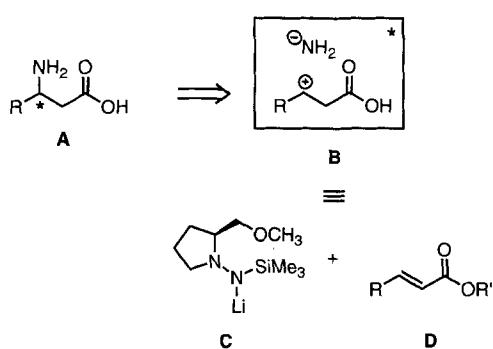


**Enantioselektive Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren –  
TMS-SAMP als chirales Ammoniak-Äquivalent  
in der azaanalogen Michael-Addition an  
 $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester\*\***

Dieter Enders\*, Heiner Wahl und Wolfgang Bettray

Professor Wilhelm Keim zum 60. Geburtstag gewidmet

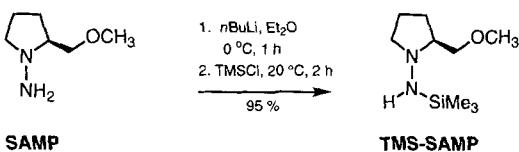
$\beta$ -Aminosäuren **A** haben als Struktur-Bestandteile von zahlreichen biologisch aktiven Naturstoffen<sup>[1]</sup> und als Synthesebausteine für  $\beta$ -Lactam-Antibiotika<sup>[2]</sup> große Bedeutung erlangt. Dies manifestiert sich in einer intensiven Forschungsaktivität auf dem Gebiet der stereoselektiven Synthese von Verbindungen dieser Klasse<sup>[3]</sup>. Zum einen greift man hierbei auf enantiomerenreine Bausteine aus der Natur, z.B. Asparaginsäure, zurück<sup>[4]</sup>, zum anderen werden zunehmend Methoden der asymmetrischen Synthese angewendet<sup>[5]</sup>. Neben zahlreichen Verfahren zur C-C-Verknüpfung sind in jüngster Zeit asymmetrische Synthesen unter C-N-Verknüpfung im Sinne der retrosynthetischen Analyse **A**  $\Rightarrow$  **B** bekannt geworden<sup>[6–8]</sup>. Bei diesen azaanalogen Michael-Additionen können sowohl achirale N-Nucleophile an chiral modifizierte Acceptoren<sup>[6]</sup> als auch chirale Amin-Donoren wie **C** an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **D** als achirale Michael-Acceptor addiert werden<sup>[7]</sup>. Hierbei haben sich besonders N-silylierte Amide als weiche Nucleophile bewährt<sup>[8]</sup>.



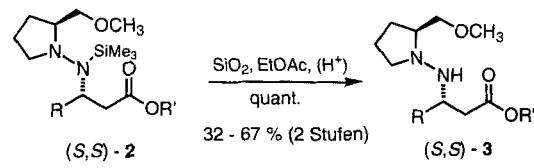
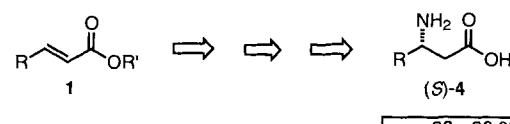
Wir berichten über eine hohenantioselektive Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren durch Hetero-Michael-Addition von (*S*)-2-Methoxymethyl-1-trimethylsilylaminopyrrolidin (TMS-SAMP)<sup>[9]</sup> und dessen Enantiomer TMS-RAMP als chiralen Ammoniak-Äquivalenten an (*E*)-konfigurierte Enoate<sup>[10]</sup>.

Zur Synthese des neuen Hydrazin-Auxiliars werden die in der asymmetrischen Synthese bewährten (*S*)- und (*R*)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidine (SAMP bzw. RAMP)<sup>[11]</sup> mit *n*-Butyllithium in Ether bei 0 °C metalliert und anschließend mit Chlortrimethylsilan silyliert. Durch Destillation werden TMS-SAMP bzw. TMS-RAMP in 95% Ausbeute als farblose Flüssigkeiten erhalten, die unter Argon bei –25 °C gut lagerfähig sind (Schema 1)<sup>[12]</sup>.

