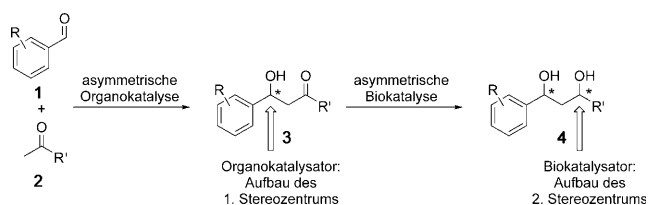


# Sequenzielle und modulare Synthese von chiralen 1,3-Diolen mit zwei Stereozentren: Zugang zu allen vier Stereoisomeren durch Kombination von Organo- und Biokatalyse\*\*

Katrin Baer, Marina Krauß, Edyta Burda, Werner Hummel, Albrecht Berkessel und Harald Gröger\*

Chirale 1,3-Diole mit zwei Stereozentren finden als Bausteine in der Synthese von pharmazeutisch wirksamen Substanzen vielfach Verwendung.<sup>[1]</sup> Zugleich enthalten zahlreiche Naturstoffe eine chirale 1,3-Diol-Untereinheit.<sup>[2]</sup> Eine weitere interessante Anwendung von chiralen 1,3-Diolen besteht in der Transformation zu chiralen 1,3-Diphosphanen, die als enantiomerenreine Liganden in der asymmetrischen Katalyse mit großem Erfolg eingesetzt werden.<sup>[3]</sup> Entsprechend hoch ist der Bedarf an stereoselektiven Herstellungsverfahren für chirale 1,3-Diole mit zwei Stereozentren (z.B. vom Typ **4**; Schema 1), wobei im Idealfall sämtliche Stereoisomere in



**Schema 1.** Synthese von 1,3-Diolen durch Organo- und Biokatalyse.

diastereo- und enantiomerenreiner Form zugänglich sein sollten.<sup>[4]</sup> Bisherige effiziente Syntheserouten<sup>[2]</sup> beruhen insbesondere auf der enantio- und diastereoselektiven Reduktion von 1,3-Diketonen durch Hydrierung mit Metallkatalysatoren<sup>[4a]</sup> und Enzymen<sup>[4b]</sup> oder auf chemoenzymatischen Verfahren der dynamischen kinetischen Racematspaltung.<sup>[4c]</sup>

Eine Einschränkung dieser Verfahren liegt in der Eignung für oftmals nur eines oder zwei der maximal vier möglichen Stereoisomere. Dagegen sind Methoden, die in bequemer und effizienter Weise einen selektiven Zugang zu allen vier Stereoisomeren ermöglichen, kaum bekannt.<sup>[2]</sup> Im Folgenden berichten wir über ein modulares chemoenzymatisches Verfahren für die selektive Synthese aller vier Stereoisomere der 1,3-Diole **4** durch Kombination von asymmetrischer Organokatalyse und Biokatalyse. Ein besonderes Kennzeichen dieser Synthesestrategie ist die sequenzielle Einführung der Stereozentren, sodass jedes Stereozentrum gezielt durch einen speziell hierfür geeigneten Katalysator aufgebaut werden kann (Schema 1). Diese modulare Synthesestrategie bietet zugleich Perspektiven für eine zweistufige Eintopf-synthese.

