

Experimentelles

^7Li -NMR-Spektren: Chemagnetics-MX-300-Spektrometer, 116.5 MHz, MAS-Bedingungen, chemische Verschiebungen relativ zu 1.0 M wäßriger LiCl-Lösung. Der Zeolith HZSM-5 (Si:Al = 19) wurde von UOP bezogen und durch wiederholten Ionenaustausch in die Lithiumform überführt. [$^{13}\text{C}_6$]Benzol wurde durch quantitative Manometrie und Methoden, über die an anderer Stelle berichtet wurde,^[9] am Zeolith adsorbiert.

Alle Geometrien wurden mit Gaussian 94^[10] auf dem MP2/6-311+G*-Niveau optimiert. Für die Berechnung der chemischen Verschiebungen verwendeten wir ACES II.^[11] Die Basissätze^[12] waren: Li, tzp {511111/1}; O, tzp {51111/311/1}; H (dz {31}). Für C-Atome verwendeten wir die tzp{51111/311/1}- und die dzp{511/31/1}-Basis bei allen Strukturen mit Ausnahme von $\text{C}_6\text{H}_6 \cdot \text{Li}^+ \cdot \text{C}_6\text{H}_6$, da sich hier nur die dzp-Berechnung als durchführbar erwies.

Eingegangen am 2. April 1998 [Z11674]

Stichwörter: Ab-initio-Rechnungen • Alkalimetalle • NMR-Spektroskopie • pi-Wechselwirkungen • Zeolithe

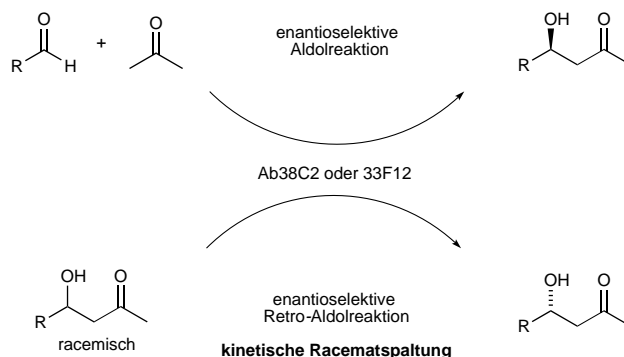
- [1] D. K. Murray, J.-W. Chang, J. F. Haw, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4731–4741.
- [2] L. Frydman, J. S. Hardwood, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5367–5368.
- [3] C. A. Fyfe, H. Strobl, G. T. Kokotailo, G. J. Kennedy, G. E. Barlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3373–3380.
- [4] J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303–1324.
- [5] R. A. Kumpf, D. A. Dougherty, *Science* **1993**, *261*, 1708–1710.
- [6] K. Wolinski, J. F. Hinton, P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8251–8260.
- [7] J. Gauss, *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *191*, 614–620.
- [8] S. Sieber, P. v. R. Schleyer, J. Gauss, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6987–6988.
- [9] J. F. Haw, J. B. Nicholas, T. Xu, L. W. Beck, D. B. Ferguson, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 259–267.
- [10] Gaussian 94, Revision E.2: M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople.
- [11] ACES II (ein Ab-initio-Programmsystem): J. F. Stanton, J. Gauss, J. D. Watts, W. J. Lauderdale, R. J. Bartlett.
- [12] A. Schafer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571–2577.

Katalytische enantioselektive Retro-Aldolreaktion: kinetische Racematspaltung von β -Hydroxyketonen durch Aldolase-Antikörper**

Guofu Zhong, Doron Shabat, Benjamin List, James Anderson, Subhash C. Sinha, Richard A. Lerner* und Carlos F. Barbas III*

