

nen der Einheitszelle wurden aus der Winkeleinstellung von 15 Reflexen ermittelt. Die Intensitätsdaten wurden hinsichtlich Lorentz- und Polarisationseffekten korrigiert. Eine semiempirische Absorptionskorrektur (ψ -Scan)^[10a] wurde angewendet. Die Strukturen wurden mit dem Programmsystem DIRDIF^[10b] gelöst (zur Lokalisierung des Schweratoms wurde das Programm PATTY^[10c] eingesetzt) und mit Standardmethoden verfeinert (Verfeinerung aller Reflexe gegen F^2 mit SHELXL97^[10d]); anisotrope Parameter für die Nichtwasserstoffatome. Die Wasserstoffatome der Methylgruppen wurden als starre Rotoren mit idealisierter sp^3 -Hybridisierung und einer C-H-Bindungslänge von 0.97 Å verfeinert, um zur maximalen Elektronendichte in einer Differenz-Fourier-Karte zu passen. Das Stickstoffgebundene Wasserstoffatom wurde aus einer Differenz-Fourier-Karte entnommen. Alle anderen Wasserstoffatome wurden anfänglich auf berechnete Positionen gesetzt und in der Folge frei verfeinert. Kristalldaten ($C_72H_{69}B_6N_6ORh$, $M_r = 1158.86$): monoklin, Raumgruppe $C2/c$, $a = 28.270(2)$ Å, $b = 23.0952(14)$ Å, $c = 21.520(2)$ Å, $\beta = 119.793(6)$ °, $V = 12192.9(16)$ Å³, $Z = 8$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.263$ g cm⁻³; endgültige R -Werte: $R_1 = 0.0552$ (für 6778 Reflexe, die als beobachtet angesehen werden ($I > 2\sigma(I)$)), $wR_2 = 0.1255$ (alle Daten) für die 993 Totalvariablen.^[10e] – a) A. C. T. North, D. C. Philips, F. S. Mathews, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1968**, 24, 351; b) P. T. Beurskens, G. Beurskens, W. P. Bosman, R. de Geler, S. Garcia-Granda, R. O. Gould, R. Israel, J. M. M. Smits, DIRDIF-96, Computerprogrammsystem zur Kristallstrukturanalyse durch Patterson- und Direkte Methoden, angewendet auf Differenz-Strukturfaktoren, Crystallography Laboratory, University of Nijmegen (Niederlande), **1996**; c) P. T. Beurskens, G. Beurskens, M. Strumpel, C. E. Nordman in *Patterson and Pattersons* (Hrsg.: J. P. Glusker, B. K. Patterson, M. Rossi), Clarendon, Oxford, **1987**, S. 356; d) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Programm zur Verfeinerung von Kristallstrukturen, Universität Göttingen, **1997**. e) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-101855 und CCDC-101856“ für $4 \cdot (BPh_4)_2 \cdot MeCN$ bzw. $3 \cdot (BPh_4)_2 \cdot MeOH$ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44)1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

[11] a) O Heilmann, H. D. Hausen, W. Kaim, *Z. Naturforsch. B* **1994**, 49, 1554; b) B. McCullough, J. Halpern, M. R. Thompson, C. R. Landis, *Organometallics* **1990**, 9, 1392; c) M. Costa, G. P. Chiusoli, F. Salvadori, G. Bocelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1995**, 125, 589; d) B. E. Villarroya, L. A. Oro, F. J. Lahoz, A. J. Edwards, M. A. Ciriano, P. A. Alonso, A. Tiripicchio, M. Tiripicchio Camellini, *Inorg. Chim. Acta* **1996**, 250, 241; e) M. I. Arriortua, J. L. Pizarro, J. Ruiz, J. M. Morena, E. Colacio, *Inorg. Chim. Acta* **1995**, 231, 103; f) G. Bocelli, G. P. Chiusoli, M. Costa, M. Michelotti, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1347; g) N. W. Alcock, J. M. Brown, P. J. Maddox, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1532; h) N. W. Alcock, J. M. Brown, A. E. Derome, A. R. Lucy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 575.

[12] Die thermische Zersetzung von Alkylalkanimidaten führt unter anderem zu Nitrilen und Alkoholen oder dreifach substituierten 1,3,5-Triazinen und Alkoholen: a) F. Cramer, K. Pawelzik, J. Kupper, *Angew. Chem.* **1956**, 20, 649; b) P. Reynaud, R. C. Moreau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 2997; siehe auch Lit. [13].

[13] F. Cramer, N. Hennrich, *Chem. Ber.* **1961**, 976, zit. Lit.

