

Wir berichten hier über den sequentiellen Einbau eines ^3He - und eines ^4He -Atoms in C_{60}^+ ^[17]. Das Experiment wurde mit einem BEBE-Tandemmassenspektrometer (B magnetischer und E elektrischer Sektor)^[18] realisiert. Technische Einzelheiten des Experiments mögen der die Neutralisation von $[\text{He}@\text{C}_{60}]^+$ beschreibenden Arbeit^[15] entnommen werden, da die dort angestellten Überlegungen auch für die hier diskutierte doppelte Penetration des C_{60}^+ -Käfigs gelten.

Eine Mischung von C_{60} und C_{70} ($> 90\%$ C_{60}) wird in der Ionenquelle durch Erhitzen auf 550°C verdampft und mit Elektronen ionisiert (70 eV). Zur Herstellung von $[\text{He}@\text{C}_{60}]^+$ wird die Feldstärke des Magneten B1 so gewählt, daß ihn C_{60}^+ -Ionen (m/z 720) passieren können; der elektrische Sektor E1 hat eine Feldstärke, die Ionen mit einer kinetischen Energie $E_k = 5000$ eV durchläßt. Da bei dem unelastischen Stoß von C_{60}^+ mit ^3He in der Stoßkammer zwischen B1 und E1 (Transmission, $T = 40\%$) die kinetische Energie von C_{60}^+ um die center-of-mass-Energie, E_{cm} , des Stoßkomplexes verringert wird ($E_{cm} = 21$ eV für auf 5000 eV beschleunigte C_{60}^+ -Ionen), wird die Beschleunigungsspannung um diesen Wert erhöht. Unter diesen Bedingungen passieren nur $[\text{He}@\text{C}_{60}]^+$ (m/z 723) und unelastisch gestreute $^{12}\text{C}_{60}^+$ -Ionen den Sektor E1. Der Einbau eines weiteren Helium-Atoms erfolgt durch unelastische Stöße mit stationärem ^4He -Gas in der zwischen E1 und B2 eingebauten Stoßkammer (40% T). Natürlich „reagieren“ hier auch die unelastisch gestreuten C_{60}^+ -Ionen mit ^4He . Die Produkt-Ionen der bimolekularen Reaktionen werden durch einen „linked scan“ von B2/E2 = konst.^[19] registriert (Abb. 1).

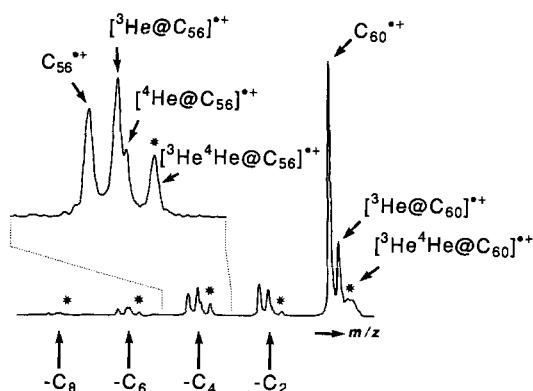
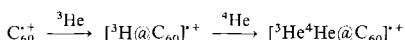


Abb. 1. Sequentieller Einbau von ^3He und ^4He in C_{60}^+ durch bimolekulare Hochenergiestöße:



Die bei den Triplets mit einem Stern markierten Signale entsprechen dem Einbau von ^3He und ^4He .

Die „Triplet“-Struktur der C_x^+ -Ionen ($x = 60-52$) in Abbildung 1 mit den Massendifferenzen $\Delta m = 3, 7$ beweist den konsekutiven Einbau der beiden Helium-Atome ^3He und ^4He ^[10]. Ferner belegt der Einschub in Abbildung 1, daß bei verbesserter Auflösung auch das Produkt der Reaktion von unelastisch gestreutem C_{60}^+ mit ^4He „sichtbar“ wird.

Mit dem hier beschriebenen Experiment wird ein Weg zum Aufbau endohedrales Fullerene-Addukte der allgemeinen Struktur $\text{AB}@\text{C}_x$ aufgezeigt, dessen Realisierung im wesentlichen dadurch bestimmt wird, wie weit es gelingt, bei den Hochenergiestößen mit anderen Atomen die für optimale Wirkungsquerschnitte erforderlichen „Energiefenster“ zu finden.

