

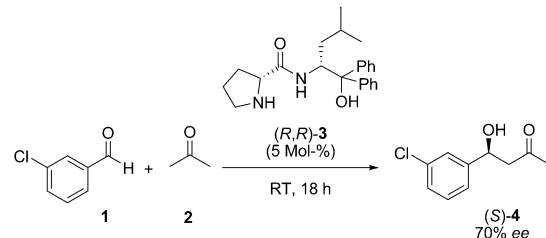
Gesteuerte kinetisch oder thermodynamisch kontrollierte Organo-katalyse und Anwendung in der chemoenzymatischen Synthese**

Giuseppe Rulli, Nongnaphat Duangdee, Katrin Baer, Werner Hummel, Albrecht Berkessel* und Harald Gröger*

Die (enantioselektive) Organokatalyse hat sich insbesondere durch die Entwicklungen der vergangenen Jahre als ein breit einsetzbares und effizientes Synthesewerkzeug zur Herstellung einer Vielzahl enantiomerenangereicherter und enantiomerenreiner Molekülarten erwiesen.^[1] Hierbei werden die Organokatalysatoren in Mengen von typischerweise 1 bis 20 Mol-% eingesetzt.^[1,2] Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass die enantioselektiven Reaktionen innerhalb dieses Katalysatormengenbereichs unter kinetischer Kontrolle verlaufen. Entsprechend gilt die eingesetzte Katalysatormenge als Maß für die Aktivität des Katalysators, und die Variation der Katalysatormenge in diesem Bereich erfolgt im Hinblick auf die Optimierung der Umsatzrate und des Gesamtumsatzes. Obwohl für organokatalytische Reaktionen im Allgemeinen ein Verlauf nach kinetischer Kontrolle in dem genannten Katalysatormengenbereich angenommen wird, besteht alternativ grundsätzlich auch die Möglichkeit, bereits in diesem engen Katalysatormengenbereich innerhalb der üblichen Reaktionszeiten von einer kinetischen zu einer thermodynamischen Kontrolle überzugehen. Im Folgenden berichten wir über ein solches Beispiel, in dem über die Katalysatormenge in einem engen Bereich von 0.5 bis 10 Mol-% gesteuert werden kann, ob die Reaktion unter kinetischer oder thermodynamischer Kontrolle verläuft. Da die Synthesen zudem in Wasser durchgeführt werden können, ermöglicht dies auch neue effiziente Anwendungen in der chemo-

enzymatischen Eintopf-Mehrstufen-Synthese im wässrigen Reaktionsmedium.^[3]

Als Modellreaktion wurde die Aldolreaktion von Aceton (**2**) mit 3-Chlorbenzaldehyd (**1**) in Gegenwart des von Singh et al.^[4] entwickelten Organokatalysators **3** ausgewählt. In früheren Arbeiten haben wir – im Hinblick auf die Kombination mit enzymatischen Synthesen – solche Reaktionen bei Raumtemperatur durchgeführt und hierbei 5 Mol-% des Organokatalysators **3** verwendet.^[5] Bei Anwendung dieser Reaktionsbedingungen ergibt sich beispielsweise für die Aldolreaktion von **2** (9 Äquivalente) mit **1** eine Enantioselektivität von 70% ee (Schema 1).^[6]



Schema 1. Organokatalytische Aldolreaktion im organischen Reaktionsmedium.

