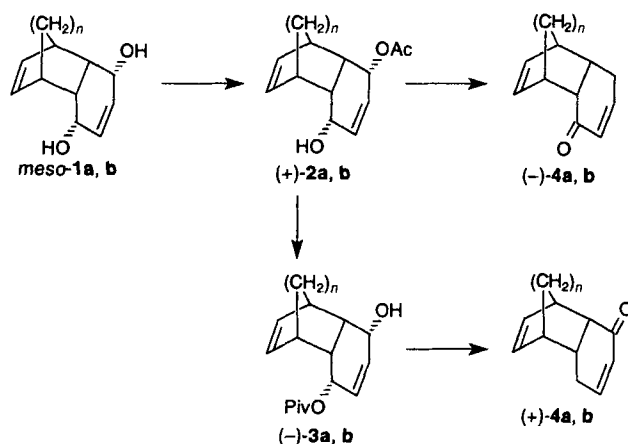


- [7] D. Enders in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, FL, 1984, S. 275; D. Enders, *Chem. Scr.* 1985, 25, 139; D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Synth.* 1987, 65, 173, 183; D. Enders, A. Zamponi, G. Raabe, *Synlett* 1992, 897; D. Enders, A. Zamponi, J. Runsink, G. Raabe, *Synthesis* 1993, 725.
- [8] H. Kogen, K. Tomioka, S. Hashimoto, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 4005; U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, *Angew. Chem.* 1980, 92, 205; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1980, 19, 212; H. Kogen, K. Tomioka, S. Hashimoto, K. Koga, *Tetrahedron* 1981, 37, 3951; U. Schöllkopf, *Pure Appl. Chem.* 1983, 55, 1799; K. Tomioka, H. Kawasaki, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 3027; K. Tomioka, K. Yasuda, K. Koga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1345; M. Nakajima, K. Tomioka, Y. Iitaka, K. Koga, *Tetrahedron* 1993, 49, 10793; T. Gees, W. B. Schweizer, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 1993, 76, 2640; L. Snyder, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 7507; A. N. Hulme, A. I. Meyers, *ibid.* 1994, 59, 952; G. P. Brengel, C. Rithner, A. I. Meyers, *ibid.* 1994, 59, 5144; M. Tanaka, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron* 1994, 50, 12829, 12843; P. N. Devine, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 2633; N. Shimano, A. I. Meyers, *ibid.* 1994, 116, 6437; L. H. Baptistella, A. M. Alexio, *Liebigs Ann. Chem.* 1994, 785.
- [9] M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* 1940, 704, 1266; *ibid.* 1941, 507.
- [10] A. M. Echavarren, J. de Mendoza, P. Prados, A. Zapata, *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 6421.
- [11] J. Tsuji, *Tetrahedron* 1986, 42, 4361; J. Tsuji, *Pure Appl. Chem.* 1982, 54, 197; S. I. Pogrebnoi, Y. B. Kalyan, M. Z. Krimer, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 4893; *Bull. Acad. Sci. USSR* 1991, 733.
- [12] S. R. Wilson, M. F. Price, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 722.
- [13] J. F. Genus, D. D. Peters, J. F. Ding, T. A. Bryson, *Synlett* 1994, 209.
- [14] J. C. Gilbert, T. A. Kelly, *Tetrahedron* 1988, 44, 7587.
- [15] N. Ouyard, J. Rodriguez, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1149; N. Ouyard, A. Baldy, J. Rodriguez, J. Feneaudupond, J. P. Declerque, *Acta Crystallogr. Sect. C* 1994, 50, 624.
- [16] Darstellung der  $\beta$ -Ketoester 1: D. F. Taber, J. C. Amedio, Y. K. Patel, *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3618; J. C. Gilbert, T. A. Kelly, *ibid.* 1988, 53, 449; R. J. Clemens, J. A. Hyatt, *ibid.* 1985, 50, 2431.
- [17] Die Diastereoselektivität der [3,3]-sigmatropen Umlagerungen konnte durch Transmetallierung in Gegenwart des Cosolvens Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) nur unwesentlich verbessert werden (Al) oder nur unter Ausbeuteverlusten (Si): R. E. Ireland, P. Wipf, J. D. Armstrong, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 650; H. Yamamoto, K. Hattori, *ibid.* 1993, 58, 5301; K. Hattori, H. Yamamoto, *Tetrahedron* 1994, 50, 3099; J. Otera, Y. Fujita, S. Fukuzumi, *Synlett* 1994, 213; Transmetallierung mit B, P, Ti, Zr führte zu keiner Verbesserung der Selektivität: E. J. Corey, D. H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 4026; R. L. Funk, J. B. Stallman, J. A. Wos, *ibid.* 1993, 115, 8847; U. Katzmaier, *Angew. Chem.* 1994, 106, 1046; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 998; K. Mikami, O. Takahashi, K. Fujimoto, T. Nakai, *Synlett* 1991, 629; M. Ushikawa, T. Kiatsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4581; M. Yamaguchi, *Pure Appl. Chem.* 1989, 61, 413.