Bei der Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren **4** (Schema 2) werden zunächst 1.3 Äquivalente TMS-SAMP in Tetrahydrofuran mit *n*-Butyllithium bei –78 °C metalliert. Das so gebildete Nucleo-



Schema 1. Synthese des Hetero-Michael-Donors TMS-SAMP.



Schema 2. Enantioselektive Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren **4** durch azaanaloge Michael-Addition von TMS-SAMP an Enoate.

phil **C** wird bei –78 °C mit einem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **1** unter konjugierter Addition zum N-silylierten  $\beta$ -Hydrazinoester **(S,S)-2** umgesetzt. Mit einfachen Methylenoaten ( $R' = Me$ ) tritt als Nebenreaktion die 1,2-Addition unter Bildung der entsprechenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäurehydrazide auf. Diese werden ausschließlich gebildet, wenn man direkt unsilyliertes SAMP verwendet. Die 1,2-Addition kann durch Verwendung der sterisch anspruchsvolleren *tert*-Butylester ( $R' = tBu$ ) unterdrückt werden, wobei zusätzlich bessere Ausbeuten erhalten werden (siehe z.B. **3b, i**, Tabelle 1). Obwohl die N-silylierten  $\beta$ -Hydrazinoester **2** prinzipiell durch Destillation rein isoliert werden können [**(S,S)-2a**: 30% Ausbeute, 95% de], empfiehlt es sich, die Rohprodukte direkt durch Röhren in einer Kieselgel-Ethylacetat-Aufschämmung zu desilylieren. Die abhängig vom Rest R stark variierende Desilylierungsdauer von 4–72 h (GC-Kontrolle) lässt sich durch Zugabe von katalytischen Mengen an

Tabelle 1. Synthese von  $\beta$ -Hydrazinocarbonsäureestern **3** durch azaanaloge Michael-Addition.

3	R	R'	Ausb. [%][a]	de [%][b]	$[\alpha]_D^{22}$ (c, CHCl <sub>3</sub> )	Konfiguration
a	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	48	95	–97.6 (1.04)	(S,S)
a[c]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	47	95	+96.4 (0.87)	(R,R)
b	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	37	95	–100.0 (1.02)	(S,S)
b	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	49	98	–93.2 (1.09)	(S,S)
c	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	40	95	–105.0 (1.00)	(S,S)
d	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	32	98	–69.4 (1.08)	(S,R)
e	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	39	≥ 94	–108.8 (0.98)	(S,S)
f	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	35	≥ 93	–113.8 (1.02)	(S,S)
g	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	39	≥ 94	–102.0 (1.05)	(S,S)
h	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	CH <sub>3</sub>	36	95	–87.9 (1.78)	(S,S)
i	n-C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	CH <sub>3</sub>	35	95	–67.0 (1.10)	(S,S)
i	n-C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	67	97	–98.5 (1.21)	(S,S)

[a] Gesamtausbeute über zwei Stufen. [b] <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopisch bestimmt. [c] Als chirales Auxiliar wurde TMS-RAMP verwendet.

[\*] Prof. Dr. D. Enders, Dr. H. Wahl, Dr. W. Bettray  
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule  
Professor-Pirlet-Straße 1, D-52074 Aachen  
Telefax: Int. + 241/8888 127  
[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken der Degussa AG, der BASF AG, der Bayer AG und der Hoechst AG für Chemikalienspenden.

Salzsäure deutlich auf ca. 3 h verkürzen. Nach Abtrennen des Kieselgels, das mit Methanol nachgewaschen wird, und säulenchromatographischer Reinigung der Rohprodukte erhält man die  $\beta$ -Hydrazinoester (*S,S*)-3 als gelbe Öle in 32–67% Ausbeute und mit Diastereomerenüberschüssen von 93–98% *de* ( $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopisch bestimmt, Tabelle 1). Eine Diastereomerenreicherung durch die Säulenchromatographie kann dünnenschichtchromatographisch wegen der guten Detektierbarkeit der Diastereomere mit Molybdatophosphorsäure (ohne Erhitzen) ausgeschlossen werden. Darüber hinaus zeigt die Übereinstimmung der *de*-Werte von (*S,S*)-2a,b (gaschromatographisch bestimmt) und (*S,S*)-3a,b, daß auch die saure Desilylierung epimerisierungsfrei verläuft. Abschließend werden die Hydrazinoester 3 im Autoklaven mit Raney-Nickel in Wasser unter hydrogenolytischer N-N-Spaltung und gleichzeitiger Verseifung der Estergruppe in die  $\beta$ -Aminosäuren (*S*)-4 überführt, die nach säulenchromatographischer Reinigung in 50–86% Ausbeute und mit Enantiomerenüberschüssen von 90–98% *ee* erhalten werden (Tabelle 2).