Im Hinblick auf eine chemoenzymatische Eintopfsynthese im wässrigen Medium waren wir auch an der Durchführung der Aldolreaktion in diesem Reaktionsmedium interessiert. Entsprechend haben wir nun diese Umsetzung unter Verwendung von wässriger NaCl-Lösung als Reaktionsmedium untersucht. Hierbei stellten wir fest, dass mit der gleichen Katalysatormenge (5 Mol-%) die Reaktion nach 48 h eine deutlich niedrigere Enantioselektivität ergab und zum gewünschten Produkt (*S*)-4 mit lediglich 47% ee führte (Abbildung 1). Noch erstaunlicher verlief ein Versuch mit 10 Mol-% des Organokatalysators (*R,R*)-3, der zum vollständigen Verlust der Enantioselektivität führte (0% ee). Um die Gründe dieser drastischen Abnahme der Enantioselektivität zu erforschen, untersuchten wir zunächst den Einfluss geringerer Katalysatormengen, wobei hierbei interessanterweise eine Abnahme der Katalysatormenge bis auf 1.0 Mol-% kontinuierlich mit einer Verbesserung der Enantioselektivität der Reaktion einherging (Abbildung 1). So wird beispielsweise mit 1.0 Mol-% Katalysator eine hohe, stark verbesserte Enantioselektivität von 91% ee erzielt bei einem produktbezogenen Umsatz von 90% (95% Gesamtumsatz). Eine weitere Steigerung der Enantioselektivität auf 93% ee

[*] G. Rulli, K. Baer, Prof. Dr. H. Gröger^[+]

Department Chemie und Pharmazie
Universität Erlangen-Nürnberg
Henkestraße 42, 91054 Erlangen (Deutschland)
Prof. Dr. W. Hummel
Institut für Molekulare Enzymtechnologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Forschungszentrum Jülich
Stettener Forst, 52426 Jülich (Deutschland)
N. Duangdee, Prof. Dr. A. Berkessel
Department für Chemie, Universität zu Köln
Greinstraße 4, 50939 Köln (Deutschland)
E-Mail: berkessel@uni-koeln.de

[+] Aktuelle Adresse: Fakultät für Chemie, Universität Bielefeld
Universitätsstraße 25, 33615 Bielefeld (Deutschland)
E-Mail: harald.groeger@uni-bielefeld.de

[**] Die Autoren danken Evonik-Degussa GmbH, Amano Enzymes Inc. und Oriental Yeast Company Ltd. Japan für die großzügige Unterstützung mit 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.201008042> zu finden.

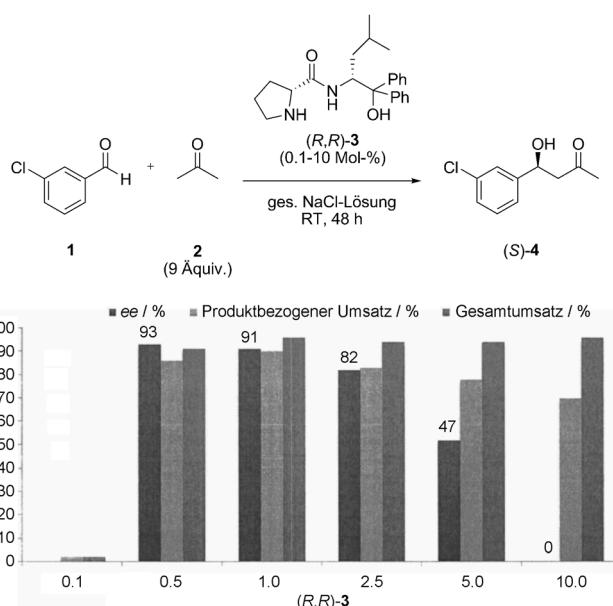


Abbildung 1. Einfluss der Katalysatormenge auf Selektivität und Umsatz der organokatalytischen Aldolreaktion im wässrigen Reaktionsmedium.

bei einem produktbezogenen Umsatz von 92% (95% Gesamtumsatz) wurde bei einer weiter verminderten Katalysatormenge von 0.5 Mol-% erhalten.

Dieser überraschende signifikante negative Einfluss einer größeren Katalysatormenge von 5 und 10 Mol-% auf die Enantioselektivität der organokatalytischen Aldolreaktion bei einer Reaktionszeit von 48 h ist ein interessanter Befund,^[7] da viele Organokatalyse-Reaktionen mit verwandten Katalysatorsystemen mit ähnlicher oder sogar noch größerer Katalysatormenge durchgeführt werden und somit die (auch aus ökonomischen Gründen vorteilhafte) Reduktion der Katalysatormenge für eine Reihe von bislang mit niedrigen bis mäßigen Enantioselektivitäten verlaufenden Reaktionen grundsätzlich eine Option zur zukünftigen Optimierung und Verbesserung der Enantioselektivität bietet.

