

# Asymmetrische Katalyse mit Luft als Oxidationsmittel zur kinetischen Racematspaltung von sekundären Alkoholen

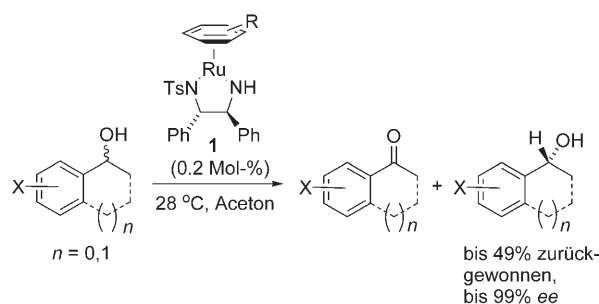
Martin Wills\*

Aerobe Oxidationen · Alkohole · Kinetische Racematspaltung

**E**nantiomerenreine sekundäre Alkohole sind in der organischen Synthese unentbehrlich, denn sie treten in vielen wichtigen Zielverbindungen, Intermediaten und Reagentien auf. Ein aussichtsreicher Syntheseansatz besteht in der kinetischen Racematspaltung durch selektive Oxidation eines Enantiomers mithilfe eines Katalysators. Diese Methode liefert zwar auch bei vollständiger Selektivität ein „un gewünschtes“ Keton, dieses kann aber reduziert und wiederverwendet werden. Alternativ kann die selektive Oxidation einer oder beider Alkoholfunktionen in einem *meso*-Substrat prinzipiell ein Produkt mit 100 % Umsatz und Enantiomerenüberschuss (*ee*) ergeben.

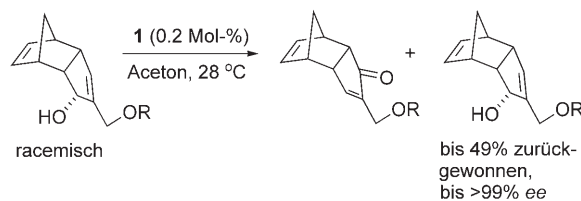
Die oxidative kinetische Racematspaltung (KR) von Alkoholen setzt voraus, dass ein Akzeptor die im Zuge der Reaktion gebildeten Wasserstoffatome aufnehmen kann. Einige Arbeitsgruppen haben zu diesem Zweck ein „Opfer“-Keton im Überschuss eingesetzt. Dabei fiel die Wahl häufig auf Aceton, weil dessen Reduktionsprodukt leicht entfernt werden kann. In einem bahnbrechenden Beitrag führten Noyori, Ikariya et al. im Jahr 1997 den Komplex **1** für die kinetische Racematspaltung von Arylalkoholen ein (Schema 1).<sup>[1]</sup> Mit diesem Katalysator und Aceton als Lösungsmittel wurden Alkohole mit über 99 % *ee* erhalten, und auch *meso*-Diole ergaben enantiomerenangereicherte Produkte.

Der Katalysator **1** bildet einen sechsgliedrigen cyclischen Übergangszustand mit dem Substrat (siehe auch Abbildung 1) und entfernt so die beiden Wasserstoffatome auf einmal. Dabei entsteht ein Metallhydridkomplex, aus dem der Katalysator durch Übertragung der Wasserstoffatome auf ein Acetonmolekül anschließend regeneriert wird. Andere Katalysatoren wirken in ähnlicher Weise.<sup>[2–8]</sup> Derartige Prozesse haben sich auch in komplexen Synthesen bewährt. Masaguer et al.<sup>[4]</sup> nutzten beispielsweise Noyoris System zur kinetischen Racematspaltung von Benzocycloalkanolen.