Die Entwicklung von Methoden zur stereoselektiven Synthese von β -Hydroxyketonen (Aldolen) ist seit langem das Thema zahlreicher Untersuchungen in der Organischen Chemie. Erste Erfolge erzielte man durch die Verwendung äquimolarer Mengen eines chiralen Auxiliars^[1] und in letzter Zeit durch das Design von Übergangsmetall-Katalysatoren.^[2] Eine Alternative zur direkten enantioselektiven Synthese ist die Anwendung der kinetischen Racematspaltung.^[3, 4] Überraschenderweise hat die Anwendung dieser Strategie auf die Aldolreaktion so gut wie keine Beachtung gefunden.^[3b, 5, 6] Kürzlich haben wir die Entwicklung, die Anwendungsbreite, die Struktur, die hohe Stereoselektivität und den Wirkungsmechanismus von zwei Aldolase-Antikörpern beschrieben, 38C2 (Aldolase-Antikörper 38C2, Kat.-Nr. 47,995-0 und 48,157-2, Aldrich) und 33F12.^[7] Da diese Antikörper sowohl die Aldoladdition als auch die Retro-Aldolreaktion katalysieren können, überlegten wir uns, sie auch für die kinetische Racematspaltung von Aldolen einzusetzen. Mit nur einem katalytischen Antikörper könnten dann beide Aldol-Enantiomere erhalten werden (Schema 1).

Um das Potential der Antikörper-katalysierten kinetischen Racematspaltung von Aldolen zu bestimmen, untersuchten wir die Kinetik der Retro-Aldolisierung von (*S*)-**1** und (*R*)-**1**



Schema 1. Herstellung der beiden Aldol-Enantiomere durch denselben katalytischen Antikörper.

[*] Prof. Dr. R. A. Lerner, Prof. Dr. C. F. Barbas III, Dr. G. Zhong, Dr. D. Shabat, Dr. B. List, J. Anderson, Dr. S. C. Sinha
The Skaggs Institute for Chemical Biology und
Department of Molecular Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 619-784-9098
E-mail: carlos@scripps.edu

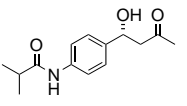
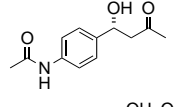
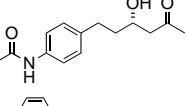
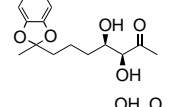
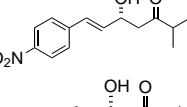
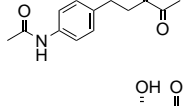
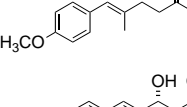
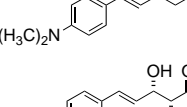
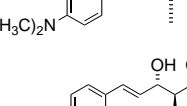
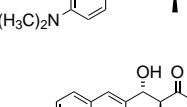
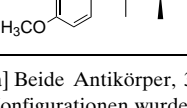
[**] Diese Arbeit wurde durch die National Institutes of Health (CA27489) unterstützt. Wir danken der Sharpless-Arbeitsgruppe und K. R. Dress für Unterstützung. B.L. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Feodor-Lynen-Stipendium.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandt/> zu finden oder können vom Autor angefordert werden.

(Tabelle 1). Die durch den Antikörper 38C2 katalysierte Retro-Aldolisierung von (*S*)-**1** verlief entsprechend der Michaelis-Menten-Kinetik ($k_{\text{cat}} = 1.4 \text{ min}^{-1}$, $K_{\text{m}} = 270 \mu\text{M}$). Die

Tabelle 1. Antikörper-katalysierte kinetische Racematspaltung einiger Aldole.

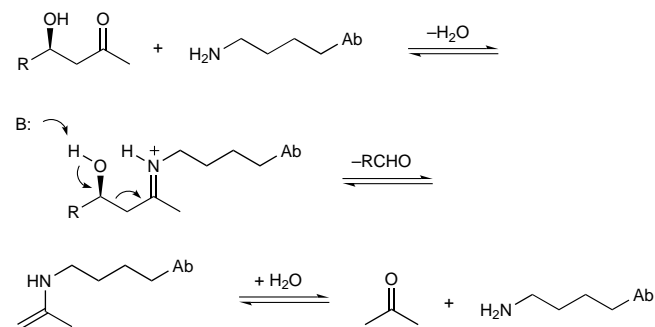
Produkt	Ums. [%]	ee [%]
 (<i>R</i>)- 1	52	> 99 ^[a]
 (<i>R</i>)- 2	52	> 99
 (<i>S</i>)- 3	67	> 99
 (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 4	55	> 99
 (<i>R</i>)- 5 ^[b]	51	> 99
 (<i>R</i>)- 6 ^[b]	81	80
 (<i>R</i>)- 7	50	95
 (<i>R</i>)- 8	50	90
 (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 9	59	> 99
 (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 9 ^[b]	50	58
 (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 10	54	98