Eingegangen am 25. Januar 1992 [Z 5149]

- [1] Theoretische Studien: a) A. Rosen, B. Wästberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8701; b) J. Ciosowski, *ibid.* **1991**, *113*, 4139; c) J. Ciosowski, E. D. Fleischmann, *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 3730; d) A. H. H. Chang, W. C. Ermler, R. M. Pitzer, *ibid.* **1991**, *94*, 5004; e) D. Bakewies, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3704; f) B. Wästberg, A. Rosen, *Phys. Scr.* **1991**, *44*, 276; g) J. Ciosowski, *Spectroscopic and Computational Studies of Inclusion Compounds*, Kluwer, Dordrecht, im Druck; h) P. P. Schmidt, B. I. Dunlap, C. I. White, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 10537.
- [2] Y. Chai, T. Guo, C. Jin, R. E. Haufner, L. P. C. Chibante, J. Fure, L. Wang, J. M. Alford, R. E. Smalley, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 7564.
- [3] a) J. R. Heath, S. C. O'Brien, Q. Zhang, Y. Lin, R. F. Curl, H. W. Kroto, F. K. Tittel, R. E. Smalley, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7779; b) F. D. Weiss, J. C. Elkind, S. C. O'Brien, R. F. Curl, R. E. Smalley, *ibid.* **1988**, *110*, 4464; c) J. H. Weaver, Y. Chai, G. H. Kroll, C. Jin, T. P. Ohuo, R. E. Haufner, T. Guo, J. M. Alford, J. Conceicao, L. P. C. Chibante, A. Jain, G. Palmer, R. E. Smalley, *Chem. Phys. Lett.*, eingereicht.
- [4] a) T. Weiske, D. K. Böhme, J. Hrušák, W. Krätschmer, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 898; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 884; b) T. Weiske, J. Hrušák, D. K. Böhme, H. Schwarz, *Chem. Phys. Lett.* **1991**, *186*, 459; c) T. Weiske, D. K. Böhme, H. Schwarz, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 8451; d) M. M. Ross, J. H. Callahan, *ibid.* **1991**, *95*, 5720; e) K. A. Caldwell, D. E. Giblin, C. S. Hsu, D. Cox, M. L. Gross, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8519; f) K. A. Caldwell, D. E. Giblin, M. L. Gross, *ibid.*, im Druck; g) E. E. B. Campbell, R. Ehrlich, A. Hielscher, J. M. A. Frazar, I. V. Hertel, *Z. Phys. D.*, im Druck; h) T. Weiske, J. Hrušák, D. K. Böhme, H. Schwarz, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 79; i) R. C. Mowrey, M. M. Ross, J. H. Callahan, *J. Phys. Chem.*, im Druck; j) Z. Wan, J. F. Christian, S. C. Anderson, *ibid.*, im Druck; k) J. Hrušák, D. K. Böhme, T. Weiske, H. Schwarz, *Chem. Phys. Lett.*, im Druck.
- [5] T. Weiske, T. Wong, W. Krätschmer, J. K. Terlouw, H. Schwarz, *Angew. Chem.* **1992**, *102*, 180; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 183.
- [6] a) R. F. Curl, R. E. Smalley, *Spektr. Wissensch.* **1991**, Nr. 12, S. 88; *Sci. Am.* **1991**, *265*, Nr. 4, S. 32; b) R. E. Smalley in *Large Carbon Clusters [ACS Symp. Ser. 481]* (Hrsg.: G. S. Hammond, V. J. Kuck), *Am. Chem. Soc.*, Washington, DC, **1992**, S. 141.
- [7] Den geringfügigen Einbau von zwei ^4He -Atomen in C_{70}^+ unter *Mehrfachstoss*-Bedingungen in einer Kollisionszelle beschrieben Gross et al. [4e].
- [8] a) R. Srinivas, D. Sülzle, T. Weiske, H. Schwarz, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1991**, *107*, 369; b) R. Srinivas, D. Sülzle, W. Koch, C. H. DePuy, H. Schwarz, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5970.
- [9] a) C. G. Macdonald, M. J. Lacey, *Org. Mass Spectrom.* **1984**, *19*, 55; b) J. R. Chapman, *Practical Organic Mass Spectrometry*, Wiley, Chichester, **1985**, Kapitel 6.
- [10] Die umgekehrte Sequenz, Einbau von zunächst ^4He und dann von ^3He , haben wir ebenfalls realisiert (C_{60}^+ -Triplets mit $\Delta m = 4, 7$). Angesichts der Energetik der unelastischen Stöße [4f, i, j] überraschte es nicht zu beobachten, daß die relativen Intensitätsverhältnisse für die Erzeugung von $[\text{He}^4\text{He}@\text{C}_x]^+$ verschieden sind von denen für $[\text{He}^3\text{He}@\text{C}_x]^+$ ($x = 60-52$). Analoge Überlegungen gelten auch für die Erzeugung von $[\text{He}_2@\text{C}_x]^+$ -Triplets mit $\Delta m = 4, 8$.