Insekten-Desaturasen als einzigartige analytische Hilfsmittel zur Bestimmung des stereochemischen Verlaufs der Reduktion vicinaler Ditosylate mit Lithiumaluminiumdeuterid**

Isabel Navarro, Gemma Fabrias* und Francisco Camps

An der Biosynthese von Schmetterlings-Pheromonen sind sehr ungewöhnliche Desaturasen beteiligt, von denen die Mehrzahl Δ^{11} -Acyl-CoA-Desaturasen sind.^[1] Im Rahmen unserer Forschungen zur Bestimmung der Stereospezifität von Fettsäure-Desaturasen aus Insekten haben wir kürzlich gezeigt, daß die Bildung von (*E*)-11-Tetradecensäure bei der Motte *Spodoptera littoralis* durch stereospezifische Abspaltung des *pro*-(*R*)-C11-H- sowie des *pro*-(*S*)-C12-H-Atoms von Myristinsäure erfolgt.^[2] Dagegen entsteht (*Z*)-11-Tetradecensäure durch stereospezifische Abstraktion des *pro*-(*R*)-C11-H- sowie des *pro*-(*R*)-C12-H-Atoms von Myristinsäure. Dies ist im Einklang mit den Stereospezifitäten der verwandten (*Z*)-11-Palmitoyl-CoA^[3] und (*Z*)-9-Stearoyl-CoA-Desaturasen.^[4-6]

Zur Fortsetzung unserer Studien mußte eine effiziente Synthese vicinal dideuterierter, enantiomerenreiner Fettsäuren entworfen werden.^[7] Hierfür hielten wir eine asymmetrische Olefin-Dihydroxylierung mit nachfolgender Tosylie rung sowie die Reduktion des resultierenden Ditosylats mit Lithiumaluminiumdeuterid für eine geeignete Methode. Kürzlich publizierte Ergebnisse über anchimere Effekte bei der nucleophilen Substitution eines *vic*-Dimesylats^[8] legten jedoch nahe, daß die oben erwähnte Methode entgegen ursprünglichen Annahmen in stereochemischer Hinsicht nicht eindeutig ist. Die Aufklärung des stereochemischen Verlaufs des von uns vorgeschlagenen Synthesewegs war sehr kompliziert, da die Bestimmung der relativen Konfiguration der Deuteriumatome in den resultierenden *vic*-dideuterierten Fettsäuren mit gängigen analytischen Methoden sehr aufwendig ist.

Um dieses Problem zu lösen, synthetisierten wir nach obiger Strategie eine *vic*-dideuterierte Fettsäure, die ein geeignetes Substrat für eine Desaturase mit bekannter Stereospezifität war. Das Produkt der enzymatischen Reaktion läßt auf die relative Konfiguration der vicinalen Deuteriumatome in der Fettsäure schließen. Der stereochemische Verlauf der Desaturierung von (*Z*)- und (*E*)-11-Myristinsäure in *S. littoralis* ist bekannt.^[2] Werden die pheromonbildenden Drüsen der Insekten mit den racemischen Gemischen beider Diastereomere von $[11,12,13,13,14,14,14-^2H_7] \text{Myristinsäure}$

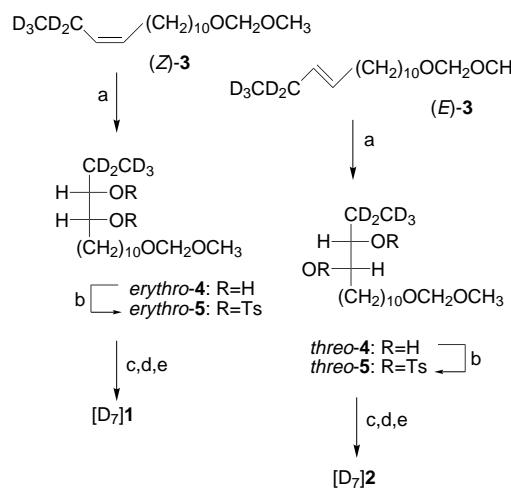
[*] Dr. G. Fabrias, Dr. I. Navarro, Prof. Dr. F. Camps
Department of Biological Organic Chemistry (CID-CSIC)
Jordi Girona 18–26, E-08034 Barcelona (Spanien)
Fax: (+34) 3-2045904
E-mail: gfdqob@cid.csic.es

[**] Diese Arbeit wurde von der Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (AGF 98-0844), vom Comissionat per a Universitat i Recerca der Generalitat de Catalunya (GRQ 93-8016) und von SEDQ S.A. gefördert.