- [18] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* 1969, 34, 2543.
- [19] Geeignete Einkristalle wurden bei  $-20^{\circ}\text{C}$  Diethylether gewonnen. Die Substanz kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe  $P2_12_12_1$  (Nr. 19)  $a = 6.7328(3)$ ,  $b = 13.9095(6)$ ,  $c = 22.3704(7)$  Å,  $V = 2095.0$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $M_r = 336.5$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.067$  g cm<sup>-3</sup>. Gesamtzahl der Elektronen pro Elementarzelle  $F(000) = 744$ . Enraf-Nonius-CAD4-Vierkreisdiffraktometer, Graphitmonochromator,  $\text{Cu}_K\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 1.541794$  Å). Die Lösung der Struktur erfolgte mit Direkten Methoden (GENSIN, GENTAN aus XTAL3.2 [21]). Ein Teil der Wasserstoffpositionen konnte lokalisiert werden, die restlichen wurden berechnet. 1915 beobachtete Reflexe ( $I > 2\sigma(I)$ ), 218 Parameter verfeinert,  $R = 0.055$  ( $R_w = 0.051$ ). Maximale Restelektronendichte  $\pm 0.2 \text{ e Å}^{-3}$ . Die absolute Konfiguration wurde unter Verwendung der bekannten Konfiguration an C3 festgelegt. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter der Hinterlegungsnummer CSD-59067 angefordert werden.
- [20] Beide Isomere sind aufgrund einer Wasserstoffbrückenbindung vom Alkoholproton zum  $\text{sp}^2$ -hybridisierten Stickstoffatom konformativ starr. Im Überschußisomer (*S,S,R*)-**3h** wird ein NOE-Effekt der Methylgruppe am quartären Zentrum mit den Methylprotonen der SAMP-Methoxygruppe beobachtet, im Unterschußisomer (*S,S,R*)-**3h** dagegen ein NOE-Effekt der Methylprotonen mit den  $\text{NCH}_2$ -Protonen des Auxiliars. Die beiden Isomere unterscheiden sich also bezüglich der Konfiguration des quartären Zentrums. Weitere NOE-Messungen zeigen, daß in beiden Isomeren der Sechsring äquatorial substituiert ist. Die relative Konfiguration der beiden stereogenen Zentren wurde anhand folgender NOE-Effekte bestimmt: Zum einen erkennt man in beiden Diastereomeren einen starken NOE-Effekt eines der beiden Protonen der exocyclischen Doppelbindung zu einem der beiden diastereotopen Hydroxymethylenprotonen. Zum anderen findet man im Überschußisomer einen NOE-Effekt der Protonen der Methylgruppe am quartären stereogenen Zentrum mit dem äquatorialen Proton der  $\text{CH}_2$ -Gruppe im Sechsring in  $\alpha$ -Stellung zum tertiären stereogenen Zentrum, dagegen tritt im Unterschußisomer die Methylgruppe am quartären Stereozentrum mit dem axialen Ringproton am tertiären stereogenen Zentrum in Wechselwirkung (Abb. 2).
- [21] S. R. Hall, H. D. Flack, J. M. Stewart, *XTAL3.2 Reference Manual*, Universitäten von West Australien, Genf und Maryland, 1992; V. Subramanian, S. R. Hall in *XTAL3.2 Reference Manual: GENSIN* (Hrsg.: S. R. Hall, H. D. Flack, J. M. Stewart), Universitäten von West Australien, Genf und Maryland, Perth, 1992, S. 131; S. R. Hall in *XTAL3.2 Reference Manual: GENTAN* (Hrsg.: S. R. Hall, H. D. Flack, J. M. Stewart), Universitäten von West Australien, Genf und Maryland, Perth, 1992, S. 139.
- [22] D. Enders, A. Zamponi, T. Schäfer, C. Nübling, H. Eichenauer, A. S. Demir, G. Raabe, *Chem. Ber.* 1994, 127, 1707.
- [23] D. Enders, G. Bachstädter, K. A. M. Kremer, M. Marsch, K. Harms, G. Boche, *Angew. Chem.* 1988, 100, 1580; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1988, 27, 1522.
- [24] K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 12047.
- [25] Bei größeren Durchflußgeschwindigkeiten wird auch für die Ketone **4a–g** eine partielle Oxidation der C-C-Doppelbindung beobachtet.
- [26] E. Keller, *Chem. Unserer Zeit* 1988, 20, 178.
- [27] Korrekte Elementaranalysen und passende spektroskopische Daten (NMR, IR, MS) aller neuen Verbindungen liegen vor.

