen ist. Idealerweise reagiert nur ein Enantiomer, sodass z.B. die Umsetzung von A und A' mit dem chiralen Reagens zu 50% das Produkt P (Edukt A) und zu 50% das nicht umgesetzte A' als enantiomerenreine Verbindungen liefert (Schema 1). Voraussetzung hierfür ist ein Selektivitätsfaktor s ($k_A/k_{A'} > 200$).^[1] Solche Selektivitäten werden jedoch

Die Anreicherung des Enantiomers A' während der Reaktion und der daraus resultierende Konzentrationseffekt kann vermieden werden, wenn A' während der Enantiomerentrennung in einer parallelen Reaktion umgesetzt wird. Idealerweise läuft diese Reaktion genauso schnell ab wie die des Enantiomers A mit dem chiralen Reagens. Dies führt zu einer neuen Methode der Spaltung von Racemformen, die als parallele kinetische Enantiomerentrennung bezeichnet wird (PKR; Schema 1).^[3]

Das Konzept dieser Strategie ist eigentlich nicht neu. So gibt es bereits seit Jahren theoretische Daten,^[4] denen zufolge eine parallele kinetische Enantiomerentrennung zum gleichen Ergebnis führt wie eine herkömmliche kinetische Enantiomerentrennung, allerdings bei einem deutlich niedrigeren Selektivitätsfaktor s . So entspricht $s = 49$ in der PKR einem Selektivitätsfaktor von 200 in der herkömmlichen Variante, in der die Produkte in 49% Ausbeute (ausgehend von 50%) und mit 96% ee isoliert werden.

Die Leistungsfähigkeit der PKR zeigt sich beispielsweise in der intramolekularen Cyclopropanierung von racemischen sekundären allylischen Diazoacetaten (Schema 2).^[5] Die Umsetzung von *rac*-**1** mit dem Katalysator Tetrakis(4S-methoxycarbonyl-2-oxyoxazolidinyl)dirhodium(ii) ([Rh₂(4S-MEOX)₄]₂, *S*-**2**) lieferte das tricyclische Keton (1*S*,2*R*,6*S*)-**3** in 40% Ausbeute mit 94% ee. Erstaunlicherweise wandelt sich das andere Enantiomer (*R*)-**1** durch intramolekulare Hydridabstraktion und anschließende Ketenabspaltung in 2-Cyclohexenon **4** um. Der chirale Katalysator reagiert selektiv nur mit einem Enantiomer unter Bildung des Ketons; folglich tritt kein Konzentrationseffekt auf. Da beide Enantiomere des Katalysators zur Verfügung stehen, kann jedes Enantiomer von **3** effizient synthetisiert werden. Es ist bemerkenswert, dass bei der Umsetzung von *rac*-**1** mit dem Katalysator [Rh₂(cap)₄] (cap = Caprolactamat) in nahezu quantitativer Ausbeute (1*S*,2*R*,6*S*)-**3** und kein Nebenprodukt **4** entsteht (Schema 2, unten).