Tabelle 2. Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren 4 aus den Hydrazinoestern 3 durch N-N-Bindungsspaltung.

4	R	Ausb. [%]	<i>ee</i> [%] [a]	$[\alpha]_D^{22}$ ( <i>c</i> , $\text{H}_2\text{O}$ ) [b]	Schmp. [°C] [b,c]	Konfigu- ration
a	$\text{CH}_3$	86	93	+36.4 (1.04)	209	(S)
a[d]	$\text{CH}_3$	79	91	-35.7 (0.75)	205	(R)
b	$\text{C}_2\text{H}_5$	81	91[e]	+39.5 (0.97)	180	(S)
c	<i>n</i> - $\text{C}_3\text{H}_7$	85	92	+35.5 (1.01)	188	(S)
d	<i>t</i> - $\text{C}_3\text{H}_7$	60	98	+40.3 (1.02)	182	(R)
e	<i>n</i> - $\text{C}_4\text{H}_9$	80	$\geq 90$ [f]	+33.3 (0.91)	202	(S)
f	<i>t</i> - $\text{C}_4\text{H}_9$	76	$\geq 90$ [f]	+31.2 (0.76)	207	(S)
g	<i>n</i> - $\text{C}_5\text{H}_{11}$	85	$\geq 90$ [f]	+31.1 (1.11)	201	(S)
h	<i>n</i> - $\text{C}_7\text{H}_{15}$	50	94	+26.6 (0.93)	199	(S)
i	<i>n</i> - $\text{C}_{11}\text{H}_{23}$	76	93[e]	+28.4 (0.90)	194	(S)

[a] Vor der Umkristallisation nach Derivatisierung des  $\beta$ -Aminosäuremethylesters mit dem Mosher-Reagens bestimmt [13]. [b] Nach einmaliger Umkristallisation aus  $\text{MeOH}/\text{EtOH}$  [(S)-4a],  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  [(R)-4a],  $\text{EtOH}$  [(S)-4b,c,f-i, (R)-4d] oder  $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$  [(S)-4e]. [c] Unter Zersetzung. [d] Als chirales Auxiliar wurde TMS-RAMP verwendet. [e] Ausgehend vom Methylester ( $R' = \text{Me}$ ). [f] Die Angaben basieren auf den entsprechenden *de*-Werten der Hydrazinoester 3 unter der Annahme von 2–4% Abweichung.

Die Bestimmung der *ee*-Werte gelingt nach Überführung in die entsprechenden Methylester<sup>[13]</sup> und Derivatisierung mit (*S*)-(+)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropansäurechlorid (Mosher-Reagens) zum jeweiligen Mosher-Amid<sup>[14]</sup>  $^1\text{H}$ - und  $^{19}\text{F}$ -NMR-spektroskopisch sowie gaschromatographisch, wobei die so bestimmten *ee*-Werte nur geringfügig (2–4%) von den *de*-Werten der Hydrazinoester 3 abweichen. Dies entspricht unseren Erfahrungen bei N-N-Spaltungen von ähnlichen Hydrazinen mit Raney-Nickel<sup>[15]</sup>.

Die absolute Konfiguration der synthetisierten  $\beta$ -Aminobuttersäure (*S*)-4a wurde durch den Vergleich des Drehwertes mit Angaben aus der Literatur bestimmt ( $[\alpha]_D^{18} = +38.8$  ( $c = 0.48$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ))<sup>[16]</sup>. Unter der plausiblen Annahme eines für alle Substrate gleichen Reaktionsmechanismus wurde den  $\beta$ -Aminosäuren 4b,c und 4e–i ebenfalls die (*S*)-Konfiguration zugeordnet. Für 4d ergibt sich die (*R*)-Konfiguration wegen der Umkehr der Substituentenreihenfolge nach dem CIP-System.