Auf der Suche nach einer Erklärung für dieses Phänomen haben wir folgende denkbare Ursachen betrachtet und untersucht: 1) Katalysatorverunreinigungen, die eine unselektive Aldolreaktion bewirken und beim Einsatz größerer Katalysatormengen eine gewichtigere Rolle spielen; 2) eine Konzentrationsabhängigkeit von katalytischen Effekten, die durch das Vorliegen von dimeren oder oligomeren Komplexen von **3** als katalytisch aktive Spezies auftritt; 3) thermodynamische statt kinetische Kontrolle der organokatalytischen Reaktion, einhergehend mit einem schnellen Einstellen der Gleichgewichtsreaktion.

Zur Überprüfung der Plausibilität der Erklärungsoption (1) haben wir den Organokatalysator (*S,S*)-**3** auf zwei unterschiedlichen Wegen hergestellt. Da wir mit beiden Katalysatorchargen (die zudem unterschiedliche Reinheitsgrade aufwiesen) vergleichbare Ergebnisse erzielten, scheidet dieser Erklärungsversuch aus (für Details, siehe die Hintergrundinformationen).^[8] Die Plausibilität der Erklärungsoptionen (2) und (3) wurde überprüft, indem die Geschwindigkeit der

Bildung des Produkts (*S*)-**4** und die Veränderung von dessen Enantiomerenüberschuss in Abhängigkeit von der Reaktionszeit untersucht wurden. Im Fall von Erklärungsoption (2) sollte die Enantioselektivität unabhängig von der Reaktionszeit sein, während im Fall von Erklärungsoption (3) infolge einer anfänglichen kinetisch kontrollierten Reaktion und einer nachfolgenden, durch den Katalysator hervorgerufenen Ausbildung des thermodynamischen Gleichgewichts der Enantiomerenüberschuss des Produkts (*S*)-**4** sich entsprechend verringern sollte. Interessanterweise wurde ein genau solcher experimenteller Befund bei Einsatz einer großen Katalysatormenge von 5 Mol-% gefunden (Abbildung 2). Hierbei zeigte sich eine deutliche Abnahme der

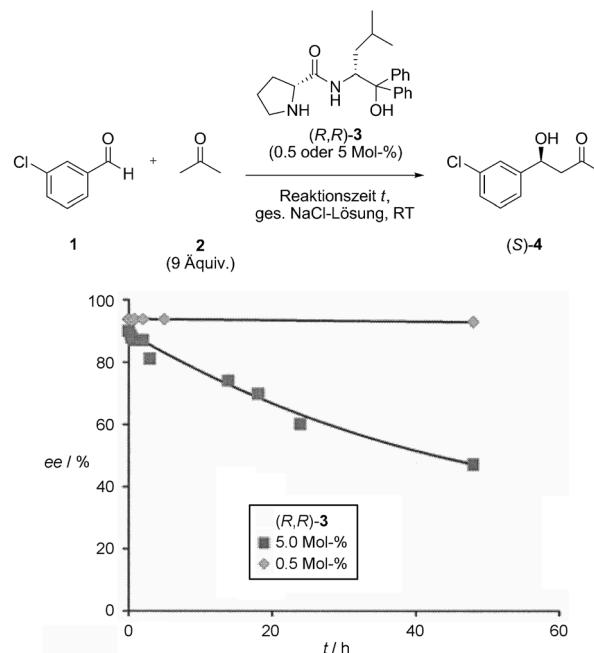


Abbildung 2. Abhängigkeit der Enantioselektivität der Aldolreaktion von der Reaktionszeit.

Enantioselektivität von 90% ee nach 2 Minuten auf 47% ee nach 48 Stunden. Dagegen blieb der Enantiomerenüberschuss beim Einsatz einer geringen Katalysatormenge von 0.5 Mol-% nahezu unverändert über 48 Stunden, was auf eine kinetisch kontrollierte Reaktion während dieses Zeitraums hindeutet.