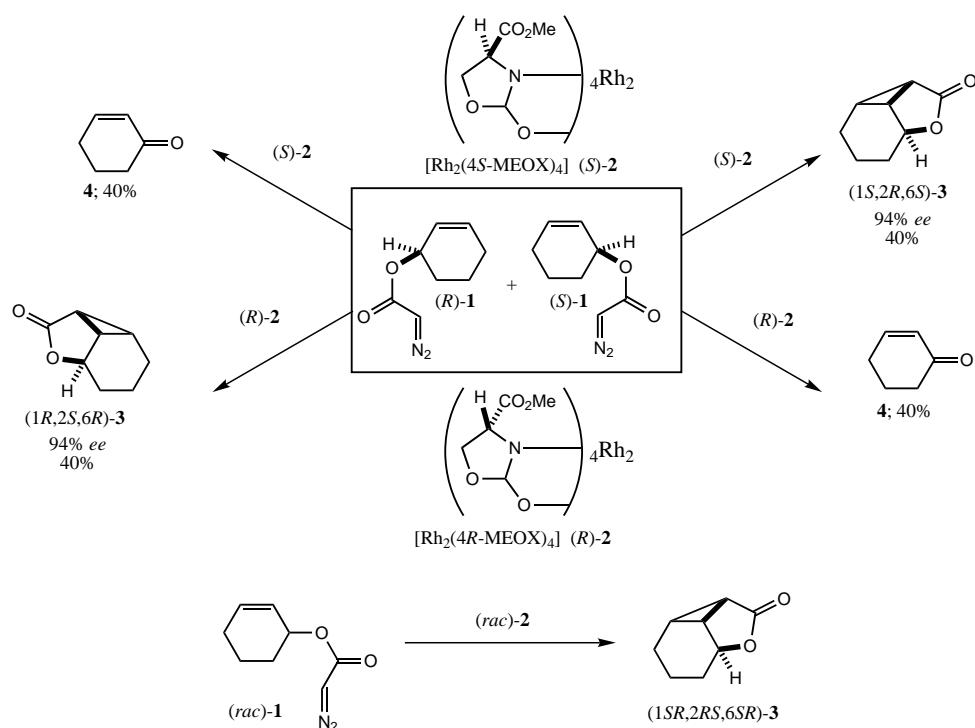
In einem weiteren Beispiel der parallelen kinetischen Enantiomerentrennung wurde das weniger reaktive Enantiomer durch eine S_N2-Reaktion abgetrennt. Mischitz und Faber haben durch basische Hydrolyse des racemischen Epoxids *rac*-**5** mit einem immobilisierten Enzym aus *Rhodococcus* sp. (SP 409) das Diol (*S*)-**6** in 40% Ausbeute und mit mäßigen 72% ee erhalten (Schema 3).^[6] Wurde die Reaktion jedoch in Gegenwart von Azid-Ionen durchgeführt, erhöhte sich der Enantiomerenüberschuss auf



Schema 1. Schematische Darstellung der herkömmlichen und parallelen kinetischen Enantiomerentrennung.

in den meisten chemischen kinetischen Enantiomerentrennungen und sogar in einigen Enzymreaktionen wie der von Lipase-Esterase nicht erreicht.^[2] Aber gerade diese unterschiedliche Selektivität kann Probleme verursachen und drastische Auswirkungen auf die Ausbeute und den Enantiomerenüberschuss des Produkts P und des nicht umgesetzten Substrats A' haben. Dies beruht teilweise darauf, dass sich das weniger reaktive Enantiomer allmählich im Gemisch anreichert, weil das reaktivere Enantiomer A bevorzugt aus dem Gemisch entfernt wird. Mit zunehmender Reaktionszeit reagieren beide Enantiomere gleich schnell, da die ursprüngliche Differenz der Reaktionsgeschwindigkeiten durch die sich einstellende Eduktkonzentration ausgeglichen wird.^[1]

[*] J. Eames
Department of Chemistry
Queen Mary and Westfield College
Mile End Road, London, E1 4NS (Großbritannien)
Fax: (+44) 020-7882-7794
E-mail: j.eames@qmw.ac.uk



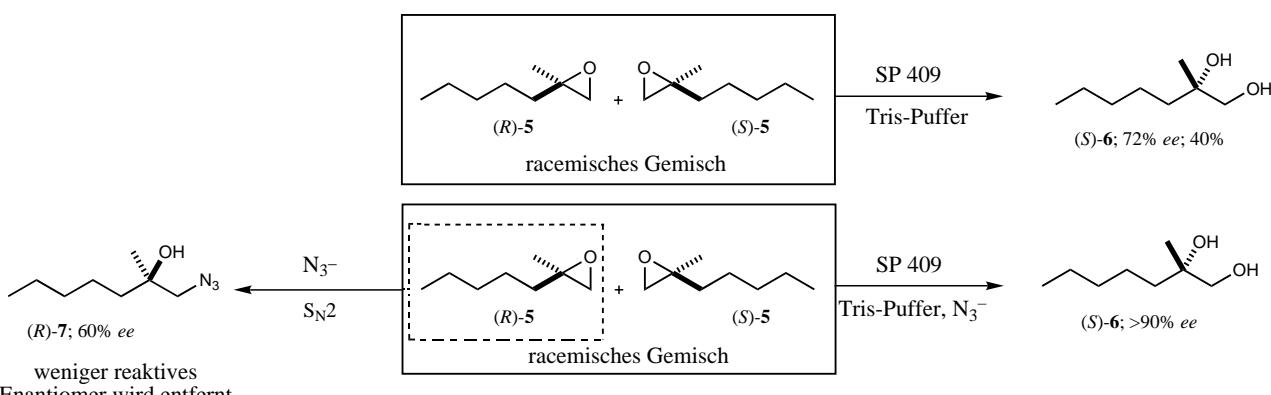
Schema 2. Intramolekulare Cyclopropanierung von *rac*-1.

