

dase überträgt. Die funktionelle Gleichheit eukaryontischer Cytochrom-c-Systeme zeigt sich beispielsweise darin, daß viele der Cytochrom-c-Proteine – trotz erheblicher Unterschiede in der Aminosäuresequenz – mit Rinderherz-Cytochrom-Oxidase gleich schnell reagieren^[6]. Für eine derartige Übereinstimmung bei der Wechselwirkung mit benachbarten Proteinen muß das Cytochrom c sein Redoxpotential und seine Moleküleigenschaften wie Größe, Ladungsverteilung sowie Lage und Umgebung des aktiven Zentrums bewahren. Der Erhalt des Redoxpotentials wird – wie bereits bekannt ist – durch das Vorhandensein von Sulfidbindungen und von ähnlichen Liganden am Eisenatom der Hämingruppe sichergestellt. Es ist zu erwarten, daß für den Erhalt der Moleküleigenschaften die Konfiguration an den beiden chiralen α -C-Atomen, die die Schwefelsubstituenten tragen, entscheidend ist. Das kleine Protein von Cytochrom c bedeckt gerade den Porphyrinring, und es ragt – wie Röntgenstruktur-Untersuchungen gezeigt haben^[2] – eine Kante des Porphyrinrings sogar in das Lösungsmittel hinein. Aus diesem Grund wird vermutet, daß die Proteingestalt (besonders in der Nähe des aktiven Zentrums) durch die Konfiguration der beiden chiralen Kohlenstoffatome an der Bindungsstelle zwischen Hämingruppe und Apoprotein stark beeinflußt wird. Da die Hämingruppe zwei chirale Kohlenstoffatome enthält, sind prinzipiell vier Diastereomere möglich.

Für die Untersuchung dieses stereochemischen Problems haben wir ein chemisches Verfahren entwickelt^[7], mit dem wir eindeutig nachweisen konnten, daß das Hämin c **1** des Pferde-Cytochroms c nur aus einem einzigen Isomer besteht: Wir haben zunächst eine Mischung der vier Diastereomere von **1** mit L-Cystein als Komponente^[8] hergestellt und in die Tetramethylester **2**^[9] (Abb. 1) übergeführt und diese dann durch HPLC getrennt. Außerdem haben wir ausgehend von D- und D,L-Cystein weitere Isomere von **1** synthetisiert und an diesen Verbindungen – mit Hilfe der HPLC – die Racemisierung des Cysteinteils von **1** überprüft. Dabei wurde nie Racemisierung beobachtet. Darüber hinaus wurde Cytochrom c durch stereospezifische Reaktionen in **2** übergeführt und dessen HPLC-Chromatogramm mit dem der chemisch hergestellten Diastereomere verglichen. Diese Untersuchungen ergaben, daß das Pferde-Cytochrom-c aus nur einem der vier möglichen Diastereomere besteht^[7]. Mit derselben Methode wurden die Cytochrom-c-Systeme von Huhn, Thunfisch und *Saccharomyces cerevisiae* untersucht, und es konnte gezeigt werden, daß in allen diesen Cytochromen die chirale Kohlenstoffatome dieselbe Konfiguration wie im Pferde-Cytochrom c haben.

Trotz der nur begrenzten Anzahl an Beispielen legen diese Ergebnisse nahe, daß während der Evolution des eukaryontischen Cytochrom c die Konfiguration in α -Stellung zur Sulfidbindung beibehalten wurde und daß dies – wie bereits oben erwähnt – möglicherweise eine notwendige Bedingung für den Erhalt der Funktion des Proteins ist. Dies bedeutet mit anderen Worten, daß eine anscheinend neutrale Evolution nur dann möglich war, wenn sie den stereochemischen Bedürfnissen Rechnung trug.

Eingegangen am 19. Juli 1988 [Z 2872]

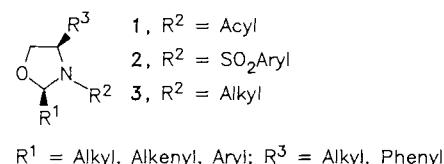
- [1] W. M. Fitch, E. Margoliash, *Science (Washington)* **155** (1967) 279.
- [2] R. E. Dickerson, R. Timkovich in P. D. Boyer (Hrsg.): *The Enzymes*, Vol. 11, Academic Press, New York 1975, S. 397–547.
- [3] J. L. King, T. H. Jukes, *Science (Washington)* **164** (1969) 788.
- [4] E. Kimura, *Nature (London)* **217** (1968) 624.
- [5] M. O. Dayhoff: *Atlas of Protein Sequence and Structure*, Vol. 5, National Biomedical Research Foundation, Washington, DC, USA 1972.

