

Fortschritte bei der asymmetrischen Autokatalyse nach Soai

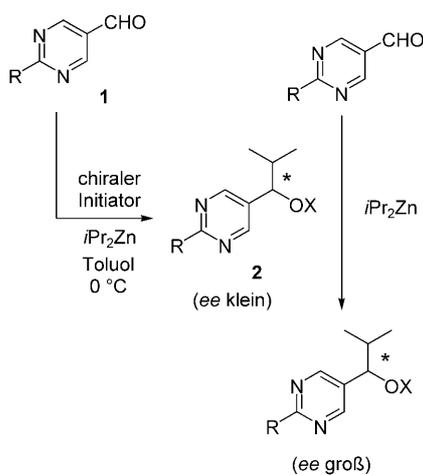
Joachim Podlech* und Timo Gehring

Stichwörter:

Asymmetrische Verstärkung · Asymmetrische Photolyse · Autokatalyse · Nichtlineare Effekte · Organozinkverbindungen

Der Ursprung der Homochiralität von Biomolekülen (z. B. von Aminosäuren und Kohlenhydraten) ist Gegenstand aktueller Forschung. Zwar sind Mechanismen für die Bildung von Biomolekülen mit geringen Enantiomerenüberschüssen bekannt, die weder Enzyme noch andere chirale Biokatalysatoren benötigen, es ist jedoch bisher nicht klar, wie diese im Allgemeinen kleinen Enantiomerenüberschüsse unter präbiotischen Bedingungen vervielfacht werden konnten.^[1] In diesem Zusammenhang stieß die asymmetrische Autokatalyse auf besonderes Interesse, die Soai und Mitarbeiter erstmals 1990 beschrieben haben.^[2] Diese Beobachtungen wurden 1996 bereits in einem Highlight^[3] diskutiert – jetzt rechtfertigen bedeutende Fortschritte eine erneute Betrachtung.

In Soais Beispiel reagieren heteroaromatische Carbaldehyde mit Organozinkverbindungen, wobei das Produkt als asymmetrischer Katalysator für seine eigene Bildung wirkt (Schema 1). Soai und Mitarbeiter testeten eine große Zahl von Substraten; die besten Ergebnisse wurden für 2-(*tert*-Butylethynyl)pyrimidin-5-carbaldehyd (**1**) erhalten,^[4] der mit Diisopropylzink in Toluol oder Cumol bei 0°C auch in Abwesenheit einer Chiralitätsquelle den nicht-racemischen sekundären Alkohol **2** ergab (15–91% *ee*). Entsprechend lieferte eine Reihe von Versuchen Produkt mit



Schema 1. Asymmetrische Autokatalyse bei der Bildung von sekundären Alkoholen. R = C≡C*t*Bu; X = H oder Zn*i*Pr.

statistischer Verteilung des optischen Drehsinns.^[5]

Singleton et al. erhielten ähnliche Ergebnisse, in vereinzelt Experimenten wurden jedoch ohne Zusatz von chiralen Initiatoren auch nichtstatisti-

sche Enantiomerenverteilungen gefunden.^[6] Diese Beobachtung wurde durch die Gegenwart nicht detektierbarer Mengen optisch aktiver Verunreinigungen in den verwendeten Lösungsmitteln erklärt.

Höhere Enantioselektivitäten werden bei der Soai-Reaktion erhalten, wenn eine kleine Menge des Produkts mit einem nur geringen Enantiomerenüberschuss zugesetzt wird. Bei Zugabe des *S*-Alkohols **2** (0.8% mit ca. 0.00005% *ee*) entsteht das Produkt **2** mit 57% *ee* (*S*-Konfiguration).^[7]

Soai et al. beobachteten, dass nicht nur das Produkt selbst, sondern auch andere Chiralitätsquellen hohe *ee*-Werte induzieren können (Abbildung 1). Diese führen zunächst zu einem Produkt mit geringem Enantiomerenüberschuss, das im Folgenden die schnellere und selektivere Bildung von weiterem Produkt bewirkt. Beinahe jede denkbare Chiralitätsquelle wurde im vergangenen Jahrzehnt getestet.^[5] Verbindungen mit Chiralitätszentren, beispielsweise chirale Alkohole, Amine, Epoxide, Car-

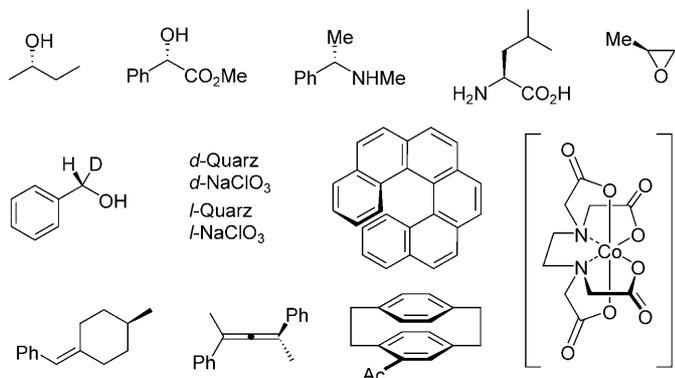


Abbildung 1. Einige chirale Initiatoren, die in der Soai-Reaktion verwendet wurden.^[5]