mehr als 90 %. Wahrscheinlich reagiert das nucleophile Azid-Ion mit dem weniger reaktiven Enantiomer (*R*)-5 in einer nicht katalysierten S_N2 -Reaktion. Der Azidalkohol (*R*)-7 wurde mit 60 % *ee* isoliert. Dieser niedrige *ee*-Wert ist nicht überraschend, da die Reaktion ohne Katalysator abläuft und das Azid-Ion verständlicherweise mit beiden Enantiomeren von 5 reagiert, allerdings bevorzugt mit dem in höherer Konzentration vorliegenden.

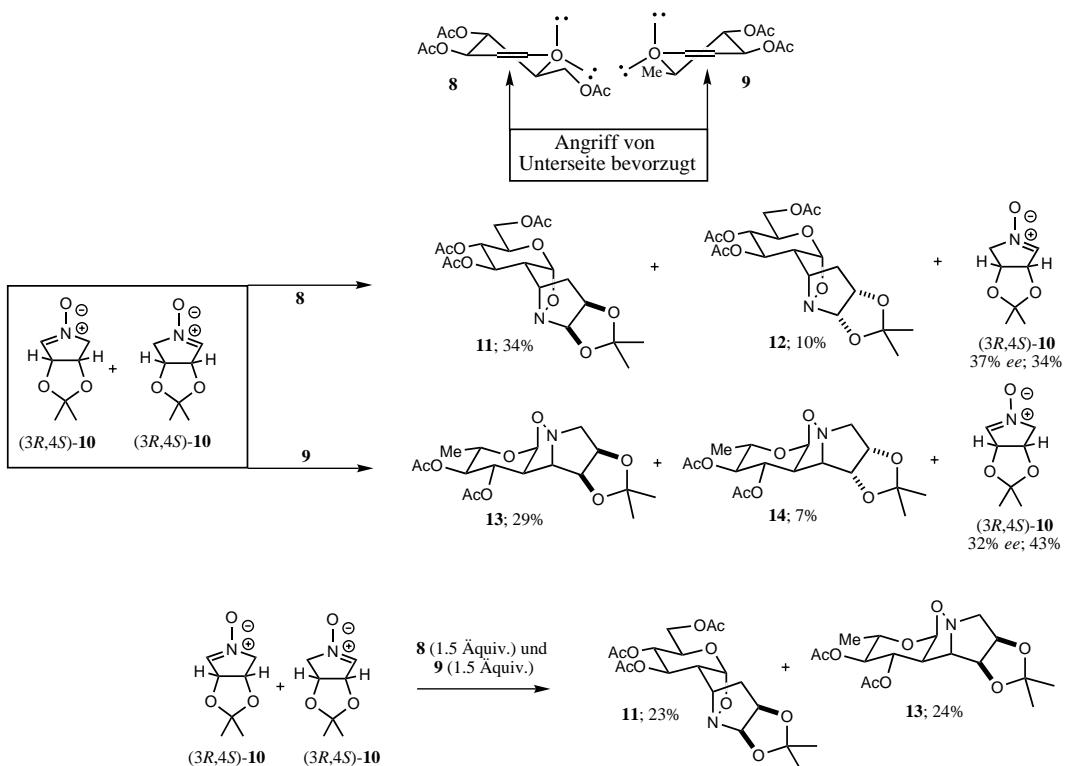
In der Arbeitsgruppe von Goti und Brandi wurde eine Variante der PKR entwickelt, bei der mit Hilfe der quasienantiomeren Dihydropyrane 8 und 9 beide Enantiomere selektiv und gleichzeitig getrennt wurden (Schema 4).^[7] In einer herkömmlichen kinetischen Enantiomerentrennung konnten aus racemischem *syn*-Dihydroxypyrrolin-N-oxid 10 durch 1,3-dipolare Cycloaddition die Enantiomere mit geringen Enantiomerenüberschüssen (37–43 % *ee*) isoliert werden, je nachdem welches Dihydropyran verwendet wurde. In

