

# FORKAT

*Bericht des Teilprojekts B3*

## **Enzymatische, mikrobielle und Metall-katalysierte selektive Oxidationen mit chiralen Peroxiden**

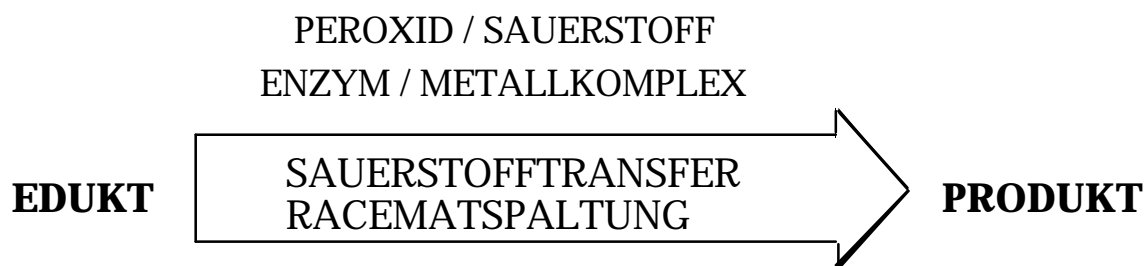
Waldemar Adam<sup>a</sup>, Chantu R. Saha-Möller<sup>a</sup>, Peter Schreier<sup>b</sup>

Institut für Organische Chemie<sup>a</sup> und Institut für Pharmazie und  
Lebensmittelchemie<sup>b</sup>, Universität Würzburg, Am Hubland,  
D-97074 Würzburg

Wilhelm Tischer, Boehringer Mannheim GmbH, Werk Penzberg, Nonnenwald 2,  
D-82377 Penzberg

Der Schutz der Umwelt und der behutsame Umgang mit den natürlichen Ressourcen zählen zu den wichtigsten Aufgaben unserer Zeit. Insbesondere sind die chemische Forschung und Produktion herausgefordert, umweltschonende und effiziente Methoden, bei denen wenige Nebenprodukte und Abfälle entstehen, zu entwickeln. Um einen Beitrag zu der „grünen“ Chemie zu leisten, beschäftigen wir uns im Rahmen des Bayerischen Forschungsverbundes Katalyse (FORKAT) in Zusammenarbeit mit der bayerischen Industrie (Peroxidchemie und Boehringer Mannheim) mit Enzym- und Metallkomplex-katalysierten asymmetrischen Synthesen, die ein hoch aktuelles Gebiet der Organischen Chemie darstellen. Es ist unser vorrangiges Ziel, Methoden zur selektiven und effizienten Darstellung von synthetisch wertvollen und industrierelevanten Produkten durch katalytische (enzymatische und metallkatalysierte) Oxyfunktionalisierung mit Sauerstoff und dessen Derivaten wie Peroxiden zu entwickeln. Das Konzept ist in Schema 1 dargestellt (Schema 1).

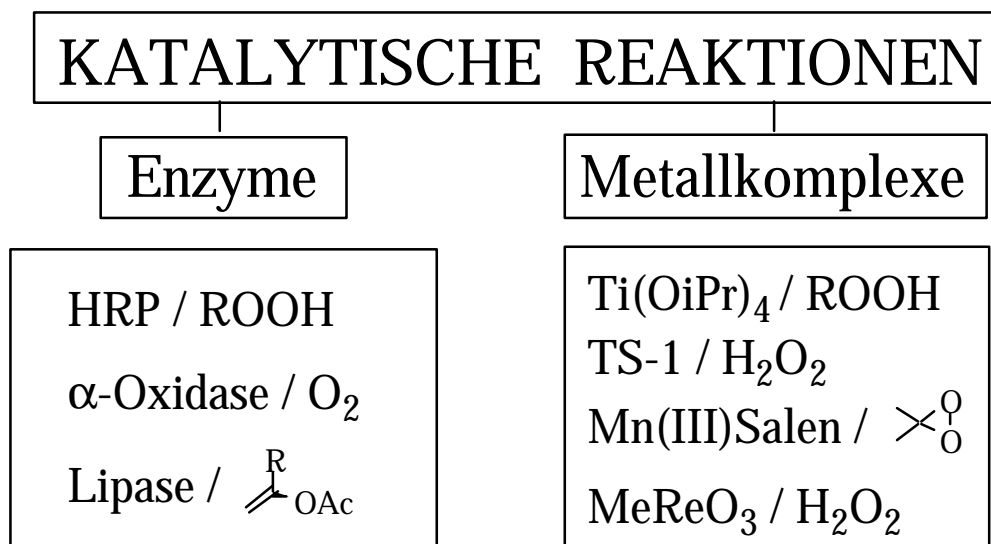
### Schema 1



Für enzymatische Reaktionen werden vor allem Meerrettichperoxidase (HRP),  $\alpha$ -Oxidasen und Lipasen verwendet, während für metall-katalysierte, selektive

Oxidationen Komplexe von Ti, Mn sowie Re und als Sauerstoffquellen Wasserstoffperoxid, Hydroperoxide oder Dioxirane eingesetzt werden (Schema 2).