Diastereoselektive Komplexierung vorübergehend chiral modifizierter Liganden: enantioselektive Herstellung und Konfigurationszuordnung synthetisch wertvoller η^6 -Tricarbonylchrom-1-tetralonderivate**

Von Hans-Günther Schmalz*, Birgitta Millies, Jan W. Bats und Gerd Dürner

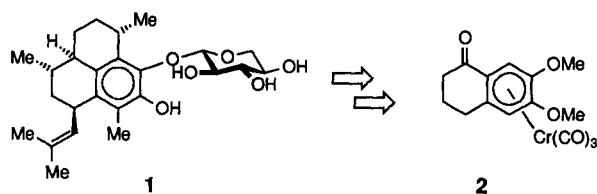
Professor Gerhard Quinkert zum 65. Geburtstag gewidmet

Chirale Übergangsmetallkomplexe achiraler π -Liganden eröffnen als Synthesebausteine neue Strategien zur Totalsynthese biologisch aktiver Verbindungen. Falls dabei unter dem Einfluß der chiralen Metallkomplexsubstruktur neue, bleibende Chiralitätszentren (diastereoselektiv) erzeugt wer-

[*] Dr. H.-G. Schmalz, Dipl.-Chem. B. Millies, Dr. J. W. Bats, Dr. G. Dürner
Institut für Organische Chemie der Universität
Niederurseler Hang, W-6000 Frankfurt/Main 50

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und vom Bundesministerium für Forschung und Technologie (Projekt 0318801 B, „gezielte Synthese biologisch aktiver Moleküle“) gefördert. Wir danken Herrn Prof. Dr. G. Quinkert, Frankfurt, für Unterstützung.

den, hängt die Konkurrenzfähigkeit derartiger Synthesen wesentlich von der Zugänglichkeit der Ausgangsverbindungen in optisch aktiver Form ab. Im Rahmen eines Projektes, bei dem wir die spezifische Reaktivität von η^6 -Arenetricarbonylchromkomplexen^[1] zur Totalsynthese der entzündungshemmenden Pseudopterosine^[2], z.B. **1**, nutzen wollen, benötigen wir den Komplex **2** (Schema 1).



Schema 1.

Die zur Gewinnung nichtracemischer η^6 -Tricarbonylchromkomplexe achiraler Arenliganden beschriebenen Verfahren^[3] beruhen alle auf dem (verlustreichen) Prinzip der Racematspaltung und genügten unseren Anforderungen nicht. Wir berichten hier über eine effiziente enantioselektive Methode zur Herstellung von **2** und anderen η^6 -Tricarbonylchrom-1-tetralonderivaten definierter und wählbarer absoluter Konfiguration.

Das Herzstück unseres Verfahrens (Schema 2) ist die diastereoselektive Komplexierung^[4] der Tetralolderivate **4**, die durch enantioselektiv katalysierte Reduktion der Tetralone **3** nach der Methode von Corey, Bakshi und Shibata (CBS-Reduktion)^[5] gewonnen werden. Eine zunächst mit racemischen