der parallelen kinetischen Enantiomerentrennung wurde racemisches 10 mit einem Gemisch aus 8 und 9 (geringer Überschuss) umgesetzt, wobei jedes Reagens selektiv mit jeweils nur einem Enantiomer reagierte und somit zwei unterschiedliche, trennbare Addukte 11 und 13 erhalten wurden. Da die Reaktionen gleich schnell abliefen, wurde immer das optimale Substratverhältnis von 50:50 aufrechterhalten und infolgedessen auch die größtmögliche Selektivität gewährleistet. Ausschließlich die *exo*-Addukte 11 und 13 wurden in dem erwarteten 50:50-Verhältnis gebildet, was darauf zurückzuführen ist, dass die 1,3-dipolare Cycloaddition auf der elektronenreichereren Seite des Dihydropyranmoleküls erfolgt. Das Fehlen von diastereomeren Nebenprodukten beweist, dass die Reaktionsgeschwindigkeiten sehr gut übereinstimmen. Die Addukte wurden anschließend in quasi-enantiomere Imino-C-disaccharide überführt.^[7]

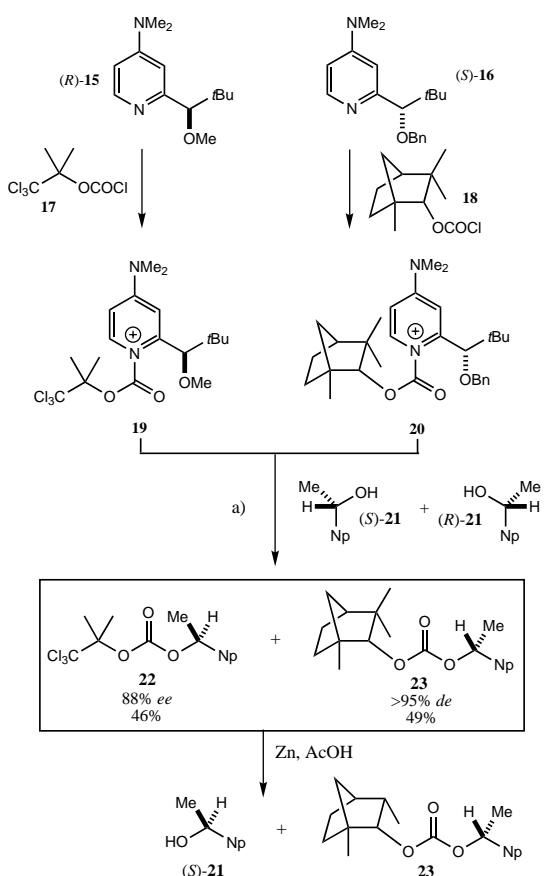
Die weitaus elegantere Anwendung der parallelen kinetischen Enantiomerentrennung wurde von Vedejs und Chen in einer Acyl-Übertragungsreaktion auf Alkohole unter Verwendung von chiralen 4-Dimethylaminopyridinen (DMAPs) beschrieben.^[3] Die Umsetzung der quasienantiomeren Pyridine (*R*)-15 und (*S*)-16 mit dem Chlorformiat 17 und (+)-Fenchylchlorformiat 18 ergab die Acyl-Übertragungsreagentien 19 und 20 (Schema 5), die, wie bereits früher festgestellt wurde, gegensätzliche Enantioselektivitäten aufweisen. Die unterschiedlichen Alkylreste (Trichlorbutyl und Fenchyl) sind von großer Bedeutung, da sie als Acylgruppe auf die enantiomeren Alkohole des zu trennenden Gemisches übertragen werden und somit eine Trennung der Produkte ermöglichen. Die Chiralität des Fenchylrests ist für die



Schema 3. Basische Hydrolyse von *rac*-5 mit (unten) und ohne (oben) Zugabe von Azid-Ionen. Tris = Tris(hydroxymethyl)aminomethan.