**Schema 1.** Kinetische Racematspaltung von Alkoholen mit einem Rutheniumkomplex.

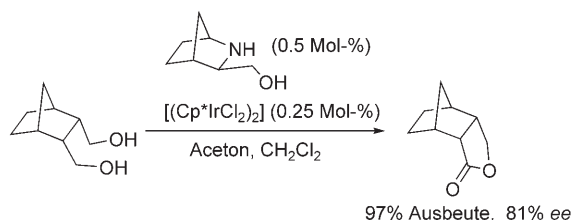
Ogasawara et al.<sup>[5]</sup> konnten die Produkte bei kinetischen Racematspaltungen von 2-Cyclopentenolen aus cyclischen Vorstufen (Schema 2) mit > 99 % *ee* isolieren; in den besten Fällen wurden 49 % Umsatz erzielt.



**Schema 2.** Kinetische Racematspaltung eines 2-Cyclopentenols. R = H, *tert*-Butyldimethylsilyl, Piv = Pivaloyl.

Bei der Synthese von Lactonen aus Diolen wird eine ansonsten problematische Rückreaktion durch eine zweite Oxidation (des in situ gebildeten Lactols) zu einer thermodynamisch stabileren Carboxygruppe umgangen. Hiroi et al. verwendeten hierzu den Iridium(III)-Komplex eines Aminoalkohols<sup>[6]</sup> und entwickelten eine asymmetrische Variante mit einem chiralen Liganden,<sup>[7]</sup> die Enantiomerenüberschüsse bis 81 % und Ausbeuten bis 97 % ergab (Schema 3). Ikariya et al. nutzten einen vielseitigen und hoch aktiven Cp\**Ru*<sup>II</sup>-Komplex (TOF > 100 h<sup>−1</sup>; Cp\* = Pentamethylcyclopentadienyl) mit einem P,N-Donorliganden für die Synthese von Lactonen aus Diolen.<sup>[8]</sup> Williams et al.<sup>[9]</sup> wandelten das Verfahren zu einer asymmetrischen Transferhydrierung von Ke-

[\*] Prof. M. Wills  
Department of Chemistry  
The University of Warwick  
Coventry, CV4 7AL (Großbritannien)  
Fax: (+44) 24-7652-3260  
E-Mail: m.wills@warwick.ac.uk  
Homepage: <http://www2.warwick.ac.uk/fac/sci/chemistry/research/willsgroup/>



**Schema 3.** Desymmetrisierung von *meso*-Diolen mit einem Iridium-(III)-Aminoalkohol-Katalysator.

tonen ab, indem sie 1,4-Butandiol als Wasserstoffquelle zu-

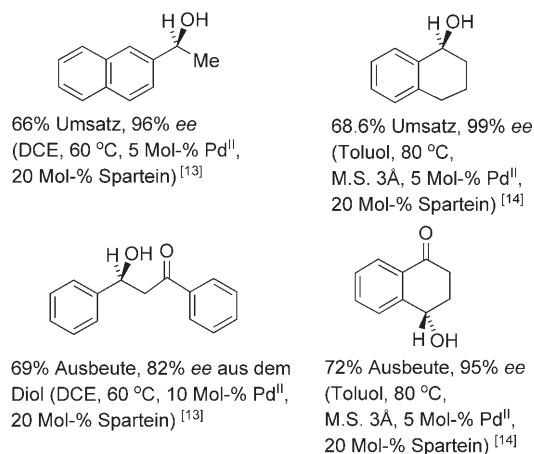
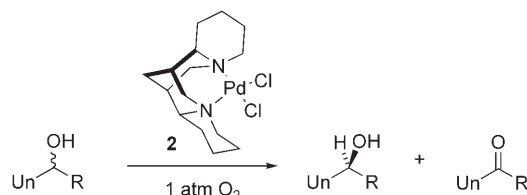
setzten. Im Spezialfall von Isomerisierungen wird Wasserstoff innerhalb des Substrats von einer Position auf eine andere übertragen. Dafür ist kein Wasserstoffakzeptor erforderlich, sondern nur der Katalysator.<sup>[10]</sup> Ikariya und Mitarbeiter haben diesen Prozess mit einem System aus Ru<sup>II</sup> und einem P,N-Liganden in einer kurzen Muscon-Synthese angewendet.<sup>[11]</sup>