[a] Beide Antikörper, 38C2 und 33F12, wurden verwendet. [b] Absolute Konfigurationen wurden per Analogie zugeordnet.

relative Steigerung der Geschwindigkeit gegenüber der der Hintergrundreaktion, $k_{\text{cat}}/k_{\text{un}}$, die durch den Antikörper hierbei erreicht wird, beträgt 1.7×10^7 , und die katalytische Leistung^[8] mit diesem Substrat, $(k_{\text{cat}}/K_{\text{m}})/k_{\text{un}}$, beträgt $6.2 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$. Damit ist dies der leistungsfähigste katalytische Antikörper, der bis jetzt hergestellt worden ist.^[9]

Um zu gewährleisten, daß die Katalyse wie geplant verlief, untersuchten wir die Reaktion in Gegenwart von 2,4-Pentandion, einem Inhibitor bei diesem Mechanismus. Der Inhibitor bildet mit der ϵ -Aminogruppe des Lysin-Restes am aktiven Zentrum der Katalysatoren ein UV-aktives

vinylloges Amid.^[7a] Inkubation von ab38C2 mit einem Mol-äquivalent 2,4-Pentandion vor diesem Retro-Aldolreaktionstest resultierte in nahezu vollständiger Inhibierung der Katalyse. Die Retro-Aldolreaktion verläuft somit am aktiven Zentrum des Antikörpers mit einer notwendigen Beteiligung der ϵ -Aminogruppe des Lysin-Restes am aktiven Zentrum. Im Unterschied dazu verlief die Antikörper-Katalyse der Retro-Aldolreaktion von (*R*)-**1** nicht nach der Michaelis-Menten-Kinetik, und die Reaktion wurde nicht durch 2,4-Pentandion inhibiert, was darauf hindeutet, daß die Katalyse ohne die notwendige Beteiligung des Lysin-Restes am aktiven Zentrum abläuft. Unter Annahme allgemeiner Basenkatalyse konnte aus den für (*R*)-**1** erhaltenen Meßwerten die Geschwindigkeitskonstante zu $1.0 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1} \mu\text{M}^{-1}$ bestimmt werden, ähnlich dem Wert $1.7 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{M}^{-1}$ für die Geschwindigkeitskonstante der Aminoacetonitril-katalysierten Retro-Aldolreaktion für dieses Substrat.^[7a] Der Mechanismus der Antikörper-katalysierten Retro-Aldolreaktion von (*S*)-Aldol-Verbindungen ist in Übereinstimmung mit unseren früheren Untersuchungen zu Struktur und Kinetik dieser Katalysatoren (Schema 2).



Schema 2. Mechanismus der Antikörper-katalysierten Retro-Aldolreaktion.

Derart hohe Enantioselektivitäten vorausgesetzt, untersuchten wir die durch ab38C2 katalysierte kinetische Racematspaltung von *rac*-**1**. Da der K_{m} -Wert in der Aldolreaktion für Aceton ungefähr 1M ist und das Aldol mit 5.0mM in der Retro-Aldolreaktion vorgelegt wird, liegt das Gleichgewicht zwischen dem Aldol und dessen Komponenten auf der Seite der Retro-Aldolreaktion. Die Bestimmung der *ee*-Werte des nicht umgesetzten Aldols (*R*)-**1** in Abhängigkeit vom Reaktionsfortschritt ermöglichte die Bestimmung des Stereoselektivitätsfaktors *s* zu 228.^[10] Bei 52 % Umsatz der Retro-Aldolreaktion, entweder durch ab38C2 oder durch ab33F12 katalysiert, wurde das nicht umgesetzte Aldol (*R*)-**1** in nahezu optisch reiner Form erhalten (> 99 % *ee*, bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase). Wir haben bereits über die durch die Antikörper 38C2 und 33F21 katalysierten Synthesen von (*S*)-**1** mit > 99 % *ee* berichtet.^[7] Somit konnten durch die Anwendung der Antikörper-katalysierten Aldol- und Retro-Aldolreaktionen beide Enantiomere von **1** in nahezu enantiomerenreiner Form erhalten werden. Derart hohe Enantioselektivitäten wurden zuvor bei der Antikörper-katalysierten Esterhydrolyse erhalten, sind aber sicherlich nicht für alle derartigen Katalysatoren üblich.^[9c, 11]

