

Wir vermuten, daß bei derartigen Reduktionen mit LiBH_4 (NaBH_4)/ Me_3SiCl in THF ein Boran-THF-Komplex entsteht [Gl. (a)], der unterstützt von Me_3SiCl , das im Überschuß vorhanden ist, als das eigentliche Reduktionsmittel fungiert.



Die Zugabe von Me_3SiCl ermöglicht es also, mit LiBH_4 oder NaBH_4 auch solche Reduktionen durchzuführen, die ohne die Lewis-Säure Me_3SiCl nur langsam oder gar nicht ablaufen. Die Untersuchung des Reaktionsmechanismus, des Einsatzes anderer Alkylhalogensilane^[9] und der möglichen Eignung des neuen Verfahrens für die Reduktion weiterer funktioneller Gruppen steht noch aus.

Repräsentative Arbeitsvorschriften

Bei allen Reduktionen entsteht Me_3SiH , und es sollte dafür gesorgt werden, daß dieses leichtflüchtige Silan ($K_p \approx 10^\circ\text{C}$) entweichen kann [10].

Umsetzung I in Tabelle 1: Eine Lösung von 0.87 g (40 mmol) LiBH_4 in 20 mL THF wird unter Argon im Laufe von 2 min mit 8.64 g (80 mmol) Me_3SiCl versetzt, wobei sich ein Niederschlag von LiCl bildet. Zu diesem Gemisch werden innerhalb von 5 min portionsweise 2.34 g (20 mmol) L-Valin unter Röhren gegeben. Nach 24 h Röhren bei Raumtemperatur werden 30 mL MeOH vorsichtig zugetroppft und die flüchtigen Bestandteile abdestilliert. Der Rückstand wird mit 30 mL einer 20proz. KOH-Lösung versetzt und dreimal mit je 50 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das so gewonnene L-Valinol ist $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch sauber. Ausbeute (nach Kugelrohrdestillation): 1.87 g (91%); $[\alpha]_D^{25} = +14.7$ (in Substanz).

Umsetzung II in Tabelle 1: Eine Lösung von 26.04 g (240 mmol) Me_3SiCl in 100 mL THF wird mit 4.56 g (120 mmol) NaBH_4 versetzt und anschließend 3 h unter Argon und Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man tropft innerhalb von 10 min eine Lösung von 10 g (56.4 mmol) 3,4-Dimethoxybenzylcyanid in 50 mL THF zu. Die Reaktionslösung wird anschließend 10 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach läßt man abkühlen und versetzt vorsichtig mit 100 mL Methanol. Sodann werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abgezogen, der Rückstand in verdünnter Salzsäure aufgenommen und mit Diethylether gewaschen. Die wäßrige Lösung wird mit verdünnter Natronlauge im Überschuß versetzt und mit CH_2Cl_2 mehrmals extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das so gewonnene 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin ist $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch sauber. Ausbeute (nach Kugelrohrdestillation): 9.16 g (90%).

Eingegangen am 26. September 1988 [Z 2977]

- [1] A. Hajos in: *Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, Band IV/1d*, Thieme, Stuttgart 1981, S. 1.
- [2] E. R. H. Walker, *Chem. Soc. Rev.* 5 (1976) 23.
- [3] H. C. Brown, S. Narasimhan, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 3891.
- [4] T. Sato, S. Suzuki, Y. Suzuki, Y. Miyaji, Z. Imai, *Tetrahedron Lett.* 1969, 4555.
- [5] S. W. Heinzman, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 6801.
- [6] Bei Aldrich erhältlich oder alternativ leicht herzustellen nach H. C. Brown, Y. M. Choi, S. Narasimhan, *Inorg. Chem.* 20 (1981) 4456.
- [7] M. S. Mourad, R. S. Varma, G. W. Kabalka, *Synth. Commun.* 14 (1984) 1099.
- [8] R. S. Varma, G. W. Kabalka, *Synth. Commun.* 15 (1985) 843.
- [9] Mit $\text{NaBH}_4/\text{Me}_3\text{SiCl}$ konnten wir Benzylcyanid zu 2-Phenylethylamin (Ausbeute 86%) reduzieren.
- [10] O. W. Steward, O. R. Pierce, *J. Am. Chem. Soc.* 83 (1961) 1916.