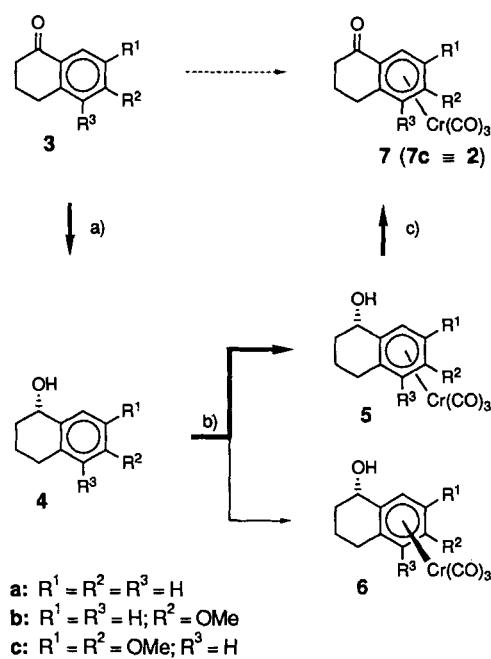
Tabelle 1. Diastereoselektive Komplexierungen der Alkohole *rac*-4.

Alkohol	Komplexierungs- methode [a]	Reaktions- zeit [h]	Verhältnis <i>rac</i> -5: <i>rac</i> -6 [b]	Ausbeute [%]
<i>rac</i> -4a	A	5	>99:1	91
<i>rac</i> -4b	A	5	>99:1	94
<i>rac</i> -4c	A	5	>99:1	92
<i>rac</i> -4d	A	5	>99:1	94
<i>rac</i> -4a	B	30	90:10	65
<i>rac</i> -4b	B	39	70:30	62
<i>rac</i> -4c	B	41	52:48	28
<i>rac</i> -4a	C	50	98:2	70
<i>rac</i> -4b	C	45	99:1	70
<i>rac</i> -4c	C	30	96:4	86
<i>rac</i> -4d	C	27	93:7	74

[a] **A:** 1.2 Äquiv. $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{naphthalin})]$, 1.5 Äquiv. THF, Et_2O , 70 °C (Druckampulle); **B:** 1.1 Äquiv. $[\text{Cr}(\text{CO})_6]$, $n\text{Bu}_2\text{O}/\text{THF}$ (10:1), Rückfluß; **C:** 1.1 Äquiv. $[\text{Cr}(\text{CO})_6]$, kat. THF, $n\text{Bu}_2\text{O}/\text{Heptan}$ (1:1), Rückfluß. [b] Bestimmt durch HPLC-Analyse des rohen Produktgemisches. [c] Ausbeute an isoliertem diastereomerenreinem *rac*-5.

täten (wie erwartet)^[4] zu den *syn*-Tetralolkomplexen **rac-5** führten. Das wesentlich besser zugängliche Reagens $[\text{Cr}(\text{CO})_6]$ lieferte unter Standardbedingungen (Methode **B**)^[8, 4b] insbesondere im synthetisch relevanten Fall, d. h. mit **rac-4c**, völlig unbefriedigende Ergebnisse^[9]. Durch Änderung des Lösungsmittelgemisches (von $n\text{Bu}_2\text{O}/\text{THF} = 10:1$ zu $n\text{Bu}_2\text{O}/\text{Heptan} = 1:1$; Methode **C**) gelang es jedoch, auch mit $[\text{Cr}(\text{CO})_6]$ gute Ausbeuten und Selektivitäten zu erzielen.

Die in der optisch aktiven Reihe durchgeföhrten Transformationen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt^[6]. Boran-Re-



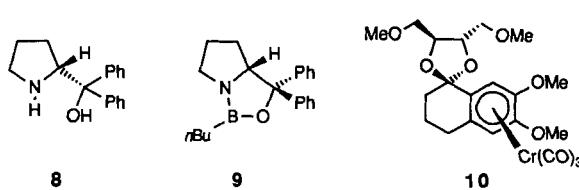
Schema 2. Herstellung von nichtracemischen η^6 -Tricarbonylchrom-1-tetralon-derivaten durch a) enantioselektive Reduktion, b) diastereoselektive Komplexbildung und c) Reoxidation (Reaktionsbedingungen und Ausbeuten siehe Text).

Tabelle 2. Herstellung der nichtracemischen Komplexe **7** (und **2**) aus den Ketonen **3** gemäß Schema 2.

