

- [2] R. M. Paton, K. J. Penman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3163–3166; R. M. Armstrong, D. P. Sutherlin, *ibid.* **1994**, *35*, 7743–7746; L. Lay, F. Nicotra, C. Pangrazio, L. Panza, G. Russo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 333–338, zit. Lit.
- [3] W.-D. Fessner, C. Walter, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 643–645; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 614–616.
- [4] M. D. Bednarski, H. J. Waldmann, G. M. Whitesides, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5807–5810.
- [5] O. Eyrisch, M. Keller, W.-D. Fessner, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9013–9016.
- [6] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163.
- [7] Die hier vorgestellten Diketosen (**4**, **8**, **11–13**, **15**) sind weder Carba-Zucker noch C-Glycoside. Ihre Strukturverwandtschaft mit Disacchariden läßt biologische Eigenschaften vermuten, die zur Zeit untersucht werden.
- [8] W.-D. Fessner in *Microbial Reagents in Organic Synthesis* (Hrsg.: S. Servi), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1992**, S. 43–55. Fructose-1,6-bisphosphat-Aldolase [EC 4.1.2.13], kommerzielles Enzym aus Kaninchenmuskel (Sigma Typ IV); RhuA = Rhamnulose-1-phosphat-Aldolase [EC 4.1.2.19], rekombinantes Enzym aus *E. coli* (Präparation nach Lit. [16]). Mengenangaben für Enzymaktivitäten beziehen sich auf jeweils eingesetztes DHAP-Äquivalent. – FBP = Fructose-1,6-bisphosphat, DHAP = Dihydroxyacetophosphat.
- [9] a) W.-D. Fessner, J. Badia, O. Eyrisch, A. Schneider, G. Sinerius, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5231–5234; W.-D. Fessner, A. Schneider, O. Eyrisch, G. Sinerius, J. Badia, *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 1183–1192; b) J. R. Durrwachter, C. H. Wong, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4175–4181; M. D. Bednarski, E. S. Simon, N. Bischofberger, W.-D. Fessner, M.-J. Kim, W. Lees, T. Saito, H. Waldmann, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 627–635; W. J. Lees, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1887–1894.
- [10] Obwohl mehrfach über Versuche zur Addition an α,ω -Dialdehyde (Glyoxal, Glutardialdehyd) berichtet wurde, ist bisher in keinem Fall ein Produkt charakterisiert worden [18]. Umfangreiche eigene Versuche belegen, daß enzymatische Assays zwar einen Verbrauch von DHAP ergeben, analytisch aber kein definiertes Addukt resultiert (DC, NMR). Problematisch ist zudem, daß aliphatische Dialdehyde als Quervernetzer rasch und irreversibel die Enzyme schädigen. Den Erfolg der hier beschriebenen Versuche führen wir auf die stabile halbacetalische Maskierung der hydroxylierten Dialdehyde zurück; relative Enzymdesaktivierungen wurden nicht quantifiziert.
- [11] J.-E. Bäckvall, S. E. Byström, R. E. Nordberg, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4619–4631.
- [12] **4b**: Schmp. 164°C , $[\alpha]_D^{25} +11.7$ ($c = 0.3$, H_2O), $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O ; β,β -Anomer): $\delta = 4.08$ (d, 3-, 10-H), 4.02 (t, 4.9-H), 3.77 (m, 5–8-H), 3.59 (d, 1a-, 12a-H), 3.52 (d, 1b-, 12b-H), 3.82–3.78 (m, 6–7-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, D_2O ; β,β -Anomer): $\delta = 101.6$, 80.2, 78.4, 75.9, 63.3, 29.9. – **8b** (Monohydrat): Schmp. 87°C , $[\alpha]_D^{25} -59.7$ ($c = 1.2$, MeOH), $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 4.00$ (d, 6–7-H), 3.97 (ddd, 4.9-H), 3.70 (d, 1a-, 12a-H), 3.55 (d, 1b-, 12b-H), 3.42 (d, 3–10-H), 1.97 (ddd, 5e–8e-H), 1.63 (q, 5a-, 8a-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, D_2O): $\delta = 98.4$, 72.5, 70.3, 68.9, 64.2, 34.9. – **12**: Schmp. 228 – 230°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} -15.8$ ($c = 0.6$, H_2O), $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, D_2O): $\delta = 101.9$, 100.8, 73.4, 71.0, 68.7, 68.3, 66.9, 65.8, 61.2, 58.2, 48.5, 48.2, 34.2, 28.3. – **13**: Schmp. 189°C , $[\alpha]_D^{25} -25.7$ ($c = 0.3$, MeOH), $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.28$ (ddd, 4-H), 5.16 (d, 3-H), 4.95 (d, 10-H), 4.90 (q, 9-H), 4.29, 4.16 (2d, 1a-, 12a-H), 4.07, 4.04 (2d, 1b-, 12b-H), 3.85 (ddd, 7-H), 3.72 (ddd, 6-H), 3.31, 3.26 (2s, 2 OCH_3), 2.44 (ddd, 5e-H), 2.11, 2.09, 2.08, 2.08, 2.03, 2.02 (6s, 6 Ac), 1.95 (dm, 8e-H), 1.76 (ddd, 8a-H), 1.57 (q, 5a-H). – **15b**: Sirup, $[\alpha]_D^{25} -15.6$ ($c = 2.4$, MeOH), $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 4.17$ (ddd, 9-H), 3.99 (d, 6–7-H), 3.97 (m, 4-H), 3.76 (d, 10-H), 3.74, 3.71 (2d, 1a-, 12a-H), 3.54, 3.53 (2d, 1b-, 12b-H), 3.45 (d, 3-H), 1.98 (ddd, 5e-H), 1.80 (q, 8a-H), 1.68 (ddd, 8e-H), 1.63 (q, 5a-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, D_2O): $\delta = 98.8$, 98.4, 72.4, 70.9, 70.6, 68.9, 68.2, 66.2, 64.8, 64.2, 34.8, 29.5.
- [13] H. Suemune, M. Hizuka, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1379–1381.
- [14] G. Sinerius, *Dissertation*, Universität Freiburg, **1994**.
- [15] R. A. Periana, R. Motiu-DeGrood, Y. Chiang, D. J. Hupe, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3923–3927.
- [16] W.-D. Fessner, G. Sinerius, A. Schneider, M. Dreyer, G. E. Schulz, J. Badia, J. Aguilar, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 596–599; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 555–558.
- [17] W.-D. Fessner, G. Sinerius, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 217–220; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 209–212.
- [18] F. Effenberger, A. Straub, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1641–1644; H. P. Brokamp, M. R. Kula, *ibid.* **1990**, *31*, 7123–7126.

