

Wir beschrieben hier eine sehr flexible Strategie zum Design asymmetrischer Liganden für Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen. Zumindest für die palladiumkatalysierte allylische Alkylierung, die sich bisher der asymmetrischen Induktion hartnäckig widersetzt, haben sich diese Liganden als äußerst wirksam erwiesen. Es bleiben jedoch noch viele Fragen – die wichtigste vielleicht, ob diese Liganden wirklich zweizählig koordinieren. Für diese Annahme spricht der hohe Enantiomerenüberschuß, der erhalten wird, wenn Liganden und Palladiumkomplex im Molverhältnis 1:1 eingesetzt werden. Auch die Tatsache, daß ein Isomannidligand, der nur unter erheblichen sterischen Schwierigkeiten zweifach koordinieren kann, nur einen geringen Enantiomerenüberschuß ergibt, stützt eine solche Hypothese. Die gezielte Variierbarkeit des chiralen Gerüsts, unabhängig von den Phosphinosubstituenten, ist von großem Vorteil. So führte die Identifizierung einiger Strukturparameter, die für die asymmetrische Induktion in diesen allylischen Alkylierungen wichtig zu sein schienen, zur Entwicklung des Ethanoanthracenliganden **12c**.

Eingegangen am 12. September 1991 [Z 4912]

- [1] Neuere allgemeine Übersichten: K. Tomioka, *Synthesis* **1990**, 541; R. Noyori, M. Kitamura, *Modern Syn. Methods* **1989**, 5, 115; I. Ojima, N. Clos, C. Bastos, *Tetrahedron* **1989**, 45, 6901; S. L. Blystone, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1663; H. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 846; H. Brunner, *Synthesis* **1988**, 645.
- [2] Neuere Übersichten: R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 345; J. M. Brown, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 169; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 190; V. Caplar, G. Comisso, V. Sunjic, *Synthesis* **1981**, 85.
- [3] Neuere Übersichten: K. A. Jorgensen *Chem. Rev.* **1989**, 89, 431; A. Pfenniger, *Synthesis* **1986**, 89. Siehe auch: B. H. McKee, D. G. Gilheany, B. K. Blackburn, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3817; H. L. Kwong, C. Sorato, Y. Ogino, H. Chen, K. B. Sharpless, *ibid.* **1990**, 31, 2999 und frühere Veröffentlichungen in dieser Serie.
- [4] G. Consiglio, R. M. Waymouth, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 257.
- [5] T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 669; *ibid.* **1988**, 29, 99; *Chem. Lett.* **1987**, 177; T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagi-hara, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 191.
- [6] D. Müller, G. Umbrieth, B. Weber, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta.* **1991**, 74, 232; M. Yamaguchi, T. Shima, T. Yamagishi, M. Hida, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5049; R. L. Halterman, H. L. Nimmons, *Organometallics* **1990**, 9, 273; P. B. Mackenzie, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2046; P. R. Auburn, P. B. Mackenzie, B. Bosnich, *ibid.* **1985**, 107, 2033.
- [7] B. M. Trost, D. J. Murphy, *Organometallics* **1985**, 4, 1143; B. M. Trost; P. E. Strege, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1649.
- [8] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1261; B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6317.
- [9] R. H. Grubbs, R. A. DeVries, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1879.
- [10] J. E. Hoots, T. B. Rauchfuss, D. A. Wroblewski, *Inorg. Synth.* **1982**, 21, 178.
- [11] J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1581.
- [12] Synthese der Diolvorstufen von **6**: N. Baggett, P. Stribblehill, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1977**, 1123; von **10**: M. Kawashima, A. Hirayama, *Chem. Lett.* **1990**, 2299; von **11**: C. M. Wong, J. Buccini, J. Tekaa, *Can. J. Chem.*