Da für die einleitende Aldolreaktion bereits organokatalytische Methoden<sup>[5,6]</sup> bekannt sind, galt unser Interesse zunächst der nachgeschalteten diastereoselektiven enzymatischen Reduktion der  $\beta$ -Hydroxyketone **3**, die schon ein Stereozentrum enthalten. Diese Untersuchung ist nicht nur aus Perspektive der Zielverbindungen **4**, sondern auch aus reaktionsmechanistischer Sicht von Interesse, da hier bereits chirale Ketone eingesetzt werden und somit der Einfluss des internen Stereozentrums und der Einfluss des chiralen Enzymkatalysators auf die Bildung des zweiten Stereozentrums gegeneinander abgewogen werden können. Solche Untersuchungen sind mit Redoxenzymen bisher nur spärlich bekannt,<sup>[7]</sup> dagegen liegen zahlreiche Beispiele der enantioselektiven Reduktion prochiraler Ketone vor.<sup>[8]</sup> Bei der Verwendung von chiralen (z.B. racemischen) Ausgangsverbindungen in einer enzymatischen Reaktion ist typischerweise von einem stereoselektiven Verlauf auszugehen, wobei bevorzugt nur eines der beiden Enantiomere umgesetzt wird. In unserem Fall waren wir aber im Hinblick auf einen gezielten stereoselektiven Aufbau aller Stereoisomere von **4** an einem ausschließlich durch den Enzymkatalysator (extern) gesteuerten diastereoselektiven Reaktionsverlauf interessiert; dabei sollen beide Enantiomere des Aldolprodukts eingesetzt werden können, und das zweite Stereozentrum muss hoch selektiv – und ausschließlich vom Biokatalysator bestimmt – gebildet werden. Als Enzyme wurden zwei Alkoholdehydrogenasen mit (*S*)- und (*R*)-Enantiospezifität verwendet.<sup>[9]</sup> Zunächst wurde die Eignung der Enzyme als Katalysatoren für die Umsetzung der (racemischen oder enantiomerenangereicherten) Ketone **3** mithilfe von Photometertests untersucht. Hierbei wurde die Abnahme an NAD(P)H als natürlichem Cofaktor (Reduktionsmittel) in Abhängigkeit von

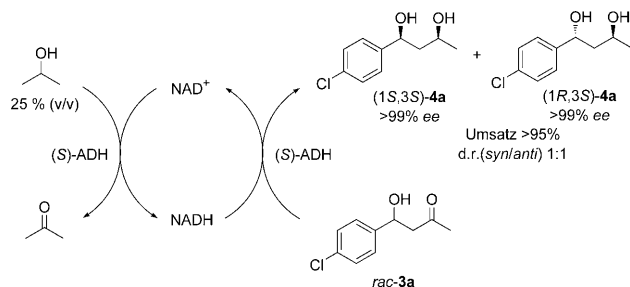
[\*] K. Baer, M. Krauß, E. Burda, Prof. Dr. H. Gröger  
Department Chemie und Pharmazie  
Universität Erlangen-Nürnberg  
Henkestraße 42, 91054 Erlangen (Deutschland)  
E-Mail: harald.groeger@chemie.uni-erlangen.de  
Prof. Dr. W. Hummel  
Institut für Molekulare Enzymtechnologie der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Forschungszentrum Jülich  
Stettener Forst, 52426 Jülich (Deutschland)  
Prof. Dr. A. Berkessel  
Department für Chemie, Universität zu Köln  
Greinstraße 4, 50939 Köln (Deutschland)

[\*\*] Die Autoren danken Tobias Huber für hervorragende technische Unterstützung, Evonik-Degussa GmbH, Amano Enzymes Inc. und Oriental Yeast Company Ltd. Japan für Chemikalien sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die großzügige Unterstützung im Rahmen des Schwerpunktprogramms SPP 1179 „Organokatalyse“ (BE 998/11-1, GR 3461/2-1).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200900582> zu finden.

dem jeweiligen Substrat gemessen. Die Enzyme eigneten sich prinzipiell für die Reduktion beider Enantiomere der Ketone, wobei interessanterweise keine merklichen Unterschiede beobachtet wurden.<sup>[10]</sup>