Dieser gemäß Erklärungsoption (3) auftretende Übergang von einer kinetisch kontrollierten Reaktion bei 0.5 Mol-% des Katalysators (*R,R*)-**3** zu einer (vorwiegend) thermodynamisch kontrollierten Reaktion bei einer erhöhten Katalysatormenge von 5 Mol-% wird auch durch die beobachteten Reaktionsraten bestätigt (Abbildung 3). Beobachtet man bei 0.5 Mol-% von (*R,R*)-**3** die Bildung des Produkts (*S*)-**4** mit einem für kinetisch kontrollierte Reaktionen typischen Reaktionsverlauf, so verläuft bei 5 Mol-% von (*R,R*)-**3** die Reaktion so rasch, dass bereits nach kurzer Reaktionszeit (unter 30 min) eine hohe Produktbildung mit einem produktbezogenen Umsatz von beispielsweise 58% (61% Gesamtumsatz) nach 2 Minuten beobachtet wird, einhergehend mit einem

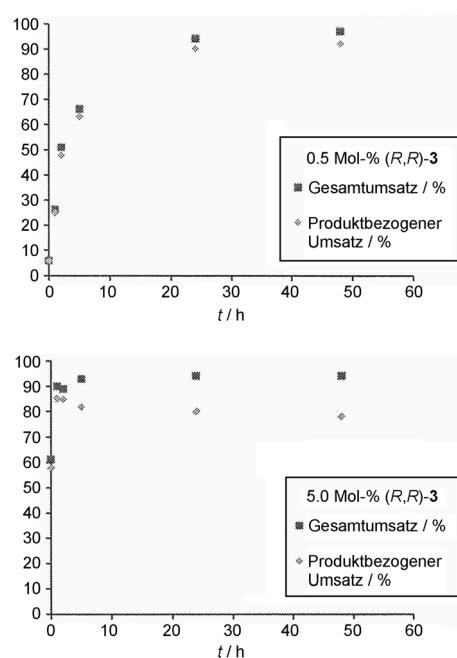
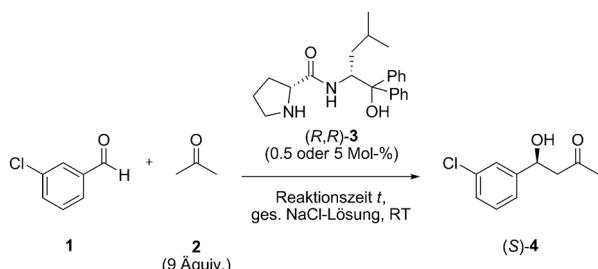
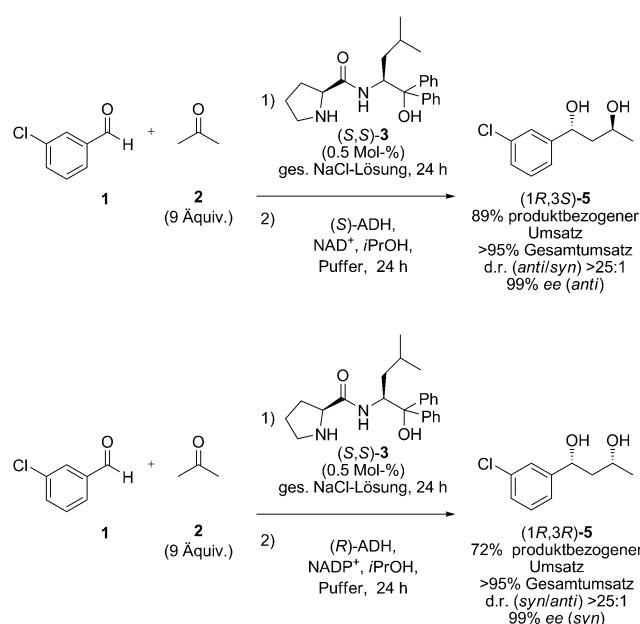


