

159.16, 163.67, 168.85; ^{77}Se -NMR (38.2 MHz, C_6D_6 , Me_2Se): $\delta = 506$; ^{29}Si NMR (39.8 MHz, C_6D_6 , TMS): $\delta = 3.4$; CI-MS: m/z (%): 481 (100, M^+), 188, 171, 90; Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSeSi}_3$: C 42.50, H 7.50, N 5.83, S 6.67; gef.: C 42.93, H 7.78, N 5.48, S 6.81. Die Verbindungen 7–9 wurden analog erhalten.

Eingegangen am 18. Januar 2001 [Z16451]

- [1] a) „Biochemistry of Deiodination“: J. L. Leonard, T. J. Visser in *Thyroid Hormone Metabolism* (Hrsg.: G. Hennemann), Marcel Dekker, New York, 1986, S. 189–223; b) M. J. Berry, L. Banu, P. R. Larsen, *Nature* **1991**, 349, 438; c) P. R. Larsen, M. J. Berry, *Annu. Rev. Nutr.* **1995**, 15, 323; d) J. Köhrle, *Acta Med. Austriaca* **1996**, 23, 17; e) „Intracellular Pathways of Iodothyronine Metabolism“: J. L. Leonard, J. Köhrle in *The Thyroid* (Hrsg.: L. E. Braverman, R. D. Utiger), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, S. 144; f) D. L. St. Germain, V. A. Galton, *Thyroid* **1997**, 7, 655.
- [2] M. J. Berry, J. D. Kieffer, J. W. Harney, P. R. Larsen, *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 14155.
- [3] a) W.-W. du Mont, *Main Group Chem. News* **1994**, 2(3), 18; b) W.-W. du Mont, A. Martens von Salzen, S. Pohl, W. Saak, *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 4848; c) W.-W. du Mont, S. Kubiniok, K. Peters, H.-G. Schnerring, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 820; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 780; d) W.-W. du Mont, I. Wagner, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 2109.
- [4] T. Klapötke, J. Passmore, *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 234.
- [5] a) G. Mugesh, A. Panda, H. B. Singh, R. J. Butcher, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1411; b) A. Panda, G. Mugesh, H. B. Singh, R. J. Butcher, *Organometallics* **1999**, 18, 1986.
- [6] G. Mugesh, A. Panda, H. B. Singh, N. S. Punekar, R. J. Butcher, *Chem. Commun.* **1998**, 2227.
- [7] I. Wagner, W.-W. du Mont, S. Pohl, W. Saak, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 2325.
- [8] T. Nogimori, C. H. Emerson, L. E. Braverman, C.-F. Wu, J. Gabino, G. E. Wright, *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1692.
- [9] Die glatte Reaktion von 3 mit MMI/NET₃ legt nahe, dass nicht die unterschiedlichen Reaktivitäten von MMI und den Thiouracilderivaten PTU und MTU gegenüber der Zwischenstufe E-SeI die unterschiedlichen Aktivitäten zur ID-1-Inhibierung bestimmen, sondern die unterschiedlichen Reaktivitäten der entstehenden Selenenylsulfide. Dies hängt offenbar damit zusammen, dass das von MMI abgeleitete Selenenylsulfid über keine zur Bildung von H-Brücken fähige N-H- und/oder N(H)C(=O)-Gruppe verfügt. Untersuchungen zur Reaktivität von MMI und dessen Derivaten gegenüber Se-I-Bindungen und zur Reaktivität der daraus hervorgehenden Selenenylsulfide gegenüber Thiolen sowie Folgerungen für das natürliche System werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.
- [10] Röntgenstrukturanalyse von 6 ($\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSeSi}_3$), $M_r = 479.77$, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$, $a = 9.2050(10)$, $b = 9.6540(10)$, $c = 14.0974(14)$ Å, $\alpha = 99.181(3)$, $\beta = 98.911(3)$, $\gamma = 91.627(3)$ °, $V = 1220.0(2)$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.306 \text{ Mg m}^{-3}$, $\lambda = 0.71073$ Å, $T = 153$ K; gelbe Prismen, der Kristall (0.40 × 0.17 × 0.07 mm) wurde in einem Inertöl bei –140°C auf einem Bruker-Smart-1000-CCD-Flächenzähler montiert. Die Intensitäten wurden nach der ω -Methode im 2θ-Bereich 5–60° gesammelt. Von insgesamt 20640 Reflexen waren 7049 unabhängig ($R_{\text{int.}} = 0.0486$). Nach Absorptionskorrektur (multiple scan) wurde die Struktur durch Direkte Methoden gelöst. Alle Nichtwasserstoffatome wurden mit dem Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Verfahren gegen F^2 anisotrop verfeinert: $R_1 = 0.0344$, $wR_2 = 0.0794$ ($I > 2\sigma(I)$); $R_1 = 0.0406$, $wR_2 = 0.0822$ (alle Daten). Das NH-Proton wurde frei verfeinert. Die Methylprotonen wurden als starre Gruppen, die anderen Protonen nach dem Reitermodell einbezogen. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-154120“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [11] G. Mugesh, A. Panda, H. B. Singh, N. S. Punekar, R. J. Butcher, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 839.