Die Hydroxylierung von Alkanen mit molekularem Sauerstoff, katalysiert durch das Ruthenium-substituierte Polyoxometallat $[\text{WZnRu}^{\text{III}}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})(\text{ZnW}_9\text{O}_{34})_2]^{11-}**$

Ronny Neumann*, Alexander M. Khenkin und Mazal Dahan

Die Verwendung von Disauerstoff als Oxidationsmittel für Kohlenwasserstoffe in flüssiger Phase ist ein wichtiges Forschungsziel, da er gut verfügbar ist und die Umwelt nicht belastet. Da jedoch der Grundzustand von Disauerstoff ein Tripletzustand ist, können organische Verbindungen mit ihm nicht direkt oxidiert werden. Übliche Methoden der „Aktivierung“ von Disauerstoff sind a) die Bildung von Kohlenwasserstoffradikalen, die nach dem radikalischen Autoxidationsmechanismus zu reaktiven Hydroperoxyden führen^[1], b) die Bildung des hochreaktiven Singulett-sauerstoffs durch Photoanregung von Disauerstoff^[2], c) die Verwendung von Disauerstoff als sekundäres Oxidationsmittel bei Metallionen-katalysierten Oxidationen wie dem Wacker-Prozeß^[3] und d) die reduktive Spaltung von Disauerstoffübergangsmetall-Komplexen zur Bildung hochreaktiver Metall-Oxo-Intermediate wie in Porphyrin-mangan-Verbindungen^[4] und den verschiedenen Gif-Systemen^[5]. Wünschenswert wäre jedoch, ohne diese Umwege direkt Disauerstoff als Oxidationsmittel verwenden zu können. Es gibt einige wenige Beispiele für solche Reaktionen, darunter die Alkenepoxidierung mit Rutheniumporphyrinen^[6] und die Alkanhydroxylierung mit perfluorierten Eisenporphyrinen^[7]. Allerdings wurden kürzlich Belege dafür vorgestellt, daß der letztgenannte Prozeß eine radikalische Autoxidation ist^[8].