Abbildung 3. Abhängigkeit des Umsatzes der Aldolreaktion von der Reaktionszeit.

relativ schnell zu erwartenden Übergang der Reaktion zu einer thermodynamischen Kontrolle. Ein weiterer, aus prozesstechnischer Sicht großer Vorteil der Durchführung der Reaktion mit verminderter Katalysatormenge ist die verlangsamte Bildung von Nebenprodukten (hervorgerufen z. B. durch Eliminierung von Wasser aus dem Aldoladdukt), die beispielsweise für 5 Mol-% des Katalysators (R,R)-3 nach 48 h immerhin einen Anteil von 16% ausmachen (Abbildung 3). So kann der produktbezogene Umsatz bei Einsatz von 0.5 Mol-% des Katalysators (R,R)-3 auf bis zu 92% gesteigert werden, bei einem verminderten Nebenproduktanteil von < 5%.

Die Durchführung der Aldolreaktion in Wasser unter kinetischer Kontrolle durch Einsatz geringer Katalysatormengen eröffnet auch interessante Perspektiven für die Kombination dieser Reaktionen mit Biotransformationen zu Eintopf-Mehrstufen-Prozessen im wässrigen Reaktionsmedium. Um dies zu veranschaulichen, haben wir die beschriebene organokatalysierte Aldolreaktion mit einer enzymatischen Reduktion des Aldoladdukts (R)-4 zu einer Eintopf-synthese verknüpft (Schema 2). Nach Zugabe von R- oder S-enantioselektiven Alkoholdehydrogenasen (ADH) werden die 1,3-Diole 5 mit hervorragenden Diastereoselektivitäten und Enantioselektivitäten erhalten. Für die chemoenzymati-



Schema 2. Kombination von Organokatalyse und Biokatalyse in einer Eintopfsynthese im wässrigen Reaktionsmedium.

sche Eintopfsynthese des *anti*-Diastereomers (1R,3S)-5 unter Verwendung des Organokatalysators (S,S)-3 und der *S*-Alkoholdehydrogenase aus *Rhodococcus* sp. ergibt sich ein produktbezogener Umsatz von 89% (Gesamtumsatz > 95%) bei einem Diastereomerenverhältnis von > 25:1 (*anti/syn*) und einer Enantioselektivität von 99% ee (Schema 2). Das entsprechende *syn*-Diastereomer (1R,3R)-5 wurde in einer Eintopfsynthese unter Einsatz des Organokatalysators (S,S)-3 und der *R*-Alkoholdehydrogenase aus *Lactobacillus kefir* mit 72% produktbezogenem Umsatz (Gesamtumsatz > 95%) bei einem Diastereomerenverhältnis von 25:1 (*syn/anti*) und mit einer Enantioselektivität von 99% ee erhalten. Dies sind nach unserem Kenntnisstand die ersten Beispiele für Kombinationen von enantioselektiven organokatalysierten Reaktionen mit nachfolgenden Biotransformationen, die als Eintopfsynthesen vollständig im wässrigen Reaktionsmedium verlaufen (Schema 2).^[9]

Zusammenfassend haben wir über eine enantioselektive organokatalytische Transformation berichtet, bei der die Steuerung von kinetischer oder thermodynamischer Kontrolle über die Katalysatormenge im Bereich von 0.5% bis 10 Mol-% erfolgt. Hierbei wurden erst durch den Einsatz geringer Katalysatormengen hohe Enantioselektivitäten erreicht. Der Übergang von kinetischer zu thermodynamischer Kontrolle bei Steigerung der Katalysatormenge ist zwar ein allgemein bekanntes Phänomen, bemerkenswert ist allerdings, dass ein solcher Übergang in diesem engen, präparativ oft verwendeten Katalysatormengenbereich in sehr signifikanter Weise beobachtet wird. Da diese Synthesen zudem in Wasser durchgeführt werden können, sind auch effiziente Anwendungen in der chemoenzymatischen Eintopf-Mehrstufen-Synthese im wässrigen Reaktionsmedium möglich. Durch eine solche Kombination mit einer stereoselektiven biokatalytischen Reduktion erfolgte die Eintopfsynthese der

1,3-Diole **5** mit Diastereomerenverhältnissen von d.r. > 25:1 und exzellenten Enantioselektivitäten von 99 % *ee*.