Die Enantiomere (*R*)-4 können, wie am Beispiel von (*R*)-4a demonstriert wurde, analog mit TMS-RAMP als N-Michael-Donor synthetisiert werden (Tabelle 1 und 2)<sup>[17]</sup>.

Die hier beschriebene neue Variante der asymmetrischen Hetero-Michael-Addition mit TMS-SAMP als chiralem Ammoniak-Äquivalent eröffnet einen hochenantioselektiven Zugang

zu  $\beta$ -Aminosäuren und damit zu  $\beta$ -Lactamen. Nach ersten Ergebnissen kann die Methode im Sinne eines Tandem-Prozesses auf die Kombination von azaanaloger 1,4-Addition und Esterenolat- $\alpha$ -Alkylierung erfolgreich ausgedehnt werden<sup>[18]</sup>.

### Experimentelles

TMS-SAMP: Zu einer gerührten Lösung von 11.7 g (90 mmol) SAMP in 100 mL Diethylether tropft man bei 0 °C unter Argon 59.5 mL (95 mmol) einer *n*-Butyllithium-Lösung (1.6  $\text{M}$  in Hexan). Nach 1 h wird auf Raumtemperatur aufgewärmt und 10.3 g (95 mmol) Chlortrimethylsilan zugegeben. Zur Vervollständigung der Silylierung wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Ausgefallenes LiCl wird abfiltriert, der Ether im Vakuum entfernt und der Rückstand destilliert. Man erhält 17.2 g (95%) TMS-SAMP als farblose Flüssigkeit [Sdp. 35–36 °C (0.2 Torr),  $[\alpha]_D^{22} = -99.3$  (unverdünnt)].

4: Zu 2.63 g (13 mmol) TMS-SAMP in 40 mL THF werden bei –78 °C 8.13 mL (13 mmol) *n*-Butyllithium-Lösung (1.6  $\text{M}$  in Hexan) getropft. Nach 30 min Metallierung bei –78 °C werden 10 mmol des Enoats 1 bei –78 °C langsam zugegeben und 3–18 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Hydrolyse gießt man in 30 mL gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung. Dann extrahiert man dreimal mit Dichlormethan, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und entfernt das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer. Die rohen 1,4-Addukte (*S,S*)-2 fallen als gelbe Öle an. Zur Desilylierung löst man sie in einer Aufschämmung von 40 g schwach saurem Kieselgel (Typ 60, 63–100 mesh, Merck) in Ethylacetat unter Zugabe von 0.5 mL konzentrierter HCl und röhrt bei Raumtemperatur unter Argon. Nach vollständiger Abspaltung der Silylgruppe (GC-Kontrolle) trennt man das Kieselgel ab und wäscht es mit absolutiertem Methanol nach. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Aus den zurückbleibenden braunen Ölen erhält man die reinen  $\beta$ -Hydrazinocarbonsäureester (*S,S*)-3 durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 3/1) ohne Diastereomerenreicherung als gelbe Öle.

Herstellung des Raney-Nickels zur N-N-Spaltung (2–4 mmol-Ansätze): 1 g Ni-Al-Legierung pro mmol  $\beta$ -Hydrazinoester (*S,S*)-3 werden in 15 mL  $\text{H}_2\text{O}$  vorgelegt und solange mit festem NaOH versetzt, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr auftritt. Nach 30 min Erhitzen auf 70 °C, Abdekantieren und dreimaligem Waschen des Ni-Schwamms mit je 10 mL Wasser erhält man den Katalysator mit der geschätzten Aktivität W-9 [19].

N-N-Spaltung: Im Autoklaven mit 10 mL Wasser je mmol  $\beta$ -Hydrazinoester (*S,S*)-3 als Lösungsmittel und Raney-Nickel als Katalysator (Reaktionszeit 17–20 h, Temperatur 60–75 °C,  $\text{H}_2$ -Druck 7.5–9.5 bar) werden die N-N-Bindung gespalten und gleichzeitig der Ester hydrolysiert. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird der Ni-Schwamm über Celite abfiltriert und das Filtrat im Rotationsverdampfer (50–60 °C) zur Trockene eingedampft. Nach Säulenchromatographie des hellen Rückstands (Kieselgel, Laufmittel: Ethanol/Wasser 9/1) und Entfernen von Lösungsmittelresten an der Ölspülung erhält man die  $\beta$ -Aminosäuren 4, die nach Umkristallisation aus  $\text{MeOH}/\text{EtOH}$  [(S)-4a],  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  [(R)-4a],  $\text{EtOH}$  [(S)-4b, c, f-i, (R)-4d] oder  $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$  [(S)-4e] als farblose, kristalline Reinsubstanzen anfallen.