## Asymmetrische katalytische Isomerisierung von meso-1,4-Endiolethern mit einem chiralen binap-Rh<sup>I</sup>-Komplex\*\*

Kou Hiroya, Yuko Kurihara und Kunio Ogasawara\*

Kürzlich berichteten wir über die hoch enantioselektive Synthese<sup>[1]</sup> beider Enantiomere von optisch reinen Tetrahydro-endo-1,4-methano- und Tetrahydro-endo-1,4-ethano-naphthalinonen (**4a** bzw. **4b**). Ausgangsverbindungen waren die meso-1,4-Endiole **1a** bzw. **1b**, die zuerst in einer durch Lipase PS katalysierten Reaktion zu den optisch reinen Monoacetaten **2a** bzw. **2b** umgesetzt wurden. Aus diesen konnten die optisch reinen Monopivalate **3a** bzw. **3b** gewonnen werden. Eine neuartige Pd-katalysierte Umlagerung<sup>[2]</sup> der Monopivalate führte dann zu den gewünschten Verbindungen **4a** bzw. **4b** (Schema 1). Bedingt durch die Spannung im Molekül, das Vorhandensein eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons als Strukturelement und die leichte thermische Abspaltbarkeit von Cyclopentadien können beim Naphthalinon **4a** an der konvexen Seite stereoselektiv Nucleophile und Elektrophile eingeführt werden. Durch Wiederherstel-



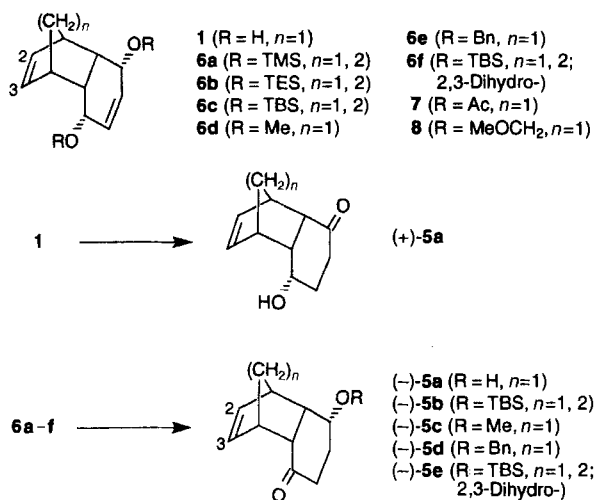
Schema 1. Piv = Pivaloyl. **1a–4a**:  $n = 1$ , **1b–4b**:  $n = 2$ .

\*] Prof. Dr. K. Ogasawara, Prof. Dr. K. Hiroya, Y. Kurihara  
Pharmaceutical Institute, Tohoku University  
Aobayama, Sendai 980-77 (Japan)  
Telefax: Int. + 22/217-6845  
E-mail: c21799@cctu.cc.tohoku.ac.jp

\*\*] binap = *P,P'*-(1,1'-Binaphthyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphan).

lung der maskierten Doppelbindungen kann **4a** so als chirales Synthon von 2,5-Cyclohexadienon<sup>[3]</sup> dienen. Da wir dieses vielseitig verwendbare chirale Synthon auf einem nichtenzymatischen Weg erhalten wollten und weil bislang keine asymmetrische katalytische Isomerisierung von *meso*-1,4-Endiolen wie **1** bekannt ist, untersuchten wir diese Reaktion von **1** und verwandten *meso*-Verbindungen mit [Rh{(S)-binap}(cod)]ClO<sub>4</sub><sup>[4]</sup> (cod = 1,5-Cyclooctadien) als Katalysator. Dieser Katalysator wurde schon erfolgreich bei der asymmetrischen katalytischen Isomerisierung von Allylaminen<sup>[5]</sup> eingesetzt; bei entsprechenden Umsetzungen mit Allylalkoholen und anderen Allylsauerstoffverbindungen<sup>[5–7]</sup> war dieser Katalysator nur von beschränktem Nutzen. Die von uns verwendeten *meso*-Verbindungen wurden aber mit hoher Enantioselectivität isomerisiert. Die erhaltenen Produkte können leicht in das vielseitig verwendbare, chirale 2,5-Cyclohexadienon-Synthon **4**<sup>[1–3]</sup> sowie in die präparativ nützlichen Verbindungen 4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-2-cyclohexenon **14**<sup>[8]</sup> und 4-Hydroxy-2-cyclohexenon **15**<sup>[8]</sup> (siehe Schema 3) umgewandelt werden, wobei **14** und **15** als Ausgangsverbindungen zur Synthese der medizinisch bedeutsamen Substanzen ML-236A und FK-506 dienen.

Zuerst ließen wir das *meso*-Diol **1** (0.1 M in THF) mit einer katalytischen Menge (S)-binap/Rh<sup>I</sup> (5 Mol-%) reagieren. Nach 40 h bei Raumtemperatur hatte sich durch Isomerisierung das Hydroxyketon (+)-**5a** quantitativ gebildet (Schema 2). Durch



Schema 2. TMS = Trimethylsilyl, TES = Triethylsilyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

HPLC-Analyse des entsprechenden Benzoats an einer mit einem chiralen Träger gefüllten Säule (Tabelle 1, Experiment 1) wurde die optische Reinheit zu 43,3% *ee* bestimmt. Da **1** in den meisten Solventien unlöslich war, konnte die Reaktion nicht bei tieferen Temperaturen untersucht werden. Bei höherer Temperatur in 1,2-Dichlorethan (DCE) nahm die Enantioselectivität ab (Tabelle 1, Experimente 2 und 3). In Acetonitril fand keine Reaktion statt, obwohl **1** darin löslich war. Daher überführten wir **1** in die Ether **6a–6f** und ließen diese mit demselben chiralen Katalysator bei Konzentrationen von 0.1–0.2 M in DCE reagieren, da in diesem Lösungsmittel eine weitaus höhere Enantioselectivität als in THF erreicht werden kann. Die besten Ergebnisse erzielten wir mit den Silylethern. Nach Desilylierung mit wäßriger HCl oder *n*Bu<sub>4</sub>NF<sup>[9]</sup> erhielten wir die Produkte in optischen Reinheiten von 93–98% *ee* und in hohen Ausbeuten<sup>[10]</sup> (Tabelle 1, Experimente 4–9, 12, 13). Auch die Dimethyl- und Dibenzylether (Tabelle 1, Experimente 10 bzw. 11)