Enantiomerentrennung durch Extraktion nach Lipase-katalysierter, Enantiomer-selektiver Fluoracylierung**

Benno Hungerhoff, Helmut Sonnenschein und Fritz Theil*

Die Lipase-katalysierte kinetische Racematspaltung von Alkoholen oder deren Estern durch Veresterung bzw. Hydrolyse ist eine gut etablierte Methode zur Gewinnung enantiomerenreiner oder -angereicherter Synthesebausteine.^[1] Lipasen sind preiswerte Biokatalysatoren, die Reaktionen können mit einer Standardausrüstung durchgeführt werden, und sie sind in vielen Fällen hoch selektiv. Allerdings ist ein entscheidender Nachteil dieser Biotransformation, die das eine Enantiomer als Alkohol und das andere als den entsprechenden Ester liefert, dass die Produkte chromatographisch getrennt werden müssen. Dieser Trennschritt mag im Labormaßstab kein ernsthaftes Problem darstellen; im Großmaßstab der pharmazeutischen Industrie kann der chromatographische Schritt jedoch ein wichtiges Kriterium sein, diese Methode nicht anzuwenden. Bis heute gibt es noch keine generelle Lösung zur Überwindung dieses Nachteils. Allerdings wurden beachtliche Fortschritte auf dem Gebiet der extraktiven Abtrennung homogener Katalysatoren,^[2] Reagenzien und Produkte^[3] gemacht, die mit perfluorierten Hilfsgruppen versehen sind. Die Verfahren basieren auf der Verteilung zwischen organischer und fluoriger Phase und erlauben ein verbessertes Recycling des homogenen Katalysators bzw. eine bessere Isolierung der Produkte aus dem Reaktionsgemisch.

Angesichts der Fortschritte bei der Reaktionsführung in fluorigen Lösungsmitteln und der optimierten Aufarbeitungsmethoden mittels fluoriger Phasen^[4] stellt sich folgende Frage: Ist es möglich, einen hochfluorierten Acyldonor bei der Lipase-katalysierten kinetischen Racematspaltung eines Alkohols einzusetzen? Ein solcher Acyldonor sollte im Lipase-katalysierten Acyltransfer selektiv das schneller reagierende Enantiomer mit einem hochfluorierten Acylrest markieren. Das mit dem „Teflon-Schwanz“^[2b] ausgestattete Enantiomer könnte anschließend selektiv durch eine fluorige Phase erkannt werden, sodass eine extraktive Trennung von fluoriertem und nichtfluoriertem Enantiomer durch Verteilung zwischen fluoriger und organischer Phase möglich wäre.