Enzymatische Synthesen selektiv geschützter Glycale**

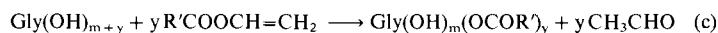
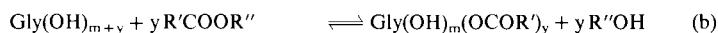
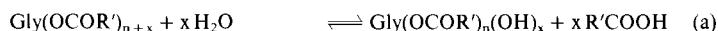
Von E. Wolfgang Holla*

Glycale und ihre Ester sind interessante chirale Synthesebausteine^[1]. Sie können in guten Ausbeuten aus den entsprechenden gesättigten Kohlenhydraten erhalten werden^[2], die vielfach wegen ihrer Überfunktionalisierung mit

[*] Dr. E. W. Holla
Hoechst Aktiengesellschaft
Postfach 800320, D-6230 Frankfurt am Main 80

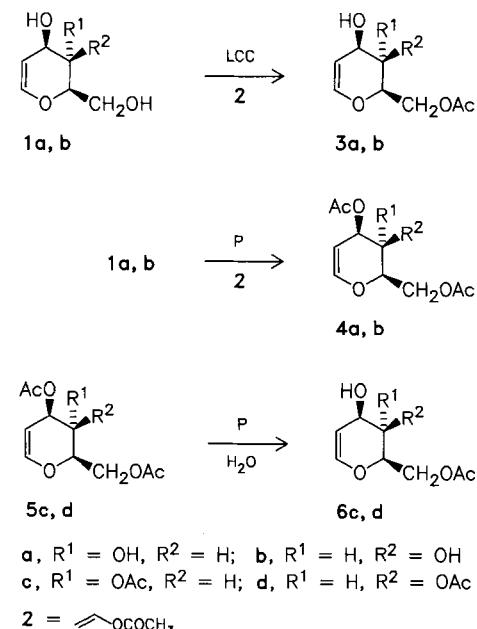
[**] Frau A. Weber danke ich für die Durchführung präparativer Arbeiten.

Hydroxylgruppen und wegen des Mangels an strategisch wertvollen funktionellen Gruppen wie $\text{C}=\text{C}$ - und $\text{C}=\text{O}$ -Bindungen für eine unmittelbare Überführung in die Zielmoleküle nicht geeignet sind. Die gezielte chemische Verknüpfung oder Umwandlung von Glycalen wie **1a** und **1b** (siehe Schema 1) an den Hydroxylgruppen konnte bislang häufig nur bei Anwendung aufwendiger, meist mehrstufiger Schutzgruppenoperationen erreicht werden. Regioselektive Acetylierungen von D-Glucal **1a** und D-Galactal **1b** sowie Desacetylierungen der Triacetate **5c**, **5d** sind bislang nicht bekannt^[3]. Dies veranlaßte uns, lipasekatalysierte Acetyltransferreaktionen [Gl. (a)-(c)] zu untersuchen^[4].



Im folgenden werden neue, effiziente und leicht durchführbare enzymatische Synthesen partiell geschützter sowie vollständig hydroxylgruppendifferenzierter Glucale und Galactale beschrieben.

Im Vordergrund des Interesses stand die enzymatische Umacylierung in wasserfreien organischen Medien. Reversible Umesterungen [Gl. (b)] ergeben jedoch meist unzureichende Ausbeuten. Dieses Problem kann durch Einsatz von Vinylrestern^[5] umgangen werden [Gl. (c)]. Ein besonders geeignetes Reagens für irreversible enzymatische Acetyltransfers ist das wohlfeile Vinylacetat **2**. Zur Durch-



Schema 1. Lipasekatalysierte Acetylierungen und Desacetylierungen.

führung der Reaktionen werden die Glycale entweder in reinem **2** mit dem Enzym bei Raumtemperatur geführt oder zuvor in geringen Mengen eines Cosolvens aufgenommen und anschließend mit **2** und der Lipase versetzt (Tabelle 1). Die verwendeten Enzyme sind käufliche Lipasen aus *Candida cylindracea* (LCC) und *Pseudomonas fluorescens* (P)^[6]. Zur selektiven Acetylierung der primären Hydroxylgruppen von **1a** und **1b** sind vor allem die *Candida*-Lipasen geeignet (Schema 1, Tabelle 1). So führt die 24stündige Umsetzung von **1a** in **2**/Eissigester in Gegenwart der Lipase OF mit 90% Ausbeute zum 6-O-Acetyl-D-glucal **3a**. Das Galactalderivat **3b** erhält man durch Lösen

Tabelle 1. Enzymatische Acetyltransferreaktionen mit D-Glucal **1a**, D-Galactal **1b** und 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal **5c**.

