

Die Soai-Reaktion im Parallelsynthesegerät^[1]

Timo Gehring

Institut für Organische Chemie, Universität Karlsruhe (TH), Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Fritz-Haber-Weg 6, D-76131 Karlsruhe
 mail@timogehring.de

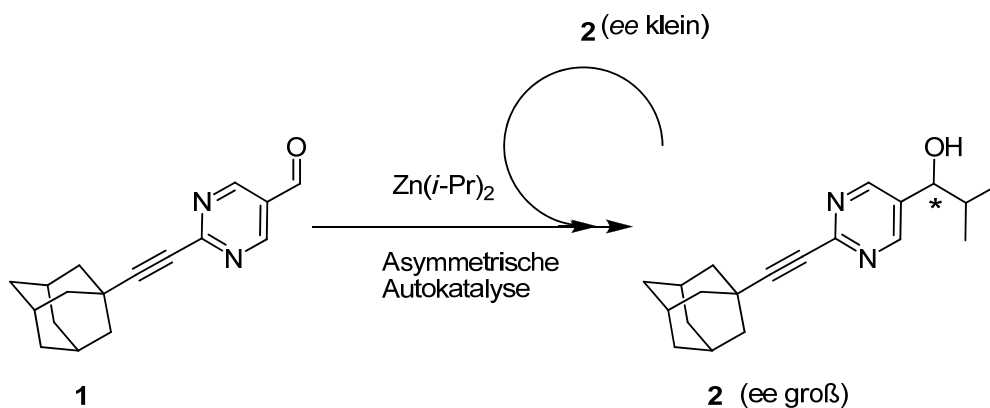
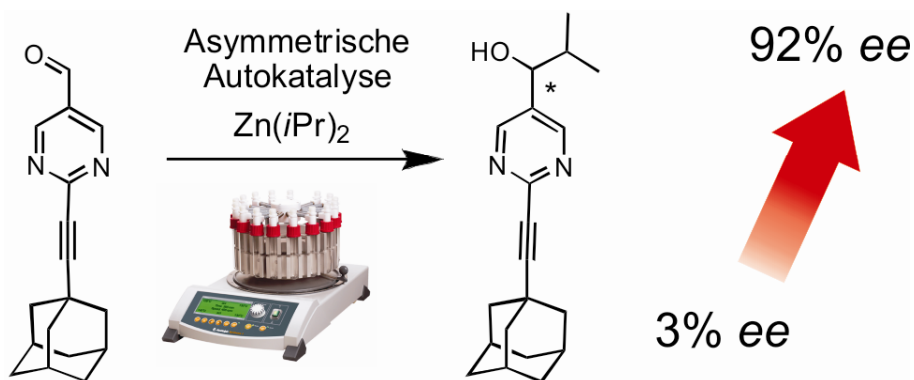


Abbildung 1: Schema zur Soai-Reaktion mit asymmetrischer Autokatalyse: Das Produkt 2 selbst ist Katalysator für seine eigenen Bildung.^[8]

ABSTRACT: Die einzigartige Soai-Reaktion verstärkt in eindrucksvoller Weise sehr geringe Enantiomerenüberschüsse.^[2] Ein derartiger Verstärkungsmechanismus wird im Zusammenhang mit der Entstehung des Lebens und der Homochiralität diskutiert und ist Gegenstand aktueller Forschung. In dieser Studie wurden erstmals erfolgreich systematische Untersuchungen zur Soai-Reaktion im Parallelsynthesegerät *Heidolph Synthesis Liquid 16* durchgeführt. Die Experimente wurden mit einem neuen Substrat **1** mit einem Adamantylrest durchgeführt. Der Einfluss von Reaktionsparametern wie z. B. Temperatur und verwendete Menge an Katalysator auf die Verstärkung von Enantiomerenüberschüssen wurde detailliert untersucht. Für das neue Substrat können Reaktionsbedingungen präsentiert werden, die reproduzierbar zur höchsten ee-Verstärkung in der Soai-Reaktion führen (3.1% ee → 92.1% ee).^[3, 8]