- [6] L. Smith, M. E. Nava, E. Margoliash, *Oxidases Relat. Redox Syst. Proc. Int. Symp. 2nd 1971* (1973), 629–647.
- [7] S. Kojo, S. Sano, K. Fukunishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 1223.
- [8] S. Kojo, S. Sano, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 249.
- [9] S. Kojo, S. Sano, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1981, 2864.

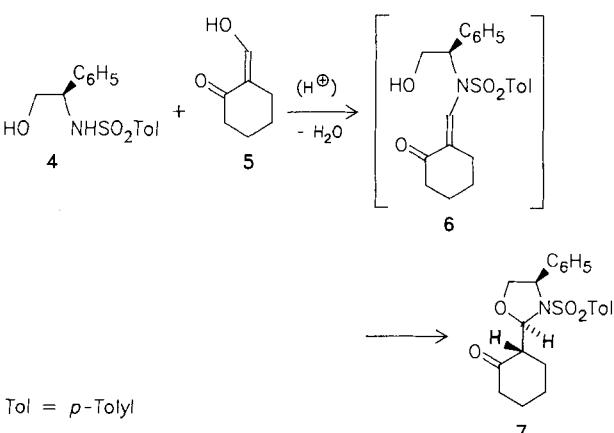
3-Arylsulfonyloxazolidine als chirale Template; asymmetrische Synthese von 2-substituierten 2-Hydroxycyclohexan-carbaldehyden aus 2-Hydroxymethylencyclohexanon**

Von Inga Hoppe, Dieter Hoppe*, Christian Wolff, Ernst Egert* und Regine Herbst

Enantiomerenreine mono- und bicyclische 3-Acyloxazolidine eignen sich als chirale Template für die asymmetrische Synthese^[1–4]. Bei unseren Bemühungen, **1** allgemeiner für intra- und intermolekulare Reaktionen an R^1 und R^2 zu nutzen, stellten sich gravierende Nachteile heraus^[5]: 1. wechselnde Stereoselektivität des Kondensationsschritts^[4–6], 2. mangelnde Stabilität gegenüber metallorganischen Reagentien und 3. geringe Kristallisationsneigung und schwierige NMR-spektroskopische Strukturaufklärung wegen langsam ineinander übergehender Amid-Rotamere.



Wie wir nun fanden, sind die 3-Arylsulfonyloxazolidine **2** nicht nur frei von diesen Schwächen, sie haben noch weitere Vorteile. Wir möchten nun ein erstes Beispiel für ihre Anwendung in der enantioselektiven Synthese vorstellen: (*R*)-*N*-(4-Toluolsulfonyl)phenylglycinol **4** kondensiert unter Säurekatalyse mit 2-Hydroxymethylencyclohexanon **5** zum konfigurativ einheitlichen, kristallinen *cis*-Oxazolidin **6** (Ausb. 71%); von den übrigen drei möglichen Diastereomeren sind im Rohprodukt weniger als 5% zugegen^[7]. Die für 3-Alkyloxazolidine **3** bekannte *cis*-Selektivität



[*] Prof. Dr. D. Hoppe, Dr. I. Hoppe, Dr. C. Wolff
Institut für Organische Chemie der Universität
Olshausenstraße 40–60, D-2300 Kiel 1

Prof. Dr. E. Egert, R. Herbst
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Tammannstraße 4, D-3400 Göttingen

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und der Bayer AG, Leverkusen (durch Chemikalienspenden) gefördert.

tät der Bildung^[8] bleibt also erhalten, zusätzlich wird ein weiteres stereogenes Zentrum im Cyclohexanring induziert. Wir nehmen an, daß dies das Ergebnis einer intramolekularen *anti*-Addition der OH-Gruppe im intermediären (E)-Enamid 6 ist.