Wir berichten nun über die Synthese des Diruthenium-substituierten Polyoxometallats **1** und seine Verwendung als Katalysator

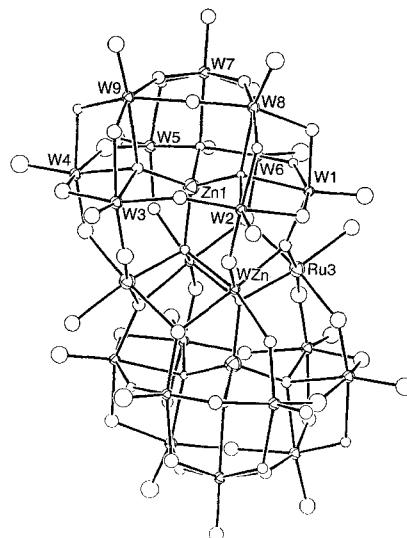
$[\text{WZnRu}^{\text{III}}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})(\text{ZnW}_9\text{O}_{34})_2]^{11-} \quad \mathbf{1}$

bei der Hydroxylierung von Alkanen (z. B. Adamantan) mit molekularem Sauerstoff unter Atmosphärendruck. Die Hydroxylierung findet nahezu ausschließlich an tertiären Kohlenstoffatomen statt. Diese Regioselektivität deutet darauf hin, daß es sich bei dieser Reaktion nicht um eine radikalische Autoxidation handelt, sondern daß das Ruthenium-substituierte Polyoxometallat den molekularen Sauerstoff auf andere Weise aktiviert. Diese Schlußfolgerung wird gestützt durch die Tatsache, daß Adamantan auf diese Art leichter oxidiert wird als Triphenylmethan und die Reaktion nicht durch Alkyllradikalfänger wie *tert*-Butylbrenzcatechin inhibiert wird. Außerdem führen Oxidationen mit Hydroperoxyden – die als Zwischenstufen bei Autoxidationen auftreten – zu signifikant anderen Selektivitäten.

Das Polyoxometallat **1** kann als Dimer mit einer gekappten Keggin-Struktur betrachtet werden, das aus einem Gürtel aus W-, Zn- und Ru-Kationen und zwei diesen sandwichartig einschließenden trivakanten $\text{B-XW}_9\text{O}_{34}$ -Keggin-Fragmenten besteht (Abb. 1). Dieses neue Rutheniumpolyoxometallat ist isostruktuell zu anderen ähnlichen Übergangsmetall-substituierten Verbindungen, die bereits beschrieben sind^[9, 10] und früher

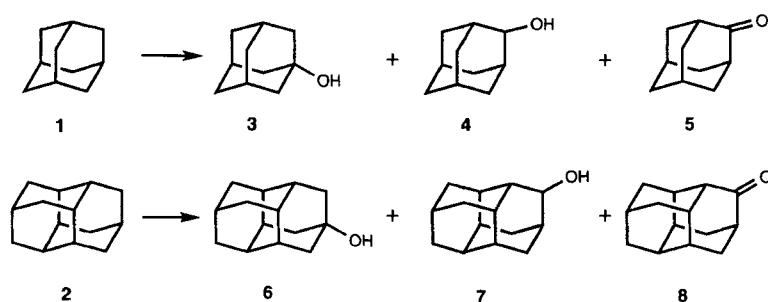
[*] Dr. R. Neumann, Dr. A. M. Khenkin, M. Dahan
Casali Institute of Applied Chemistry, Graduate School of Applied Science
The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem 91904 (Israel)
Telefax: Int. + 972/6528250
E-mail: ronny@vms.huji.ac.il

[**] Diese Arbeit wurde von der Basic Research Foundation unter der Verwaltung der Israel Academy of Sciences and Humanities gefördert. Wir danken Dr. Shmuel Cohen für die Röntgenstrukturanalyse.

Abb. 1. ORTEP-Darstellung der Struktur des Anions in $\text{Na}_{11}\text{-1}$ im Kristall.

schon verwendet wurden^[11]. Sowohl die bei mehreren Temperaturen durchgeföhrten Messungen der magnetischen Suszeptibilität^[12] als auch das ESR-Spektrum des polykristallinen Feststoffs^[13] stützen die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse, nach der die beiden sechsfach koordinierten Ruthenium(III)-Zentren als terminale Liganden einen labilen Aqua- oder Hydroxoliganden tragen. Die cyclovoltammetrischen Untersuchungen ergaben eine reversible $\text{Ru}^{\text{III}}/\text{Ru}^{\text{IV}}$ -Oxidation bei + 0.38 V.