Unter Umweltaspekten wird die kinetische Racematspaltung von Alkoholen dadurch attraktiv, dass es möglich sein könnte, Luftsauerstoff als stöchiometrisches Oxidationsmittel zu verwenden. Viele Berichte über aerobe Oxidationen von Alkoholen zu Aldehyden und Ketonen sind mittlerweile bekannt,<sup>[12]</sup> doch die wenigsten dieser Umwandlungen verlaufen enantioselektiv. Eine der wichtigsten Entdeckungen auf diesem Gebiet gelang 2001: Ein Palladium(II)-Komplex von Spartein (**2**) vermittelte die aerobe oxidative kinetische Racematspaltung von Alkoholen; unter optimierten Bedingungen lieferten insbesondere Arylalkohole die Produkte mit bemerkenswerten *ee*-Werten.<sup>[13–15]</sup> Schema 4 verdeutlicht anhand einiger Beispiele die Vielseitigkeit dieser Methode.

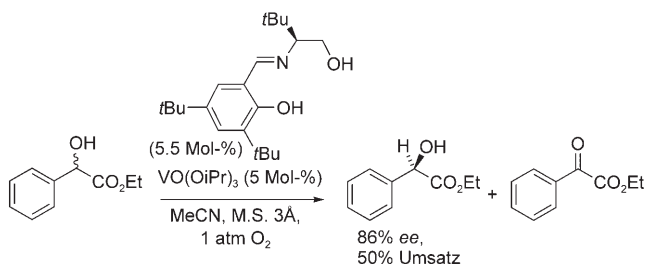
Unter zahlreichen getesteten Aminbasen erwies sich (–)-Sparteine als der bei weitem beste Ligand. Für Anwendungen dieses ansonsten ausgezeichneten Verfahrens wirkt allerdings einschränkend, dass nur das (–)-Enantiomer von Spartein in großen Mengen verfügbar ist. Daran wird erst die Entwicklung eines effektiven Herstellungsverfahrens für das andere Enantiomer oder ein entsprechendes Surrogat etwas ändern.<sup>[16]</sup>

In den vergangenen Jahren wurden einige weitere katalytische Methoden für die aerobe oxidative kinetische Racematspaltung von Alkoholen beschrieben. Ein Verfahren von Toste et al. mit einem Vanadiumkomplex (Schema 5)<sup>[17]</sup> führte hoch effektiv zu enantiomerenangereicherten  $\alpha$ -Hydroxyestern. Mit dem Katalysator gelang auch die kinetische Racematspaltung von  $\alpha$ -Hydroxyestern mit mehreren Stereozentren, etwa in  $\beta$ -Stellung. Katsuki et al. berichteten über einen Ruthenium-Salen-Komplex für die katalytische asymmetrische Lactonsynthese aus *meso*-Diolen mit bis zu 81% *ee*.<sup>[18,19]</sup> Diese Ruthenium(II)-Salen-Komplexe eines C<sub>2</sub>-symmetrischen Diaminliganden mit zwei homochiralen Binaphthylgruppen waren ebenfalls in asymmetrischen Deracemierungen von *meso*-Diolen erfolgreich, die Produkte mit bis zu 93% *ee* ergaben.<sup>[18]</sup>

In ihrem jüngsten Beitrag zu diesem Thema führt Ikariyas Arbeitsgruppe<sup>[20]</sup> nun eine bekannte und vergleichsweise einfache Katalysatorklasse in der KR von Alkoholen ein:



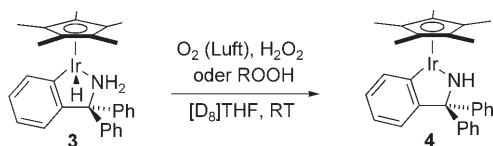
**Schema 4.** Beispiele für die kinetische Racematspaltung von Ketonen mit dem Palladium(II)-(–)-Sparteine-Komplex **2** als Katalysator und Sauerstoff als Oxidationsmittel. Un = ungesättigte Gruppe, R = Alkyl. DCE = 1,2-Dichlorethan.