Zur erfolgreichen Umsetzung dieses Prinzips benötigt man einen passenden Acyldonor. Das Reagens sollte von der Lipase akzeptiert werden und mit dieser das reaktive Acyl-Enzym bilden, das anschließend Enantiomer-selektiv mit dem racemischen Alkohol reagiert. Zusätzlich sollte der über-

[*] Dr. F. Theil, Dr. B. Hungerhoff

ASCA GmbH

Richard-Willstätter-Straße 12, 12489 Berlin (Deutschland)

Fax: (+49) 30-6392-4103

E-mail: theil@asca-berlin.de

Dr. H. Sonnenschein

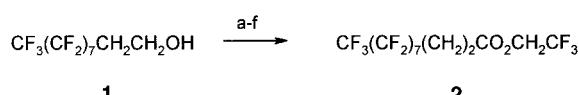
Institut für Nichtklassische Chemie an der Universität Leipzig

Permoserstraße 15, 04303 Leipzig (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (TH 562/3-1) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

tragene Acylrest einen hinreichenden Fluorgehalt aufweisen, um eine selektive Abtrennung des fluorierten Esters vom nichtfluorierten, spiegelbildlichen Alkohol in einem geeigneten zweiphasigen fluororg/organischen System zu ermöglichen.

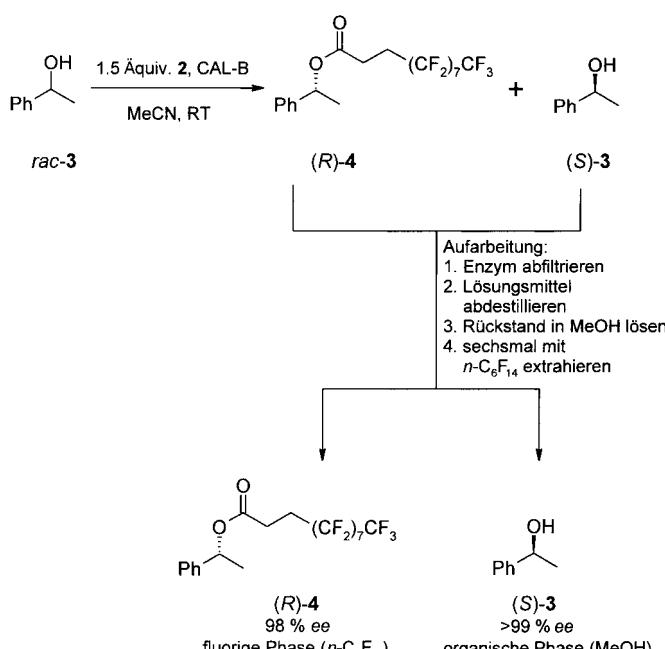
Als passende irreversible oder quasi-irreversible Acyldonoren wurden Ester folgender Struktur entworfen: $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{COOR}$ mit R beispielsweise $\text{CH}=\text{CH}_2$ oder CH_2CF_3 . Ein Spacer aus ein bis zwei Methylenen ($m = 1$ oder 2) sollte nötig sein, um eine nichtselektive chemische Acylierung zu vermeiden. Der kommerziell erhältliche Alkohol **1**^[5] wurde als mögliches Ausgangsmaterial zur Synthese des als Acyldonor entworfenen Esters **2**^[6] ausgewählt und in hoher Ausbeute gemäß Schema 1 in diesen umgewandelt.



Schema 1. Synthese des hochfluorierten Acyldonors **2**. a) 4-MeC₆H₄-SO₂Cl, b) LiBr, c) Mg, d) CO₂, e) PCl₅, f) CF₃CH₂OH, Pyridin.

Zur Demonstration der Eignung unseres Ansatzes haben wir die Racematspaltung von 1-Phenylethanol **rac-3** als Beispiel gewählt. In der Tat erwies sich nach dem Screening einiger Lipasen und Lösungsmittel *Candida-antarctica*-B-Lipase (CAL-B) in Acetonitril als nützlicher Biokatalysator mit dem Ester **2** als Acylierungsgens, wobei **rac-3** innerhalb von 19 h hocheffizient in seine Enantiomere **(R)-4** und **(S)-3** getrennt wurde (Schema 2). Der Ester mit einer CH₂-Gruppe weniger ($m = 1$) erwies sich dagegen als nicht geeignet.