Die Ergebnisse der Oxidationsreaktionen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Hieraus läßt sich erkennen, daß Substrate wie Adamantan **1** und Congressan **2**, die sowohl tertiäre als auch sekundäre Wasserstoff-tragende C-Atome enthalten, fast nur an der tertiären Position zu 1-Adamantanol **3** bzw. 1-Congressanol **6** reagieren. Der Anteil an Alkohol- oder Ketonprodukten durch Reaktion am sekundären Kohlenstoffatom (**4**, **5** bzw. **7**, **8**) ist gering^[14]. In Einklang damit steht der Befund, daß Alkane



mit ausschließlich sekundären Kohlenstoffzentren als Wasserstoff-tragenden C-Atomen – wie Cyclohexan und Diphenylmethan – nicht reagieren (siehe Tabelle 1). (Bei freien Radikalreaktionen liegt das Verhältnis der Oxidation von tertiären zu den von sekundären Positionen bei 3:1.) Darüber hinaus führt die Zugabe des Alkyradikalfängers *tert*-Butylbrenzcatechin, selbst bei einem vierfachen Überschuß, bei dieser Oxidationsmethode nur zu einer minimalen Verringerung der katalytischen Aktivität^[15]. Tabelle 1 ist außerdem zu entnehmen, daß Arylalkane wie Cumol oder Triphenylmethan, die als relativ reaktiv in radikalischen Autoxidationen gelten, keine oder nur eine geringe Reaktivität in Gegenwart von **1** zeigen. Schließlich führten

Tabelle 1. Die Rutheniumpolyoxometallat-katalysierte Hydroxylierung von Alkanen[a].

| Substrat | Produkte (mol Produkt/mol Katalysator) | | |
|--|--|--------------------------|-----------------|
| 1 [b] | 3 (103–118) | 4 (Spur) | 5 (Spur) |
| 1 [c] | 3 (369) | 4 (Spur) | 5 (3) |
| 1 [d] | 3 (92) | 4 (Spur) | 5 (Spur) |
| 1 [e] | 3 (Spur) | 4 (Spur) | 5 (Spur) |
| 1 [c, e] | 3 (38) | 4 (2) | 5 (13) |
| 2 | 6 (87) | 7 (Spur) | 8 (Spur) |
| 2 [d] | 6 (78) | 7 (Spur) | 8 (Spur) |
| <i>c</i> -C ₆ H ₁₂ [f] | | | |
| <i>i</i> -C ₆ H ₅ Ph [f] | | | |
| Ph ₃ CH | Ph ₂ CO (5) | Ph ₃ COH (15) | |
| Ph ₃ CH [d] | Ph ₂ CO (11) | Ph ₃ COH (20) | |
| Ph ₂ CH ₂ [f] | | | |
| 1 [g] | 3 (Spur) | 4 (Spur) | 5 (Spur) |
| 1 [h] | 3 (156) | 4 (22) | 5 (37) |

[a] Reaktionsbedingungen: siehe *Experimentelles*. [b] In fünf Reaktionen erhaltene Werte. [c] Reaktionszeit 7 d. [d] Nach der Zugabe von 1 mmol *tert*-Butylbrenzcatechin. [e] Ohne Katalysator, Umsatz in % $\times 10$. [f] Keine Reaktion.

[g] PRuW₁₁O₃₉⁴⁻ als Katalysator. [h] PRuMo₁₁O₃₉⁴⁻ als Katalysator.

Oxidationen von Adamantan mit *tert*-Butylhydroperoxid zu einem Oxidationsverhältnis von 6.7/1 für tertiäre/sekundäre Kohlenstoffatome. Gesetzt den Fall, daß alle tertiären Hydroperoxide ähnliche Regioselektivitäten zeigen, würde dieses Ergebnis dafür sprechen, daß das als Zwischenstufe im Autoxidationsprozeß erwartete Adamantanhydroperoxid kein Intermediat bei der Oxidation mit molekularem Sauerstoff ist. Andere in der Literatur beschriebene Ruthenium-substituierte Polyoxometallate waren inaktiv (PRuW₁₁O₃₉⁴⁻^[16], SiRuW₁₁O₃₉⁵⁻^[17]), lieferten die Autoxidationsprodukte im üblichen Verhältnis (PRuMo₁₁O₃₉⁴⁻^[18]) oder sind bekannt dafür, daß sie μ -Oxidemere bilden ((P₂W₁₇O₆₁Ru)₂O¹⁶⁻^[19]).