Die Addition von recht unterschiedlichen Nucleophilen MNu 8 an die Ketogruppe des Sechsringes führt in der Regel zu diastereomerenreinen Addukten 9 (Tabelle 1); lediglich die Reduktion von 7 mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) oder Natriumborhydrid lieferte neben 9a ein zweites Diastereomer, vermutlich 10a (99%, 43:57 bzw. 72%, 48:52).

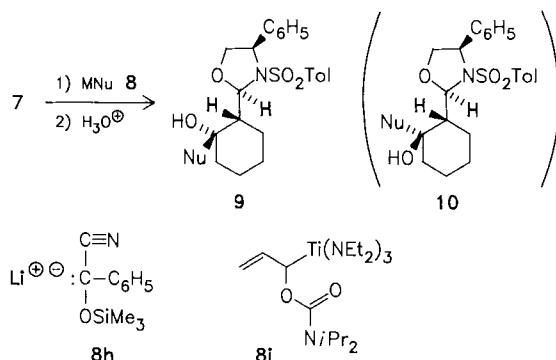


Tabelle 1. Ausbeuten, Schmelzpunkte und Drehwerte der dargestellten Oxazolidine 9 und *ent*-9.

Edukt	MNu	Produkt 9 [a, b]	Nu	Ausb. [%] [c]	Fp [°C] [d]	$[\alpha]_D^{20}$ [e]
7	Zn(BH ₄) ₂ 8a	9a	H	99	60 (Zers.)	-563
7	ClMgCH ₃ 8b	9b	CH ₃	89	171	-112.8
<i>ent</i> -7	ClMgCH ₃ 8b	<i>ent</i> -9b	CH ₃	91	171	+113.0
7	BrMgC ₆ H ₅ 8c	9c	C ₆ H ₅	80	161	-79.4
7	BrMgCH=CH ₂ 8d	9d	CH=CH ₂	95	55	-96.7
<i>ent</i> -7	Li ⁺ CH ₂ =C-OrBu 8e	<i>ent</i> -9e	CH ₂ CO ₂ tBu	70	169	+80.4
<i>ent</i> -7	Li ⁺ (CH ₃) ₂ C=C-OMe 8f	<i>ent</i> -9f	C(CH ₃) ₂ CO ₂ Me	50	147	+95.6
<i>ent</i> -7	Li-C(OMe)=CH ₂ [9] 8g	<i>ent</i> -9g	C(OMe)=CH ₂	52	56 (Zers.)	+86.3
<i>ent</i> -7	8h [10]	<i>ent</i> -9h [f]	(C=O)Ph	67	181	+56.4
<i>ent</i> -7	8i [11]	<i>ent</i> -9i	(Z)-CH ₂ CH=CHOCb [g]	68	71	+45

[a] Alle Produkte 9 wurden analysenrein erhalten (C \pm 0.3, H \pm 0.3). [b] Ein zweites Diastereomer war in keinem Fall ¹H-NMR-spektroskopisch nachweisbar, \geq 95% ds. [c] Nach chromatographischer Reinigung. [d] Aus Ether/Petrolether. [e] CH₂Cl₂, *c*=1. [f] Als OSiMe₃-Derivat isoliert und charakterisiert. [g] OCb = (C=O)NiPr₂.

Die Konfiguration des Methyladduktes 9b – (1'R,2R,2'S,4R) – wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse^[12] bestimmt. Auffällig ist, daß N-3 pyramidal konfiguriert ist (Winkelsumme 344.5°; Abb. 1) und der Arylrest der Sulfonylgruppe die „Unterseite“ des Fünfrings bedeckt.

Die Aminoacetale 9 entsprechen (2-substituierten) 2-Hydroxycyclohexancarbaldehyden 12. Wie wir mit der Umwandlung von *ent*-9b und *ent*-9h in die enantiomerenreinen Dithiane *ent*-11b (85%) oder *ent*-11h (80%) nachwiesen, gelingt die Abspaltung des chiralen Auxiliars selbst bei dehydratisierungsgefährdeten Derivaten glatt mit 1,3-Propandithiol^[3].