Eingegangen am 3. September 1994 [Z 7290]

**Stichworte:** Aminosäuren · Asymmetrische Synthesen · Chirale Hilfsstoffe · Michael-Additionen

[1] C. N. C. Drey in *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids* (Hrsg.: G. C. Barret), Chapman and Hall, London, New York, 1985. Beispiele: N. Otake, S. Takeuchi, T. Endo, H. Yonehara, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 19, 1411–1419; H. Allgaier, G. Winkelmann, G. Jung, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 854–866; W. H. Pearson, J. V. Hines, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4235–4237; S.-K. Kang, D.-H. Lee, *Synlett* **1991**, 175–176; K. Hattori, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1994**, 50, 2785–2792; M. E. Bunnage, S. G. Davies, C. J. Goodwin, *Synlett* **1993**, 731–732; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1375–1376; M. E. Bunnage, A. J. Burke, S. G. Davies, C. J. Goodwin, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 203–206; M. E. Bunnage, S. G. Davies, C. J. Goodwin, O. Ichihara, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3975–3986.

[2] Übersichtsartikel: D. J. Hart, D.-C. Ha, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1447–1465; M. J. Brown, *Heterocycles* **1989**, 29, 2225–2244; G. Sedelmeier, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, 38, 616–624; F. H. van der Steen, G. van Koten, *Tetrahedron* **1991**, 47, 7503–7524. Beispiele: L. S. Liebeskind, M. E. Welker, R. W. Feng, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6328–6343; S. G. Davies, I. Dordor-Hedgecock, K. H. Sutton, J. C. Walker, R. H. Jones, K. Prout, *Tetrahedron* **1986**, 42, 5123–5137; C. Gennari, I. Venturini, G. Gislon, G. Schimperna, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 227–230; S. Kim, K. Y. Yi, J.-Y. Namkung, *Heterocycles* **1989**, 29, 1237–1240; P. A. Jacobi, W. Zheng, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2581–2584, 2585–2588; N. Asao, N. Tsukada, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1660–1662.

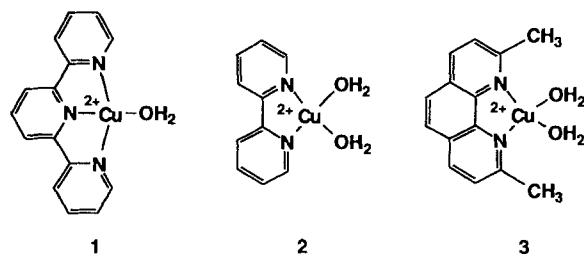
[3] Übersichtsartikel: E. Juaristi, D. Quintana, J. Esclante, *Aldrichimica Acta*, **1994**, 27, 3–11; D. C. Cole, *Tetrahedron* **1994**, 50, 9517–9582.