Edukt	Enzym [6] [a]	Reaktionsbedingungen [b]	Produkt	Ausbeute [%]
1a	OF, 0.4 g	2 [d], 24 h	3a	90
1b	S-VII, 0.8 g	2 [e], 45 min	3b	93
1a	P, 0.25 g	2 [d], 48 h	4a	92
1b	P, 1.0 g	2 [e], 20 h	4b	75 [f]
5c	P, 1.0 g	Puffer [g], 5–7 h	6c	90

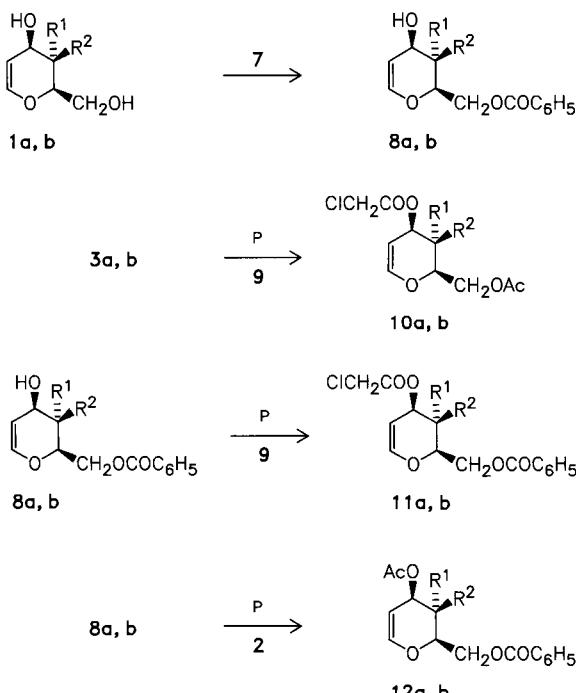
[a] Die angegebenen Enzymmengen beziehen sich auf 1.0 g Edukt; die Enzyme können mehrfach eingesetzt werden. [b] Alle Reaktionen bei Raumtemperatur. [c] Nach Flash-Chromatographie. [d] 20–25 Vol.-% Essigester. [e] 1–4 Vol.-% Wasser, 2 g zerriebenes Molekularsieb 4 Å. [f] Es werden ca. 10% Regioisomere gefunden. [g] 10 mL 0.25 M Kaliumphosphat-Puffer, pH = 7.

von **1b** in wenig Wasser, Zugabe von **2** und 45minütiges Rühren mit Lipase S-VII. Mit Lipase P gelangt man dagegen in 92% bzw. 75% Ausbeute zu den 3,6-Di-O-acetylervaten **4a** bzw. **4b**.

Nach Ablauf der Reaktionen werden die unlöslichen Enzyme, die mehrfach verwendet werden können^[7], mit Membranfiltern abgetrennt.

Besonderes Interesse verdient die hinsichtlich der Regiochemie unerwartete Desacetylierung von Tri-O-acetyl-D-glucal **5c**. Die in schwach gepufferter Lösung ohne pH-Kontrolle durchführbare Lipase-P-katalysierte Esterspaltung ergibt mit 90% Ausbeute 4,6-Di-O-acetyl-D-glucal **6c**. Im Falle des Tri-O-acetyl-D-galactals **5d** kommt es dagegen zur Bildung eines komplexen Gemisches aus **6d** und mehreren Di- und Monoacetaten.

Für die Synthese vollständig hydroxylgruppendifferenzierter Glycale untersuchten wir den enzymatischen Transfer der Benzoyl- und der Chloracetylgruppe^[8] mit Hilfe der Vinylester **7** bzw. **9** (Schema 2, Tabelle 2). Zur selektiven Benzoylierung der 6-Hydroxylgruppen von **1a** und **1b** mit



Schema 2. Lipasekatalysierte Synthese vollständig hydroxylgruppendifferenzierter Glycale.

7 eignen sich vor allem die Lipase AY-20 und wider erwarten die Lipase P. Mit Tetrahydrofuran bzw. Wasser als Cosolvans lassen sich die Monobenzoate **8a, b** mit etwa 70% Ausbeute erhalten^[9]. Regioselektive Chloracetylierung von **3a, b** und **8a, b** mit **9**/Lipase P sowie Acetylierung von **8a, b** mit **2**/Lipase P führt dann in guten Ausbeuten zu den vollständig differenzierten Glycalen **10a, b**, **11a, b** bzw. **12a, b**^[10].

Tabelle 2. Enzymatische Acylierungen (Benzoylierung, Chloracetylierung und Acetylierung) von Glycalen.