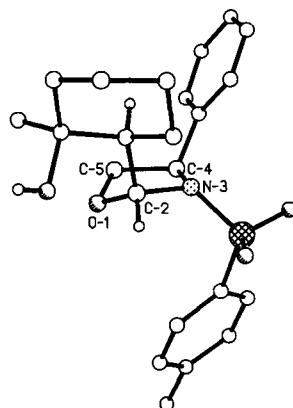
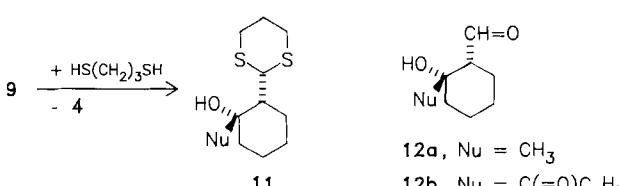


Abb. 1. Struktur von 9b im Kristall. Der Fünfring hat Briefumschlag-Konformation, wobei O-1 50 pm von der durch die vier anderen Ringatome gebildeten Ebene entfernt ist.

Die Methode ermöglicht ganz allgemein die einfache Synthese enantiomerreiner Aldehyde des Typs 12; in der Regel ist eine Diastereomerentrennung der Zwischenstufen unnötig. Sofern sie im Einzelfall notwendig werden sollte, erleichtert die gute Kristallisierung von 9 eine Reinigung. Auch functionalisierte Nucleophile, wie Enolate (8e, 8f), Syntheseäquivalente für Acylanionen,

8g^[9] oder 8h^[10], und auch für Homoenoate, z. B. 8i^[11], reagieren problemlos und ermöglichen so den Aufbau von Bicyclen durch Folgereaktionen. Die Enantiomere *ent*-11 sind – außer mit *ent*-7 – auch mit dem L-Valinol-Abkömmling (*ent*-7, (CH₃)₂CH für C₆H₅) erhältlich.

Experimentelles

7: Zur Lösung von 2.91 g (10 mmol) 4 und 1.26 g (10 mmol) 5 in 50 mL Dichlormethan fügt man nacheinander 10 g Molekularsieb 4 Å und 0.15 g Methansulfonsäure. Man röhrt die Mischung langsam 24 h bei 20–25°C, dann gibt man 0.4 g festes Kaliumcarbonat hinzu, filtriert von den Feststoffen ab und befreit die Lösung im Vakuum vom Solvens. Kristallisation aus Ether und Chromatographie der Mutterlauge an Kieselgel mit Ether/Pentan (1:1) liefert 2.84 g (71%) 7, *R*_F=0.13, Fp=144°C, $[\alpha]_D^{20}$ = -136.1 (CH₂Cl₂, *c*=1). *ent*-7, $[\alpha]_D^{20}$ +136.0, erhält man auf die gleiche Weise aus *ent*-4. – Ausgewählte spektroskopische Daten: ¹H-NMR (CDCl₃): δ =3.82 und 3.90 (ABX, *J*_{gem}=9.1 Hz, *J*_{cis}=7.3 Hz, *J*_{trans}=5.8 Hz, 5-H₂), 4.75 (dd, 4-H), 5.73 (d, *J*=8.5 Hz, 2-H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ =54.6 (C-1'), 62.1 (C-5), 71.1 (C-4), 91.5 (C-2), 209.9 (2'-C=O); IR (KBr): $\bar{\nu}$ =1660 (C=O), 1355 und 1165 cm⁻¹ (NSO₂).

ent-9b: Zu einer Lösung von 2.00 g (5.00 mmol) *ent*-7 in THF fügt man unterhalb von -70°C eine 2 M Lösung von Methylmagnesiumchlorid in THF (3 mL, 6 mmol) und röhrt 24 h im Aceton/Trockeneis-Bad. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur und Entfernen des Solvens im Vakuum wird der

Rückstand mit Dichlormethan/gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung aufgearbeitet. Kristallisation aus Toluol/Ether und Chromatographie der Mutterlauge an Kieselgel mit Ether/Pentan (1:1) liefert 1.89 g (91%) *ent*-9b, $R_F = 0.15$. Ein zweites Diastereomer war nicht nachweisbar. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.25$ (s, 2'- CH_3), 2.25 (s, OH), 3.87 und 4.00 (ABX-Teil, $J_{\text{gem}} = 9.0$ Hz, $J_{\text{cis}} = 7.8$ Hz, $J_{\text{trans}} = 7.1$ Hz, 5-H₂), 5.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 2-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 29.5$ (2'- CH_3), 21.4 (C-4'), 24.7 (C-5'), 25.2 (C-6'), 40.8 (C-3'), 47.4 (C-1), 62.0 (C-4), 70.77 (C-2'), 70.84 (C-5), 90.4 (C-2).