- [4] J. P. Konopelski, K. S. Chu, G. R. Negrete, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1355–1357; P. Gmeiner, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 501–502; E. Juaristi, D. Quintana, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 723–726; K. S. Chu, G. R. Negrete, J. P. Konopelski, F. J. Laker, N.-T. Woo, M. M. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1800–1812; C. W. Jefford, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1111–1114, 3119–3122.
- [5] H. Kunz, D. Schanzenbach, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1042–1043; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1068–1069; S. Laschat, H. Kunz, *Synlett* **1990**, 51–52; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5883–5889; D. Keirs, D. Moffat, K. Overton, T. Tomanek, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 1041–1051; D. H. Hua, S. W. Miao, J. S. Chen, S. Iguchi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4–6; W. D. Lubell, M. Kitamura, R. Noyori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 543–554; E. Juaristi, D. Quintana, B. Lamatsch, D. Seebach, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2553–2557; C. Andrés, A. González, R. Pedrosa, A. Perez-Encabo, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2895–2898; E. Juaristi, J. Escalante, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2282–2285; M. K. Mokhallaati, M.-J. Wu, L. N. Pridgen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 47–50; D. Enders, M. Klatt, R. Funk, *Synlett* **1993**, 226–228; K. S. Chu, J. P. Konopelski, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9183–9190; K. Hattori, M. Miyata, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1151–1152; M. Alcón, M. Canas, M. Poch, A. Moyano, M. A. Pericas, A. Riera, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1589–1592; D. Enders, J. Schankat, M. Klatt, *Synlett* **1994**, 795–797; M. Shimano, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6437–6438; V. A. Soloshonok, A. G. Kirilenko, N. A. Fokina, I. P. Shikhina, S. V. Galushko, V. P. Kukhar, V. K. Svedas, E. V. Kozlova, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1119–1126.
- [6] J. d'Angelo, J. Maddaluno, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8112–8114; S. G. Davies, J. Dupont, R. J. C. Easton, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 279–280; D. Potin, F. Dumas, J. d'Angelo, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3483–3486; R. Amoroso, G. Cardillo, P. Sabatino, C. Tomasini, A. Trerè, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5615–5619; S. Matsubara, M. Yoshioka, K. Utimoto, *Chem. Lett.* **1994**, 827–830; G. Cardillo, A. de Simone, L. Gentilucci, P. Sabatino, C. Tomasini, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5051–5054; V. A. Soloshonok, A. G. Kirilenko, N. A. Fokina, V. P. Kukhar, S. V. Galushko, V. K. Svedas, G. Resnati *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1225–1228.
- [7] J. M. Hawkins, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2820–2822; H. Estermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1824–1839; K. Rudolf, J. M. Hawkins, R. J. Loncharich, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3879–3882; L. Wessjohann, G. McGaffin, A. de Meijere, *Synthesis* **1989**, 359–363; S. G. Davies, O. Ichihara, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 183–186; J. M. Hawkins, T. A. Lewis, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2114–2121; E. Juaristi, J. Escalante, B. Lamatsch, D. Seebach, *ibid.* **1992**, *57*, 2396–2398; M. Es-Sayed, C. Gratkowski, N. Krass, A. I. Meyers, A. de Meijere, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 289–292; S. G. Davies, O. Ichihara, I. A. S. Walters, *Synlett* **1993**, 461–462; S. G. Davies, N. M. Garrido, O. Ichihara, I. A. S. Walters, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1153–1155; J. G. Rico, R. J. Lindmark, T. E. Rogers, P. R. Bovy, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7948–7951; S. G. Davies, O. Ichihara, I. Lenoir, I. A. S. Walters, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 1411–1415; M. E. Bunnage, S. G. Davies, C. J. Goodwin, I. A. S. Walters, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 35–36; S. G. Davies, O. Ichihara, I. A. S. Walters, *Synlett* **1994**, 117–118; S. G. Davies, O. Ichihara, I. A. S. Walters, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 1141–1147.
- [8] N. Asao, T. Uyehara, Y. Yamamoto, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4173–4180; T. Uyehara, N. Asao, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 753–754; N. Asao, T. Uyehara, Y. Yamamoto, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4563–4572; Y. Yamamoto, N. Asao, T. Uyehara, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5427–5429; T. Uyehara, N. Shida, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3139–3145, 5049–5051; I. Suzuki, H. Kin, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10139–10146; N. Shida; C. Kabuto, T. Niwa, T. Ebata, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4068–4075.
- [9] A. S. Amaya, Dissertation, Universität Bonn, **1985**.
- [10] Dissertation, H. Wahl, Technische Hochschule Aachen, **1990**.
- [11] D. Enders in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1984**, S. 275; D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 173–183.
- [12] Das neue Reagens TMS-SAMP ist seit November 1994 im Chemikalienhandel erhältlich.
- [13] L.-F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, Thieme, Stuttgart, **1981**, S. 115.
- [14] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549; J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519.
- [15] C. Nübling, Dissertation, Technische Hochschule Aachen, **1987**; R. Funk, Dissertation, Technische Hochschule Aachen, **1990**.
- [16] K. Balenovic, C. Cesar, Z. Fuks, *J. Chem. Soc.* **1952**, 3316–3317; E. F. Paulus, D. Kobelt, H. Jensen, *Angew. Chem.* **1969**, 1048; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 990–991.
- [17] Alle neuen Verbindungen gaben korrekte Elementaranalysen und zufriedenstellende spektroskopische Daten ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -NMR, IR, MS).
- [18] D. Enders, W. Bettray, unveröffentlichte Ergebnisse; W. Bettray, Dissertation, Technische Hochschule Aachen, **1993**.
- [19] Autorenkollektiv, *Organikum*, 15. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1984**.