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

($[D_7]1$ und $[D_7]2$) inkubiert, so kann aus der Masse des Molekülions des häufigsten Isotopomers der durch die enzymatische Reaktion entstandenen (Z)- sowie der (E)-11-Tetradecensäure die relative Konfiguration der Deuteriumatome an C11 und C12 in beiden Tracern abgeleitet werden.

Gemäß Schema 1 wurden die Racemate von $[D_7]1$ und $[D_7]2$ durch OsO_4 -katalysierte Dihydroxylierung von (Z)- und (E)-3 in Gegenwart von *N*-Methylmorpholin-N-oxid^[9] und nachfolgende Tosylierung der *erythro*- bzw. *threo*-Diole 4 mit



Schema 1. a) *N*-Methylmorpholin-N-oxid, OsO_4 , *t*BuOH, Aceton (*erythro*-4, 71%; *threo*-4, 65%); b) TsCl, Pyridin, Säulenchromatographie Kieselgel (*erythro*-5, 23%; *threo*-5, 22%); c) LiAlD₄, Et₂O, Rückfluß; d) HCl/MeOH; e) CrO₃/H₂SO₄/H₂O ($[D_7]1$, 50% bezogen auf *erythro*-5, $[D_7]2$, 37% bezogen auf *threo*-5). Ts = Tosyl = Toluol-4-sulfonyl.

Tosylchlorid in Gegenwart von Pyridin erhalten.^[10] Die Reduktion der *erythro*- und *threo*-Tosylate 5 mit Lithiumaluminiumdeuterid,^[11] Entfernung der Schutzgruppen sowie Oxidation lieferte erwartungsgemäß $[D_7]1$ bzw. $[D_7]2$ in 5–8% Gesamtausbeute. Die Verbindungen wurden in Form ihrer Dimethylsulfoxid-Lösungen (0.1 μ L, 10 mg mL⁻¹) lokal auf die Pheromondrüsen aufgetragen. Die basenkatalysierte Methanolyse der Lipidextrakte der Pheromondrüsen liefert die Fettsäuremethylester. Die GC-MS-Analysen wurden wie bereits beschrieben durchgeführt,^[12] wobei eine SGE-BP-20-Kapillarsäule (30 m \times 0.20 mm) und ein Temperaturgradient (2 min bei 60°C, dann 60–150°C mit 2°C min⁻¹, dann 150–260°C mit 7°C min⁻¹) verwendet wurden. Die entsprechenden Molekülionen der möglichen Isotopomere wurden im „Selected-ion-monitoring“-Modus detektiert.

Die Ergebnisse der Deuterium-Markierungsexperimente sind in Abbildung 1 zusammengefaßt. Das häufigste Isotopomer der (Z)-11-Tetradecensäure, das aus $[D_7]1$ gebildet wurde, enthält sechs Deuteriumatome (m/z 246, Methylester). In Anbetracht der Tatsache, daß die Dehydrierung zu (Z)-11-Tetradecensäure durch Eliminierung der H-Atome an C11 und C12 erfolgt, die dieselbe Konfiguration haben,^[2] läßt sich schließen, daß die Deuteriumatome in $[D_7]1$ in der *threo*-Konfiguration angeordnet sind. Das häufigste Isotopomer der (Z)-11-Tetradecensäure, welches aus $[D_7]2$ entsteht, enthält sieben Deuteriumatome (m/z 247, Methylester). Detektiert wurde auch ein Molekülion mit m/z 245, welches fünf