**Schema 5.** Kinetische Racematspaltung mit einem Vanadiumkomplex und Luft als Oxidationsmittel.

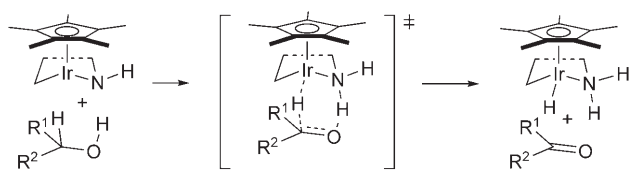
Iridiumkomplexe, deren Struktur stark an den TsDPEN-Katalysator **1** (Schema 1) von Noyori und Ikariya erinnert.<sup>[1]</sup> Ihre Studien gingen von der Beobachtung aus, dass sich der Katalysator **3** mit einer Iridium-Aren-Bindung<sup>[21]</sup> bei Raumtemperatur an der Luft schnell in den entsprechenden 16-Elektronen-Komplex **4** umwandelt (Schema 6). Diese Reaktion gelang auch mit Peroxiden als Oxidantien. Als Mechanismus für den Prozess wurde eine Insertion von Disauerstoff in die Ru-H-Bindung vorgeschlagen; **4** könnte anschließend durch Freisetzung von Wasserstoffperoxid entstehen, das mit einem weiteren Molekül **3** zu **4** und Wasser reagiert. Eine detaillierte Untersuchung des Mechanismus mit dem optimierten Iridiumkomplex **5** stützte diesen Vorschlag.<sup>[22]</sup>

Nach der Beobachtung dieser Oxidation untersuchten Ikariya et al. die aerobe Alkoholorxidation, weil sie annahmen, dass der ungesättigte Komplex **4** zwei Wasserstoffatome aus einem Enantiomer eines Alkohols abspalten könnte (wie für die analoge Verbindung **1** nachgewiesen); der entstehende



**Schema 6.** Oxidation eines Ir-H-Komplexes durch Luftsauerstoff.

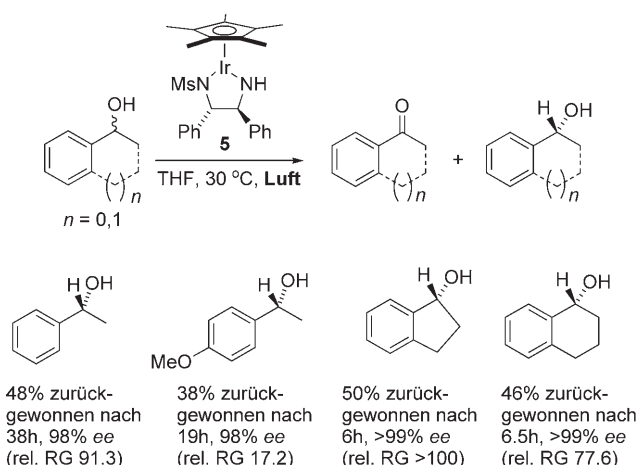
Hydridkomplex ließe sich dann durch Luft oxidieren. Dass dies alles wie geplant funktioniert, wurde durch die Oxidation von 1-Phenylethanol mithilfe von Komplex **4** nachgewiesen. Das Dimethylamino-Analogon von **4** war nicht aktiv, was den postulierten Mechanismus einer konzertierten Dehydrierung des Alkohols stützt, denn die N-H-Wechselwirkung ist unerlässlich für den sechsgliedrigen cyclischen Übergangszustand (Abbildung 1).



**Abbildung 1.** Mechanismus der Wasserstoffabspaltung aus sekundären Alkoholen durch ungesättigte Cp\*Ir-Komplexe. Der Iridiumkomplex ist vereinfacht dargestellt.

Auch ein homochirales 1-Naphthylethylamin-Derivat von **4** vermittelte die KR, doch das in 48 % Ausbeute zurückgewonnene Produkt hatte lediglich einen Enantiomerenüberschuss von 14 % *ee*. Weitere Untersuchungen<sup>[20]</sup> identifizierten jedoch den Iridium-TsDPEN-Komplex **5** als hervorragenden Katalysator der KR von Alkoholen mit Luft als Oxidationsmittel; einige Anwendungen sind in Schema 7 zusammengefasst.