Einleitung: Als Homochiralität bezeichnet man die Tatsache, dass unsere Welt in genau der heutigen Form vorliegt und nicht in ihrer Spiegelbildform (*griech.*, *ceir*: Hand). So gibt es in der Natur ausschließlich L-Aminosäuren und die Hopfenpflanze wächst stets linkswindend nach oben, um nur einige Beispiele zu für Chiralität zu nennen. Die Eigenschaft der Händigkeit findet sich auch bei fast allen Biomolekülen und vielen Wirkstoffen von Medikamenten wieder. Es sind Mechanismen bekannt, die zur Bildung von geringen Enantiomerenüberschüssen bei Biomolekülen auch in Abwesenheit von Enzymen oder anderen chiralen Biokatalysatoren führen können; jedoch ist immer noch nicht klar, wie diese im Allgemeinen kleinen Enantiomerenüberschüsse unter präbiotischen Bedingungen vervielfacht werden konnten.^[4] In diesem Zusammenhang findet eine asymmetrische Autokatalyse, erstmals von Soai und Mitarbeitern 1990 entdeckt,^[5] ein bemerkenswertes Interesse. Hierbei wird ein Pyrimidin-5-carbaldehyd (**1**) mit Diisopropylzink zu einem chiralen sekundären Alkohol (**2**) umgesetzt. Das besondere ist hierbei, dass das entstandene Produkt (**2**) selbst seine eigene Bildung asymmetrisch katalysiert (Abbildung 1). Die asymmetrische Autokatalyse hat zur Folge, dass die Soai-Reaktion Enantiomerenüberschüsse extrem gut verstärken kann. Hinsichtlich dieser Verstärkung ist die Soai-Reaktion bisher einzigartig und ein Wissen über den ihr zugrunde liegenden Mechanismus könnte die Wissenschaft ein Stück weiter bringen ein mögliches Modell für die Entstehung der Homochiralität abzuleiten.

FORSCHUNGSLÜCKE: Die Soai-Reaktion ist auf einen elaborierten Kreis von Edukt-Strukturen beschränkt. Obwohl mehrere Gruppen versuchen den Reaktionsmechanismus zu entschlüsseln ist bisher immer noch unklar was genau auf molekularer Ebene passiert. Der Einfluss von grundlegenden Reaktionsparametern wie z. B. Temperatur oder der Einfluss des Start-ee-Wertes auf den End-ee-Wert wurde noch nicht untersucht. Detaillierte Studien über den Reaktionsmechanismus der Soai-Reaktion und den Einfluss der Reaktionsparameter auf die ee-Verstärkung sind wichtig für das Verständnis und die Entwicklung neuer asymmetrisch autokatalytischer Prozesse.

UNSER ANSATZ: Um den Mechanismus dieser Ausnahmereaktion zu untersuchen und um die Reaktion für mögliche Anwendungen praktikabel zu machen, sollten weitere Studien durchgeführt werden. Hauptziel war es, den Einfluss der Substratstruktur und der Reaktionsparameter auf den ee-Wert des neu gebildeten Produktes zu untersuchen. Somit würden wir verlässliche Daten erhalten, die die Grundlage für einen möglichen Mechanismus bilden. Die Soai-Reaktion ist extrem empfindlich auf Verunreinigungen und kleine Veränderungen in der Reaktionsführung; die Reaktion sollte also in einem Setup durchgeführt werden, welche die beste Reproduzierbarkeit garantiert. Daher haben wir uns entschieden ein neues Substrat zu synthetisieren und die Reaktion im Parallelsynthesegerät *Heidolph Synthesis Liquid 16* zu implementieren, und den Einfluss der Reaktionsparameter auf die ee-Verstärkung im Detail zu untersuchen.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION: In unserer Studie haben wir mit 2-(1-Adamantylethynyl)pyrimidin-5-carbaldehyd (**1**) ein neues Edukt für die Soai-Reaktion synthetisiert (Abbildung 1). Dieses zeigt eine sehr hohe asymmetrische autokatalytische Aktivität. Die von uns optimierten Reaktionsbedingungen führen zur bisher höchsten literaturbekannten ee-Verstärkung in der Soai-Reaktion (3.1% ee → 92.1% ee).^[3, 8] Die Reaktion wurde erfolgreich im *Heidolph Synthesis Liquid 16* durchgeführt und kann somit auf einfache Art und Weise systematisch untersucht werden. Bis zu 16 Reaktionen können gleichzeitig unter reproduzierbaren und identischen Bedingungen durchgeführt werden. Dies ermöglicht eine schnelle Optimierung der Reaktionsbedingungen und innerhalb kurzer Zeit können viele Messwerte erhalten werden. Das *Heidolph Synthesis Liquid 16* stellte sich für uns als ideal für diese Studien heraus. Für die durchgeführten Experimente wurde Produkt **2** mit einem definierten ee-Wert zu Beginn der Reaktion als asymmetrischer Katalysator zugesetzt und der ee-Wert des erhaltenen Produktes per HPLC detektiert.^[9] In unseren Versuchsreihen haben wir detailliert den Einfluss von Menge und ee-Wert an verwendetem Katalysator, Menge an Zn(i-Pr)₂, Reaktionsvolumen und Reaktionstemperatur untersucht.^[8] Auf letztere werden wir im Folgenden etwas genauer eingehen.