ent-11b: Eine Lösung von 208 mg (0.50 mmol) **ent-9b**, 0.080 mL (0.80 mmol) 1,3-Propandithiol und 15 mg Methansulfinsäure werden in 2.5 mL Dichlormethan unter Argon 3 h unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen mit 40 mg Kaliumcarbonat neutralisiert. Chromatographie an Kieselgel mit Ether/Pentan (1:5) ergibt 98 mg (85%) **ent-11b**, $\text{Fp} = 68^\circ\text{C}$ (Pentan), $[\alpha]_{D}^{20} + 63.4$ (CH_2Cl_2 , $c = 1.5$). **ent-11b:** Ausb. 80%, $\text{Fp} = 99^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{D}^{20} + 1.96$, $[\alpha]_{D}^{20} - 91.5$ (CH_2Cl_2 , $c = 1$).

Eingegangen am 8. August 1988 [Z 2912]

- [1] A. I. Meyers, B. A. Lefker, *Tetrahedron* **43** (1987) 5663, zit. Lit.
 [2] D. Seebach, J. D. Aeby, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 2545.
 [3] A. Bernardi, S. Cardani, G. Poli, C. Scolastico, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 5041.
 [4] Vgl. auch: M. E. Jung, L. J. Street, *Heterocycles* **27** (1988) 45.
 [5] a) U. Ries, *Diplomarbeit*, Universität Göttingen 1985; b) H. Hoffmann, *Diplomarbeit*, Universität Kiel 1987.
 [6] W. Ando, Y. Igarashi, L. Huang, *Chem. Lett.* 1987, 1361.
 [7] Wird die Umsetzung von **4** und **5** in siedendem Benzol ausgeführt, entsteht zu 50% ein zweites Diastereomer von **7** mit (1'R)-Konfiguration im Sechsring. $\text{Fp} = 53\text{--}55^\circ\text{C}$ (Ether), $R_F = 0.20$ (Ether/Petrolether 1:1), $[\alpha]_{D}^{20} - 92.7$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.4$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.64$ und 4.09 (ABX-Teil, $J_{\text{gem}} = 9.1$ Hz, $J_{\text{cis}} = 6.7$ Hz, $J_{\text{trans}} = 3.3$ Hz, 5-H₂), 4.63 (dd, 4-H), 5.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 2-H).
 [8] a) L. Neelakantan, *J. Org. Chem.* **36** (1971) 2256; b) A. H. Beckett, G. R. Jones, *Tetrahedron* **33** (1977) 3313; c) G. Just, P. Potvin, P. Uggowitzer, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 2923; d) M. Huche, J. Aubouet, G. Pourcelot, J. Berlan, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 585; e) H. Abdallah, R. Grée, R. Carré, *ibid.* **23** (1982) 503; f) P. Mangeney, A. Alexakis, J. F. Normant, *ibid.* **24** (1983) 373; g) C. Agami, F. Couty, *ibid.* **28** (1987) 5659, zit. Lit.; h) H. Takahashi, Y. Chida, K. Higashiyama, H. Onishi, *Chem. Pharm. Bull.* **33** (1985) 4662, zit. Lit.
 [9] U. Schöllkopf, P. Hänßle, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **763** (1972) 208; J. E. Baldwin, G. A. Höfle, O. W. Lever, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 7125.
 [10] S. Hünig, M. Öller, *Chem. Ber.* **114** (1981) 959.
 [11] Li-Reagens: D. Hoppe, R. Hanko, A. Brönneke, F. Lichtenberg, E. van Hülsen, *Chem. Ber.* **118** (1985) 2822; Ti-Reagens analog zu: R. Hanko, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **94** (1982) 378; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 372.
 [12] Kristallstrukturanalyse von **9b** ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$): Raumgruppe $P2_12_12_1$, $a = 1027.9(1)$, $b = 1307.2(1)$, $c = 1612.6(2)$ pm, $V = 2.167 \text{ nm}^3$, $Z = 4$; Kristalldimensionen: $0.7 \times 0.8 \times 1.0 \text{ mm}^3$, 4360 gemessene Intensitäten, $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$ (MoK_α), empirische Absorptionskorrektur; Strukturlösung mit direkten Methoden (SHELXS-86), 3684 symmetrieeunabhängige Reflexe mit $|F| > 3\sigma(F)$ zur anisotropen Verfeinerung (272 Parameter) verwendet, H-Atome durch Differenzelektronendichte-Bestimmung lokalisiert und mit einem „riding“-Modell bzw. „restraints“ verfeinert, $R = 0.033$ [$R_w = 0.043$, $w^{-1} = \sigma(F)^2 + 2 \cdot 10^{-4} F^2$]; absolute Konfiguration durch η -Verfeinerung bestätigt [$\eta = 1.0(1)$]; Kristallpackung durch intermolekulare Wasserstoffbrücke O—H \cdots O(S) stabilisiert. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-53267, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