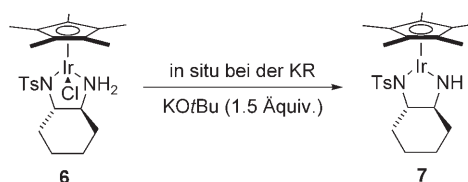
Im Komplex **5** ist ein Iridium(III)-Zentrum mit einem Pentamethylcyclopentadienyl-Liganden (anstelle des Aren-



**Schema 7.** Aerobe kinetische Racematspaltung von Alkoholen mit einem Iridiumkomplex. Ms = Methansulfonyl (Mesyl); RG = Reaktionsgeschwindigkeit.

liganden in den Ruthenium(II)-Komplexen) und einem mesylierten chiralen Diphenylethylendiamin-Liganden kombiniert. In allen bekannten Beispielen wurden die Alkoholprodukte in nahezu optimaler Ausbeute und mit hohen *ee*-Werten zurückgewonnen; in einem Fall betrug das Verhältnis der Oxidationsgeschwindigkeiten für die Enantiomere über 100. Das tosylierte Analogon war ebenfalls aktiv, aber weniger selektiv.

Aus praktischer Sicht ist weiterhin zu beachten, dass der einfach und in hoher Ausbeute zugängliche Chlorokomplex **6** (im Test mit einem vereinfachten Cyclohexanliganden) auch als Katalysatorvorstufe eingesetzt werden konnte. In Gegenwart eines Alkoxids führt die HCl-Eliminierung in situ zum aktiven, ungesättigten Katalysator **7** (Schema 8). Die



**Schema 8.** Ein Chlorokomplex als Vorstufe wird durch ein Alkoxid in den aktiven, ungesättigten Katalysator umgewandelt. Ts = *para*-Tolulsulfonyl (Tosyl).

Autoren untersuchten auch einige weitere Katalysatoren: Ein analoger Rhodium(III)-Komplex ergab gute Resultate (wenn auch nicht so gute wie die Iridiumverbindung), und Ruthenium(II)-Arenkomplexe waren weniger aktiv und selektiv.

Wenngleich die Methode in verschiedener Hinsicht noch verbesserungsfähig ist – es müssen beispielsweise 10 % Katalysator eingesetzt werden – gelingt auf diesem Weg doch die direkte kinetische Racematspaltung sekundärer Alkohole mit Luft als Oxidationsmittel unter milden Bedingungen und mit einem Katalysator, der in Form beider Enantiomere leicht zugänglich ist. Zweifellos werden weitere Beispiele und Anwendungen dieses oder eines verwandten Katalysatorsystems in der aeroben kinetischen Racematspaltung bald beschrieben werden.

Eine Voraussetzung für erfolgreiche Anwendungen ist die Insertion von Sauerstoff in eine Metall-Wasserstoff-Bindung in einem Schritt des Katalysezyklus; auf Beispiele für derartige Prozesse verweisen Ikariya et al. in ihrer Veröffentlichung.<sup>[20]</sup>

Kurz vor dem Beitrag aus Ikariyas Arbeitsgruppe erschien ein detaillierter Bericht, in dem Rauchfuss und Heiden praktisch dieselben Katalysatoren untersuchten (nämlich die N-tosylierte Form von **3**).<sup>[22]</sup> Sie legten den Schwerpunkt aber auf die Reduktion von Disauerstoff und nicht auf das Potenzial als Katalysator für asymmetrische Oxidationen. Rauchfuss und Heiden stellten ausführliche kinetische und mechanistische Daten zusammen, die wertvolle Einblicke in den Katalysemechanismus geben.