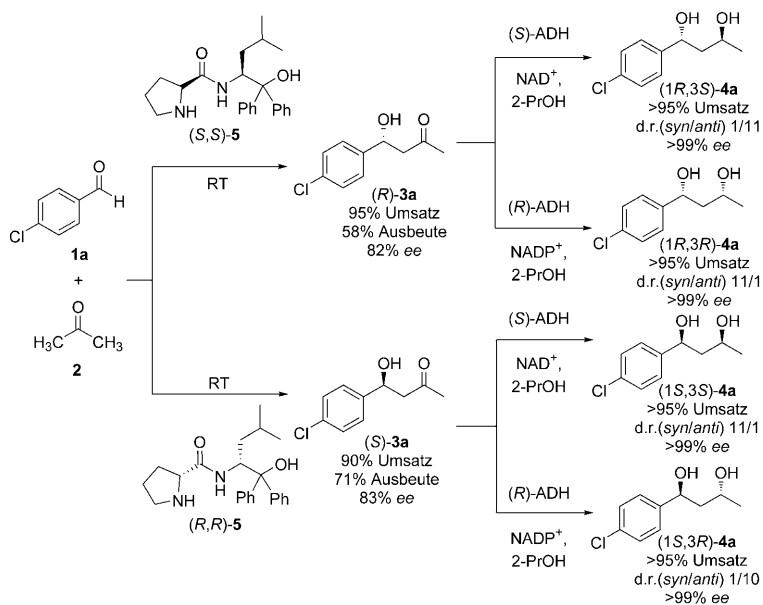
Anschließend wurden Versuche zur enzymatischen Reduktion der Ketone **3** im präparativen Maßstab gemäß dem Prinzip der substratgekoppelten Cofaktorregenerierung<sup>[8]</sup> ausgeführt (Schema 2). Hierbei wird der Cofaktor NAD(P)H in situ regeneriert und gleichzeitig 2-Propanol (2-PrOH) zu Aceton oxidiert, sodass der teure Cofaktor lediglich in katalytischen Mengen benötigt wird und kostengünstiges 2-Propanol das in stöchiometrischen Mengen benötigte Reduktionsmittel darstellt. Zunächst gelang die erfolgreiche diastereoselektive Reduktion des racemischen Ketons *rac*-**3a**, wobei beispielsweise beim Einsatz der (*S*)-Alkoholdehydrogenase mit quantitativem Umsatz beide Diastereomere in enantiomerenreiner Form (> 99% *ee*) als Diastereomerenmisch im Verhältnis 1:1 gebildet wurden. Es ist



Schema 2. Diastereoselektive enzymatische Reduktion.

somit die Entwicklung einer diastereoselektiven Reaktion gelungen, die ausschließlich – wie gewünscht – durch den (Bio-)Katalysator gesteuert wird; eine unerwünschte interne Induktion durch das bereits vorhandene Stereozentrum im Aldoladdukt **3a** wird dagegen nicht beobachtet. Dieses Ergebnis widerspricht Beobachtungen für viele enzymkatalysierte Umsetzungen, bei denen mit hoher Präferenz nur eines der beiden Substrate umgesetzt wird (was in einer effizienten Racematspaltung durch Modifizierung nur eines Enantiomers resultiert).<sup>[11]</sup>

Aufbauend auf diesem Ergebnis konzentrierten wir uns auf die angestrebte Zweistufensynthese aller 1,3-Diol-Stereoisomere durch sequenziellen stereoselektiven Aufbau beider Stereozentren (Schema 3). Bei der einleitenden organokatalytischen Aldolreaktion orientierten wir uns an bekannten asymmetrischen organokatalytischen Verfahren.<sup>[5,6]</sup> Insbesondere waren wir an einer lösungsmittelfreien Synthese interessiert. In Anlehnung an Arbeiten von Singh et al.<sup>[5g]</sup> ließen sich die Aldolprodukte **3a** beim Einsatz der Organokatalysatoren (*S,S*)-**5** oder (*R,R*)-**5** mit Umsätzen bis 95% und Enantioselektivitäten von 82 bzw. 83% *ee* bei Raumtemperatur herstellen. Diese enantiomerenangereicherten (*S*)- bzw. (*R*)-Aldoladdukte **3a** wurden dann als Substrate für die anschließende enzymatische Reduktion verwendet. Mit (*S*)-**3a** (83% *ee*) als Substrat wurde das ge-

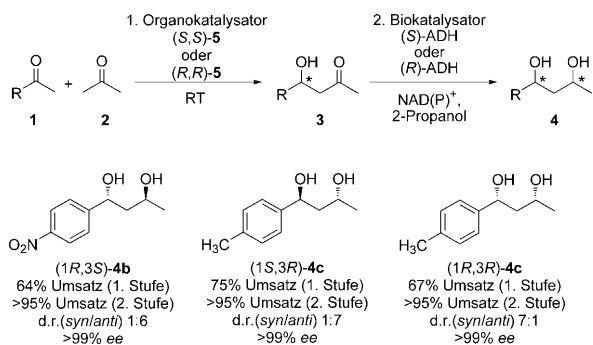


Schema 3. Chemoenzymatische Synthese aller Stereoisomere von **4a**.