Keton	Komplexierungs-methode [a]	Produkt	Ausbeute [b] [%]	$[\alpha]_D^{20}$ (in CHCl ₃)	ee [c] [%]
3a	A	7a	77	-802	92
3b	A	7b	71	-712	86
3c	A	2	70	-805	85
3c	C	2	66	-818	85
3d	A	7d	85	-400	94

[a] A: 1.2 Äquiv. $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{naphthalin})]$, 1.5 Äquiv. THF, Et_2O , 70 °C (Druckampulle); C: 1.1 Äquiv. $[\text{Cr}(\text{CO})_5]$, kat. THF, $n\text{Bu}_2\text{O}/\text{Heptan}$ (1:1), Rückfluß. [b] Gesamtausbeute bezogen auf Keton 3. [c] Die Enantiomerenreinheit der Reduktionsprodukte 4, ermittelt durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie der Acetate in Gegenwart von d-Eu(hfc), (4a, 4c und 4d) oder d-Pr(hfc), (4b) sowie durch Gaschromatographie an einer chiralen Phase (4a und 4b), stand jeweils in guter Übereinstimmung ($\pm 2\%$) mit derjenigen der Ketonkomplexe, ermittelt durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie in Gegenwart von d-Eu(hfc)₃, (2) oder d-Pr(hfc)₃, (7a und 7d) und/oder durch Vergleich chiroptischer Daten mit Referenzwerten (7a und 2).

duktion der Ketone **3** in Gegenwart des aus D-Prolin via **8** gut zugänglichen Katalysators **9^[5]** lieferte stets mit hoher chemischer (97–99%) und optischer Ausbeute (Tabelle 2) die Alkohole **4**, aus denen durch Komplexierung und chromatographische Diastereomerentrennung die reinen *syn*-Komplexe **5** hergestellt wurden. Oxidation mit Ac₂O/Dime-



Verbindungen vorgenommene Studie (Tabelle 1)^[6] ergab, daß die mit dem Kündig-Reagens Tricarbonyl(naphthalin)chrom^[7] (Methode A) durchgeföhrten Komplexierungen stets mit ausgezeichneten Ausbeuten und Diastereoselektivität

thylsulfoxid (DMSO)^[10] führte schließlich zu den optisch aktiven Ketonkomplexen **7** (und **2**).

Durch eine Röntgenstrukturanalyse^[11] des chiralen Ketals **10**^[12] (Abb. 1) konnte dessen relative und absolute Konfiguration ermittelt werden. Hydrolyse der Ketofunktion von **10** lieferte enantiomerenreines *ent*-**2** (Fp = 176 °C, Zers.; $[\alpha]_D^{20} + 974$, $c = 0.097$ in CHCl_3).

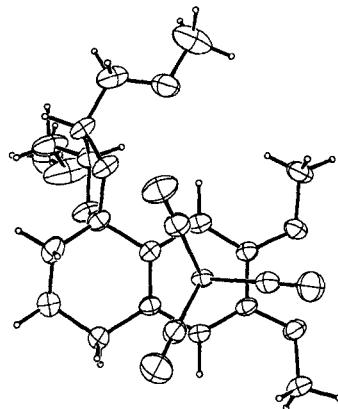


Abb. 1. Struktur von **10** im Kristall [11].

Die absolute Konfiguration von **2** und damit auch die der Vorstufen **4c** und **5c** war somit gesichert. Die Circular dichroismus (CD)-Spektren der Tetralonkomplexe wiesen die Verbindungen **2**, **7a**, **7b** und **7d** als konfigurativ gleichartig aus (Abb. 2). Damit wurde die frühere, auf indirektem Weg

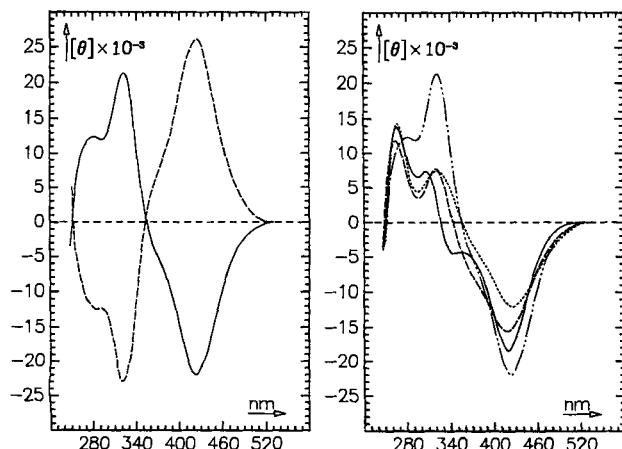


Abb. 2. CD-Spektren (in MeOH) der Ketonkomplexe; links: **2** (85% ee; —) und *ent*-**2** (>99% ee; ---); rechts: **2** (85% ee; —), **7a** (92% ee; ---), **7b** (85% ee; ----) und **7d** (94% ee; ···).