Schema 4. Trennung der Enantiomere von **10** mit Hilfe der Quasienantiomere **8** und **9**.



Schema 5. a) Et_3N (3 Äquiv.), MgBr_2 (2.25 Äquiv.). **19** reagiert ausschließlich mit dem (*S*)-Enantiomer und **20** mit dem (*R*)-Enantiomer. Np = 1-Naphthyl.

Selektivität wahrscheinlich irrelevant. Die Zugabe äquimolarer Mengen (1.1 Äquiv.) von **19** und **20** sowie MgBr_2 und Et_3N in großem Überschuss zu einer Lösung von racemischem 1-(1-Naphthyl)ethanol (**21**, 1 Äquiv.) lieferte die gemischten Carbonate **22** (46 % Ausbeute, >88 % ee) und **23** (49 % Ausbeute, 95 % ee), die einfach getrennt wurden, indem das Gemisch mit Zn/Essigsäure umgesetzt wurde. Dabei wurde chemoselektiv die Trichlorbutylgruppe abgespalten, und man erhielt den leichter abtrennbaren Alkohol (*S*)-**21** neben dem Fenchylcarbonat **23**. Die Stereoselektivität der Enantiomerentrennung war ausgezeichnet, und die beiden gemischten Carbonate wurden in fast quantitativer Ausbeute mit hohem Enantiomerenüberschuss isoliert. Die quasienantiomeren chiralen DMAPs **15** und **16** konnten vollständig zurückerhalten werden.

Erwartungsgemäß wurden bisher nur wenige effektive parallele kinetische Enantiomerentrennungen beschrieben, denn diese Methode steckt noch in den Anfängen. Aber es hat sich bereits gezeigt, dass sie viel effizienter ist als die herkömmliche kinetische Enantiomerentrennung, da höhere Enantiomerenüberschüsse erzielt werden. Es ist allerdings ein Nachteil beider Methoden, dass jedes Enantiomer nur in maximal 50 % Ausbeute erhalten werden kann. Als Alternative bietet sich hier die dynamische kinetische Enantiomerentrennung (DKR) an, die Ausbeuten von bis zu 100 % ermöglicht.^[8] Bei diesem Verfahren wird wie bei der PKR das reaktionsträgere Enantiomer aus dem Gemisch entfernt, jedoch nicht durch direkte Derivatisierung mit einem chiralen Reagens, sondern durch Racemisierung, wobei das reaktiver Enantiomer stetig nachgebildet wird und im Idealfall vollständig abreagieren kann.

Aus den bisherigen Untersuchungen lassen sich folgende Voraussetzungen für eine effiziente parallele kinetische Enantiomerentrennung ableiten: Die Reaktionen der enantiomeren Substrate mit den beiden chiralen Reagentien dürfen sich nicht gegenseitig behindern, müssen stereokontrolliert zumindest ähnlich schnell ablaufen und sollten zu leicht trennbaren Produkten führen.

[1] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249–330.

[2] C. J. Sih, S.-H. Wu, *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 63–125.

- [3] E. Vedejs, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2584–2585.
- [4] J. Brandt, C. Jochum, I. Ugi, P. Jochum, *Tetrahedron*, **1997**, *33*, 1353–1363.
- [5] M. P. Doyle, A. B. Dyatkin, A. V. Kalinin, D. A. Ruppar, S. F. Martin, M. R. Spaller, S. Liras, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11021–11022.
- [6] M. Mischitz, K. Faber, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 81–84.
- [7] F. Cardona, S. Valenza, A. Goti, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1319–1323.
- [8] B. A. Persson, F. F. Huerta, J. E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5237–5240, zit. Lit.

Selektivoxidationen von linearen Alkanen mit molekularem Sauerstoff an Molekularsieb-Katalysatoren – Licht am Ende des Tunnels?