Um Ausbeute und Enantiomerenreinheit^[7] der Produkte zu bestimmen, wurde das Reaktionsgemisch konventionell durch Blitz-Chromatographie aufgearbeitet, wobei **(R)-4**



Schema 2. Lipase-katalysierte kinetische Racematspaltung von **rac-3** und anschließende extractive Trennung der Enantiomere mithilfe eines zweiphasigen, fluororg/organischen Lösungsmittelsystems.

(46% Ausbeute, >99% ee) und **(S)-3** (41% Ausbeute, >99% ee) in hoher Ausbeute und Enantiomerenreinheit anfielen. Zum Vergleich: Die Racematspaltung von *rac-3* mit Vinylacetat in *tert*-Butylmethylether in Gegenwart von *Pseudomonas-sp.*-Lipase liefert nach 44 h und 50% Umsatz das **(R)**-Acetat und den Alkohol **(S)-3** mit Enantiomerenüberschüssen von >99 bzw. 93%.^[8] Dies belegt, dass der perfluorierte Ester **2** bezüglich seiner Reaktivität zumindest gleichrangig mit Vinylacetat ist.

Im nächsten Schritt wurde nach einem Zweiphasensystem aus einem fluorigen und einem organischen Lösungsmittel gesucht, das den Ester **(R)-4** vom Alkohol **(S)-3** unter Vermeidung eines chromatographischen Schritts abtrennt. Ein Screening organischer Lösungsmittel wie Cyclohexan, Toluol, THF und Methanol, die mit *n*-Perfluorhexan nicht mischbar sind, ergab, dass das Gemisch Methanol/*n*-Perfluorhexan die als Modellsubstrate verwendeten Verbindungen **rac-3** und **rac-4** sehr effektiv trennt: Wird ein äquimolares Gemisch aus **rac-3** und **rac-4** in Methanol mindestens fünfmal mit *n*-Perfluorhexan extrahiert, so wandert **rac-4** in die fluorige Phase, während **rac-3** in der organischen Phase verbleibt. Die organische Phase ist mit weniger als 1% **rac-4** und die fluorige Phase mit weniger als 1% **rac-3** verunreinigt.

Nachdem das geeignete Zweiphasensystem gefunden war, wurde das Reaktionsgemisch wie folgt aufgearbeitet (Schema 2): Nach dem Abfiltrieren des Enzyms und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum am Rotationsverdampfer wurden die Reaktionsprodukte durch Verteilung zwischen Methanol und *n*-Perfluorhexan getrennt, wobei **(S)-3** in der organischen Phase mit >99% ee und **(R)-4** in der fluorigen Phase mit 98% ee – zusammen mit im Überschuss vorhandenem Acylierungsgens **2** – anfielen.

Ein Vergleich der Ergebnisse aus der konventionellen chromatographischen Aufarbeitung und der extractiven Trennung zeigt, dass es fast keinen Unterschied zwischen beiden Verfahren bezüglich Reinheit und Ausbeute gibt. Nach extractiver Aufarbeitung war **(S)-3** lediglich mit einer Spur ($\leq 1\%$) **(R)-4** verunreinigt,^[9] und der ee-Wert von 98% für **(R)-4**, der nach dessen Verseifung zu **(R)-3** ermittelt wurde, spiegelt eine Verunreinigung von nicht mehr als 1% **(S)-3** in der fluorigen Phase wider. Weiterhin ergab die Verseifung des Gemisches aus **(R)-4** und **2** den Alkohol **(R)-3** und ermöglichte eine fast quantitative Rückgewinnung der fluorierten Säure als Feststoff in Form ihres Lithiumsalzes.

Die hier vorgestellte Methode zur Enantiomertrennung könnte sich auch für die Enantiomer-selektive Hydrolyse oder Alkoholyse von hochfluorsubstituierten Estern racemischer Alkohole sowie für die Enantiomer-selektive Alkoholyse von Estern aus racemischen Carbonsäuren und hochfluorierten Alkoholen eignen.^[10] Zurzeit untersuchen wir weitere Anwendungen dieser neuen Strategie.