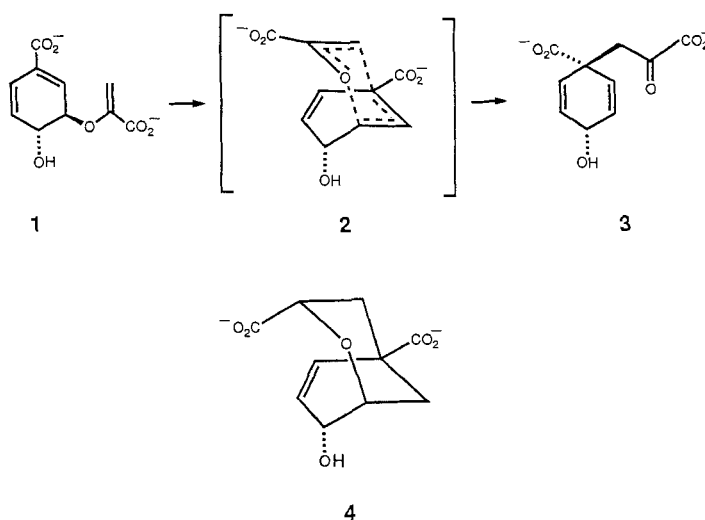
1986, 46, 3091. Synthese der Diaminorstufe von **9**: P. Mangany, T. Tejero, A. Alexakis, F. Grosjean, J. Normant, *Synthesis* **1988**, 255; K. Saigo, N. Kubota, S. Takebayashi, M. Hasegawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 931; E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y. B. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5493. Die Diolvorstufe von **5** wurde durch Erhitzen von Benzylamin mit 6 Äquivalenten käuflichem, optisch reinem Styrol-epoxid auf 120 °C erhalten.

- [13] Sieler D. E. Horning, J. M. Muchowski, *Can. J. Chem.* **1967**, 45, 1247.
- [14] W. E. Bachmann, C. B. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1458; M.-J. Brienne, J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 190; S. Hagashita, K. Kuriyama, *Tetrahedron* **1972**, 28, 1435.
- [15] B. M. Trost, J. M. Belletire, S. Godleski, P. G. McDougal, J. M. Balkovec, J. J. Baldwin, M. E. Christy, G. S. Ponticello, S. L. Varga, J. P. Springer, *J. Org. Chem.* **1986**, 512, 370.
- [16] A. P. Marchand, R. W. Allen, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1596; A. P. Marchand, W. D. LaRoe, G. V. Madhava Sharma, S. Chander Suoi, D. Sivakumar Reddy, *ibid.* **1986**, 51, 1622.

Aktivierungsparameter und Stereochemie einer Antikörper-katalysierten Claisen-Umlagerung**

Von David Y. Jackson, Michael N. Liang, Paul A. Bartlett, und Peter G. Schultz*

Die formal [3,3]-sigmatrope Umlagerung von Chorismat **1** zu Prephenat **3** (Schema 1), ein Schlüsselschritt bei der Biosynthese von aromatischen Aminosäuren in Bakterien und Pflanzen, wird durch das gut untersuchte Enzym Chorismat-Mutase aus *Escherichia coli* katalysiert^[1–4]. Es wurde gezeigt, daß die enzymatische Reaktion einen sesselähnlichen Übergangszustand durchläuft^[5]. Ihre Geschwindigkeit ist etwa 3×10^6 mal höher als die der nicht katalysierten Reaktion^[1]. Die thermische Umlagerung durchläuft ebenfalls



Schema 1. Claisen-Umlagerung von Chorismat **1** zu Prephenat **3** und Struktur des Übergangszustandsanalogons **4**.

einen sesselähnlichen Übergangszustand, in dem die Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung weitgehend gebrochen ist, bevor sich die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zu bilden beginnt, und wird durch eine Aktivierungsenthalpie (ΔH^\ddagger) und -entropie (ΔS^\ddagger) von $20.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ bzw. $-12.9 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ charakterisiert^[6–8].

[*] Prof. P. G. Schultz, D. Y. Jackson, M. N. Liang, Prof. P. A. Bartlett
Department of Chemistry, University of California
Berkeley, CA 94720 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (AI 24695-02 und GM 08352-01) gefördert.

Wie wir^[9] und andere^[10, 11] kürzlich zeigten, katalysieren auch Antikörper gegen das bicyclische Übergangszustandsanalogon **4**^[12] die Claisen-Umlagerung von Chorismat zu Prephenat. Ein Antikörper, 1F7, katalysierte die stereospezifische Umwandlung des (–)-Isomers mit einer Geschwindigkeit, die 250mal höher ist als die der nicht katalysierten Reaktion. Die Aktivierungsparameter ($\Delta H^\ddagger = 15 \text{ kcal mol}^{-1}$ und $\Delta S^\ddagger = -22 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) zeigen, daß durch den Antikörper der ΔH^\ddagger -Wert für die Reaktion vermindert wird und mit entgegengesetzter Auswirkung auch ΔS^\ddagger abnimmt^[10, 11]. Ein zweiter Antikörper, 11F1-2E11, erhöhte die Geschwindigkeit gegenüber der des nicht katalysierten Prozesses um das 10^4 -fache^[9]. Dabei wurden die Beteiligung kationischer Substituenten und eine generelle Säurekatalyse ausgeschlossen. Wir berichten nun, daß der Antikörper 11F1-2E11 die Claisen-Umlagerung von (–)-Chorismat stereospezifisch mit einer Aktivierungsentropie von nahezu Null katalysiert, was die Vorstellung unterstützt, daß die Einschränkung konformativer Beweglichkeit („Konformationseinschränkung“, engl.: conformational restriction) eine wichtige Rolle bei dieser Antikörper-katalysierten Reaktion spielt.