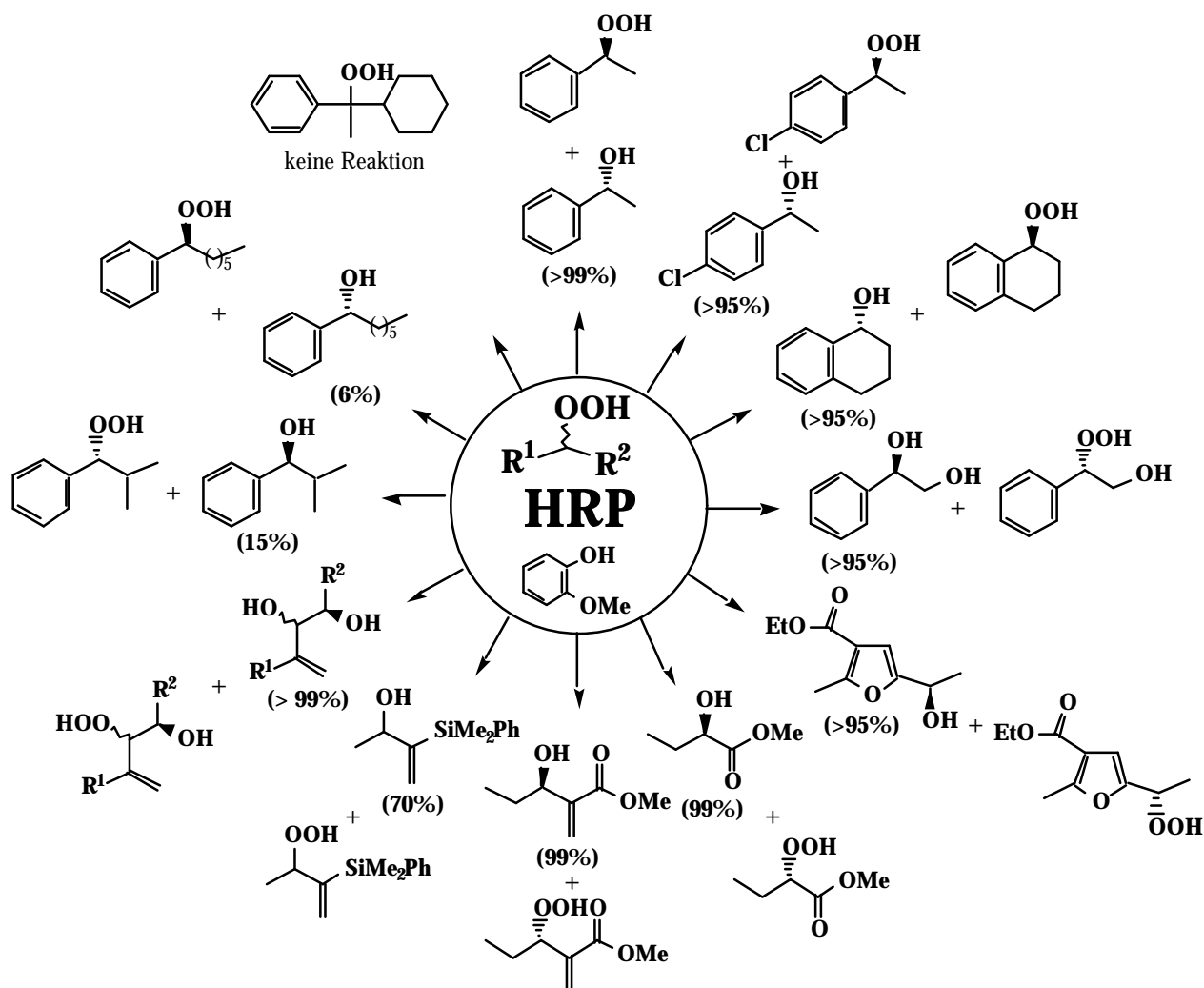
Schema 2



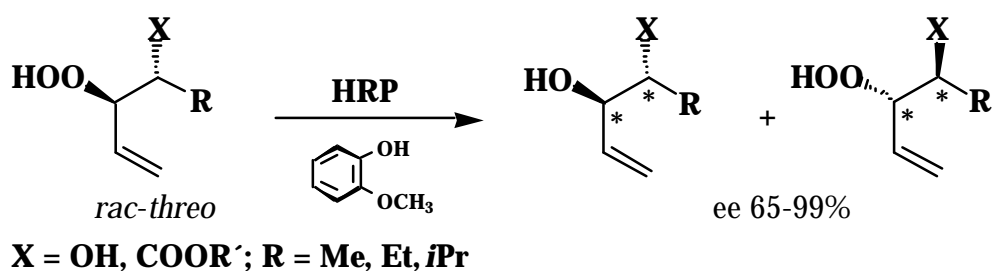
Die enzymatischen Arbeiten wurden in Kooperation mit Boehringer Mannheim (Penzberg) sowie Peroxid-Chemie (Pullach), durchgeführt. Diese Firma hat nicht nur beachtliche Sachleistungen für das Projekt erbracht, sondern auch in regelmäßigen Arbeitsbesprechungen mit den Wissenschaftlern dieses Unternehmens zur Verwirklichung der enzymatischen Aufgaben entscheidend beigetragen. Hier werden die wichtigsten Ergebnisse, die in der ersten FORKAT-Förderperiode erzielt wurden, zusammenfassend dargestellt.

In Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Professor Schreier gelang es uns, durch kinetische Racematspaltung chiraler Hydroperoxide mit HRP in Gegenwart von Guajakol eine biokatalytische Methode zur Synthese von optisch aktiven Hydroperoxiden, die bisher schwer zugänglich waren, zu entwickeln (Schema 3).<sup>1-5</sup> Diese enzymatische Reaktion liefert sowohl die Hydroperoxide als auch die entsprechenden Alkohole in ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen (bis zu 99% ee-Werten) und in hohen chemischen Ausbeuten. Unter Einsatz unterschiedlich strukturierter und funktionalisierter Hydroperoxide konnten die Substratspezifität und die katalytische Aktivität des kommerziell erhältlichen Enzyms HRP ermittelt werden (Schema 3). Es gelang uns, diese biokatalytische Methode auf hochfunktionalisierte Hydroperoxide mit zwei Chiralitätszentren, wie z. B. Hydroperoxy-homoallylalkohole<sup>6,7</sup> und Hydroperoxyester<sup>8</sup>, erfolgreich zu übertragen (Schema 4).

Schema 3



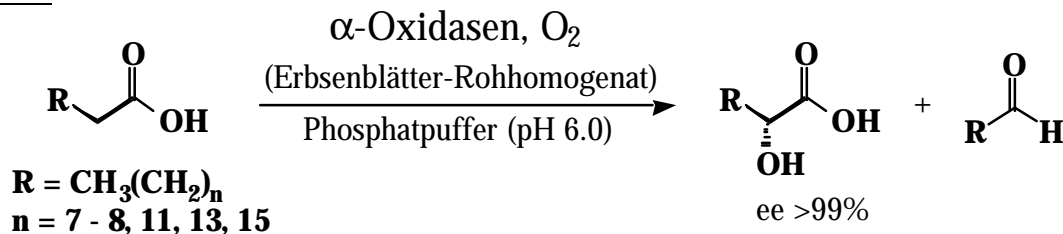
Schema 4



Optisch aktive  $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen, wie z. B. Säuren und Ketone, sind wertvolle Bausteine für die asymmetrische Synthese von Naturstoffen und pharmakologisch wirksamen Substraten. Chirale 2-Hydroxycarbonsäuren können durch enantioselektive Umwandlung von  $\alpha$ -oxyfunktionalisierten Vorläufer synthetisiert werden. Es ist jedoch wenig über die direkte enantioselektive  $\alpha$ -Hydroxylierung von Carbonsäuren bekannt. Daher haben wir uns der Herausforderung gestellt, eine enzymatische Methode zur Synthese von optisch aktiven  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren durch direkte asymmetrische  $\alpha$ -Hydroxylierung von leicht zugänglichen Carbonsäuren zu entwickeln. Es gelang

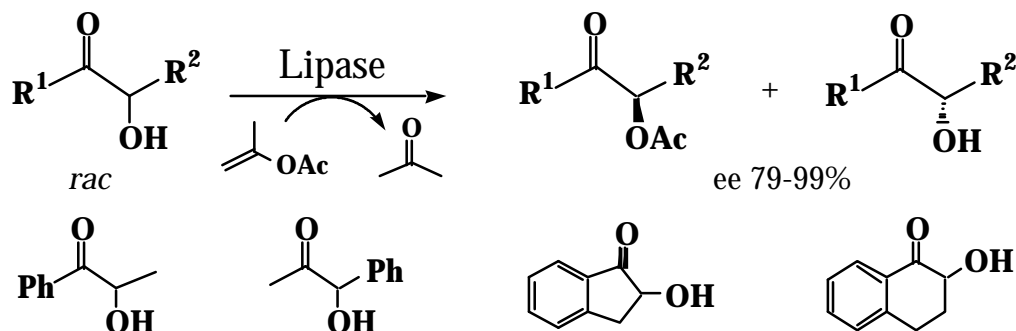
uns, die  $\alpha$ -Hydroxylierung einer breiten Palette von gesättigten Säuren mittels  $\alpha$ -Oxidasen aus jungen Erbsenblättern (Rohhomogenat wurde eingesetzt) und molekularem Sauerstoff enantioselektiv in analytischem Maßstab durchzuführen (Schema 5).<sup>9</sup>