Es wäre vermesslich, beim derzeitigen Kenntnisstand einen Mechanismus für die beschriebene Reaktion zu postulieren, doch sind einige Erklärungen vorstellbar und müssen nun auf ihre Richtigkeit hin untersucht werden. Dazu gehört die Bildung von Kohlenwasserstoffradikalen im Innern von **1** ebenso wie die Bildung aktiver Oxoruthenium-Zwischenstufen. Die noch vorhandene Unsicherheit hinsichtlich des Mechanismus dieser Oxidation schmälerst jedoch die Bedeutung dieser neuen Art der Aktivierung von Sauerstoff für die Hydroxylierung von Alkanen durch Verwendung eines „oxidativ stabilen“^[20] Ruthenium-substituierten Polyoxometallats keineswegs.

Experimentelles

Das Ruthenium-disubstituierte Polyoxometallat $\text{Na}_{11}\text{-1} \cdot 42\text{H}_2\text{O}$ wurde durch Umsetzung von 4.0 g (12.2 mmol) $\text{Ru}[(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4]\text{Cl}_2$ mit einer Lösung von 23.0 g (3.9 mmol) $\text{Na}_{12}\text{Zn}_3(\text{H}_2\text{O})_2\text{Zn}_2\text{W}_{19}\text{O}_{68} \cdot 46\text{H}_2\text{O}$ in 10 mL Wasser bei 90 °C in Argonatmosphäre synthetisiert. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt, dann abgekühlt und der Luft ausgesetzt. Zu der braunen Lösung fügte man 2 g KCl hinzu, worauf 10.9 g Niederschlag ausfielen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser konnte das Produkt in 24% Ausbeute erhalten werden. Berechnete Werte der Elementaranalyse für $\text{K}_{11}\text{Ru}_2\text{Zn}_3\text{W}_{19}\text{O}_{68} \cdot 15\text{H}_2\text{O}$: K 6.97, Ru 3.60, Zn 3.50, W 62.32, H₂O 4.82; gefundene Werte: K 7.06, Ru 3.56, Zn 3.24, W 61.30, H₂O 4.69. Die Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse wurden durch Umkristallisieren von 0.12 g des Kaliumsalzes aus 10 mL 0.5 M NaCl-Lösung erhalten.

Eine Vorratslösung, die 2.71×10^{-4} M an $(\text{Q}_{11}\text{-Na})\text{-1}$ (Q = Tricaprylmethylammonium) war, wurde folgendermaßen hergestellt: 1 g $\text{Na}_{11}\text{-1} \cdot 42\text{H}_2\text{O}$ wurde in Wasser gelöst und mit 1 g Tricaprylmethylammoniumchlorid, gelöst in 10 mL 1,2-Dichlorethan, gemischt; die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit Na_2SO_4 getrocknet. Die Konzentrationen wurden UV-spektroskopisch ermittelt: $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 306 \text{ nm}$ ($50000 \text{ M}^{-1} \text{cm}^{-1}$).

Für die Hydroxylierungen wurde jeweils eine Lösung mit 0.25 mmol Substrat und 0.25 µmol (0.1 Mol-%) Rutheniumpolyoxometallat in 0.5 mL 1,2-Dichlorethan bei 80 °C 24 Stunden mit 10 mL (ca. 0.45 mmol) Disauerstoff unter Atmosphärendruck umgesetzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung durch GLC unter Verwendung zweier unterschiedlicher Säulen und entsprechender Referenzproben analysiert; die Identität des Produkts wurde durch GLC-MS überprüft.