Es war erwartet worden, daß ein Antikörper gegen das Hapten **4**, das den in seiner konformativen Beweglichkeit eingeschränkten sesselähnlichen Übergangszustand imitiert^[12], als eine Entropiefalle fungiert, indem er die Rotationsfreiheitsgrade einschränkt, die zur Bildung des Übergangszustands erforderlich sind. Um den Beitrag der Entropie zur Katalyse durch den Antikörper 11F1-2E11 näher zu bestimmen, wurde die Temperaturabhängigkeit von k_{kat} bestimmt (Lineweaver-Burk-Analyse, Abb. 1). Die Geschwindigkeit

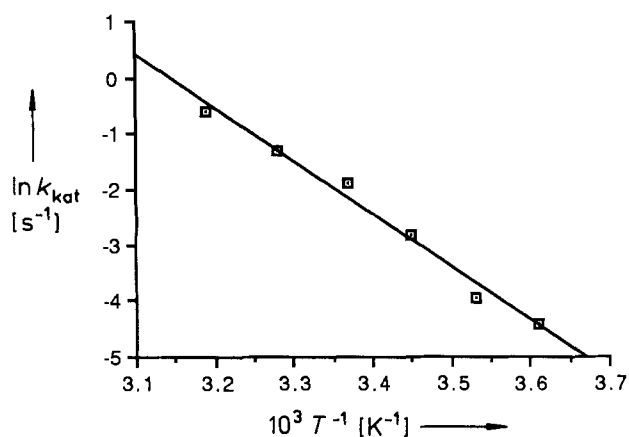


Abb. 1. Arrhenius-Auftragung der Temperaturabhängigkeit von k_{kat} .

der Umlagerung wurde spektrophotometrisch (Absorption bei 270 nm) bei pH 7 (5 mM NaCl, 50 mM Na_2HPO_4) bei sechs Temperaturen zwischen 5 °C und 41 °C gemessen und um die Geschwindigkeit der nicht katalysierten Reaktion korrigiert^[9]. Für die ΔH^\ddagger - und ΔS^\ddagger -Werte wurden aus der Arrhenius-Gleichung ($k_{\text{kat}} = Ae^{-E_a/RT}$) $18.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ bzw. $-1.2 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ($\Delta G^\ddagger = 18.7 \text{ kcal mol}^{-1}$) errechnet. Interessanterweise vermindert der monoklonale Antikörper 11F1-2E11 den ΔH^\ddagger -Wert um $2.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ und erhöht den ΔS^\ddagger -Wert um $11.7 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ($\Delta \Delta G^\ddagger = 3.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ bei 10 °C) relativ zum nicht katalysierten Prozeß. Die Beobachtung, daß im Antikörper-Substrat-Komplex das Produkt mit einer Entropiebarriere von nahezu Null entsteht, spricht dafür, daß der Antikörper das Substrat in eine für die Umlagerung günstige Konformation zwingt^[13]. Die Tatsache, daß der Antikörper auch den ΔH^\ddagger -Wert erniedrigt, spiegelt möglicherweise die Ausnutzung der Anti-

körperbindungsenergie zur Induktion von Spannung im Substrat^[14] oder auch eine elektrostatische Stabilisierung des Übergangszustands wider. Die Aktivierungsparameter für den nicht katalysierten, den Antikörper-katalysierten und den Enzym-katalysierten Prozeß enthält Tabelle 1. Sowohl das Enzym als auch der Antikörper 11F1-2E11 reduzieren den ΔS^\ddagger -Wert auf nahezu Null. Das Enzym reduziert den ΔH^\ddagger -Wert relativ zu dem des Antikörpers 11F1-2E11 um weitere $2.4 \text{ kcal mol}^{-1}$. Es stellt sich die interessante Frage, ob eine ähnliche Reduktion des ΔH^\ddagger -Wertes für den Antikörper-katalysierten Prozeß über genetische Selektion und Screening-Experimente erreicht werden kann.

Tabelle 1. Kinetische Parameter für die nicht katalysierte, die Antikörper-katalysierte und die Chorismat-Mutase-katalysierte Claisen-Umlagerung von Chorismat **1** zu Prephenat **3**.