Wir untersuchten die allgemeine Anwendbarkeit der Antikörper-katalysierten kinetischen Racematspaltung mit einer Vielzahl von Aldolen (Tabelle 1). Bei den meisten Reaktionen wurde nach 4 h ein Umsatz von $\approx 50\%$ erreicht; das nicht umgesetzte Aldol wurde zurückerhalten und die *ee*-Werte wie oben beschrieben bestimmt. Die katalytischen Antikörper sind sehr stabil und konnten für einen erneuten Einsatz zurückisoliert werden. Zudem konnte das Aldehyd-Produkt zurückerhalten und wiederverwertet werden. In den meisten Fällen wurden die nicht umgesetzten Aldole mit sehr hohen *ee*-Werten zurückerhalten.

Die Isolierung von (*S*)-**3** mit $>99\%$ *ee* bei 67% Umsatz (Tabelle 1) läßt die Stärke der kinetischen Racematspaltung erkennen, hohe *ee*-Werte zu erreichen, während bei der Antikörper-katalysierten Synthese von (*R*)-**3** in diesem Fall lediglich 58 und 69% *ee* mit ab38C2 bzw. ab33F12 erzielt werden. Die Herstellung von (3*S*,4*R*)-**4** mit $>99\%$ *ee* demonstriert den Nutzen von ab38C2 bei der Synthese von enantiomerenreinen α,β -Dihydroxyketonen. Wir haben diese Verbindung und dessen optisch reines Enantiomer (3*R*,4*S*)-**4** durch Antikörper-Katalyse mit $>99\%$ *ee* synthetisiert und anschließend bei der Synthese von Käferpheromonen des Brevicomintyps eingesetzt.^[12] Die Racematspaltung der Verbindungen **5** und **6** läßt erkennen, daß die Anwendungsbreite dieser Katalysatoren für die Retro-Aldolreaktion größer ist, als wir vorher für die Aldolreaktion festgestellt haben.

Bisher konnten wir die Antikörper-Katalyse von Reaktionen mit 2,3-Butandion oder 3-Methyl-2-pentanone als Aldol-Donoren nicht durchführen, aber für die kinetische Racematspaltung mit diesen Katalysatoren sind Aldole mit solchen Substrukturen geeignete Substrate.^[7e] Die größere Anwendungsbreite der Katalysatoren für diese Substrate kann durch geeignetere K_m -Werte für diese Substrate in der Retro-Aldolreaktion im Vergleich zu deren Komponenten erklärt werden. Die Verbindungen **7–10** wurden hergestellt, um einen empfindlichen kontinuierlichen UV-Test zur Kontrolle der Retro-Aldolreaktion zu ermöglichen. Diese führt hier zur Bildung von 4-Methoxy- α -methylzimtaldehyd ($\epsilon_{315} = 21722 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) oder 4-Dimethylaminozimtaldehyd ($\epsilon_{400} = 23000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), wobei jede Verbindung ein neues Absorptionsmaximum aufweist, das im Spektrum der Ausgangsalde nicht vorhanden ist. Die UV-Tests wurden in Kinetikstudien angewendet. Wie in Tabelle 2 gezeigt, ist die Effektivität, mit der diese Verbindungen durch ab38C2 umgesetzt werden, außergewöhnlich. Die Cinnamoylgruppe in diesen Aldolen kann für die anschließende Umsetzung vorteilhaft sein, denn die C=C-Bindung kann durch Ozonolyse oxidativ gespalten werden, wobei ein Keton oder ein Aldehyd resultiert.