wünschte 1,3-Diol (1*S*,3*S*)-**4a** in Gegenwart einer (*S*)-selektiven Alkoholdehydrogenase mit > 95% Umsatz und einem Diastereomerenverhältnis d.r.(*syn/anti*) von 11:1 in enantiomerenreiner Form gebildet (> 99% *ee*). Mit dem gleichen Enzym gelang ausgehend von (*R*)-**3a** (82% *ee*) die Herstellung des enantiomerenreinen Diastereomers (1*R*,3*S*)-**4a** mit > 99% *ee* bei ebenfalls hohem Umsatz (> 95%) und einer Diastereoselektivität d.r.(*syn/anti*) von 1:11. Analog setzte eine (*R*)-selektive Alkoholdehydrogenase die enantiomerenangereicherten Substrate (*S*)-**3a** (83% *ee*) und (*R*)-**3a** (82% *ee*) in die enantiomerenreinen Diastereomere (1*S*,3*R*)-**4a** bzw. (1*R*,3*R*)-**4a** mit jeweils > 99% *ee* und hohen Diastereoselektivitäten um (Umsätze jeweils > 95%). Somit eignet sich die von uns entwickelte chemoenzymatische Synthese für die Synthese aller vier Stereoisomere von **4a** in enantiomerenreiner Form (> 99% *ee*).

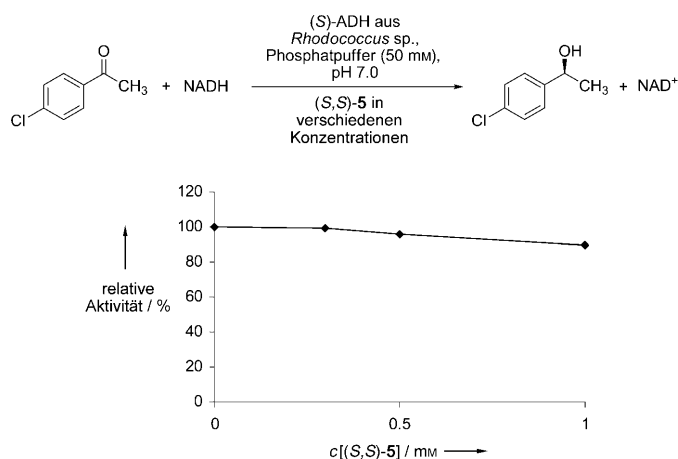
Bei der Untersuchung des Substratspektrums variierten wir insbesondere die Aldehydkomponente. Hierbei gelang ausgehend vom 4-Nitrobenzaldehyd (**1b**) ebenfalls die Bildung des gewünschten 1,3-Diols, wie beispielhaft an der Synthese von (1*R*,3*S*)-**4b** mit einem (Produkt-bezogenen) Umsatz von 64% gezeigt (Schema 4). Anstelle von elektronenarmen Benzaldehyden können aber auch elektronenreiche Benzaldehyde eingesetzt werden: Ausgehend von 4-Methylbenzaldehyd (**1c**) wurde nach organokatalytischer Aldolreaktion (75% Produkt-bezogener Umsatz; 76% *ee*) und anschließender Reduktion das gewünschte Produkt (1*S*,3*R*)-**4c** mit > 95% Umsatz und einem Diastereomerenverhältnis d.r.(*syn/anti*) von 1:7 sowie > 99% *ee* gebildet. Auch das zugehörige Diastereomer (1*R*,3*R*)-**4c** wurde mit > 95% Umsatz und > 99% *ee* erhalten.

Im Hinblick auf eine möglichst ökonomische Herstellung waren wir zudem an einer Kombination der beiden Verfahren interessiert, bei der das Produkt der ersten Stufe ohne Aufarbeitung direkt für die zweite Reaktion eingesetzt werden kann. Untersuchungen zur Kombination von



**Schema 4.** Substratspektrum der chemoenzymatischen Synthese von **4**.

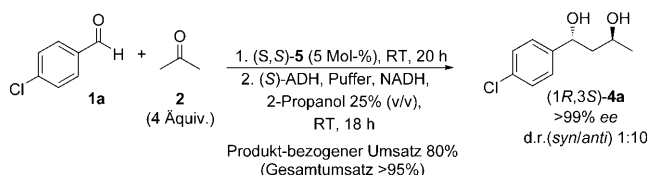
Organokatalyse und Biokatalyse im wässrigen Reaktionsmedium sind unseres Wissens noch nahezu unbekannt.<sup>[12,13]</sup> Eine Voraussetzung hierfür ist die Kompatibilität der beiden Verfahrensschritte. Entsprechend untersuchten wir mithilfe von Photometertests, inwieweit der Organokatalysator (S,S)-**5** sich auf die Aktivität des Enzyms auswirkt (Schema 5). Hierbei zeigte sich eine hohe Enzymaktivität der (S)-Alko-