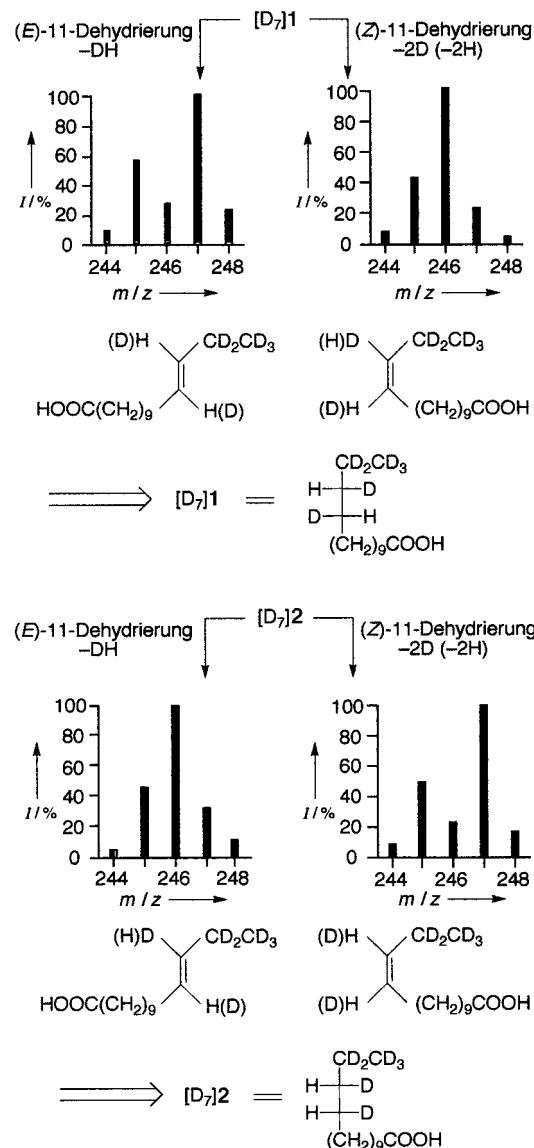
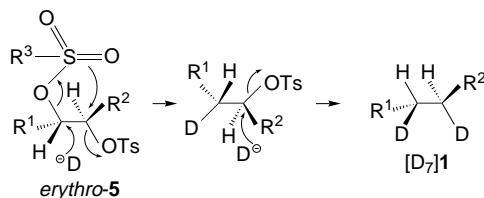


Abbildung 1. Relative Intensitäten der Molekülionen der Isotopomere der (Z)- und (E)-11-Tetradecensäuren (analysiert als Methylester), die in den Pheromondrüsen nach Inkubation mit $[D_7]1$ und $[D_7]2$ gebildet wurden. Die prozentuale Verteilung entspricht den gemittelten Mol-%-Werten aus drei oder vier unabhängigen Experimenten, die mit jeweils fünf Drüsen durchgeführt wurden. Die Standardabweichungen betragen in allen Fällen weniger als 5% des Durchschnittswertes.

Deuteriumatome enthält und durch Eliminierung von zwei Deuteriumatomen entsteht. Als Folge eines primären Isotopeneffekts ist die Bildung des Molekülions mit m/z 247 jedoch bevorzugt.^[13] Diese Daten legen nahe, daß C11-D und C12-D in $[D_7]2$ eine *erythro*-Konfiguration einnehmen. Die Ergebnisse sind unter Berücksichtigung der für die Bildung von (E)-11-Tetradecensäure bekannten Stereospezifität^[2] in Einklang damit, daß das Hauptisotopomer dieser Säure, welches aus $[D_7]1$ gebildet wird, sieben Deuteriumatome enthält, während die Verbindung mit sechs Deuteriumatomen hauptsächlich aus $[D_7]2$ gebildet wird. Folglich ist die Reduktion (Schema 1) mit einer Konfigurationsänderung verbunden. Es ist äußerst unwahrscheinlich, daß die Konfigurationsänderung während der Dihydroxylierung oder der Tosylierung stattfindet, da

sowohl die katalytische Dihydroxylierung von Olefinen mit OsO_4 als auch die Bildung von Tosylestern eingehend untersuchte Reaktionen sind.

Eine mögliche Erklärung für dieses unerwartete Ergebnis wird am Beispiel von *erythro*-5-Ditosylat (Schema 2) ver deutlicht. Während der $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution einer Tosylatgruppe



Schema 2. Vorgeschlagener Mechanismus der Bildung von $[\text{D}_7]\mathbf{1}$ aus *erythro*-5.

durch ein Deuterid-Ion kann die Tosylatabgangsgruppe die vicinale Tosylatgruppe durch einen Rückseitenangriff substituieren, was zu einer Konfigurationsumkehr führt. Die zweite Inversion an diesem C-Atom erfolgt durch Substitution der verbleibenden Tosylatgruppe durch ein weiteres Deuterid-Ion. Das Ausmaß der Reduktion, welche zusätzlich nach dem a priori zu erwartenden Mechanismus stattfindet, wurde nicht quantifiziert. Die Tatsache, daß das Isotopomerenverhältnis der (*Z*)- und (*E*)-11-Tetradecensäuremethylester, welche sowohl aus $[\text{D}_7]\mathbf{1}$ und $[\text{D}_7]\mathbf{2}$ gebildet werden, demjenigen ähnelt, das erhalten wird, wenn beide Verbindungen durch direkte Deuterierung der Doppelbindung hergestellt werden,^[2] spricht jedoch dafür, daß der unerwartete Mechanismus den erwarteten weitgehend dominiert. Wie bereits erwähnt, wurde eine ähnliche Reaktion von Lin und Shi^[8] für die nucleophile Substitution eines 1,2-Dimesylats (Mesylat = Methansulfonat) durch ein Tosylamin beschrieben. Derartige anchimere Effekte treten jedoch nicht generell auf. Beispielsweise reagiert ein cyclisches vicinales Dimesylat mit Natriumazid zu einem vicinalen Diazidoderivat, welches durch eine einmalige $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution an beiden Kohlenstoffatomen gebildet wird.^[14] Ähnliches wird für die Reaktion der Ditosylate *erythro*- und *threo*-5 (Schema 1) mit CsF in Polyethylenglycol festgestellt, welche die entsprechenden *erythro*- bzw. *threo*-Difluoride liefert.^[15]