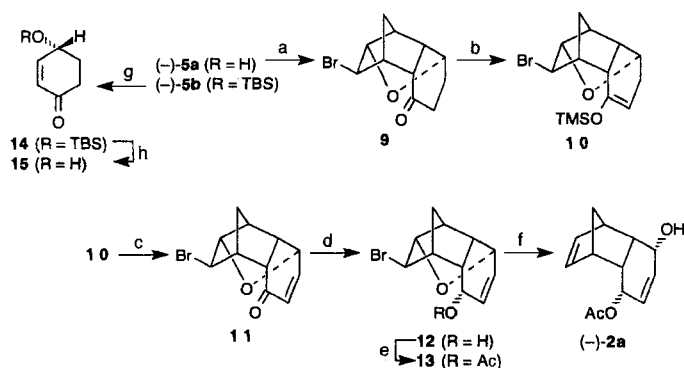
Tabelle 1. Asymmetrische katalytische Isomerisierung des *meso*-Diols **1** und der Ether **6a–6g** durch (S)-binap/Rh<sup>I</sup> in DCE [a].

Exp.	Substr.	Kat. [Mol-%]	Temp.	Zeit [h]	Produkt	Ausb. [%]	Selektivität [% <i>ee</i> ]
1	<b>1</b> (n = 1)	5.0	25 °C	15	(+)- <b>5a</b> (n = 1)	≈ 100	43.3 [e]
2	<b>1</b> (n = 1)	2.0	25 °C	100	(+)- <b>5a</b> (n = 1)	28.0	38.3 [e]
3	<b>1</b> (n = 1)	2.0	Rückfluß	15	(+)- <b>5a</b> (n = 1)	99.6 [b]	16.9 [e]
4	<b>6a</b> (n = 1)	2.0	Rückfluß	14	(-)- <b>5a</b> (n = 1)	≈ 100 [b]	93.5 [e]
5	<b>6a</b> (n = 2)	2.0	Rückfluß	11	(-)- <b>5a</b> (n = 2)	96.8 [b]	93.6 [e]
6	<b>6b</b> (n = 1)	2.0	Rückfluß	16	(-)- <b>5a</b> (n = 1)	85.8 [b]	97.5 [e]
7	<b>6b</b> (n = 2)	2.0	Rückfluß	12	(-)- <b>5a</b> (n = 2)	94.0 [b]	96.0 [e]
8	<b>6c</b> (n = 1)	2.0	Rückfluß	17	(-)- <b>5b</b> (n = 1)	94.9 [c]	96.1 [e]
9	<b>6c</b> (n = 2)	2.0	Rückfluß	12	(-)- <b>5b</b> (n = 2)	78.6 [c]	96.0 [e]
10	<b>6d</b> (n = 1)	2.0	50 °C	12	(-)- <b>5c</b> (n = 1)	91.4	73.0 [f]
11	<b>6e</b> (n = 1)	2.0	50 °C	40	(-)- <b>5d</b> (n = 1)	66.6 [d]	72.8 [f]
12	<b>6f</b> (n = 1)	2.0	Rückfluß	20	(-)- <b>5e</b> (n = 1)	88.7 [c]	93.7 [e]
13	<b>6f</b> (n = 2)	2.0	Rückfluß	16	(-)- <b>5e</b> (n = 2)	85.2 [c]	93.9 [e]

[a] DCE = 1,2-Dichlorethan; im ersten Experiment wurde THF anstelle von DCE verwendet. [b] Ausbeute nach Umwandlung in das Hydroxyketon **5a** durch Desilylierung des Produkts mit verdünnter HCl in THF oder mit *n*Bu<sub>4</sub>NF in THF. [c] Ausbeute nach Umwandlung in das Siloxyketon **5b** durch Behandlung des Produkts mit verdünnter HCl. [d] Ca. 30% **6e** wurden unverändert zurückgewonnen. [e] Die optische Reinheit wurde durch HPLC-Analyse (CHIRALCEL OD, Elution mit *i*PrOH/Hexan 1:99, v/v) des entsprechenden Benzoats bestimmt. [f] Die optische Reinheit wurde durch Vergleich der Drehwerte mit denen von authentischem Material bestimmt.