Die Racematspaltung von **9** und **10** wurde untersucht, weil sie Schlüsselbausteine für die Synthese von komplexeren Polypropionaten sind.^[13] Für *syn*-**9** wurde 99% *ee* bei 59% Umsatz festgestellt. Wir möchten uns nun noch der Konfiguration an der α -Position bei Reaktionen mit aliphatischer Verzweigung an dieser Position zugewenden: Die Racematspaltung der *anti*-Isomere von **9** und **10** lieferte 58 bzw. 98% *ee* bei 50 bzw. 54% Umsatz. Somit können sowohl *syn*- als auch *anti*-Stereoisomere mit hohen *ee*-Werten erhalten werden, wodurch diese Methode zu einer attraktiven Strategie für die Polypropionatsynthese wird. Zwar beziehen sich

Tabelle 2. Kinetische Parameter für die Antikörper-katalysierten Retro-Aldolreaktionen.^[a]

Substrat	$k_{\text{cat}}^{[b]}$ [min ⁻¹]	K_m [mM]	$k_{\text{cat}}/k_{\text{un}}$	$(k_{\text{cat}}/K_m)/k_{\text{un}}$ [M ⁻¹]
(<i>S</i>)- 1	1.4	0.27	1.7×10^7	6.2×10^{10}
(\pm)- 7	2.2	0.016	1.0×10^5	6.3×10^9
(\pm)- 8 ^[c]	4.7	0.041	2.6×10^4	6.4×10^8
(\pm)- <i>anti</i> - 9	1.5	0.017	4.4×10^4	5.3×10^8
(\pm)- <i>anti</i> - 10	1.4	0.093	1.9×10^4	2.1×10^8

[a] Bedingungen: pH 7.0 in Gegenwart von 2.0 μM aktiver Zentren von ab38C2. [b] Pro aktivem Zentrum des Antikörpers. k_{cat} wurde durch nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm Grafit aus den experimentellen Daten erhalten. [c] In Phosphat-gepufferter Salzlösung bei pH 7.4 bestimmt.

alle Einträge in Tabelle 1 auf aromatische Aldole, doch ist die Anwendungsbreite der Antikörper 38C2 und 33F12 nicht auf solche begrenzt, wie in früheren Untersuchungen gezeigt werden konnte.^[7d,e] Wir erwarten somit, daß auch einfache aliphatische Aldole gute Substrate für die kinetische Racematspaltung mit diesen Katalysatoren sind.

Die besondere Ontogenese dieser Aldolase-Antikörper^[7d] hat zu Biokatalysatoren mit außergewöhnlicher Einsatzbreite geführt, und wie in den Tabellen 1 und 2 gezeigt, mit hierfür einzigartiger Enantioselektivität und katalytischer Effizienz. Wir haben auch einen empfindlichen kontinuierlichen UV-Test zum Verfolgen der Reaktion entwickelt, wodurch die Identifizierung neuer Katalysatoren für diese Reaktion erleichtert werden wird.

Eingegangen am 24. April 1998 [Z11776]

Stichwörter: Aldol-Reaktionen • Asymmetrische Synthesen • Enantiomerentrennung • Katalytische Antikörper • Retro-Aldol-Reaktionen