[*] Prof. Dr. J. Podlech, T. Gehring
 Institut für Organische Chemie
 Universität Karlsruhe (TH)
 Fritz-Haber-Weg 6, 76131 Karlsruhe
 (Deutschland)
 Fax: (+49) 721-608-7652
 E-mail: joachim.podlech@ioc.uka.de

bonsäureester und Aminosäuren, eignen sich als chirale Initiatoren. Eine verschwindend geringe Asymmetrie wie in (*S*)- α -Deuterobenzylalkohol (0.02–0.05 Mol-%, > 95 % *ee*) genügt, um das *R*-Produkt mit 95 % *ee* zu erhalten.^[8]

Verbindungen mit Chiralitätsebenen (unter anderem substituierte [2.2]Paracyclophane) oder mit Chiralitätsachsen (z. B. [5]- und [6]Helicene oder Allene), chirale Komplexe (K[Co(edta)]·2H₂O; edta = Ethylen-diamintetraacetat) oder Kristalle mit enantiomorphen Flächen (z. B. Natriumchlorat oder Quarz) wurden ebenso verwendet. Wird die *d*-Form von Quarz der Reaktion zugesetzt, so entsteht das *S*-Produkt mit 80–90 % *ee*, *l*-Quarz ergibt das *R*-Produkt mit 84–89 % *ee*.^[9] Diese Enantiomerenüberschüsse für das Produkt **2** können noch verbessert werden, indem man das Produkt einer ersten Reaktion als Katalysator in einer zweiten Reaktion einsetzt. Nach drei aufeinander folgenden Reaktionen erhält man das Produkt gewöhnlich mit über 99.5 % *ee*.

Kürzlich haben Soai et al. eine interessante Zweistufenreaktion beschrieben.^[10] Ein sehr geringer Enantiomerenüberschuss (schätzungsweise 0.005 % *ee*) des Standardprodukts wird durch asymmetrische Photolyse von racemischem Alkohol **2** unter Anwendung von *r*-circular polarisiertem UV-Licht erhalten. Bei Zugabe von 1 % dieses nicht-racemischen Alkohols **2** (die Autoren verwenden den Begriff „kryptochiral“ für eine nichtdetektierbare kleine Abweichung von der racemischen Mi-

schung) als Katalysator zu der Standardreaktion entstand das *R*-Produkt **2** mit 65 % *ee*. Dieses Resultat ist insofern bedeutsam, als die Enantiomerenüberschüsse von Aminosäuren, die in Meteoriten gefunden wurden, durch eine ähnliche Photolyse erklärt werden. Diese Aminosäuren dienten möglicherweise in präbiotischer Vorzeit als Quelle für nichtracemisches organisches Material.^[11]

Obwohl das Prinzip der asymmetrischen Autokatalyse einfach ist, sind über das Soai-System hinaus keine gut funktionierenden Beispielreaktionen bekannt.^[5] Von asymmetrischer Autokatalyse spricht man, wenn ein chirales Produkt als Katalysator für seine eigene Bildung dient (Abbildung 2).

Der Mechanismus der Soai-Reaktion ist immer noch nicht vollständig aufgeklärt. Alle diskutierten kinetischen Modelle gehen von der Bildung katalytisch aktiver Dimere oder höherer Oligomere aus.^[12–14,17] Dies ist zwar in Übereinstimmung mit den experimentellen Beobachtungen, entsprechende Zwischenstufen wurden aber noch nicht charakterisiert.

Naturngemäß muss der Katalysator die Reaktion deutlich beschleunigen. Ein Mechanismus für die asymmetrische Autokatalyse muss aber nicht nur erklären, warum die Bildung des einen Enantiomers katalysiert wird, sondern auch, wie die Bildung des anderen Enantiomers zurückgedrängt wird. Diese Inhibierung könnte dadurch entstehen, dass der Katalysator mit seinem

Unterschüssenantiomer katalytisch inaktive Heterodimere (*R*)-(*S*) bildet (oder höhere Oligomere). Ähnliche nichtlineare Effekte wurden im Zusammenhang mit Dialkylzink-Additionen in Gegenwart von nichtracemischen Aminoalkoholen erstmals von den Gruppen um Noyori^[15] und Kagan^[16] beschrieben.