Schema 5



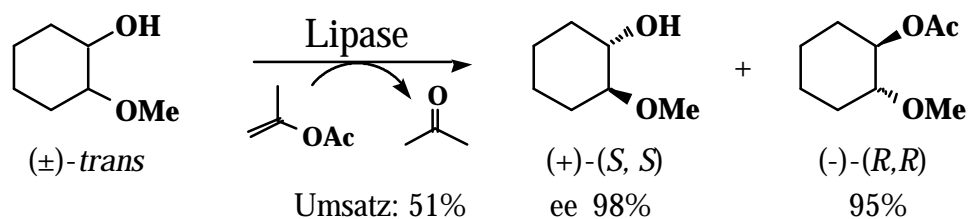
Lipasen finden als Biokatalysatoren vielfältige Anwendungen in der asymmetrischen Synthese. Zahlreiche optisch aktive Substanzen wurden in den letzten Jahren durch Lipase-katalysierte enantioselektive Reaktionen zur Verfügung gestellt. Während  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren und -ester durch Lipase-katalysierte Veresterung oder Hydrolyse in optisch aktiver Form gewonnen werden können, ist wenig über die kinetische Racematspaltung von  $\alpha$ -Hydroxyketonen mit diesen leicht zugänglichen Enzymen bekannt. Unsere Untersuchungen ergaben, daß in der Tat die Lipase-katalysierte enantioselektive Acetylierung racemischer  $\alpha$ -Hydroxyketone mit Isopropenyl-acetat zu optisch aktiven Ketoalkoholen und Acetaten führen (Schema 6).<sup>10</sup>

Schema 6



(*S, S*)-2-Methoxycyclohexanol ist ein Schlüsselintermediat in der asymmetrischen Synthese tricyclischer  $\beta$ -Lactamantibiotika. Deshalb sollte in Kooperation mit Boehringer Mannheim (Penzberg) und Peroxid-Chemie (Pullach) ein biokatalytisches Verfahren zur Synthese dieses industrie-relevanten Produktes im großen Maßstab entwickelt werden. Unsere Untersuchungen ergaben, daß die kinetische Racematspaltung von *trans*-2-Methoxycyclohexanol durch Lipase-katalysierte enantioselektive Acetylierung mit hohen Enantiomerenüberschüssen das optisch aktive 2-Methoxycyclohexanol mit der erforderlichen absoluten Konfiguration liefert (Schema 7).

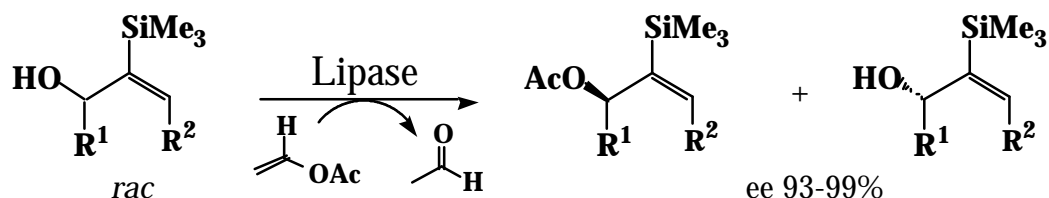
### Schema 7



Unabhängig von uns haben Wissenschaftler der Firma Glaxo ähnliche Ergebnisse erzielt und sind uns mit der Veröffentlichung zuvorgekommen (P. Stead, H. Marley, M. Mahmoudian, G. Webb, D. Noble, Y. T. Ip, E. Piga, T. Russi, S. Roberts, M. J. Dawson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2247-2250). Deshalb konnten wir leider unsere Ergebnisse, die wir in enger Zusammenarbeit mit Boehringer Mannheim und Peroxid-Chemie erzielt haben, nicht mehr als Patent anmelden.

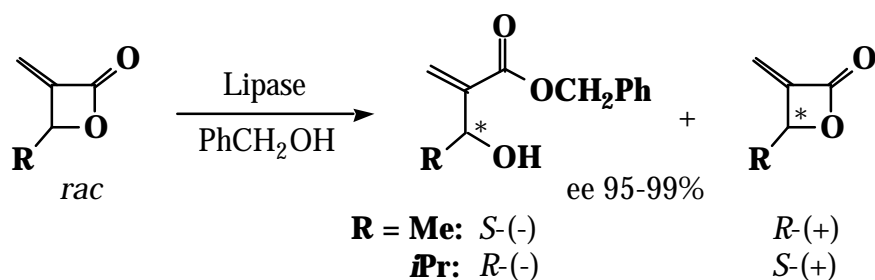
Mittels Lipasen, die von Boehringer Mannheim zur Verfügung gestellt wurden, konnten wir weitere optisch aktive Bausteine für asymmetrische Synthesen bereitstellen. Zum Beispiel, die biokatalytische Acetylierung racemischer Hydroxyvinylsilane mit Vinylacetat in Gegenwart von Lipasen lieferten die optisch aktiven Hydroxyvinylsilane und deren Acetate in ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen (Schema 8).<sup>11</sup> Weiterhin gelang es uns, optisch