- [1] Übersichten zur Aldolreaktion: S. Masamune, W. Choy, J. S. Peterson, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 1–31; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 1–30; C. H. Heathcock, *Aldrichim. Acta* **1990**, 23, 99–111; D. A. Evans, *Science* **1988**, 240, 420–426; C. H. Heathcock in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 133–319; I. Peterson, *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 1821–1830.
- [2] A. Yanagisawa, Y. Matsumoto, H. Nakashima, K. Asakawa, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9319–9320, zit. Lit.; E. M. Carreira, W. Lee, R. A. Singer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3649–3650; D. A. Evans, D. W. C. MacMillan, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10859–10860; der einzige Fall, bei dem Ketone und nicht vorgebildete Enolate eingesetzt wurden: Y. M. A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1942–1944; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1871–1873.
- [3] a) D. J. Ager, M. B. East, *Asymmetric Synthetic Methodology*, CRC, FL, USA, **1996**; b) C.-H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1994**.
- [4] K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry*, 2. Aufl., Springer, Berlin, **1995**.
- [5] Eine Antikörper-katalysierte Retro-Aldolreaktion vom Henry-Typ: M. E. Flanagan, J. R. Jacobsen, E. Sweet, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6078–6079; eine Retro-Aldolreaktion, katalysiert durch einen Antikörper mit einem Amin-Cofaktor: J.-L. Reymond, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2471–2473; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2285–2287.
- [6] H. J. M. Gijsen, L. Qiao, W. Fitz, C.-H. Wong, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 443–473; C.-H. Wong, R. L. Halcomb, Y. Ichikawa, T. Kajimoto,

- Angew. Chem.* **1995**, *107*, 453–474; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 412–432.
- [7] a) J. Wagner, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Science* **1995**, *270*, 1797–1880; b) R. Björnstedt, G. Zhong, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11720–11724; c) G. Zhong, T. Hoffmann, R. A. Lerner, S. Danishefsky, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8131–8132; d) C. F. Barbas III, A. Heine, G. Zhong, T. Hoffmann, S. Gramatikova, R. Björnstedt, B. List, J. Anderson, E. A. Stura, E. A. Wilson, R. A. Lerner, *Science* **1997**, *278*, 2085–2092; e) T. Hoffmann, G. Zhong, B. List, D. Shabat, J. Anderson, S. Gramatikova, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2768–2779.
- [8] A. R. Radzicka, R. A. Wolfenden, *Science* **1995**, *267*, 90–93.
- [9] a) N. R. Thomas, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 479–511; b) J. D. Stewart, S. J. Benkovic, *Nature* **1995**, *375*, 388–391; c) C.-H. L. Lo, P. Wentworth, Jr., K. W. Jung, J. Yoon, J. A. Ashley, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10251–10252.
- [10] G. Balavoine, A. Moradpour, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5152–5158.
- [11] a) K. D. Janda, S. J. Benkovic, R. A. Lerner, *Science* **1989**, *244*, 437–440; b) F. Tanaka, K. Kinoshita, R. Tanimura, I. Fujii, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2332–2339; c) H. Wade, T. S. Scanlan, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6510–6511; d) S. J. Pollack, P. Hsiun, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5961–5962.
- [12] B. List, D. Shabat, C. F. Barbas III, R. A. Lerner, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 881–885.
- [13] I. Paterson, J. A. Channon, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 797–800.
- [14] Experimentelle Details sowie spektroskopische und analytische Daten der Verbindungen **1–10** finden sich in den Hintergrundinformationen.

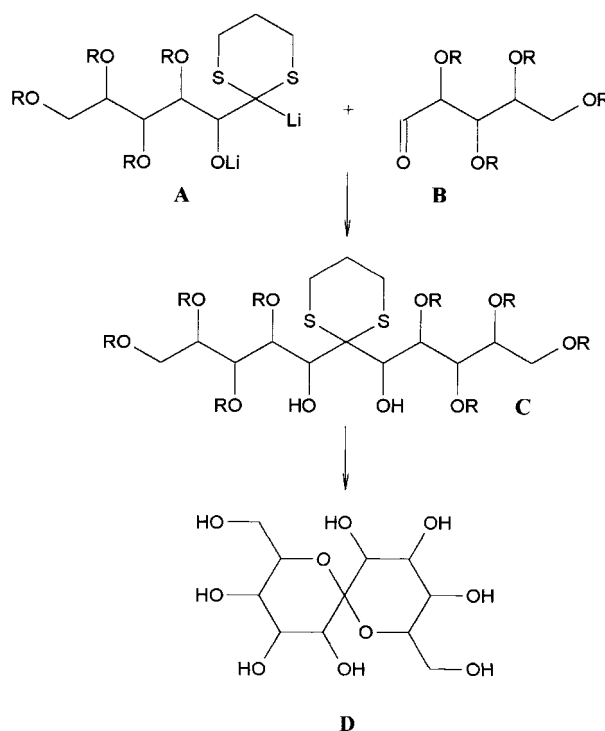
Perhydroxylierte 1,7-Dioxaspiro[5.5]undecane („Spirozucker“): Synthese, Stereochemie und Struktur **