Eingegangen am 1. Februar,
veränderte Fassung am 3. April 1995 [Z 7677]

Stichworte: Oxidationen · Polyoxometallate · Rutheniumverbindungen · Sauerstoffaktivierung

- [1] R. A. Sheldon, J. K. Kochi, *Metal Catalysed Oxidation of Organic Compounds*, Academic Press, New York, **1981**.
- [2] H. H. Wassermann, R. W. Murray, *Singlet Oxygen*, Academic Press, New York, **1978**.
- [3] G. W. Parshall, S. D. Ittel, *Homogeneous Catalysis*, 2. Auflage, Wiley, New York, **1992**, S. 138.
- [4] I. Tabushi, *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *86*, 1.
- [5] D. H. R. Barton, E. Csuhai, N. Ozbalik, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3743.
- [6] J. T. Groves, R. Quinn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5790.
- [7] P. E. Ellis, Jr., J. E. Lyons, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1315.
- [8] M. W. Grinstaff, M. G. Hall, J. A. Labinger, H. B. Gray, *Science* **1994**, *264*, 1311.
- [9] Die Röntgenstrukturanalyse ergab als Formel $\text{Na}_1\text{WZnRu}_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})\text{-}(\text{ZnW}_9\text{O}_{34})_2 \cdot 42\text{H}_2\text{O}$ und, daß das Anion im wesentlichen die gleichen Zelldimensionen und Ortsparameter wie andere analoge Polyoxometallate hat.
- [10] C. M. Tourné, F. F. Tourné, F. Zonnevijlle, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1991**, 143.
- [11] R. Neumann, M. Gara, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5509.
- [12] Das molekulare magnetische Moment betrug bei 100 K $4.48\mu_B$, was für das Vorliegen zweier Ru^{III}-Zentren spricht; seine Temperaturabhängigkeit ist auf Spin-Bahn-Kopplung ohne ferromagnetische oder antiferromagnetische Wechselwirkungen zurückzuführen.
- [13] Das ESR-Spektrum ist typisch für magnetisch nicht gekoppelte Ru^{III}-Zentren mit $S = 1/2$ und oktaedrischer Umgebung mit $g_{\parallel} = 1.80$ und $g_{\perp} = 2.30$.
- [14] Die typischen Ausbeuten lagen bei 10 % für das organische Substrat bei der Verwendung von 0.1 Mol-% **1** und einer Reaktionsdauer von 24 Stunden. Die Ausbeuten konnten bis auf 55 % gesteigert werden, wenn 1 Mol-% Katalysator eingesetzt wurde.
- [15] *tert*-Butylbrenzcatechin ist 10000mal leichter autoxidierbar als tertiäre Kohlenstoffzentren, vgl. N. M. Emmanuel, E. T. Denisov, Z. K. Maizus, *Liquid-Phase Oxidation of Hydrocarbons*, Plenum, New York, **1967**.
- [16] C. Rong, M. T. Pope, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2932.
- [17] R. Neumann, C. Abu-Gnim, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6025.
- [18] R. Neumann, M. Dahan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 171.
- [19] W. J. Randall, T. J. R. Weakley, R. G. Finke, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 1068.
- [20] C. L. Hill, *Activation and Functionalization of Alkanes*, Wiley, New York, **1989**, S. 243.

Enantiospezifische Synthesen von Valiolamin und dessen (1*R*)-, (2*R*)-, (1*R*,2*R*)-Diastereomeren aus (–)-Chinasäure**

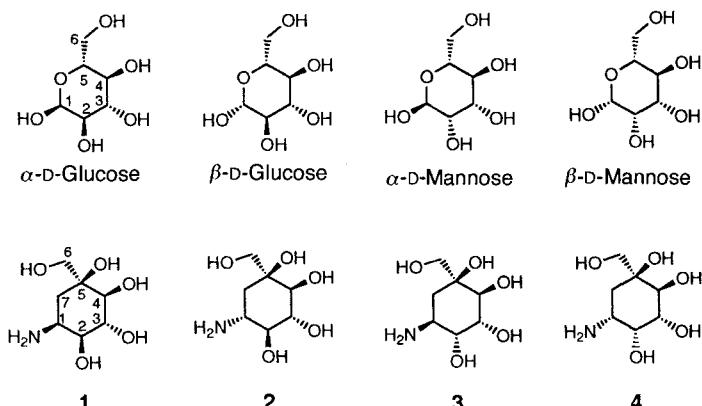
Tony K. M. Shing* und Leong H. Wan

In den letzten Jahren wurde das Potential von Glycosidaseinhibitoren als Chemotherapeutica, z.B. als Mittel gegen HIV-Viren, erkannt und genutzt^[1]. Unter den Aminosezuckern (Carbazuckern)^[3] Valienamin, Validamin und Hydroxyvalidamin, die durch chemischen oder mikrobiellen Abbau^[4] von Validamycin erhalten werden, ist der Naturstoff Valiolamin **1**