Edukt	Enzym [6] [a]	Reaktionsbedingungen [b]	Produkt	Ausbeute [%]
1a	AY-20	7 [d], 6 h	8a	70 [e]
1b	AY-20	7 [f], 8 h	8b	67
1b	P	7 [f], 10 h	8b	66
3a	P	9 [g], 2–3 h	10a	83 [e]
3b	P	9 [g], 6 h	10b	80 [e]
8a	P	9 [g], 1–2 h	11a	82
8b	P	9 [g], 6 h	11b	80
8a	P	2 , 5 h	12a	92
8b	P	2 [g], 8 h	12b	80

[a] Pro Gramm Edukt wird ein Gramm Enzym eingesetzt; die Enzyme können mehrfach verwendet werden. [b] Alle Reaktionen bei Raumtemperatur. [c] Nach Flash-Chromatographie. [d] 30–40 Vol.-% Tetrahydrofuran. [e] Es werden 5–10% Regioisomere gefunden. [f] 5–10 Vol.-% Wasser, 3 g zerriebenes Molekularsieb 4 Å. [g] 20–30 Vol.-% Dimethoxyethan.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß die enzymatischen Acylierungen und Chloracetylierungen von Glucal **1a** und Galactal **1b** sowie die erstmals beschriebenen lipasekatalysierten Benzoylierungen einen breiten und effizienten Zugang zu interessanten Monosaccharid-Synthesebausteinen eröffnen.

Eingegangen am 22. August 1988 [Z 2934]

- [1] S. Hanessian: *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*. Pergamon, Oxford 1983; N. L. Holder, *Chem. Rev.* 82 (1982) 287; T. D. Inch, *Tetrahedron* 40 (1984) 3161.
- [2] W. Roth, W. Pigman, *Methods Carbohydr. Chem.* 2 (1963) 405.
- [3] Zur Problematik der regioselektiven Acylierung und Desacylierung von Kohlenhydraten siehe a) A. H. Haines, *Adv. Carbohydr. Chem.* 33 (1976) 11; b) *ibid.* 39 (1981) 13; zur Differenzierung der OH-Gruppen von **1a** und **1b** siehe c) I. D. Blackburne, P. M. Fredericks, R. D. Guthrie, *Aust. J. Chem.* 29 (1976) 381; d) W. Kinzy, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 1981; e) T. Maki, S. Teijima, *Chem. Pharm. Bull.* 15 (1967) 1367.
- [4] Lipasekatalysierte Acetyltransferreaktionen von gesättigten Monosacchariden gemäß Gleichung (a) und Gleichung (b) wurden bereits beschrieben; siehe a) J.-F. Shaw, A. M. Klibanov, *Biotechnol. Bioeng.* 29 (1987) 648; b) A. L. Fink, G. W. Hay, *Can. J. Biochem.* 47 (1969) 353; c) J. Zemek, S. Kucar, D. Anderle, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 52 (1987) 2347; d) H. M. Sweers, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6421; e) M. Kloostermann, E. W. J. Mosmuller, H. E. Schoemaker, E. M. Meijer, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 2989; f) M. Therisod, A. M. Klibanov, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5638.
- [5] a) M. Degueil-Castaing, B. De Jeso, S. Drouillard, B. Maillard, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 953; b) Y.-F. Wang, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 3127.
- [6] Folgende Lipasen aus *Candida cylindracea* (LCC) wurden eingesetzt: L-1754 Type VII von Sigma Chemie GmbH („S-VII“), Lipase AY-20 von Amano Pharmaceutical Co.; Lipase OF von Meito Sangyo Co., Ltd.; Lipase P aus *Pseudomonas fluorescens* wurde von Amano Pharmaceutical Co. bezogen.
- [7] Die Lipasen wurden bis zu zehnmal eingesetzt; die Abnahme der enzymatischen Aktivität ist von der Art der Lipase und der durchgeföhrten Reaktion abhängig. Die Erhaltung der Enzymaktivität ist Gegenstand laufender Untersuchungen.
- [8] Zur chemoselektiven Spaltung von Acetaten, Benzoaten und Chloracetaten siehe T. W. Greene: *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York 1981.
- [9] Zum Vergleich: Die Umsetzung von **1a** mit einem Äquivalent $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$ /Pyridin führt bei 0°C nur mit 29% Ausbeute zu **8a** [3c].
- [10] Bei keiner der beschriebenen Reaktionen wurden Acylgruppenwanderungen beobachtet. Alle angegebenen Strukturen sind in Einklang mit den spektroskopischen Daten.