abgeleitete Konfigurationszuordnung für **7a**^[4a] bestätigt. Auch entspricht die Konfiguration der unter Verwendung von **9** als Katalysator erhaltenen CBS-Reduktionsprodukte der Erwartung^[5]. Die synthetisch wertvollen Methoxy-substituenten haben somit keinen (nennenswert) störenden Einfluß, weder auf die Enantioselektion der CBS-Reduktion noch auf die Charakteristik der CD-Spektren der Ketonkomplexe.

Die Komplexe **7** und ihre unter Verwendung des aus L-Prolin hergestellten Katalysators *ent*-**9** ebenfalls erhältlichen Enantiomere sollten sich als wertvolle Synthesebausteine erweisen. Dabei ist zu erwarten, daß sich weitere Enantio-

merenreicherung durch Kristallisation von Zwischenstufen erreichen läßt.

Experimentelles

Alle Reaktionen werden unter Argon bei weitgehendem Lichtausschluß in entgasen, wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt.

4c: Zu einer Lösung von 2.15 mmol **9** (hergestellt aus 546 mg **8** und 241 mg $n\text{Bu}_3\text{O}(\text{OH})_2$ durch 16 h Erhitzen in 25 mL Toluol in Gegenwart von 4 Å-Molekularsieb und Entfernen des Toluols im Vakuum) und 2.21 g (10.7 mmol) **3c** in 25 mL THF tropft man bei ca. 20 °C 13.2 mL einer 0.48 M Lösung $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ in THF im Verlauf von 8 h. Nach Zugabe von 5 mL 95 proz. MeOH entfernt man alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum und flash-chromatographiert den Rückstand mit Hexan/EtOAc (1:1). Ausbeute: 2.18 g (98%); Fp = 72–74 °C.

5c: 1.0 g (4.8 mmol) **4c**, 1.28 g (1.2 Äquiv.) $[\text{Cr}(\text{CO})_6]$, je 30 mL $n\text{Bu}_2\text{O}$ und *n*-Heptan sowie 1 mL THF werden in einem 150 °C warmen Ölbad 30 h erhitzt (schwacher Rückfluß). Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Flash-Chromatographie des Rückstandes mit CH_2Cl_2 /EtOAc (15:1) erhält man 1.42 g (86%) **5c** (Fp = 143–146 °C, Zers.) sowie ca. 0.1 g eines Gemisches aus **6c** und nichtumgesetztem **4c**.

2: 1.31 g (3.8 mmol) **5c** in 30 mL DMSO und 20 mL Ac_2O werden 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung wird zwischen 200 mL kalter 20 proz. NaOH und 300 mL Et_2O verteilt und die H_2O -Phase mehrfach mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Flash-Chromatographie (Hexan/ CH_2Cl_2 /EtOAc (10:10:1 bis 5:5:1) liefert 1.01 g (78%) **2** als orangen Feststoff. Fp = 176–178 °C, Zers.; $[\alpha]_D^{20} - 818$, $c = 0.111$ in CHCl_3 ; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1959(s), 1896(s), 1869(s), 1682(s), 1437(m), 1287(s); $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ = 6.00 (s, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 2.91 (m, 1 H), 2.69 (m, 2 H), 2.36 (m, 1 H), 2.11 (m, 2 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , zusätzlich DEPT): δ = 21.9(CH_2), 28.0(CH_2), 37.3(CH_2), 56.7(CH_3), 57.3(CH_3), 74.3(CH), 75.5(CH), 87.8, 109.9, 130.5, 135.5, 196.0, 231.3.