### Schema 8



aktive  $\alpha$ -Methylen- $\beta$ -lactone durch Lipase-katalysierte kinetische Racematspaltung als wertvolle Bausteine für asymmetrische Synthesen zur Verfügung zu stellen (Schema 9).<sup>12</sup>

### Schema 9

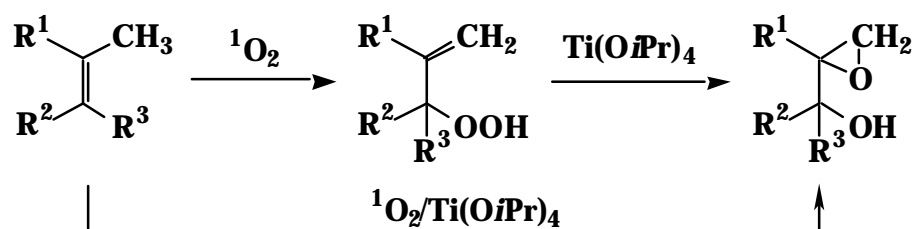


Trotz vieler Vorzüge enzymatischer Reaktionen, sollten ihre Nachteile nicht übersehen werden. Enzyme reagieren substratspezifisch, so daß geringfügige

strukturelle Veränderungen im Substrat die Reaktivität und Selektivität von Enzymen erheblich herabsetzen können. Außerdem sind derzeit nur wenige Enzyme in größeren Mengen zugänglich. Dies schränkt die Anwendung von Enzymen in der organischen Synthese ein. Dahingegen haben Metallkomplexe als Katalysatoren für selektive Reaktionen eine beachtliche Anwendungsbreite erlangt. Wo Enzyme als Katalysatoren keinen Einzug halten, könnten Metallkomplexe dort Abhilfe schaffen. Daher beschäftigen wir uns im Rahmen des Bayerischen Forschungsverbundes FORKAT sowohl mit Enzym- als auch Metall-katalysierten Prozessen, bei letzteren stehen die selektiven Oxyfunktionalisierungen unter Anwendung von Wasserstoffperoxid und dessen Derivaten als Oxidantien im Vordergrund.

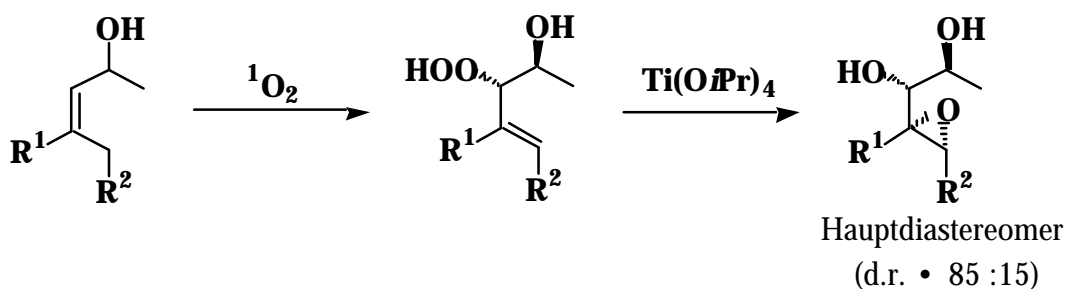
Eine der synthetisch wertvollsten Metall-katalysierten Oxidationen ist die Sharpless-Epoxidation, wobei Allylalkohole mit *tert*-Butylhydroperoxid in Gegenwart von  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  und Tartrat enantioselektiv zu Epoxyalkoholen umgesetzt werden. Eine attraktive Erweiterung der Sharpless-Reaktion ist die von uns entwickelte direkte, mittels  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ -Katalyse vollbrachte Hydroxyepoxidierung von Allylhydroperoxiden, die durch Photooxygenierung von Olefinen erhalten werden (Schema 10).<sup>13</sup> Die Anwendung dieser Methode

Schema 10



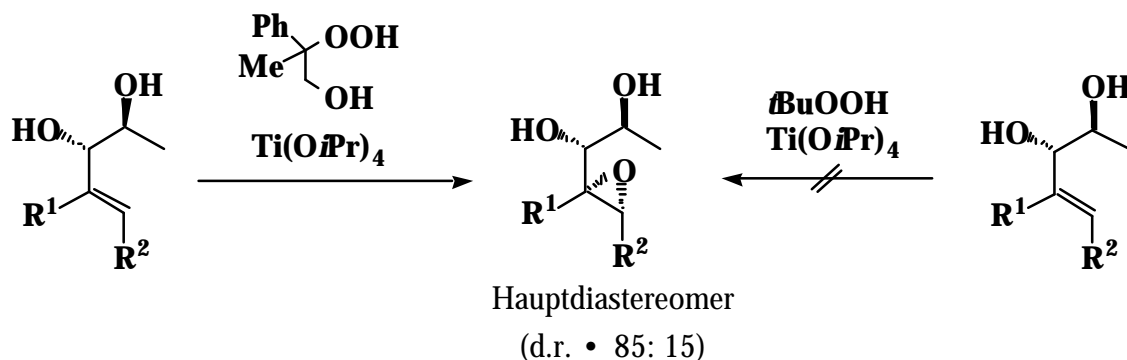
auf chirale Allylalkohole ermöglicht die diastereoselektive Synthese von Epoxydiolen mit vier auf einander folgenden stereogenen Zentren in guten Ausbeuten (Schema 11).<sup>13</sup> Die normale Sharpless-Epoxidation (ohne Tartrat)