Raphael Bextermöller, Hartmut Redlich,*
Klaus Schnieders, Sven Thormählen und Roland Fröhlich
Professor Dieter Seebach zum 60. Geburtstag gewidmet

Perhydroxylierte 1,7-Dioxaspiro[5.5]undecane (**D**, Schema 1) – eine Verbindungsklasse, die in der Natur bisher nicht gefunden wurde und über deren Synthese hier erstmals berichtet wird – können als zwei über das Spiroacetalzentrum verbundene Hexopyranosen („Spirozucker“)^[1] aufgefaßt werden. Im Unterschied zu den hydroxylierten Derivaten sind Spiroacetale in der Natur weitverbreitet und haben beispielsweise als Insektenpheromone, Antibiotika oder Toxine zum Teil herausragende biologische Wirkungen.^[2] Bei ihrer Herstellung aus offenkettigen Vorstufen – dem gängigsten

Syntheseweg^[2] – sind Strukturbesonderheiten wie Substituenten und ihre relative Anordnung in der acyclischen Verbindung zu berücksichtigen. Besonders deutlich wird dies, wenn man die gut bekannten Eigenschaften von Monosaccharid-Hexopyranosen mit denen perhydroxylierter 1,7-Dioxaspiro[5.5]undecane – der Spirozucker – vergleicht.

Perhydroxylierte 1,7-Dioxaspiro[5.5]undecane können auf der „Dithian“-Route^[3] nach der Methode von Corey und Seebach^[4] effizient synthetisiert werden. Dabei wird ein offenkettiges Hexosetrimethyldithioacetal **A** als Dianion mit einer offenkettigen Aldopentose **B** verknüpft (Schema 1).



Schema 1.

Beide Komponenten, die wegen der notwendigen Basenstabilität vorzugsweise als Isopropylidenderivate eingesetzt werden,^[5] sind direkt aus den entsprechenden Grundzuckern nach der gleichen Methode in zwei bzw. drei Synthesestufen erhältlich.^[6,7] Damit ist der Gesamtaufbau der an jedem Kohlenstoffatom funktionalisierten Kette **C**, die nach den Regeln der Kohlenhydratnomenklatur als substituierte Undec-6-ulose zu bezeichnen ist, bereits nach dem vierten Syntheseschritt abgeschlossen. Für diese Arbeit wurden die Komponenten **A** und **B** so gewählt, daß alle für eine Beurteilung relevanten Kombinationen von Konfigurationen vorkommen. Bezüglich der mittelständigen Carbonylfunktion (siehe Tabelle 1, Fußnote [b]) in den Undec-6-ulosen sind dies D-glucob-glucob-, „D“-glucob-, L-glucob-, D-glucob-manno-, D-mannob-manno- und D-manno/D-altro'-konfiguriert. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, unterliegt die Verknüpfung der Bausteine **A** und **B** der doppelten Stereodifferenzierung, wobei die Carbonylkomponente nach dem Modell der „Dreipunktchelatisierung“^[8] für das im Verknüpfungsschritt beteiligte Lithium-Kation einen ausgeprägten Einfluß hat (Tabelle 1, Nr. 4).

[*] Prof. Dr. H. Redlich, Dr. R. Bextermöller, Dipl.-Chem. K. Schnieders, Dr. S. Thormählen, Dr. R. Fröhlich^[+]
Organisch-chemisches Institut der Universität
Corrensstraße 40, D-48149 Münster
Fax: (+49) 251-8339772
E-mail: redlich@uni-muenster.de

[+] Kristallstrukturanalyse

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.