Wir haben die Nützlichkeit enzymatischer Reaktionen als analytische Werkzeuge zum Nachweis von Konfigurationsänderungen demonstriert, die mit den gängigen analytischen Verfahren nicht zugänglich sind. Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Einführung von Deuteriumatomen zur Isotopenmarkierung durch die Reduktion vicinaler Ditosylate (und wahrscheinlich auch verwandter Sulfonsäureester) mit Lithium-aluminiumdeuterid mit Vorsicht durchzuführen ist, wenn die Konfiguration der Produkte von Bedeutung ist.

eingegangen am 22. Juni 1998 [Z12030]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 164–166

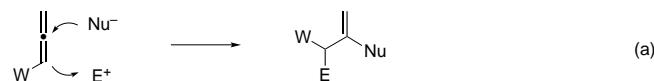
Stichwörter: Fettsäuren · Deuterierungen · Enzyme · Reaktionsmechanismen

- [1] W. L. Roelofs, L. Bjostad, *Bioorg. Chem.* **1984**, *12*, 279–298.
- [2] I. Navarro, I. Font, G. Fabrias, F. Camps, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11335–11336.
- [3] W. Boland, C. Frossl, M. Schottler, M. Toth, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1155–1157.
- [4] G. J. Schroepfer, K. Bloch, *J. Biol. Chem.* **1965**, *240*, 54–63.
- [5] H. G. Enoch, A. Catala, P. Strittmatter, *J. Biol. Chem.* **1976**, *251*, 5095–5103.
- [6] P. H. Buist, D. M. Marecak, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5073–5080.
- [7] Enzymatische Synthese der enantiomerenreinen *vic*-dideuterierten Palmitinsäuren: C. Frossl, W. Boland, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6613–6618.
- [8] G.-Q. Lin, Z.-K. Shi, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1369–1382.
- [9] V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *23*, 1973–1976.
- [10] K. B. Wirberg, J. G. Pfeiffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *91*, 553–564.
- [11] H. C. Brown, S. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1980**, *54*, 849–856.
- [12] T. Martinez, G. Fabrias, F. Camps, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 1381–1387.
- [13] P. H. Buist, B. Behrouzian, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6295–6296.
- [14] M. Torneiro, W. C. Still, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8739–8750.
- [15] J. Navarri, MsD (Master's thesis, Universität Barcelona, **1998**).

Neuartige 1,3-Sulfonyl-Verschiebung bei der Addition von Enolethern an Allenylsulfonamide – ein effizienter Zugang zu Tetrahydropyridinen**

Yoshikazu Horino, Masanari Kimura, Yoshinori Wakamiya, Toshiya Okajima und Yoshinao Tamaru*

Wegen der Spannung im Grundzustand und der allylischen Stabilisierung des resultierenden Carbanions sind Allenen mit elektronenziehenden Substituenten (W) sehr leicht nucleophil am zentralen sp-Kohlenstoffatom angreifbar [Gl. (a)].^[1]



Dagegen sind nucleophile Additionen am terminalen sp²-Kohlenstoffatom von Allenen schwierig,^[2] da ein Substituent fehlt, der die entstehende negative Ladung am zentralen Kohlenstoffatom stabilisieren könnte.^[3] Wir berichten nun

[*] Prof. Dr. Y. Tamaru, Y. Horino, Dr. M. Kimura, Y. Wakamiya
Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering
Nagasaki University
1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki 852–8521 (Japan)
Fax: (+81) 958-47-9008
E-mail: tamaru@net.nagasaki.u-ac.jp

Dr. T. Okajima
Department of Chemistry, Faculty of Culture and Education
Saga University
1 Honjo, Saga 840–8502 (Japan)

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur gefördert. Wir danken Herrn Y. Ohama (NMR-Messungen) und Frau J. Nagaoka (Röntgenstrukturuntersuchungen) für ihre hervorragende technische Unterstützung.