[*] Dr. T. K. M. Shing, L. H. Wan
Department of Chemistry, The Chinese University of Hong Kong
Shatin, Hong Kong
Telefax: Int. + 2603-5057

[**] Diese Arbeit wurde durch ein RGC Earmarked Grant (Ref. No. CUHK 69/92E) unterstützt.

der wirksamste α -Glucosidaseinhibitor. Valiolamin wird aus der Fermentationsbrühe von *Streptomyces hygroscopicus* subsp. *limoneus* IF012703^[2], das auch antibiotisches Validamycin produziert, gewonnen. Durch spektroskopische Untersuchungen^[5] wurde die Struktur von Valiolamin **1** zu (2*S*)-(1,2,4,5,3)-5-Amino-1-C-hydroxymethyl-1,2,3,4-cyclohexanetetraol bestimmt und die absolute Konfiguration durch stereoselektive Umwandlung von Valienamin oder Validamin zu Valiolamin^[6] belegt. *N*-[2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-valiolamin (Codenummer A0-128) ist noch wirksamer als Valiolamin **1** selbst und wird als Antidiabeticum momentan klinisch erprobt^[7]. Schema 1 zeigt die Strukturähnlichkeit von **1** und α -D-Glucose. Da



Schema 1. Strukturverwandtschaft von Hexosen und Aminocyclitol-Glycosidaseinhibitoren.

Valiolamin ein effektiver α -D-Glucosidaseinhibitor ist, könnte sein (1*R*)-Diastereomer **2** (*1-epi*-Valiolamin), das eine β -Aminogruppe enthält, β -D-Glucosidase hemmen. Genauso könnten die (2*R*)- und (1*R*,2*R*)-Diastereomere **3** bzw. **4** α -D- bzw. β -D-Mannosidaseinhibitoren sein. Drei Totalsynthesen von Valiolamin **1** sind bekannt: die erste^[8] geht von einem Diels-Alder-Cycloaddukt aus Furan und Acrylsäure aus, die zweite^[9] von D-Glucose via Ferrier-Umlagerung und die dritte^[10] von 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucono-1,5-lacton unter Beteiligung einer Aldolreaktion. Diese dritte Synthese kann auch zur Herstellung von **2** genutzt werden^[10]; für **3** und **4** wurden bislang jedoch keine Synthesemethoden beschrieben.

Unsere Bemühungen auf dem Gebiet der Synthesen von Pseudozuckern ausgehend von (–)-Chinasäure **5** haben bis jetzt folgende Verbindungen geliefert: 2-Crotonyloxymethyl-(4*R*,5*R*,6*R*)-4,5,6-trihydroxycyclohex-2-enon (COTC)^[11], Pseudo- β -D-mannopyranose, Pseudo- β -D-fructopyranose^[12], Pseudo- α -D-glucopyranose, Pseudo- α -D-mannopyranose^[13] sowie Cyclophellitol und seine Diastereomere^[14]. Die Vielseitigkeit unseres Ansatzes zeigte sich erneut in den einfachen Synthesen von **1**–**4**, über die wir hier berichten.

Die Bildung von Valiolamin **1** und dem (2*R*)-Diastereomer **3** ist in Schema 2 dargestellt. Frühere Experimente^[14] haben gezeigt, daß (–)-Chinasäure **5** leicht in fünf Stufen in das Alken **6** (47% Gesamtausbeute) überführt werden kann. Eine OsO₄-katalysierte Dihydroxylierung^[15] der sterisch weniger gehinderten β -Seite von **6** ergab das entsprechende β -Diol, das durch Acetylierung als Diacetat **7** geschützt wurde. Durch saure Spaltung der Cyclohexylidenacetalgruppe in **7** wurde das Diol **8**, $[\alpha]_D^{25} = -13.5$ ($c = 0.4$ in CHCl₃), erhalten^[16]. Selektive Veresterung der äquatorialen Hydroxygruppen in **8** mit einem Äquivalent Tf₂O in Pyridin führte zum Triflat **9**, das mit NaN₃