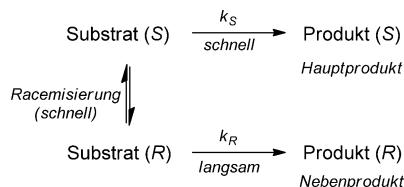


Nichtenzymatische dynamische kinetische Racematspaltung sekundärer Arylalkohole: planar-chirale Ferrocen- und Rutheniumkatalysatoren im Zusammenspiel**

Alba E. Díaz-Álvarez, Laura Mesas-Sánchez und Peter Dinér*

Acylierungen · Chiralität · Kinetische Racematspaltung · Sekundäre Alkohole

Die Synthese chiraler Verbindungen ist ein zentrales Gebiet der organischen Chemie und wichtig für die Herstellung von Medikamenten, Agrarchemikalien und Materialien für die Elektronik und Optik.^[1] Einer der attraktivsten Ansätze hierfür ist die dynamische kinetische Racematspaltung (DKR). Die DKR kombiniert eine selektive kinetische Racematspaltung mit einem ausreichend schnellen Racemisierungsprozess in ein und demselben Reaktionsgefäß und führt zur Umwandlung beider Enantiomere eines racemischen Substrats in ein einziges Produktenantiomer. Die DKR überwindet damit die entscheidende Limitierung der kinetischen Racematspaltung, die eine Maximalausbeute von nur 50% eines Enantiomers liefern kann (Schema 1).^[2]

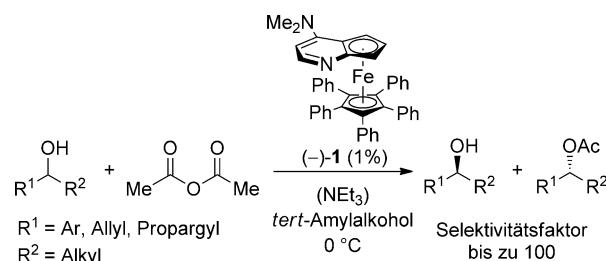


Schema 1. Allgemeines Prinzip der dynamischen kinetischen Racematspaltung.

Ein gängiger Ansatz bei der DKR ist die Verwendung von Enzymen, da diese im Zusammenspiel mit Übergangsmetallkomplexen oftmals Reaktionen mit hoher Enantio- und Regioselektivität ermöglichen.^[2] Seit dem ersten Nachweis durch Williams et al. sind zahlreiche Metall/Enzym-Kombinationen ausführlich untersucht worden.^[3] Von besonderer Bedeutung war die Entwicklung einer Strategie für die DKR sekundärer Alkohole, die eine enzymatische kinetische Racematspaltung und eine metallkatalysierte Race-

misierung beinhaltet. Die besten Ergebnisse bezüglich Aktivität und Enantioselektivität wurden bei der enzymatischen kinetischen Racematspaltung mit CALB (Lipase B aus *Candida antarctica*) in Kombination mit (C_5Ph_5)-Rutheniumkomplexen als Racemisierungskatalysatoren erhalten.^[4]

Parallel zur Entwicklung der Enzym/Übergangsmetall-basierten DKR wurden chirale Dimethylaminopyridin-(DMAP)-Katalysatoren in der kinetischen Racematspaltung von Alkoholen untersucht.^[5] Fu et al. berichteten, dass planar-chirale DMAP-Ferrocen-Derivate mit Acetanhydrid (Ac_2O) als acylierende Komponente höchst effiziente Katalysatoren für dieses Verfahren sind. Eine Reihe racemischer sekundärer Alkohole wurde umgewandelt, wobei in *tert*-Amylalkohol bei 0 °C in Gegenwart von NEt_3 hohe Selektivitäten erzielt wurden (Schema 2).^[6]

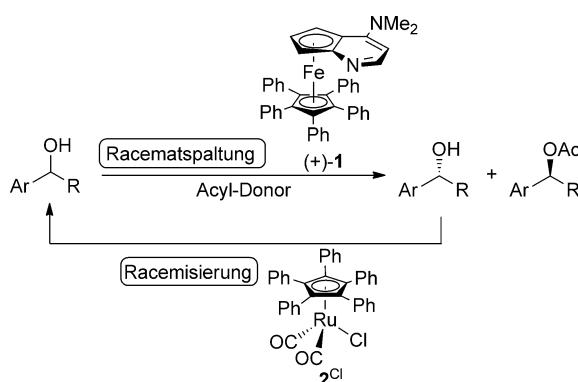


Schema 2. Kinetische Racematspaltung sekundärer Alkohole.