EINFLUSS DER REAKTIONSTEMPERATUR: Obwohl die Reaktion in der Literatur bei verschiedenen Temperaturen (-45 °C bis +25 °C) durchgeführt wurde, sind bisher noch keine Arbeiten über den Einfluss der Reaktionstemperatur selbst veröffentlicht. Wir haben den Temperatureinfluss (-35 °C bis +40 °C) auf die ee-Verstärkung untersucht. Zu Beginn der Reaktion wurde jeweils das Produkt mit einem ee-Wert von 7.2% (S) zugesetzt und der ee-Wert des Produktes nach der Reaktion bestimmt. Dabei kam uns zugute, dass im *Heidolph Synthesis Liquid 16* die Reaktionstemperatur auf ±1 °C genau eingestellt und kontrolliert werden kann (Messung mit Teflon-Innenthermometern). Die vier Temperaturzonen ermöglichen es, bis zu vier verschiedene Reaktionstemperaturen gleichzeitig zu testen. Innerhalb eines gewissen Temperaturbereiches (-20 °C bis +20 °C) fanden wir einer gleichermaßen gute ee-Verstärkung (69–74% ee). Bei höheren (45 °C) und tieferen (-35 °C) Temperaturen beobachten wir eine deutliche Abnahme der ee-Verstärkung. Alle Ergebnisse waren reproduzierbar und eine analoge Messreihe für das *R*-Enantiomer führte zum gleichen Ergebnis. Die Abnahme der ee-Verstärkung insbesondere bei tieferen Temperaturen (bei vollständigem Umsatz) deutet auf einen noch komplexeren Reaktionsmechanismus hin. Zukünftige Experimente sollen dieses Verhalten genauer untersuchen.

FAZIT: Die Soai-Reaktion ist ein eindrucksvolles Beispiel für das Phänomen asymmetrische Autokatalyse. Unsere Studien zeigen dass die Reaktionstemperatur für die ee-Verstärkung eine entscheidende Rolle spielt, dieser Einfluss war bisher noch nicht bekannt. Alle Experimente wurden mit einem neuen Edukt **1** im Parallelsynthesegerät *Heidolph Synthesis Liquid 16* durchgeführt. Insgesamt erweitert unsere Forschung das Verständnis dieser Reaktion und bietet erstmals eine Möglichkeit für konkrete Anwendungen und sollten daher die weitere Forschung auf diesem Gebiet anregen.

LITERATUR:

[1] Mein besonderer Dank gilt Joachim Podlech, Mark Busch, Martin Schlageter, Daniel Weingand und Julian Stiller. Diese Arbeit wurde unterstützt durch die Stiftung der deutschen Wirtschaft (Stipendium für T.G.). Die "Feasibility Study for Young Scientists 1-03" hat finanzielle Unterstützung aus dem Zukunftskonzept des Karlsruher Institut für Technologie im Rahmen der deutschen Exzellenzinitiative erhalten (FYS 1-03: Die Soai-Reaktion).

[2] Definition Enantiomerenüberschuss (ee): $ee = ([R]-[S])/([R]+[S])$.

[3] Diese Aussage bezieht sich auf einen Reaktionszyklus in dem alle Edukte auf einmal zugegeben werden.

[4] J. Podlech, *Cell. Mol. Life Sci.* **2001**, *58*, 44-60.

[5] K. Soai, S. Niwa, H. Hori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 982-983.

[6] T. Kawasaki, Y. Matsumura, T. Tsutsumi, K. Suzuki, M. Ito, K. Soai, *Science* **2009**, *324*, 492-495.

[7] J. Podlech, T. Gehring, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5922-5924.

[8] M. Busch et al., *Chem. Eur. J.* 8251-8258 (**2009**).

[9] Experimentelle Details siehe [8].