## Schnelle RNA-Hydrolyse durch einen Cu<sup>II</sup>-Komplex \*\*

Barry Linkletter und Jik Chin\*

Während der letzten Jahre wurde über viele künstliche Enzyme berichtet, die die Phosphatdiesterbindungen der RNA hydrolysieren. Darunter sind sowohl Nichtmetallverbindungen<sup>[1]</sup> als auch Übergangsmetall-<sup>[2]</sup> und Lanthanoidkomplexe<sup>[3]</sup>. Die sequenzspezifische Hydrolyse von RNA wurde kürzlich mit verschiedenen an Desoxyoligonucleotidestrukturen gebundenen Metallkomplexen erreicht<sup>[4, 5]</sup>. Obwohl diese Resultate vielversprechend sind, liegen die Reaktivitäten der künstlichen weit hinter denen der natürlichen RNAs. Die typische Halbwertszeit einer RNA-Hydrolyse mit künstlicher RNase liegt bei neutralem pH und 50 °C im Bereich von Stunden bis Tagen. Daher besteht großes Interesse an der Steigerung der Reaktivität künstlicher RNAs und am Verständnis der die Reaktivität solcher Katalysatoren beeinflussenden Faktoren. [Cu(terpy)(OH<sub>2</sub>)<sup>2+</sup> **1** und [Cu(bpy)(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> **2** sind zwei der bisher für die Hydrolyse der Phosphatdiesterbindung der RNA reaktivsten Übergangsmetallkomplexe<sup>[2, 4]</sup>. Wir berichten hier über den Vergleich der Reaktivität von **1**, **2** und [Cu(neocuproin)(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> **3** bei der Hydrolyse von ApA.



Die Kupferkomplexe **1**, **2** und **3** wurden aus den entsprechenden Chloriden in Lösung frisch erzeugt. Die Spaltung von ApA in A, Ap und pA wurde durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) verfolgt. Die optimale Reaktivität der Kupferkomplexe wird erreicht, wenn der pH-Wert der Lösung nahe dem  $\text{pK}_a$ -Wert der kupferkoordinierten Wassermoleküle liegt. Diese  $\text{pK}_a$ -Werte betragen in **1**, **2** und **3** 8.2, 7.8 bzw. 7.0, d. h. das Kupferzentrum in **3** ist die stärkste Lewis-Säure. Die durch **1**, **2** und **3** (10 mM) katalysierten Hydrolysen von ApA (0.5 mM) sind Reaktionen pseudoerster Ordnung, deren Geschwindigkeitskonstanten bei ihrem jeweiligen optimalen pH  $1.9 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ,  $1.9 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$  bzw.  $3.9 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  betragen; die Halbwertszeiten der durch **1**, **2** und **3** katalysierten ApA-Spaltungen sind 10 Stunden, 42 Tage bzw. 3 Minuten. Alle Reaktionslösungen wurden mit HEPES (10 mM) gepuffert und auf 25 °C temperiert. Ein typisches HPLC-Chromatogramm für die durch **3** (10 mM) geförderte Spaltung von ApA (0.5 mM) bei pH 7 und 20 °C zeigt Abbildung 1. Die Konzentration von 2',3'-cAMP erhöht sich während der Spaltungsreaktion merkbar. Es wird anschließend zu 3'-AMP und 2'-AMP im Verhältnis von 6:1 umgewandelt. Aus dem HPLC-Chromatogramm ist eindeutig ersichtlich, daß die Spaltungsreaktion eher hydrolytisch am Phosphat als oxidativ am Ribosering stattfindet.

[\*] Prof. J. Chin, B. Linkletter

Department of Chemistry, McGill University  
801 Sherbrooke Street West, Montreal, Quebec H3A 2K6 (Kanada)  
Telefax: Int. + 514/398-3797

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom National Science and Engineering Council of Canada und vom US Army Research Office gefördert.