Online veröffentlicht am 6. Mai 2008

- [1] S. Hashiguchi, A. Fujii, K.-J. Haack, K. Matsumura, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 300–303; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 288–290.
- [2] Y. Y. Li, X.-Q. Zhang, Z. R. Dong, W.-Y. Shen, G. Chen, J.-X. Gao, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5565–5567.
- [3] J. W. Faller, A. R. Lavoie, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3703–3706.
- [4] Y. Caro, M. Torrado, C. F. Masaguer, E. Ravina, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3689–3696.
- [5] Y. Iura, T. Sugahara, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5735–5738.
- [6] T. Suzuki, K. Morita, M. Tsuchida, K. Hiroi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2361–2363.
- [7] T. Suzuki, K. Morita, Y. Matsuo, K. Hiroi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2003–2006.
- [8] M. Ito, A. Osaku, A. Shiibashi, T. Ikariya, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1821–1824.
- [9] H. C. Maytum, B. Tavassoli, J. M. J. Williams, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4387–4389.
- [10] M. Ito, A. Osaku, S. Kitahara, M. Hirakawa, T. Ikariya, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7521–7523.
- [11] M. Ito, S. Kitahara, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6172–6173.
- [12] T. Matsumoto, M. Ueno, N. Wang, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 196–214.
- [13] D. R. Jensen, J. S. Pugsley, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7475–7476.
- [14] E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7725–7726.
- [15] M. S. Sigman, D. R. Jensen, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 221–229.
- [16] P. O'Brien, *Chem. Commun.* **2008**, 655–667.
- [17] A. T. Radosevich, C. Misich, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1090–1091.
- [18] H. Shimizu, S. Onitsuka, H. Egami, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5396–5413.
- [19] Y. Nakamura, H. Egami, K. Matsumoto, T. Uchida, T. Katsuki, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6383–6387.
- [20] S. Arita, T. Koike, Y. Kayaki, T. Ikariya, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2481–2483; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2447–2449.
- [21] J.-B. Sortais, V. Ritleng, A. Voelklin, A. Holuigue, H. Smail, L. Barloy, C. Sirlin, G. K. M. Verzijl, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, M. Pfeffer, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1247–1250.
- [22] Z. M. Heiden, T. B. Rauchfuss, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14303–31410.

# Anzeigenschluss für Stellenanzeigen

Eine Zeitschrift der Gesellschaft Deutscher Chemiker

28/08 6. Juni Erscheinungstermin: 30. Juni  
29/08 13. Juni Erscheinungstermin: 7. Juli

## Angewandte Chemie

Anzeigenabteilung:

Marion Schulz

Tel.: 0 62 01 – 60 65 65

Fax: 0 62 01 – 60 65 50

E-Mail: MSchulz@wiley-vch.de

Stellenangebote werden  
zusätzlich 4 Wochen kostenlos  
ins Internet gestellt!

## Stellenanzeige

### ETH

Eidgenössische Technische Hochschule Zürich  
Swiss Federal Institute of Technology Zurich

### Assistant Professor for Assembled Inorganic Materials

ETH Zurich invites applications for an assistant professorship for Assembled Inorganic Materials at the Department of Chemistry and Applied Biosciences ([www.chab.ethz.ch/index\\_EN](http://www.chab.ethz.ch/index_EN)).

Candidates should demonstrate exceptional potential for developing an innovative research program on the synthesis and detailed functionalization of new inorganic compounds and composites across the nano to macro size domains. Specific areas of interest include the design of individual particles and modification of their surfaces for specific functional properties by chemical bottom-up processes as well as the assembly of functionalized units into hierarchical structures and super crystals. Candidates should furthermore contribute to the teaching program of the Laboratory of Inorganic Chemistry. Courses at Master level may be taught in English.

Assistant professorships have been established to promote the careers of younger scientists. The initial appointment is for four years with the possibility of renewal for an additional two-year period.

Please submit your application together with a curriculum vitae, a list of publications, a list of on-going projects, and a detailed research plan to the President of ETH Zurich, Prof. Dr. Ralph Eichler, Raemistrasse 101, 8092 Zurich, Switzerland, no later than August 31, 2008. With a view toward increasing the number of female professors, ETH Zurich specifically encourages female candidates to apply.