Eingegangen am 20. Dezember 2010,
veränderte Fassung am 8. April 2011
Online veröffentlicht am 8. Juli 2011

Stichwörter: Aldolreaktionen · Chemoenzymatische Synthesen · Organokatalyse · Syntheseverfahren

- [1] a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) B. List, J. W. Yang, *Science* **2006**, *313*, 1584–1586; c) *Enantioselective Organocatalysis* (Hrsg.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; d) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carbone, G. Bartoli, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232–6265; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171.
- [2] In einigen Fällen gelang die Durchführung von organokatalytischen Reaktionen auch in Gegenwart von sehr geringen Katalysatormengen (< 1 Mol-%). Ausgewählte Beiträge: a) T. Kano, O. Tokuda, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7423–7426; b) M. Lombardo, S. Easwar, F. Pasi, C. Trombini, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 276–282; c) F. Rodríguez, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2888–2891; d) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6903–6907; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6751–6755; e) M. Wiesner, G. Upert, G. Angelici, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6–7; f) S. Zhu, S. Yu, D. Ma, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 555–558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 545–548.
- [3] Übersichten zu chemoenzymatischen Eintopfsynthesen: a) A. Bruggink, R. Schoevaart, T. Kieboom, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 622–640; b) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563–1601.
- [4] a) M. Raj, Vishnumaya, S. K. Ginotra, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4097–4099; b) V. Maya, M. Raj, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2593–2595; c) M. Raj, V. Maya, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4289–4297; d) Übersicht: M. Raj, V. K. Singh, *Chem. Commun.* **2009**, 6687–6703.
- [5] K. Baer, M. Kraußer, E. Burda, W. Hummel, A. Berkessel, H. Gröger, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9519–9522; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9355–9358.
- [6] Im Hinblick auf eine Erweiterung des Substratspektrums wurde in dieser Arbeit 3-Chlorbenzaldehyd (**1**) statt dem in unserer früheren Arbeit (siehe Lit. [5]) verwendeten 4-Chlorbenzaldehyd als Aldehydkomponente eingesetzt.
- [7] Dieses Ergebnis ist in Einklang mit den Arbeiten von Singh et al. (siehe Lit. [4]), die über höhere Enantioselektivitäten bei verringerter Menge des Organokatalysators (*S,S*)-**3** von 0.5 Mol-% berichteten, wobei eine solch deutliche Diskrepanz in den Enantioselektivitäten nicht beobachtet wurde (z.B. bei der Aldolreaktion mit 3-Chlorbenzaldehyd bei Raumtemperatur: 0.5 Mol-%: 97 % *ee* nach 5 h; 10 Mol-%: 86 % *ee* nach 2 h). Ein Einfluss einer thermodynamischen Kontrolle auf die asymmetrische Verstärkung einer Prolin-katalysierten Aldolreaktion wurde zudem beschrieben in: M. Klussmann, H. Iwamura, S. P. Mathew, D. H. Wells, U. Pandya, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Nature* **2006**, *441*, 621–623.
- [8] Zudem sind bislang Organokatalysatoren dieses Strukturtyps meist als monomere Spezies postuliert (siehe Lit. [4c]), was ebenfalls Erklärungsoption (2) entgegensteht. Ein Beispiel für einen dimeren Organokatalysator ist dagegen beschrieben in: S. Rho, S. H. Oh, J. W. Lee, J. Y. Lee, J. Chin, C. E. Song, *Chem. Commun.* **2008**, 1208–1210.
- [9] Bereits berichtet wurde über die Racemisierung von α -Aminoestern mit achiralen Aldehyden als Organokatalysatoren in chemoenzymatischen dynamischen kinetischen Racematspaltungen im wässrigen Reaktionsmedium. Bahnbrechende Arbeiten hierzu: 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.