**Schema 5.** Enzymaktivität in Abhängigkeit von der Konzentration an Organokatalysator (S,S)-**5**.

holdehydrogenase auch in Gegenwart von (S,S)-**5**, was auf eine Kompatibilität des Organokatalysators mit dem Biokatalysator im wässrigen Medium hindeutet und somit interessante Perspektiven für zukünftige Kombinationen von Organokatalyse und Biokatalyse in mehrstufigen Eintopfverfahren im wässrigen Reaktionsmedium eröffnet. Die Biokompatibilität ist zudem nicht auf peptidische Organokatalysatoren wie (S,S)-**5** beschränkt. In weiteren Aktivitätstests konnten wir auch die Biokompatibilität sowohl des L- als auch D-Enantiomers von Prolin nachweisen. Enantiomerenreines Prolin ist ein vielfach verwendeter Organokatalysator,<sup>[5k,6]</sup> der sich auch zur Katalyse der asymmetrischen Aldolreaktion eignet.<sup>[5a,b]</sup> So werden beispielsweise beim Einsatz einer Alkoholdehydrogenase aus *Lactobacillus kefir* unabhängig von der verwendeten Prolinkonzentration hohe relative Enzymaktivitäten erhalten, die gegenüber dem Vergleichswert für die Enzymreaktion ohne Prolinzusatz nahezu unverändert sind (siehe auch experimentelle Daten und Abbildungen in den Hintergrundinformationen).

Anschließend führten wir eine solche Kombination der asymmetrischen organokatalytischen Aldolreaktion und nachgeschalteter Biotransformation mit nur einem abschließenden Aufarbeitungsschritt aus. Die Aldolreaktion erfolgte lösungsmittelfrei, und das erhaltene Reaktionsgemisch wurde direkt zu einer wässrigen 2-Propanollösung des Enzyms gegeben. Diese hocheffiziente Verfahrensweise lieferte das gewünschte 1,3-Diol (1R,3S)-**4a** mit hohem Produkt-bezogenen Umsatz von 80 % über zwei Stufen (bei einem Gesamtumsatz von > 95 %), einem hohen Diastereomerenverhältnis d.r.(syn/anti) von 1:10 und einem exzellenten Enantiomerenüberschuss (> 99 % ee, Schema 6). Vorteile dieser modi-



**Schema 6.** Kombination von Organokatalyse und Biokatalyse zur Synthese von **4a** in einer modifizierten Eintopfsynthese.

fizierten Eintopfsynthese gegenüber der zweistufigen Verfahrensweise bestehen in der Vermeidung der kritischen Aufarbeitung des Produkts (R)-**3a** nach der ersten Reaktionsstufe (bei der säulenchromatographischen Reinigung besteht die Gefahr der Zersetzung infolge Dehydratisierung) sowie in der Perspektive für eine verbesserte Gesamtkonomie des Prozesses.

Zusammenfassend haben wir über die Kombination von asymmetrischen organo- und biokatalytischen Reaktionen berichtet, die zum sequenziellen Aufbau von zwei Stereozentren in 1,3-Diolen führen. Dieses modulare chemoenzymatische Synthesekonzept eröffnet einen effizienten Zugang zu allen vier Stereoisomeren in enantiomerenreiner Form. Zugleich ist das aus der organokatalytischen Reaktion resultierende Reaktionsgemisch kompatibel mit einer direkt anschließenden enzymatischen Reduktion, sodass nach der Aldolreaktion keine Aufarbeitung erfolgen muss. Aufbauend auf den positiven Ergebnissen zur Kompatibilität und Kombination von asymmetrischer Organokatalyse und Biokatalyse arbeiten wir derzeit an der Entwicklung entsprechender mehrstufiger Eintopfreaktionen im wässrigen Reaktionsmedium.