Schema 11



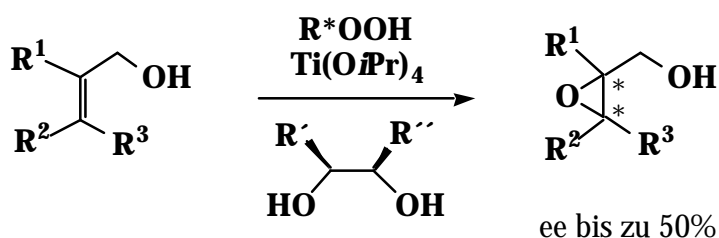
mit *tert*-Butylhydroperoxid als Sauerstoffdonor blieb in diesem Fall erfolglos. Wir haben herausgefunden, daß ungesättigte  $\alpha,\beta$ -Diole in der Tat durch Ti(IV)-Katalyse diastereoselektiv epoxidiert werden, wenn ein dreizähliger  $\beta$ -Hydroperoxyalkohol anstatt das zweizählige Oxidans *t*BuOOH als Sauerstoffdonor eingesetzt wird (Schema 12).<sup>14,15</sup>

Schema 12



Vor kurzem wurde berichtet (H.-J. Hamann, E. Höft, D. Mostowicz, A. Mishnev, Z. Urbanczyk-Lipkowska, M. Chmielewski, *Tetrahedron* **1997**, 53, 185-192), daß die Titan-katalysierte asymmetrische Epoxidation von prochiralen Allylalkoholen mit optisch aktiven Zucker-Hydroperoxiden als chirale Oxidantien in moderaten Enantiomeren-überschüssen (bis zu 44% ee-Werte) zu den entsprechenden Epoxyalkoholen führen. Jüngst haben wir asymmetrische Epoxidationen von prochiralen Allylalkoholen mit enantiomerenreinen Arylalkylhydroperoxiden, die durch kinetische Racematspaltung mit Meerrettichperoxidase zugänglich sind,<sup>1</sup> unter Titankatalyse in Gegenwart von achiralen Diolen als Liganden untersucht.<sup>16</sup> Hierbei wurden die optisch aktiven Epoxyalkoholen in bis zu 50% Enantiomerenüberschüssen erhalten (Schema 13).

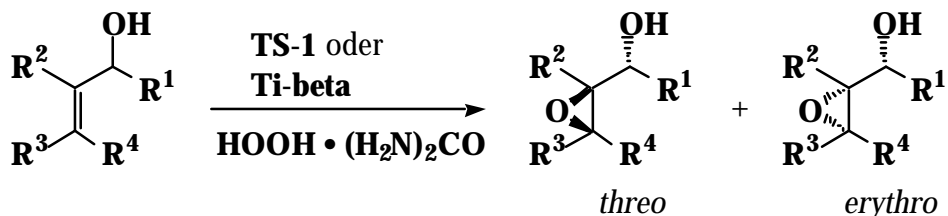
Schema 13



Titan-katalysierte selektive Oxyfunktionalisierungen sind nicht nur in homogenen, sondern auch in heterogenen Medien möglich. Das Titansilicat TS-1 hat sich als sehr effektiver heterogener Katalysator für die selektive Oxyfunktionalisierung von organischen Substraten mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> erwiesen. Vor

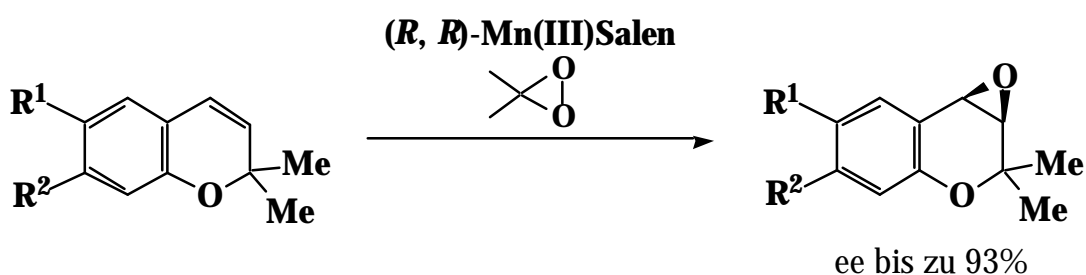
kurzem haben wir über die TS-1- und Ti-beta-katalysierte diastereoselektive Epoxidierung von Allylalkoholen mit dem Harnstoffaddukt von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> berichtet (Schema 14).<sup>17-19</sup>