reagierten noch mit hoher Enantioselectivität, dagegen ergaben weder das Bisacetat **7** (R = Ac) noch der Bis(methoxymethyl)ether **8** ein isolierbares Produkt. Ähnliche Ergebnisse wurden mit den 1,4-Ethano-Verbindungen (n = 2) (Tabelle 1, Experimente 5, 7 und 9) erhalten. Von allen Substraten lieferte der Bis-TBS-Ether **6c** (n = 1) die besten Resultate. Nach Isomerisierung und kurzer (ca. 5 min) Behandlung mit *n*Bu<sub>4</sub>NF in THF bei 0 °C gab diese Verbindung das kristalline Siloxyketon **5b**, Schmp. 32 °C, [α]<sub>D</sub><sup>29</sup> = –27.0° (c = 1.08 in CHCl<sub>3</sub>) (Tabelle 1, Experiment 8). Interessant ist die Inversion der Enantioselectivität bei den Ethern **6a–6d** im Vergleich zum Diol **1**. Die asymmetrische katalytische Isomerisierung verläuft auch bei den 2,3-Dihydro-Verbindungen **6f** (n = 1, 2) mit sehr guten Enantioselectivitäten, was beweist, daß die 2,3-Olefin-Teilstruktur nicht notwendig für die Reaktion ist. Besonders bemerkenswert war die erstmalige asymmetrische katalytische Isomerisierung von *meso*-Allylsauerstoff-Verbindungen als Substraten, die ähnliche Ergebnisse wie die eingangs beschriebene Folge von enzymatischer und katalytischer Reaktion (Schema 2, Tabelle 1) lieferte.

Die absolute Konfiguration des 1,4-Methano-verbrückten Hydroxyketons **5a** (n = 1) wurde durch Umwandlung von (–)-**5a** (n = 1) in das chirale 2,5-Cyclohexadienon-Synthon (+)-**4a**<sup>[1, 2]</sup> über das Monoacetat (–)-**2a** bestimmt; (–)-**5b** (n = 1) wurde in die bekannten chiralen Verbindungen 4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-2-cyclohexenon (R)-**14**<sup>[11]</sup> und 4-Hydroxy-2-cyclohexenon (R)-**15** überführt (Schema 3). So wurde (–)-**5a** (96% *ee*) zuerst mit NBS<sup>[12]</sup> behandelt, wodurch der Bromether **9** in 92% Ausbeute gebildet wurde. Dieser wurde über den Silylether **10** unter Saegusa-Bedingungen<sup>[13]</sup> in 80% Gesamtausbeute zum Enon **11** dehydriert. Die weitere Reaktion von **11** führte über den Allylalkohol **12** zum Allylacetat **13**. Durch reduktive Spaltung der Bromether-Teilstruktur<sup>[12]</sup> in **13** wurde das Monoacetat (–)-**2a**, Schmp. 86.5–87.5 °C, [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> = –68.78° (c = 0.96 in CHCl<sub>3</sub>) erhalten, dessen Enantiomer (+)-**2a**, Schmp. 87–88 °C [α]<sub>D</sub><sup>30</sup> = +70.05° (c = 1.02 in CHCl<sub>3</sub>) durch enzymatische Umesterung von **1**<sup>[14]</sup> hergestellt worden war. Auf ähnliche Weise wurde die absolute Konfiguration des 1,4-Ethano-verbrückten Hydroxyketons (–)-**5a**



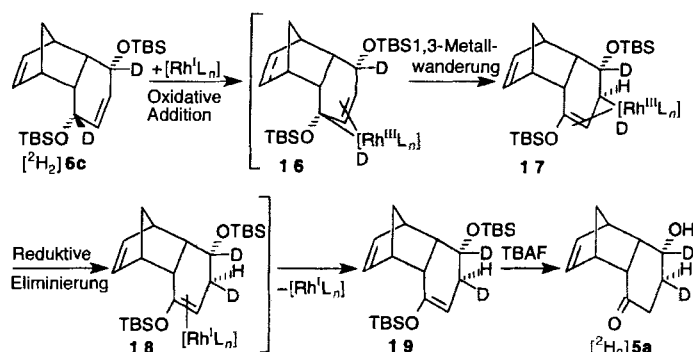
Scheme 3. a) NBS (1.1 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h; 91.5%; b)  $i\text{PrNEt}_2$  (11 Äquiv.), TMSOTf (2 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 2.5 h; c)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1.1 Äquiv.), MeCN, RT, 26 h; 80% bzgl. 9; d)  $\text{NaBH}_4$  (1.5 Äquiv.),  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (1.5 Äquiv.),  $-78^\circ\text{C}$ , 4.5 h; 92%; e)  $\text{Ac}_2\text{O}$  (2 Äquiv.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 Äquiv.), DMAP (kat.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ – $25^\circ\text{C}$ , 12 h; f) Zn (8 Äquiv.), AcOH (15 Äquiv.), MeOH, Rückfluß, 7 h; 76% bzgl. 12; g)  $260^\circ\text{C}$ , Diphenylether, 20 min; 95%; h) HF (45%)/MeCN (1:5 v/v), MeCN,  $0^\circ\text{C}$ , 4 h; 96%. NBS = *N*-Bromsuccinimid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

( $n = 2$ ) durch Umwandlung in (–)-4b bestimmt. Dieses war identisch mit dem durch das enzymatische Verfahren erhaltene Produkt<sup>[1b]</sup>.