## Experimentelles

Chemoenzymatische Zweistufen-Synthese der 1,3-Diole (Schema 3):

Für den ersten Schritt, die organokatalytische Aldolreaktion, wurden nacheinander 4-Chlorbenzaldehyd (**1a**; 1.4 mmol), der Organokatalysator [(S,S)-**5** oder (R,R)-**5**; 5 Mol-%] und Aceton (5.6 mmol) in ein Reaktionsgefäß gegeben. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 18 Stunden bei 20–25 °C geschüttelt. Nach Zugabe von 5 mL gesättigter Natriumchloridlösung wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, und die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt **3** säulenchromatographisch gereinigt [Hexan/Essigsäureethylester 5:1(v/v)].

Das Aldolprodukt **3** (0.5 mmol) wurde für den zweiten Schritt, die enzymatische Reduktion, zunächst in 2-Propanol gelöst (2.5 mL). Nach Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7; 50 mM; 7.5 mL), Magnesiumchlorid (1 mM, nur bei Einsatz der Alkoholdehydrogenase aus *Lactobacillus kefir*) und NAD(P)<sup>+</sup> (0.02 mmol) wurde unter Rühren die jeweilige Alkoholdehydrogenase (20 U mmol<sup>-1</sup>–200 U mmol<sup>-1</sup> Substrat) zugegeben. Nach Rühren des Reaktionsgemischs für 18–67 h bei Raumtemperatur wurde mit Essigsäureethylester extrahiert, die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt [Hexan/Essigsäureethylester 5:1(v/v)], und das 1,3-Diol **4** wurde in diastereomerenreiner und enantiomerenreiner Form erhalten.

Kombination der organokatalytischen Aldolreaktion mit nachgeschalteter enzymatischer Reduktion (Schema 6):

In ein 2.5-mL-Reaktionsgefäß wurden nacheinander 4-Chlorbenzaldehyd (**1a**; 0.5 mmol), Aceton (2 mmol) und der Organokatalysator (*S,S*)-**5** (5 Mol-%) gegeben, und die Mischung wurde 20 h bei 20–25 °C geschüttelt. Ohne Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch in einen 25-mL-Rundkolben umgefüllt, und anschließend wurden 2-Propanol (2.5 mL), Phosphatpuffer (pH 7; 50 mM; 7.5 mL), der Cofaktor NAD<sup>+</sup> (0.02 mmol) und die Alkoholdehydrogenase aus *Rhodococcus* sp. (20 U mmol<sup>-1</sup>) hinzugegeben. Man ließ 18 h bei 20–25 °C rühren und extrahierte anschließend viermal mit Essigsäureethylester. Nach Trocknen der gesammelten organischen Phasen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt [Hexan/Essigsäureethylester 5:1(v/v)], und das 1,3-Diol (1*R*,3*S*)-**4a** wurde in diastereomerenreiner und enantiomerenreiner Form erhalten.

Eingegangen am 31. Januar 2009,  
veränderte Fassung am 6. Mai 2009  
Online veröffentlicht am 9. November 2009