Schema 14



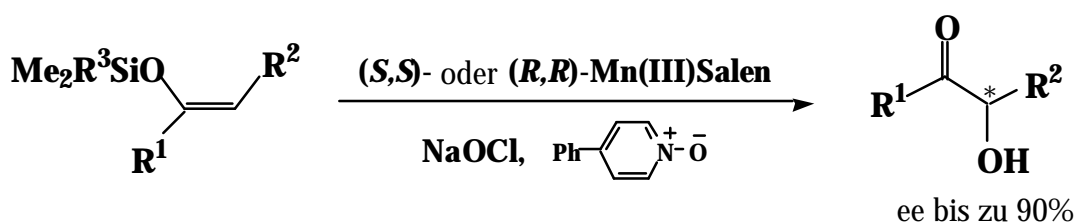
Einen entscheidenden Durchbruch in der metallkatalysierten, enantioselektiven Epoxidierung nichtfunktionalisierter Olefine wurde mit chiralen Mn(III)Salen-Komplexen (Jacobsen-Katalysator) unter Anwendung von NaOCl oder ArIO als Oxidans erzielt. Wir haben erstmalig gezeigt, daß enantioselektive Epoxidation von Chromenen mit Dimethyldioxiran als sehr reaktives Oxidans durch Mn(III)-Katalyse möglich ist (Schema 15).<sup>20,21</sup> Diese

Schema 15



Modifikation erlaubt es in wasserfreien organischen Medien zu epoxidieren. Außerdem gelang es uns, optisch aktive  $\alpha$ -Hydroxyketone durch Mn(III)-katalysierte asymmetrische Oxidation von Silylenolethern und -ketenacetalen in guten Enantiomerenüberschüssen zu synthetisieren (Schema 16).<sup>22</sup>

Schema 16

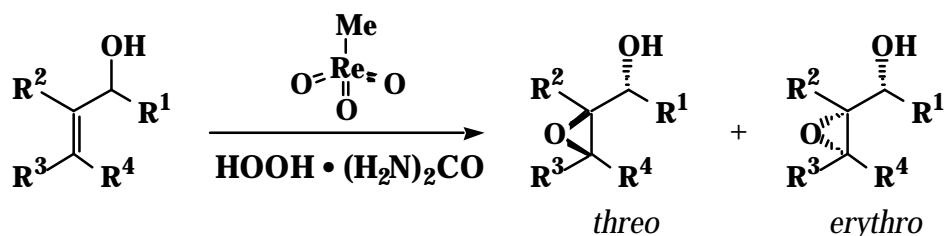


Vor einigen Jahren wurde im Arbeitskreis von Professor Herrmann (München) gefunden, daß Methyltrioxorhenium (MTO) die Epoxidation von Olefinen mit Wasserstoffperoxid katalysiert. Durch die hohe Lewis-Acidität des Katalysators



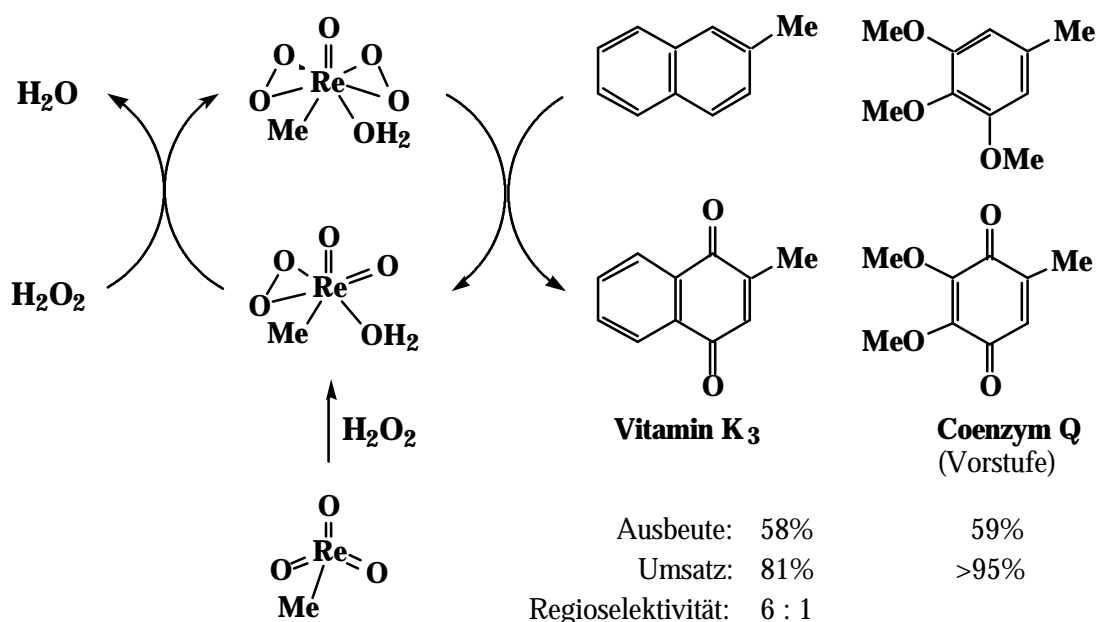
wurden die Epoxide jedoch leicht hydrolysiert. Es gelang uns durch den Einsatz von wasserfreiem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Form des Harnstoffadduktes (Carbamid-Peroxid) die unerwünschte Hydrolyse weitgehend zu unterdrücken und Epoxide in sehr guten Ausbeuten sowie hohen Diastereomeren-überschüssen zu erhalten (Schema 17).<sup>23</sup>