Wurde dagegen der Ketosilylether (–)-5b (96% ee) 20 min in frisch destilliertem Diphenylether unter Rückfluß erhitzt, wurde (R)-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-2-cyclohexenon (R)-14<sup>[8]</sup>,  $[\alpha]_D^{29} = +109.0^\circ$  ( $c = 1.15$  in  $\text{CHCl}_3$ ; 96.4% ee nach HPLC) (Literaturwert für das (S)-Enantiomer<sup>[11a]</sup>:  $[\alpha]_D = -115.9^\circ$  ( $c = 1.06$  in  $\text{CHCl}_3$ )) in 95% Ausbeute erhalten. Diese Verbindung wurde weiter durch Reaktion mit 48proz. HF in Acetonitril (1:19)<sup>[14]</sup> zu (R)-4-Hydroxy-2-cyclohexenon (R)-15 umgesetzt<sup>[8]</sup>,  $[\alpha]_D^{29} = +109.0^\circ$  ( $c = 1.29$  in  $\text{CHCl}_3$ ) (Literaturwert für das (S)-Enantiomer<sup>[11a]</sup>:  $[\alpha]_D = -110^\circ$  ( $c = 0.92$  in  $\text{CHCl}_3$ )); die Ausbeute betrug 94%. Damit wurde auch die absolute Konfiguration der Verbindung bestätigt.

Obwohl wir uns die Inversion der Enantioselektivität beim Übergang vom freien Diol 1 zu den Bisethern 6a–6f in Gegenwart desselben Katalysators nicht erklären können, ist vielleicht die Isomerisierung der *meso*-Bisether mit einem Mechanismus zu deuten, der eine suprafaciale 1,3-Wasserstoffverschiebung<sup>[15]</sup> einschließt. Diese Hypothese konnte durch ein Experiment ausgehend von einer deuterierten Verbindung gestützt werden. So lieferte die 5 $\beta$ ,8 $\beta$ -deuteriummarkierte Verbindung  $[\text{H}_2]6\text{c}$  nach Desilylierung eindeutig das umgelagerte 7 $\beta$ ,8 $\beta$ -deuteriummarkierte Hydroxyketon  $[\text{H}_2]5\text{a}$  ohne Scrambling oder Verlust an Deuterium. Wie im Schema 4 gezeigt, entsteht zuerst durch oxidativen Angriff der  $\text{Rh}^{\text{III}}$ -Komplex 16, der durch eine 1,3-Metallwanderung zum  $\text{Rh}^{\text{III}}$ -Komplex 17 isomerisiert wird. In diesem liegt nun eine Silylenolether-Teilstruktur vor. Die folgende reduktive Eliminierung führt über den  $\text{Rh}^{\text{I}}$ -Komplex 18 unter Freisetzung des  $\text{Rh}^{\text{I}}$ -Katalysators zum Disilylether 19.

Wir haben einen neuen und hocheffektiven enantioselektiven Zugang zu vielseitig als chirale Synthesebausteine verwendbaren Tetrahydro-*endo*-1,4-methano- und Tetrahydro-*endo*-1,4-ethano-naphthalinonen gefunden, indem Bissilylether von *meso*-1,4-Endiolen durch einen chiralen, kationischen binap/ $\text{Rh}^{\text{I}}$ -Katalysator isomerisiert wurden. Die Resultate sind in fünffacher Hinsicht bemerkenswert: 1) Erstmals wurde hohe Enantioselektivität in einer asymmetrischen katalytischen Isomerisierung eines Allylethersubstrats erreicht. 2) Es handelt sich um die erste erfolgreiche katalytische Isomerisierung einer *meso*-Verbindung als Substrat in eine optisch aktive Verbindung. 3) Die vorgestellte Methode ist dem enzymatischen Verfahren sowohl hinsicht-



Scheme 4.

lich Ausbeute wie Enantioselektivität ebenbürtig. 4) Mit dieser Methode können vielseitig verwendbare, chirale Cyclohexenon-Synthone mit hoher Effizienz hergestellt werden. 5) Der Reaktionsmechanismus beinhaltet eine suprafaciale 1,3-Wasserstoffwanderung.

### Experimentelles

Umwandlung von 6c in 5b: Zu einer gerührten Lösung von 6c (405 mg, 1.0 mmol) in 1,2-Dichlorethan (4.6 mL) gab man tropfenweise bei Raumtemperatur unter Argon  $[\text{Rh}(\{\text{S}\}\text{-binap})(\text{cod})\text{ClO}_4$  (18.6 mg, 19.9  $\mu\text{mol}$ ) in 1,2-Dichlorethan (0.5 mL) und erhitze 17 h unter Rückfluß. Nach Entfernen des Solvens wurde der Rückstand in THF (5 mL) gelöst und diese Lösung mit  $n\text{Bu}_4\text{NF}$  (1.0 M in THF, 1.0 mL) 5 min bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Schließlich wurde die Lösung mit Ether verdünnt, zuerst mit Wasser, dann mit Kochsalzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel ( $\text{AcOEt}/\text{Hexan}$  1:9) chromatographiert, wodurch 5b als farblose Kristalle (276 mg, 94.9%) (96.1% ee) isoliert wurde. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Hexan wurde das optisch reine Produkt (99.5% ee) als farblose Prismen, Schmp.  $32^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{29} = -27.0^\circ$  ( $c = 1.08$  in  $\text{CHCl}_3$ ) erhalten.