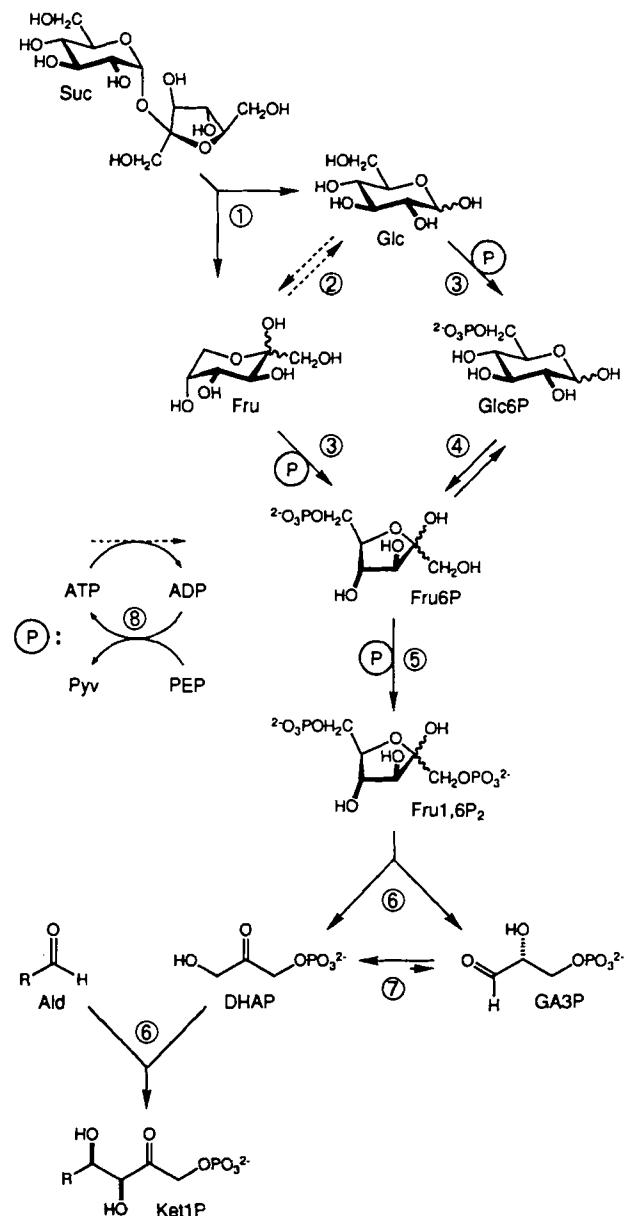
Eingegangen am 4. Dezember 1991 [Z 5055]

- [1] a) J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, USA, 1987, Kap. 20; b) V. N. Kalinin, *Russ. Chem. Rev.* **1987**, *56*, 682–700; c) M. Uemura, H. Nishimura, T. Minami, Y. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5402–5410.
- [2] a) S. A. Look, W. Fenical, R. S. Jacobs, J. Clardy, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 6238–6240; b) S. A. Look, W. Fenical, G. K. Matsumoto, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5140–5145; c) V. Roussis, Z. Wu, W. Fenical, S. A. Strobel, G. D. Van Duyne, J. Clardy, *ibid.* **1990**, *55*, 4916–4922.
- [3] a) A. Solladié-Cavallo in *Advances in Metal-Organic Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: L. S. Liebeskind), JAI Press, Greenwich, CT, USA, 1989, S. 99–133 zit. Lit.; b) K. Schlögel in *Organometallics in Organic Synthesis* 2 (Hrsg.: H. Werner, G. Erker), Springer, Berlin, 1989, S. 63; c) S. G. Davies, C. L. Goodfellow, *Synlett* **1989**, 59–61; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 192–193; d) S. Top, G. Jaouen, C. Baldoli, P. Del Buttero, S. Maiorana, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *413*, 125–135, zit. Lit.
- [4] a) G. Jaouen, A. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4667–4672; b) S. G. Davies, C. L. Goodfellow, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *340*, 195–201; c) B. Ohlson, C. Ullénus, S. Jagner, C. Grivet, E. Wenger, E. P. Kündig, *ibid.* **1989**, *365*, 243–267, zit. Lit.; J. Brocard, L. Pelinski, J. Lebibi, M. Mahmoudi, L. Maciejewski, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 709–720, zit. Lit.
- [5] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553; b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, *ibid.* **1987**, *109*, 7925–7926; c) T. K. Jones, J. J. Mohan, L. C. Xavier, T. J. Blacklock, D. J. Mathre, P. Sohar, E. T. Turner Jones, R. A. Reamer, F. E. Roberts, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 763–769, zit. Lit.
- [6] Alle Verbindungen wurden durch die üblichen spektroskopischen Methoden charakterisiert und ergaben korrekte Elementaranalysen.
- [7] E. P. Kündig, C. Perret, S. Spichiger, G. Bernardinelli, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *286*, 183–200.
- [8] C. A. L. Mahaffy, P. L. Pauson, *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 154.
- [9] Die zeitliche Verfolgung der Reaktionen mit HPLC zeigte, daß (im Gegensatz zur Komplexbildung von 1-Indanol [4c]) das *syn/anti*-Verhältnis (5:6) im Verlauf der Umsetzungen konstant abnimmt. Dieser auf einem Seitenwechsel der $[\text{Cr}(\text{CO})_6]$ -Gruppe beruhende Selektivitätsverlust ist um so ausgeprägter (schneller), je mehr Methoxysubstituenten sich am Arenring befinden. Die von Davies et al. [4b] beschriebene vollständige Diastereoselektion bei der Komplexbildung von *rac*-**4a** unter ähnlichen Bedingungen (19 h Reaktionszeit, 36% Ausbeute) konnten wir nicht beobachten.
- [10] S. G. Levine, B. Gopalakrishnan, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1239–1240.
- [11] Röntgenstrukturanalyse von **10**: Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer, $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung, $2\theta = 120^\circ$, empirische Absorptionskorrektur basierend