Asymmetrische Homoaldol-Reaktion durch enantioselektive Lithiierung eines prochiralen 2-Butenylcarbamats**

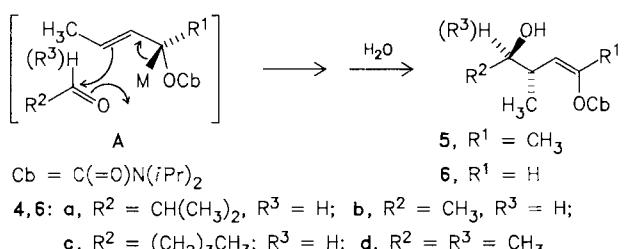
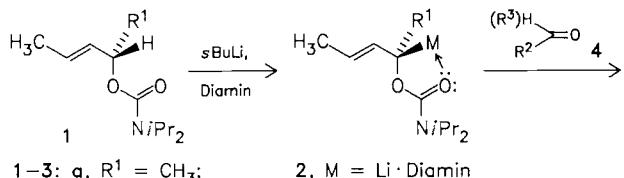
Von Dieter Hoppe* und Oliver Zschage

Enantiomerenreine sekundäre 2-Alkenylcarbamate wie **1a** werden durch Alkylolithium-TMEDA unter Retention der Konfiguration zu den entsprechenden chiralen Lithium-Derivaten **2a** · TMEDA deprotoniert^[1]. Diese sind un-

[*] Prof. Dr. D. Hoppe, Dipl.-Chem. O. Zschage
 Institut für Organische Chemie der Universität
 Olshausenstraße 40-60, D-2300 Kiel 1

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

terhalb von -70°C (präparativ nutzbar) konfigurationsstabil. Nach dem Metallaustausch mit Tetra(isopropoxy)titan, der ebenfalls unter Retention erfolgt, addiert der Titankomplex **3a** Aldehyde **4** unter 1,3-Chiralitätsübertragung im Allylteil – gekoppelt mit enantiofacialer Differenzierung an der Carbonylgruppe (Übergangszustand **A**) – und liefert nach der wäßrigen Aufarbeitung die optisch aktiven Homoaldol-Addukte **5**^[1-3].



Nicht-racemische 1-unsubstituierte Enolcarbamate wie **6**, wertvolle Bausteine für die Synthese diastereomerenreiner γ -Lactolether und γ -Lactone^[4,5], sind auf diese Weise nicht zugänglich, da sie als Ausgangsstoff (prochirale) *primäre* Alkenylcarbamate wie **1b** erfordern. Wir fanden nun einen überraschend einfachen Weg zur Erzeugung von (*R*)-**2b** durch Deprotonierung von **1b** in Gegenwart eines enantiomerenreinen Diamins als Komplexbildner. Dazu wird aus der Lösung der konfigurationsstabilen racemischen Lithiumverbindung *rac*-**2b** durch asymmetrische Induktion zweiter Ordnung^[6] ein Enantiomer als Diamin-Komplex auskristallisiert und der Feststoff zum nun konfigurationsstabilen Titanderivat **3b** ummetalliert; dieses adiert sich enantioselektiv an Aldehyde und Ketone.

Läßt man das (*E*)-2-Butenylcarbamat **1b** mit einer Lösung von äquimolaren Mengen *sec*-Butyllithium und (–)-Spartein^[7] **7** unterhalb von -70°C in Pentan/Cyclo-