Eingegangen am 9. Juni 1995 [Z 8073]

**Stichworte:** Asymmetrische Synthesen · Isomerisierungen · Katalyse · Rhodiumverbindungen

- [1] a) 4a: S. Takano, Y. Higashi, T. Kamikubo, M. Moriya, K. Ogasawara, *Synthesis* **1993**, 948–950; b) 4b: M. Moriya, T. Kamikubo, K. Ogasawara, *ibid.* **1995**, 187–190.
- [2] S. Takano, M. Moriya, T. Kamikubo, K. Hiroya, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8485–8488.
- [3] Einige repräsentative Beispiele: a) K. Ogasawara, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 2119–2122; b) S. Takano, M. Moriya, Y. Higashi, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 177–178; c) *ibid.* **1993**, 614–615; d) S. Takano, Y. Higashi, T. Kamikubo, M. Moriya, K. Ogasawara, *ibid.* **1993**, 788–789; e) S. Takano, M. Moriya, K. Ogasawara, *Synlett* **1993**, 601–602; f) S. Takano, T. Kamikubo, M. Moriya, K. Ogasawara, *Synthesis* **1994**, 601–604; g) T. Kamikubo, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1995**, 95–96; h) T. Kamikubo, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1685–1688.
- [4] a) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932–7934; b) A. Miyashita, H. Takaya, T. Souchi, R. Noyori, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1245–1253; c) M. Takaya, K. Mashima, K. Koyano, M. Yagi, H. Kumobayashi, T. Taketomi, S. Akutagawa, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 629–635.
- [5] Übersichten: a) S. Otsuka, K. Tani in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1985**, S. 171–191; b) R. Noyori, M. Kitamura in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 5 (Hrsg.: R. Schefford), Springer, Heidelberg, **1989**, S. 115–198; c) S. Otsuka, K. Tani, *Synthesis* **1991**, 665–680.
- [6] M. Kitamura, K. Manake, R. Noyori, H. Takaya, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4719–4720.
- [7] Effektive katalytische Bildung von achiralen Enolen mit  $\text{Rh}^{\text{I}}$ -Diphosphan-Komplexen: S. H. Bergens, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 958–967.
- [8] a) S. J. Danishefsky, B. Simoneau, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2599–2604; b) A. B. Jones, M. Yamaguchi, A. Patten, S. J. Danishefsky, J. A. Ragan, D. B. Smith, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 17–19.

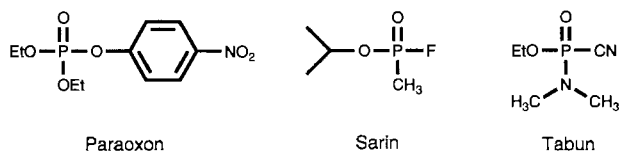
- [9] Versuche, die Produkte als Silylenolether in reiner Form zu isolieren, schlugen fehl, da ein beträchtlicher Teil der Ketone (>20%) immer schon vor dem Abbrechen der Reaktion gebildet wurde.
- [10] I. Kuwajima, E. Nakamura, M. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1025–1030.
- [11] a) J. E. Audia, L. Boisvert, A. D. Patten, A. Villalobos, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3738–3740; b) M. C. Carreno, J. L. Ruano, M. Garrido, M. P. Ruiz, G. Solladie, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6653–6656.
- [12] Vgl. S. Takano, K. Inomata, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1989**, 359–362.
- [13] Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011–1013.
- [14] R. F. Newton, D. P. Reynolds, M. A. Finch, F. D. Kelly, S. M. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3981–3982.
- [15] Vgl. R. Noyori, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4259–4292.

## Antikörper-katalysierte Hydrolyse von Phosphorsäuretriestern\*\*

Jonathan S. Rosenblum, Lee-Chiang Lo, Tingyu Li,  
Kim D. Janda\* und Richard A. Lerner\*

In memoriam James D. Bain

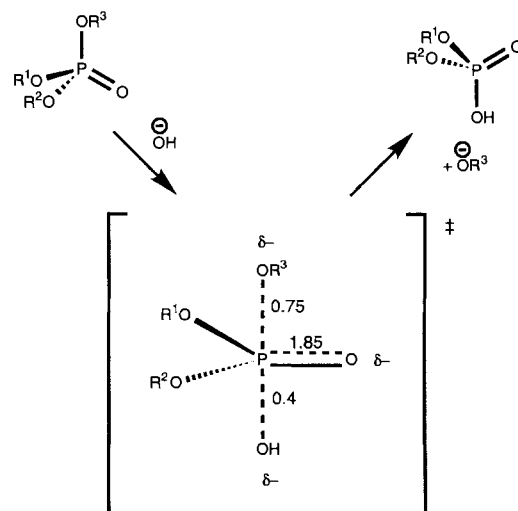
Die Hydrolyse von Phosphorsäureestern ist seit vielen Jahren eine Herausforderung für Biologen und Chemiker. Die Aufmerksamkeit konzentrierte sich bislang hauptsächlich auf Phosphorsäuremono- und -diester, da deren biologische Eigenschaften am besten bekannt sind. Doch auch die Triester sind von biologischer Bedeutung. Sie spielen eine essentielle Rolle bei der Adaptation von *E. coli* an mutagene Reagentien<sup>[1]</sup> und sind Vorstufen für medizinisch wichtige Nucleosid-Analoga<sup>[2, 3]</sup>. Derivate von Phosphorsäuretriestern werden als Insektizide eingesetzt, andere sind wirkungsvolle chemische Waffen. Zu dieser Verbindungsklasse gehört auch Sarin (Isopropyl(methyl)-phosphonofluoridat), das kürzlich bei einem verheerenden Bombenanschlag in einer japanischen U-Bahn verwendet wurde<sup>[4]</sup>. Obwohl es in der Natur Phosphotriesterasen gibt, sind deren physiologische Substrate nicht bekannt<sup>[5]</sup>.