In diesem Highlight stellen wir eine neuere, bedeutende Studie von Fu et al. zur ersten nichtenzymatischen DKR sekundärer Alkohole vor (Schema 3).^[7] Die nichtenzymatische DKR bietet den Vorteil, dass durch Verwendung eines jeweiligen Katalysatorenantiomers ein beliebiges Produktenantiomer hergestellt werden kann. Eine große Schwierigkeit bei der Entwicklung einer nichtenzymatischen DKR bestand lange Zeit darin, dass der planar-chirale DMAP-Komplex mit den harschen Bedingungen, die für den Racemisierungsprozess benötigt werden, nicht kompatibel ist. Kürzlich entwickelten Bäckvall et al. einen (C_5Ph_5)-Rutheniumkatalysator, der sekundäre Alkohole bei Raumtemperatur schnell racemisiert.^[8] Fu et al. nutzten diesen Befund für

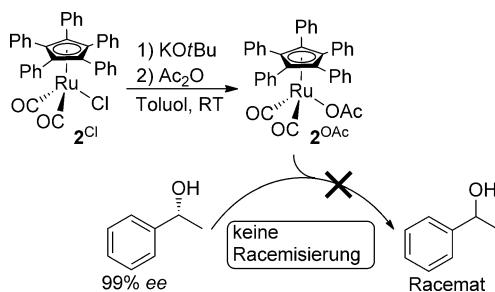
[*] Dr. A. E. Díaz-Álvarez, L. Mesas-Sánchez, Dr. P. Dinér
Department of Chemistry, BMC, Uppsala University
BOX 576, SE-75123, Uppsala (Schweden)
E-Mail: peter.diner@kemi.uu.se

[**] Wir danken Vetenskapsrådet (621-2009-4018) für finanzielle Unterstützung.



Schema 3. Nichtenzymatische DKR sekundärer Alkohole.

ihre Entwicklung eines nichtenzymatischen DKR-Verfahrens (Schema 3). Leider war das katalytische Ferrocen-Ruthenium-System nicht kompatibel mit der DKR von racemischem 1-Phenylethanol, die durch Acylierung mittels Ac_2O erfolgt, obwohl die Racemisierung des optisch reinen (*R*)-1-Phenylethans unter den Versuchsbedingungen der kinetischen Racematspaltung reibungslos verlief. Nach einer Reaktionszeit von 48 h wurde die gewünschte acetylierte Komponente mit einer Selektivität von nur 38 % *ee* erhalten. Als die Ursache der niedrigen Enantioselektivität wurde die Inaktivierung des Ruthenium-Katalysators durch Ac_2O identifiziert. Bestätigt wurde dieses Ergebnis durch die Synthese eines neuen Rutheniumkomplexes mit Acetat-Ligand, der, wie erwartet, die Racemisierung von (*R*)-1-Phenylethanol nicht katalysierte (Schema 4).

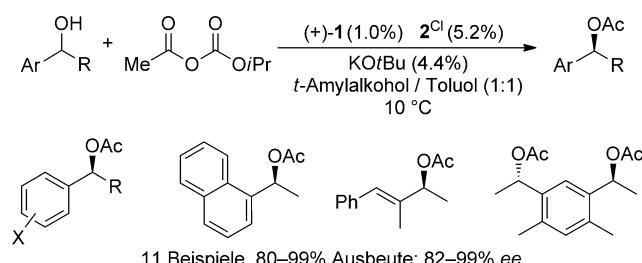


Schema 4. Inaktivierung des Racemisierungskatalysators durch Ac_2O .

Der Wechsel der acylierenden Komponente von Ac_2O zu Acetylisopropylcarbonat löste das Problem auf elegante Weise. Die Überlegung war, dass Acylcarbonate schwächer elektrophil sind als Anhydride und die Inaktivierung des Ruthenium-Katalysators durch Acetat-Koordination vermieden werden könnte. Tatsächlich reagierte das Acylcarbonat nach 20 h bei Raumtemperatur nicht mit dem Ruthenium-Katalysator. Obwohl es einige Berichte gibt, die eine DMAP-katalysierte Decarboxylierung von Acylcarbonaten beschreiben,^[9] wurden in diesen Fällen keine signifikanten Mengen des entsprechenden Esters nachgewiesen, nicht einmal in Gegenwart eines Ferrocen-DMAP-Derivats. Insgesamt waren die Autoren in der Lage, die geeigneten Bedingungen für die nichtenzymatische DKR von sekundären Al-

koholen zu bestimmen, indem sie geringe Katalysatormengen (1.0 % (+)-1 und 5.2 % 2^{Cl}) in *tert*-Amylalkohol/Toluol (1:1) bei 10 °C verwendeten. Beispielsweise wurde bei der DKR des Modellsubstrats (racemisches 1-Phenylethanol) das entsprechende (*S*)-Acetat in hoher Ausbeute und mit gutem Enantiomerenüberschuss (95 % Umsatz (GC), 87 % *ee*) erhalten.