**Stichwörter:** Aldolreaktionen · Alkohole ·  
Asymmetrische Katalyse · Biokatalyse · Organokatalyse

- [1] A. Kleemann, J. Engels, B. Kutscher, D. Reichert, *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications*, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart, **2001**.
- [2] a) Übersicht: S. E. Bode, M. Wolberg, M. Müller, *Synthesis* **2006**, 557–588; b) Synthese von 1,3-Polyolen mithilfe eines metallorganischen Katalysators: J. T. Binder, S. F. Kirsch, *Chem. Commun.* **2007**, 4164–4166.
- [3] *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis—Synthesis and Applications, Band 1–3* (Hrsg.: A. Börner), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [4] a) R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 40–75; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40–73; b) H. Pfruender, M. Amidjojo, F. Hang, D. Wenster-Botz, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, 619–622; c) A.-B. L. Fransson, Y. Xu, K. Leijondahl, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6309–6316; d) eine effiziente Synthese von 1,2-Diolen: D. Kihumbu, T. Stillger, W. Hummel, A. Liese, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1069–1072.
- [5] Ausgewählte organokatalytische Aldolreaktionen: a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396; b) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386–7387; c) C. Pidathala, L. Hoang, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2891–2894; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2785–2788; d) A. Berkessel, B. Koch, J. Lex, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1141–1146; e) H. Torii, M. Nakadai, K. Ishihara, S. Saito, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2017–2020; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983–1986; f) Y. Hayashi, S. Aratake, T. Okano, J. Takahashi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5653–5655; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5527–5529; g) M. Raj, Vishnumaya, S. K. Ginotra, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4097–4099; h) M. Meciariova, S. Toma, A. Berkessel, B. Koch, *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 437–441; i) M. Markert, M. Mulzer, B. Schetter, R. Mahrwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7258–7259; j) C. L. Chandler, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6737–6739; k) Übersicht: S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569.
- [6] Übersicht: A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [7] Ausgewählte Beispiele mit unterschiedlichem Einfluss der Alkoholdehydrogenasen auf die Diastereoselektivität: a) D. R. Kelly, J. D. Lewis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1330–1332; b) M. Bertau, M. Bürli, E. Hungerbühler, P. Wagner, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2103–2107; c) I. A. Kaluzna, T. Matsuda, A. K. Sewell, J. D. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12827–12832; d) D. Kalaitzakis, J. D. Rozzell, S. Kambourakis, I. Smonou, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4799–4801; e) B. Kosjek, D. M. Tellers, M. Biba, R. Farr, J. C. Moore, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2798–2803.
- [8] Übersichten: a) S. M. A. De Wildeman, T. Sonke, H. E. Schoemaker, O. May, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1260–1266; b) S. Buchholz, H. Gröger in *Biocatalysis in the Pharmaceutical and Biotechnology Industries* (Hrsg.: R. N. Patel), CRC, New York, **2006**, Kap. 32, S. 757; c) Industrielle Anwendungen: A. Liese, K. Seelbach, C. Wandrey, *Industrial Biotransformations*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [9] a) (*S*)-Alkoholdehydrogenase aus *Rhodococcus* sp.: kommerzielles Produkt (Produktnummer 1.1.030) der evocatal GmbH, Merowinger Platz 1a, 40225 Düsseldorf (Internet: <http://www.evocatal.com>); b) (*R*)-Alkoholdehydrogenase aus *Lactobacillus kefir*: A. Weckbecker, W. Hummel, *Biocatal. Biotransform.* **2006**, *24*, 380–389.
- [10] Die Eignung beispielsweise der Alkoholdehydrogenase (ADH) aus *Rhodococcus* sp. für die Reduktion beider Enantiomere wurde in photometrischen Aktivitätsuntersuchungen bestätigt. Hierbei sind Unterschiede sichtbar, beide Enantiomere im Racemat werden aber mit ausreichender Aktivität umgesetzt; ausgewählte Ergebnisse der relativen Enzymaktivitäten (bezogen auf 4-Chloracetophenon als 100 %): (*S*)-**3a**, 102 % Enzymaktivität; (*R*)-**3b**: 92 %.
- [11] Ausgewählte Beispiele: a) hoch enantioselektive Erkennung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -substituierten Estern: H.-J. Gais, F. Theil in *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis, Vol. 2*, 2. Aufl. (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 335–578; b) hoch enantioselektive Erkennung  $\alpha$ -substituierter  $\beta$ -Ketosäureester durch Alkoholdehydrogenasen: Lit. [7b]; c) hoch enantioselektive Erkennung chiraler sekundärer Alkohole (in dynamischen kinetischen Racematspaltungen): O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247–3261.
- [12] Während uns bisher noch keine Kombination einer asymmetrischen Organokatalyse mit einer Biotransformation in einer präparativen Eintopfsynthese im wässrigen Reaktionsmedium bekannt ist, wurden achirale Aldehyde als Organokatalysatoren zur Racemisierung von  $\alpha$ -Aminoestern in chemoenzymatischen dynamischen kinetischen Racematspaltungen eingesetzt: a) T. Riermeier, U. Dingerdissen, P. Gross, W. Holla, M. Beller, D. Schichl, DE19955283, **2001**; b) S.-T. Chen, W.-H. Huang, K.-T. Wang, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7580–7581.
- [13] Über eine einleitende Biotransformation mit nachgeschalteter nichtstereoselektiver organokatalytischer Dehydratisierung wurde berichtet: R. Schoevaart, T. Kieboom, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3399–3400.