Neben ihrer biologischen Bedeutung werfen Phosphorsäureester auch grundlegende chemische Fragestellungen hinsichtlich ihrer einzigartigen Hydrolysebeständigkeit<sup>[6]</sup> und der Beteiligung eines Übergangszustandes mit einem fünffach koordinierten Phosphoratom an der Hydrolyse auf. Antikörper, die die Hydrolyse von Phosphorsäuretriestern katalysieren, sind daher aus biologischer und aus chemischer Sicht interessant. Mit sol-

chen Antikörpern könnte man in die Antwort von *E. coli* auf mutagene methylierende Agentien eingreifen, Vorstufen von Wirkstoffen aktivieren (inaktive Carbonsäureester wurden bereits durch Antikörper-katalysierte Hydrolyse aktiviert<sup>[7, 8]</sup>) und Vergiftungen mit Nervengiften auf Organophosphatbasis behandeln oder gar vorbeugend verhindern<sup>[9, 10]</sup>. Diese Antikörper sollten auch hilfreich sein, um die Erfordernisse des Übergangszustandes hinsichtlich seiner Struktur und seiner elektrostatischen Eigenschaften für die Phosphorsäureester-Hydrolyse zu definieren. Im folgenden beschreiben wir einen derartigen, Phosphorsäuretriestriester hydrolysierenden Antikörper.

Bei der basenkatalysierten Phosphorsäuredi- und -triestriester-Hydrolyse wird ein Übergangszustand mit fünffach koordiniertem Phosphoratom durchlaufen, wobei beim Angriff des Hydroxidions gleichzeitig die Abgangsgruppe entlang der apikalen Achse verdrängt wird (Schema 1). Während der tetraedrischen



Schema 1. Mechanismus der Phosphorsäuretriestriester-Hydrolyse unter Berücksichtigung der Struktur und der elektrostatischen Verhältnisse des Übergangszustandes. Angegeben sind die Bindungsordnungen bei der basenkatalysierten Hydrolyse von Paraoxon [27].

Übergangszustand bei der Carbonsäureester-Hydrolyse durch viele funktionelle Gruppen exakt nachgebildet werden kann<sup>[11, 12]</sup>, sind fünffach koordinierte Zentren in der Organischen Chemie selten (zu Ausnahmen siehe Lit.<sup>[13, 14]</sup>). Außerdem sind viele der Verbindungen mit fünffach koordinierten Zentren giftig oder instabil, was ihre Brauchbarkeit als Hapten für eine Immunisierung beeinträchtigt. Im Vergleich dazu lassen sich die besonderen elektrostatischen Eigenschaften des Übergangszustandes, die im Verlauf der Reaktion wahrscheinlich von Bedeutung sind, einfacher imitieren. Daher ist von Interesse, ob das Hapten notwendigerweise ein fünffach koordiniertes Zentrum aufweisen muß oder ob es genügt, die elektrostatischen Eigenschaften des Übergangszustandes zu berücksichtigen, um einen effektiven Katalysator zu erhalten.

Um zwischen diesen Möglichkeiten zu entscheiden, haben wir Antikörper mit Phosphotriesterase-Aktivität gesucht, die entweder ein Hapten mit einer Aminoxidgruppe oder eines mit einem quartären Amin erkennen. Geladene Haptene sollten Antikörper induzieren, deren katalytische Wirkung entweder auf der Stabilisierung eines polaren Übergangszustandes oder auf der Bereitstellung einer reaktiven Seitenkette besteht, die als allgemeine Base wirkt<sup>[15–17]</sup>. Das Hapten 1 enthält eine Aminoxidgruppe, deren dative Bindung der zu brechenden Bindung

[\*] Prof. Dr. K. D. Janda, Prof. Dr. R. A. Lerner, J. S. Rosenblum, Dr. L.-C. Lo, Dr. T. Li  
The Scripps Research Institute  
Department of Chemistry and Molecular Biology  
10666 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
Telefax: Int. + 619/554-6068

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Alfred P. Sloan Foundation (K. D. J., Grant GM48351) und von der National Science Foundation, National Institutes of Health (J. S. R.) gefördert. Wir danken Ping Fan und Tami Danon für technische Unterstützung und Dr. Dee-Hua Huang für die Aufnahme der <sup>31</sup>P-NMR-Spektren.