Die Anwendungsbreite dieser neuen DKR wurde am Beispiel verschiedener racemischer sekundärer Arylcarbinole gezeigt. Untersucht wurden Substrate mit elektronenreichen und elektronenarmen Substituenten in *ortho*-, *meta*- und *para*-Stellung des Arenrings und erweiterte π -Systeme. Die entsprechenden Acetate wurden in guten Ausbeuten und mit rund 90 % *ee* erhalten (Schema 5). Die Reaktion wurde au-



Schema 5. Nichtenzymatische DKR sekundärer Alkohole.

Berdem mit einem aromatischen Allylalkohol als racemischer Komponente durchgeführt. Der Alkyl-Substituent des Carbinols kann in seiner Größe zwischen einer Methylgruppe und einer relativ sperrigen Isopropylgruppe variieren. Daher ergänzt diese Methode die entsprechende enzymatische DKR, die sich nur mit verzweigten Alkylgruppen als effektiv erwies.^[10] Auch die stereokonvergente Acylierung eines Diols wurde beschrieben, und das *C*₂-symmetrische Bisacetat wurde mit hervorragender Enantioselektivität erhalten.

Fu et al. führten außerdem eine vollständige und detaillierte mechanistische Studie ihrer nichtenzymatischen DKR durch. Es zeigte sich, dass die Reaktion erster Ordnung bezüglich des racemischen Carbinolsubstrats, des Ferrocenkomplexes und der acylierenden Komponente ist (aber nur bei Konzentrationen unter 0.5 M). Der Racemisierungskatalysator geht nicht in das Geschwindigkeitsgesetz ein. Aufgrund dieser Befunde, und in Kombination mit NMR-Charakterisierungen der katalytischen acylierten Spezies, wurde ein Reaktionsmechanismus formuliert, bei dem der Acyl-Transfer vom Katalysator auf den Alkohol den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt.

Zusammengefasst entwickelten Fu et al. erstmals eine nichtenzymatische DKR sekundärer Alkohole durch Acylierung. Die Methode ist nicht nur komplementär zur chemoenzymatischen DKR, sondern stellt sicher auch einen Startpunkt für neue Entwicklungen auf diesem Gebiet dar.

Eingegangen am 21. September 2012
Online veröffentlicht am 6. Dezember 2012

- [1] Siehe z.B.: a) *Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry*, Bd. E21 (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schäumann), Thieme, Stuttgart, **1995**; b) N. Nogradi, *Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**; c) V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734–2793.
- [2] a) H. Pellissier, *Chirality from Dynamic Kinetic Resolution*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2011**; b) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3769–3802.
- [3] P. M. Dinh, J. A. Howarth, A. R. Hudnott, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7623–7626.
- [4] Siehe z.B.: a) K. Makino, T. Goto, Y. Hiroki, Y. Hamada, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 900–902; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 882–884; b) B. Martín-Matute, M. Edin, K. Bogar, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6697–6701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6535–6539; c) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563–1601; d) Y. Ahn, S.-B. Ko, M.-J. Kim, J. Park, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 647–658; e) R. Karvembu, R. Prabhakaran, M. Muthu Tamizh, K. Natarajan, *C. R. Chim.* **2009**, *12*, 951–962.
- [5] Übersichtsartikel über organokatalytische enantioselektive Acyl-Transferreaktionen: a) C. E. Müller, P. R. Schreiner, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6136–6167; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6012–6042; b) E. Vedejs, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1809–1810; c) E. Vedejs, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2584–2585; d) J. C. Ruble, H. A. Latham, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492–1493.
- [6] a) J. C. Ruble, J. Tweddell, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2794–2795; b) B. Tao, J. C. Ruble, D. A. Hoic, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5091–5092; c) S. Arai, S. Bellemin-Laponnaz, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 240–242; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 234–236.
- [7] S. Y. Lee, J. M. Murphy, A. Ukai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15149–15153.
- [8] B. Martín-Matute, M. Edin, K. Bogár, F. B. Kaynak, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8817–8825.
- [9] S. Kim, J. I. Lee, Y. C. Kim, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 560–565.
- [10] Übersichtsartikel und weiterführende Literatur: a) B. Martín-Matute, J.-E. Bäckvall in *Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes* (Hrsg.: V. Gotor, I. Alfonso, E. Garcíá-Urdiales), Wiley-VCH, New York, **2008**, S. 89–113; b) J. H. Lee, K. Han, M.-J. Kim, J. Park, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 999–1015.