Experimentelles

Eine Lösung von **rac-3** (1.22 g, 10 mmol) in MeCN (65 mL) wurde mit dem Ester **2** (8.61 g, 15 mmol) und CAL-B (Chirazyme L-2, c.-f., Iyo., Roche Diagnostics, Mannheim, 2.00 g) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur bis zum Umsatz von 50% gerührt (19 h). Das Enzym wurde abfiltriert und der feste Rückstand mit Aceton gewaschen (2×50 mL). Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum am Rotationsver-

dampfer eingeengt. Der Rückstand wurde in MeOH (25 mL) gelöst und mit *n*-C₆F₁₄ extrahiert (6 × 25 mL). Einengen der organischen Phase lieferte (*S*)-**3** (0.59 g, 48% Ausbeute, >99% ee) mit einer Verunreinigung von ca. 1% (*R*)-**4**. Aus der fluorigen Phase wurde eine Mischung aus (*R*)-**4** (98% ee) und im Überschuss vorhandenem Ester **2** (8.50 g) isoliert.

Verseifung von (*R*)-**4**: das Gemisch aus (*R*)-**4** und **2** wurde in einem 1:1-Gemisch aus THF und Wasser (40 mL) zusammen mit LiOH (0.64 g, 26.7 mmol) 3 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Cyclohexan (100 mL) versetzt, auf 0 °C gekühlt und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit einem Gemisch aus Cyclohexan (100 mL) und *tert*-Butylmethylether (30 mL) gewaschen. Einengen des Filtrats bis zur Trockne ergab (*R*)-**3** (0.57 g, 47%) mit 98% ee. Der feste Filterrückstand (7.35 g, 98%) bestand aus dem Lithiumsalz der perfluorierten Carbonsäure.

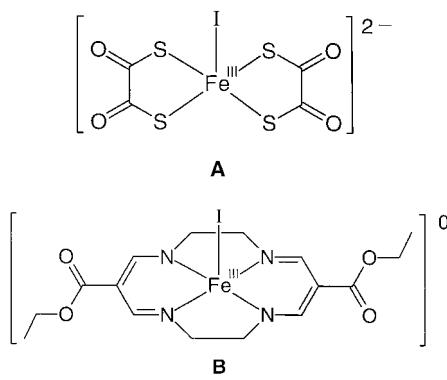
Eingegangen am 25. Januar 2001 [Z16506]

- [1] a) C.-S. Chen, C.-J. Sih, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 711–724; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 695–707; b) W. Boland, C. Fröbl, M. Lorenz, *Synthesis* **1991**, 1049–1072; c) K. Faber, S. Riva, *Synthesis* **1992**, 895–910; d) E. Santaniello, P. Ferraboschi, P. Grisenti, *Enzyme Microb. Technol.* **1993**, *15*, 367–382; e) F. Theil, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2203–2227, f) U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas, *Hydrolases in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; g) G. Carrea, S. Riva, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2312–2341; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2226–2254.
- [2] a) I. T. Horváth, J. Rábai, *Science* **1994**, *266*, 72–75; b) J. A. Gladysz, *Science* **1994**, *266*, 55–56; c) B. Cornils, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2147–2149; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2057–2059; d) B. Betzemeier, M. Cavazini, S. Quici, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4343–4346.
- [3] a) D. P. Curran, M. Hoshino, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6480–6481; b) P. Wipf, J. T. Reeves, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4649–4652; c) S. Röver, P. Wipf, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5667–5670.
- [4] a) D. P. Curran, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1231–1255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1174–1196; b) U. Diederichsen, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1999**, *47*, 805–809.
- [5] Der derzeit noch sehr hohe Preis des Alkohols (104.10 € für 50 g, Avocado/ABCR) sollte bei Nachfrage in Bulkmengen deutlich fallen.
- [6] Sdp. 57 °C (1 × 10⁻³ mbar), ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.52 (tt, *J* = 8.0, 8.4 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.42 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H).
- [7] (*R*)-**4** wurde vor der Bestimmung der Enantiomerenreinheit zum Alkohol (*R*)-**3** verseift. Die Enantiomerenreinheit von (*R*)- und (*S*)-**3** wurde mittels HPLC auf einer Chiralcel-OJ-Phase ermittelt (250 × 4.6 mm; Eluent: *n*-Heptan/*n*-Propanol 95/5; Fließgeschwindigkeit: 1 mL min⁻¹; UV-Detektion: 254 nm). Die absoluten Konfigurationen der enantiomeren Alkohole ergaben sich aus dem Vergleich mit kommerziell erhältlichen, authentischen Proben.
- [8] K. Laumen, D. Breitgoff, M. P. Schneider, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1459–1461.
- [9] Die Extraktion wurde in einem gewöhnlichen Scheidetrichter durchgeführt. Das Vorliegen von 1% Alkohol (*S*)-**3** in der fluorigen Phase kann entweder durch Verunreinigung der Glasgeräte (z. B. Hahnküklen) oder durch unvollständige Phasentrennung verursacht worden sein. Durch Reextraktion der fluorigen Phase mit Methanol sollten sich diese Spuren an (*S*)-**3** jedoch entfernen lassen.
- [10] Wir haben nicht getestet, ob Esterasen oder Proteasen langketige fluorierte Ester akzeptieren.