Parameter	nicht katalysiert [1]	Antikörper 1F7 [11]	Antikörper 11F1-2E11 [9]	Chorismat-Mutase [2]
k_{kat} [min^{-1}]		0.072	2.7	810
K_m [μM]		51	260	290
K_i [μM]		0.6	9	0.15
$k_{\text{kat}}/k_{\text{unkat}}$		250	10^4	3×10^6
ΔG^\ddagger [kcal mol^{-1}]	24.2	21.3	18.7	15.9
ΔH^\ddagger [kcal mol^{-1}]	20.5	15	18.3	15.9
ΔS^\ddagger [$\text{cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$]	-12.9	-22	-1.2	0.0

Wenn die Antikörperbindungsstelle komplementär zum bicyclischen sesselförmigen Hapten **4** ist, dann sollte die Reaktion stereospezifisch sein. Um diese Vorstellung zu überprüfen, wurde racemisches Chorismat nach einem früher beschriebenen Verfahren synthetisiert^[15]. Eine Probe von (+)-Chorismat wurde durch kinetische Spaltung von (\pm)-Chorismat mit dem Enzym Chorismat-Mutase erhalten^[10, 16]. Nicht umgesetztes (+)-Chorismat wurde durch präparative HPLC isoliert und gemeinsam mit authentischem (–)-Chorismat eluiert. Die optische Reinheit des (+)-Chorismats wurde anhand der optischen Rotation zu 94 % bestimmt. Die relativen Umwandlungsgeschwindigkeiten von (+)-Chorismat, (\pm)-Chorismat und dem natürlichen (–)-Chorismat wurden bei 10 °C in Gegenwart des katalytischen Antikörpers 11F1-2E11 bestimmt (Abb. 2). Die Präferenz des Antikörpers 11F1-2E11 für das natürliche (–)-Chorismat gegenüber dem synthetischen (+)-Chorismat um mehr als 30:1 (nach Korrektur um die Enantiomerenreinheit) ist ähnlich den Resultaten von Hilvert et al. für den Antikörper 1F7^[10].

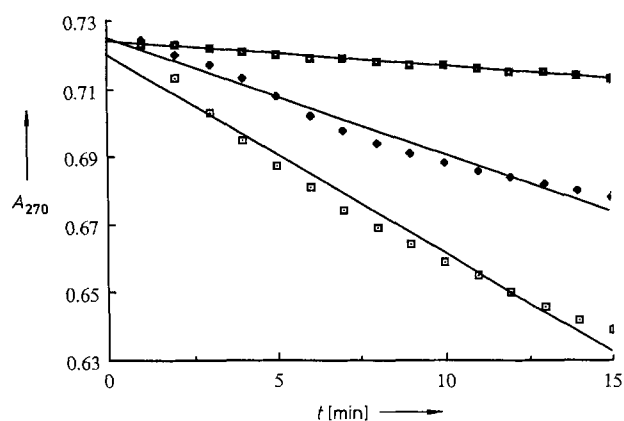
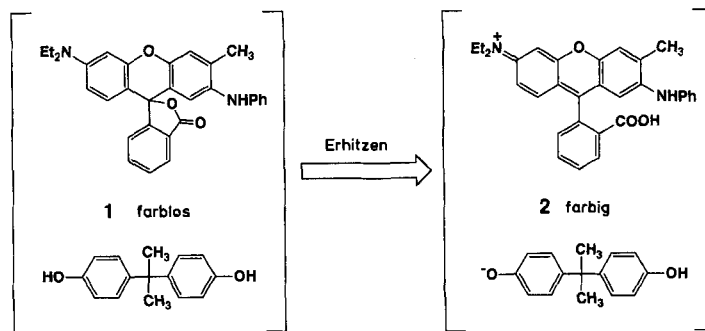


Abb. 2. Antikörper-katalysierte Umwandlung von (–)-Chorismat (□), (+)-Chorismat (◻) und (\pm)-Chorismat (●). A_{270} = Absorption bei $\lambda = 270 \text{ nm}$.