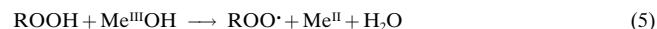
Martin Hartmann* und Stefan Ernst

Kohlenwasserstoffe, die endständig, d.h. in der α - oder 1-Position oxidiert sind, stellen wichtige Ausgangsstoffe für die chemische und die pharmazeutische Industrie dar; die selektive Oxidation von Alkanen an den endständigen Methylgruppen ist aber immer noch eine Herausforderung für den Katalytiker. Es ist zwar bekannt, dass einige Enzyme die selektive endständige Oxidation leisten können, doch weisen sie unter realen Bedingungen nicht die entsprechende Stabilität auf, wie sie von rein anorganischen Katalysatoren bekannt ist. Generell gilt, dass die kontrollierte Durchführung selektiver Partialoxidationen leichter zu realisieren ist, wenn Reagentien wie Wasserstoffperoxid oder organische Hydroperoxide (z.B. *tert*-Butylhydroperoxid) als Sauerstoffdonoren genutzt werden, obwohl aus ökonomischer Sicht der Einsatz von molekularem Sauerstoff, d.h. von Luft oder O₂ bevorzugt ist.

Kürzlich ist es Thomas und Mitarbeitern gelungen,^[1, 2] rein anorganische Katalysatoren herzustellen, mit denen *n*-Alkane mit hoher Selektivität in einer Flüssigphasenreaktion mit molekularem Sauerstoff an den endständigen Kohlenstoffatomen oxidiert werden können. Diese Katalysatoren gehören zur Klasse der zeolithähnlichen, kristallinen und mikroporösen Alumophosphate, in deren Gerüst kleine Mengen von Mangan- oder Cobaltionen als katalytische Redoxzentren eingebaut sind.^[3, 4] Essentiell bei dieser neuen Klasse von Katalysatoren scheint die Feinabstimmung der Porenweite zu sein, die bewirkt, dass sich *n*-Alkane vorzugsweise mit den endständigen Kohlenstoffatomen dem katalytischen Zentrum nähern. Die eingesetzten, besonders selektiven Katalysatoren hatten durchweg die AlPO₄-18-(AEI-)Topologie, d.h., es handelte sich um so genannte 8-Ring-Molekularsiebe, deren Porenöffnungen aus acht TO₄-Tetraedern (T = Al, P, Co, Mn)

zusammengesetzt sind und einen Porendurchmesser von ca. 0.38 nm aufweisen. An solchen Katalysatoren scheint es möglich zu sein, dass sich die Reaktanten mit den terminalen Kohlenstoffatomen den aktiven Zentren (d.h. den auf Tetraederpositionen befindlichen Übergangsmetallionen) nähern und dort selektiv an den Enden der Kohlenwasserstoffkette zu den entsprechenden Alkoholen, Ketonen und Carbonsäuren oxidiert werden. Als Ursache hierfür wird ein Radikalketten-Oxidationsmechanismus angesehen, dessen Selektivitäten durch formselektive Effekte überlagert werden, d.h., bestimmte Produkte oder Übergangszustände können aufgrund des begrenzten Raumangebotes in den Zeolithporen oder -hohlräumen nicht gebildet werden.

Unter mechanistischen Aspekten können Oxidationsreaktionen in die drei folgenden Kategorien eingeteilt werden: 1) Autoxidation nach einem Kettenmechanismus über freie Radikale; 2) Oxidation des zuvor am Metallion koordinierten Substrates und anschließende Reoxidation des reduzierten Metalls sowie 3) katalytische Übertragung von Sauerstoffatomen.^[5] Welcher Mechanismus überwiegt, hängt neben den Reaktionsbedingungen (Gas- oder Flüssigphase, Reaktionstemperatur, Druck) insbesondere auch von der Natur des Metalls sowie vom Oxidationsmittel ab. Als besonders effektive Katalysatoren für die Flüssigphasen-Autoxidation über freie Radikale (Mechanismus 1) mit Sauerstoff als Oxidationsmittel sind Cobalt- und Manganverbindungen bekannt. Bei diesem Reaktionsweg treten Alkoxy- sowie Alkylperoxy-Radikale als Zwischenstufen auf [Gl. (1–6)]:



[*] Dr. M. Hartmann, Prof. Dr.-Ing. S. Ernst

Fachbereich Chemie/Technische Chemie der Universität
Postfach 3049, 67653 Kaiserslautern (Deutschland)
Fax: (+49) 631-205-4193
E-mail: hartmann@rhrk.uni-kl.de