Feineinstellung der Elektronenstruktur in Halogenobis(*o*-iminobenzosemichinonato)-eisen(III)-Komplexen**

Hyungphil Chun, Thomas Weyhermüller, Eckhard Bill und Karl Wieghardt*

Einkernige Komplexe von Eisen(III) (d⁵) mit redox-inerten, geschlossenschaligen („unschuldigen“) Liganden haben eine High-, Intermediate- oder Low-Spin-Elektronenkonfiguration: S_{Fe} = 5/2, 3/2 bzw. 1/2. In den vergangenen Jahren ist nun eine stetig wachsende Zahl an pentakoordinierten Nicht-Häm-Komplexen mit reinem Intermediate-Spin-Grundzustand durch Röntgenstrukturanalyse, Messung der magnetischen Suszeptibilität, Mößbauer- und Elektronenspinresonanz(EPR)-Spektroskopie charakterisiert worden.^[1] Die Komplexe **A**^[1f] und **B**^[1d] sind zwei für diese Arbeit relevante Beispiele.



Die koordinative Bindung eines Fe^{III}-Ions an offenschalige („nicht unschuldige“) π -Radikalliganden wie Phenoxyle^[2a] oder *o*-Benzosemichinonate^[2b] induziert ohne Ausnahme eine starke intramolekulare, antiferromagnetische Spinkopplung zwischen den magnetischen Orbitalen der π -Radikale und den halbgefüllten t_{2g}-Orbitalen des Fe^{III}-Ions. Dies führt zu elektronischen Grundzuständen, die von S_t = 2^[2a,b] bis S_t = 0^[2c] reichen, je nach der Zahl der koordinierten Radikalliganden und dem lokalen Spinzustand des zentralen Fe^{III}-Ions. O,N-koordinierte *o*-Aminophenolate können durch Disauerstoff leicht zu den entsprechenden *o*-Iminobenzosemichinonaten (L^{ISO})⁻ oxidiert werden.^[3,4] Der oktaedrische Komplex [Fe^{III}(L^{ISO})₃] enthält ein High-Spin-Fe^{III}-Ion (S_{Fe} = 5/2) und drei π -Radikalliganden (L^{ISO})⁻, die antiferromagnetisch gekoppelt sind und folgerichtig einen S_t = 1-Grundzustand für diesen Komplex ergeben.^[3b]

Wir haben nun entdeckt, dass die fünffach koordinierten Halogenobis(*o*-iminobenzosemichinonato)eisen(III)-Komplexe **1**–**3** leicht hergestellt werden können und dass der Spinzustand

[*] Prof. Dr. K. Wieghardt, Dr. H. Chun, Dr. T. Weyhermüller, Dr. E. Bill
Max-Planck-Institut für Strahlenchemie
Stiftstraße 34–36, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-3952
E-mail: wieghardt@mpi-muelheim.mpg.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. H. Chun dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Stipendium.