Schema 17



Ferner konnte in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis Herrmann das Oxidationssystem MTO/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> für die katalytische Oxidation von Arenen erfolgreich eingesetzt werden. Durch MTO-katalysierte Oxidation von 2-Methylnaphthalen mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> wurde eine wesentlich verbesserte Synthese von Vitamin K<sub>3</sub>, einem Zusatzstoff für Futtermittel, möglich (Schema 18).<sup>24</sup>

Schema 18



Im Vergleich zur industriellen Synthese mittels Chromsäure, wobei pro kg Vitamin K<sub>3</sub> ca. 18 kg chromhaltiger Abfall entsteht, ist die MTO/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Methode effizienter und umweltschonender, da toxische Chromoxid-Abfälle vermieden werden können. Weitere wertvolle Produkte, wie z. B. die Vorstufe von Coenzym Q, konnte ebenfalls durch MTO-katalysierte Aren-Oxidation mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

synthetisiert werden (Schema 18).<sup>25</sup> Daher ist eine industrielle Anwendung dieses Verfahrens zur katalytischen Oxidation von Arenen mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> von Interesse und zusammen mit Prof. Hermann wurde ein Patent angemeldet.<sup>26</sup>

## Literaturverzeichnis

1. W. Adam, U. Hoch, M. Lazarus, C. R. Saha-Möller, P. Schreier, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *6*, 603-608.
2. W. Adam, T. R. Fell, U. Hoch, C. R. Saha-Möller, P. Schreier, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1047-1050.
3. E. Höft, H.-J. Hamann, A. Kunath, W. Adam, U. Hoch, C. R. Saha-Möller, P. Schreier, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 603-608.
4. U. Hoch, W. Adam, R. T. Fell, C. R. Saha-Möller, P. Schreier, *J. Mol. Cat. A, Chemical* (im Druck).
5. W. Adam, C. Mock-Knoblauch, C. R. Saha-Möller *Tetrahedron: Asymmetry*, (eingereicht).
6. W. Adam, U. Hoch, H.-U. Humpf, C. R. Saha-Möller, P. Schreier, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2701-2702.
7. U. Hoch, H.-U. Humpf, P. Schreier, W. Adam, C. R. Saha-Möller, *Chirality* **1997** (im Druck).
8. W. Adam, C. R. Saha-Möller, O. Weichhold, *Tetrahedron: Asymmetry*, (eingereicht).
9. W. Adam, M. Lazarus, C. R. Saha-Möller, P. Schreier, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 2287-2292.
10. W. Adam, M. T. Diaz, R. T. Fell, C. R. Saha-Möller, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2207-2210.
11. W. Adam, C. Mock-Knoblauch, C. R. Saha-Möller, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997** (im Druck).
12. W. Adam, P. Groer, C. R. Saha-Möller, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997** (im Druck).
13. W. Adam, M. J. Richter, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 57-62.
14. W. Adam, K. Peters, M. Renz, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1159-1161.
15. W. Adam, K. Peters, M. Renz, *J. Org. Chem.* **1997** (im Druck).
16. W. Adam, M. N. Korb, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997** (im Druck).
17. W. Adam, R. Kumar, T. I. Reddy, M. Renz, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 944-947.
18. W. Adam, A. Corma, T. I. Reddy, M. Renz, *J. Org. Chem.* **1997** (im Druck).
19. W. Adam, A. Corma, A. Martinez, C. M. Mitchell, I. Reddy, M. Renz, A. K. Smerz, *J. Mol. Cat. A*, **1997** (im Druck).
20. W. Adam, J. Jekö, A. Lévai, C. Nemes, T. Patonay, P. Sebök, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3669-3672.
21. W. Adam, J. Jekö, A. Lévai, Z. Majer, C. Nemes, T. Patonay, L. Párkányi, P. Sebök, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2437-2446.
22. W. Adam, R. T. Fell, C. Mock-Knoblauch, C. R. Saha-Möller, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6531-6534.
23. W. Adam, C. M. Mitchell, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 578-581.
24. W. Adam, W. A. Herrmann, J. Lin, C. R. Saha-Möller, R. W. Fischer, J. D. G. Correia, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2545-2546.

25. W. Adam, W. A. Herrmann, C. R. Saha-Möller, M. Shimizu, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1995**, 97, 15-20.
26. W. A. Herrmann, J. D. Galamba Correia, R. W. Fischer, W. Adam, J. Lin, C. R. Saha-Möller, M. Shimizu, EP-A 95100901.8, **1995**.