Die Soai-Reaktion war offensichtlich kein präbiotischer Prozess, da sehr hydrolyseempfindliche Organometallverbindungen verwendet werden. Dennoch könnte man sich Modellreaktionen mit ähnlichen Mechanismen vorstellen, die Vorgängen in biologischen Systemen eher vergleichbar sind und in der wässrigen Umgebung der Ursuppe ablaufen könnten. Voller Spannung erwarten wir daher weitere Beispiele für diesen faszinierenden Reaktionstyp.

Online veröffentlicht am 3. August 2005

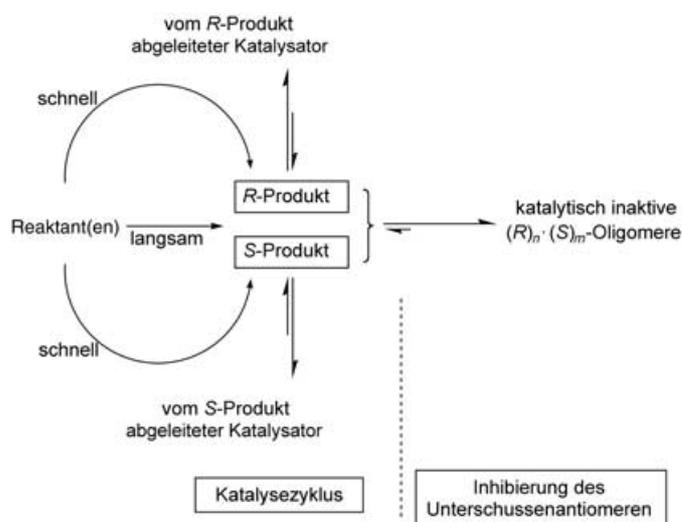


Abbildung 2. Allgemeines Schema für eine asymmetrische Autokatalyse.

- [1] J. Podlech, *Cell. Mol. Life Sci.* **2001**, *58*, 44–60; B. L. Feringa, R. A. van Delden, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3624–3645; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3418–3438.
- [2] K. Soai, S. Niwa, H. Hori, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 982–983.
- [3] C. Bolm, F. Bienewald, A. Seger, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1767–1769; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1657–1659.
- [4] T. Shibata, S. Yonekubo, K. Soai, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 746–748; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 659–661.
- [5] K. Soai, T. Shibata, I. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1063–1073.
- [6] D. A. Singleton, L. K. Vo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10010–10011; D. A. Singleton, L. K. Vo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4337–4339.
- [7] I. Sato, H. Urabe, S. Ishiguro, T. Shibata, K. Soai, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 329–331; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 315–317.
- [8] I. Sato, D. Omiya, T. Saito, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11739–11740.
- [9] K. Soai, S. Osanai, K. Kadowaki, S. Yonekubo, T. Shibata, I. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11235–11236.
- [10] T. Kawasaki, M. Sato, S. Ishiguro, T. Saito, Y. Morishita, I. Sato, H. Nishino, Y. Inoue, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3274–3275.
- [11] J. Podlech, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 501–502; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 477–478.
- [12] I. Sato, D. Omiya, H. Igarashi, K. Kato, Y. Ogi, K. Tsukiyama, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 975–979.

- [13] T. Buhse, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1055–1061.
- [14] D. G. Blackmond, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5732–5736.
- [15] M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028–4036.
- [16] C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3088–3127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922–2959.
- [17] I. D. Gridnev, J. M. Serafimov, J. M. Brown, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4992–4995; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4884–4887.



WILEY InterScience®
DISCOVER SOMETHING GREAT

Access some of the finest full text journals, reference works, books, and databases from around the globe. It's just what you need to make some important discoveries of your own.

- ▶ ABOUT US
- ▶ VIEW DEMO
- ▶ CONTACT US
- ▶ HELP

Save your saved titles, articles, queries and alerts in My Profile.

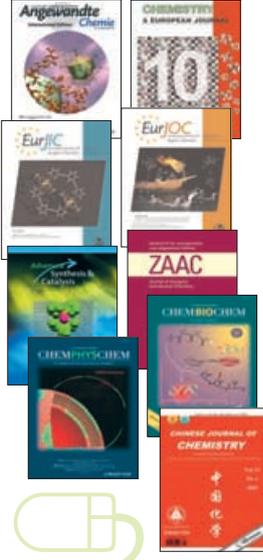
USER NAME: PASSWORD:

Remember Me

[Register Now](#) | [Athens Link](#)
[Forgot My Password](#)

Manage your access easily with “MY PROFILE”

Simply register. Registration is fast and free to all internet users.



Easy Access

- Save Titles, Articles & Queries for quick access
- Set up roaming access to access content outside of your institutions network
- Get free online sample copies
- Get free online trial subscriptions
- View a complete list of your subscriptions and accessible products

Enhanced Tools

- Receive E-Mail Alerts when new content is available
- Purchase Article Select Tokens online
- Purchase individual articles online with Pay-Per-View

www.interscience.wiley.com