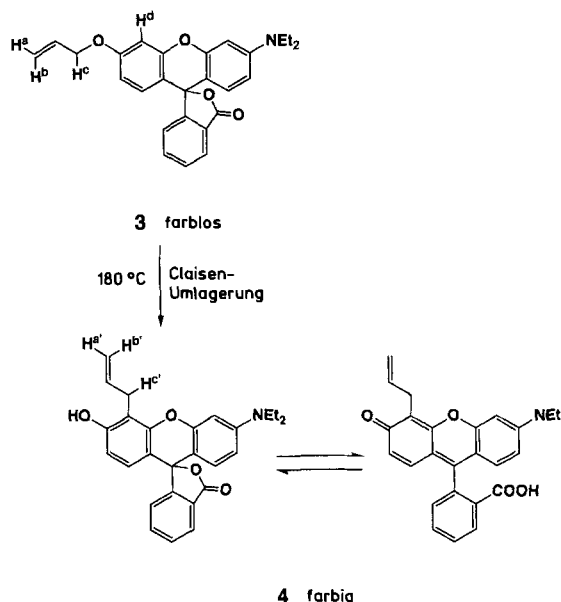
Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß durch die Diversität der Immunantwort – gegen das gleiche Antigen werden viele verschiedene Antikörper gebildet – Antikörper verfügbar werden, die eine bestimmte Reaktion mit unterschiedlichen Mechanismen katalysieren, wodurch ein besserer Einblick in die Natur der biologischen Katalyse gewonnen werden kann. Röntgenkristallographie sowie Klonierungs- und Sequenzierungsexperimente werden helfen, die Wirkungsweise dieses katalytischen Antikörpers weiter aufzuklären.

Eingegangen am 9. September 1991 [Z 4907]



Schema 1.

Strategie nutzt die Tatsache, daß man aus neutralen Allylarylethern durch Erhitzen über eine Claisen-Umlagerung^[2] acide Phenolverbindungen erhält. Die Phenolgruppen bewirken über eine intramolekulare Säure-Base-Reaktion die Öffnung des Lactonrings, wobei die Verbindung farbig wird (Schema 2).



Schema 2.

Rein thermisch erzeugbare Farbstoffe: Farbgebung durch sukzessive Claisen-Umlagerung und intramolekulare Säure-Base-Reaktion

Von Masahiko Inoüye*, Kikuo Tsuchiya und Teiji Kitao

Fluoran-Farbstoffe werden als druck- und temperatur-empfindliche Farbstoffe z.B. für kohlefreies Durchschlagpapier und Fax-Papier eingesetzt^[1]. Dabei tritt die Färbung durch Reaktion eines Farbstoffs mit Säuren, normalerweise Phenolverbindungen, beim Erwärmen ein (Schema 1). Die farblose Form ist folglich nur dann beständig, wenn jeglicher Kontakt mit Säuren vor der Wärmebehandlung vermieden wird. Dies bringt jedoch sehr häufig technische Probleme mit sich und macht die Anwendung organischer Medien wie Polymerfilmen unmöglich. Hier berichten wir über eine Klasse rein thermisch erzeugbarer Farbstoffe, die durch bloßes Erhitzen, ohne Zusatzkomponenten, färben. Unsere

[*] Dr. M. Inoüye, Prof. Dr. T. Kitao
Department of Applied Chemistry
University of Osaka Prefecture
Sakai, Osaka 591 (Japan)
K. Tsuchiya
Special Compounds & Colorants Division
Dainippon Ink & Chemicals, Inc.
Suita, Osaka 564 (Japan)

Die neuartigen Farbstoffe 3, 13 und 14, die Allyloxy- sowie Aminogruppen enthalten, wurden in mehreren Stufen aus kommerziell erhältlichen Edukten dargestellt (Schema 3).

3, 13 und 14 absorbieren in verschiedenen Lösungsmitteln oberhalb 400 nm nicht (farblose Form), was auf das Vorliegen der Lactonform schließen läßt. Beim Erhitzen der Lösungen auf ca. 180 °C treten jedoch Absorptionen oberhalb 400 nm auf (Abb. 1 a). Die neuen Absorptionen resultieren von den Produkten der Claisen-Umlagerung, die wie folgt identifiziert wurden: Die ¹H-NMR-Spektren einer Lösung von 3 in [D₆]Dimethylsulfoxid ([D₆]DMSO) wurden bei ca. 180 °C als Funktion der Zeit aufgenommen. Hierbei traten im Bereich von δ = 3.0–5.8 neue Resonanzen auf, die aufgrund ihrer Hochfeldverschiebung – im Vergleich zu den Signalen einer o-Allylgruppe – einer c-Allylgruppe zugeordnet wurden (Abb. 1 c). Im aromatischen Bereich wurde das Signal für H^d kleiner, ein Beweis dafür, daß die Claisen-Umlagerung an der in Schema 2 gezeigten Position stattfand. Darüber hinaus konnte säulenchromatographisch ein rotes Produkt 4 isoliert werden, dessen IR-Spektrum die für phe-