auf ψ -Scans; Strukturbestimmung mit direkten Methoden unter Verwendung von SHELXS-86; die Positionen der C- und O-Atome wurden aus Differenzsynthesen ermittelt und die Wasserstoffatome auf berechneten Positionen nicht verfeinert. $C_{21}H_{26}CrO_9 \cdot 0.5 EtOAc$, trigonal. Raumgruppe $P3_121$, $a = b = 11.5377(7) \text{ \AA}$, $c = 32.438(2) \text{ \AA}$, $V = 3739.6(8) \text{ \AA}^3$, $Z = 6$, $\rho_{\text{calc}} = 1.379 \text{ g cm}^{-3}$; 2159 unabhängige Reflexe, davon 2104 mit $I > 0$ verwendet; $R = 0.057$, $R_s = 0.055$. Die Restdichte war geringer als 0.54 g cm^{-3} . Die absolute Konfiguration ergab sich aus der anomalen Streuung des Cr-Atoms ($R = 0.095$, $R_s = 0.092$ für die enantiomorphe Struktur in Raumgruppe $P3_121$). - Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftliche-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-55874, der Autoren und des Zeitschriftenzitates angefordert werden.

[12] Herstellung von **10** ($F_p = 101^\circ \text{C}$; $[\alpha]_D^{20} + 160$, $c = 0.51$ in CHCl_3): H.-G. Schmalz, B. Millies, unveröffentlicht.

hältnismäßig preisgünstig und gut charakterisiert^[7, 8]. Für diese ungewöhnliche Häufung gekoppelter Reaktionen, wobei es sich um eine Neukombination natürlicher, kataboler Prozesse mit einer unphysiologischen, anabolen Synthese in vitro unter Verwendung isolierter, reiner Enzyme handelt, schlagen wir die Bezeichnung *künstlicher Metabolismus* vor.



Schema 1. Multienzymatische Eintopfsynthese von Ketose-1-phosphaten. Der besseren Übersichtlichkeit wegen sind bei den Phosphorylierungsschritten die Cyclen zur Cofaktorregenerierung (eingekreistes „P“) abgekoppelt worden. Abkürzungen: Suc = α -Sucrose; Glc = α -Glucose; Fru = α -Fructose; Glc6P, Fru6P = α -Glucose(Fructose)-6-phosphat; Fru1,6P₂ = α -Fructose-1,6-bisphosphat; GA3P = α -Glycerinaldehyd-3-phosphat; DHAP = Dihydroxyacetonephosphat; Ald = Aldehyd; Ket1P = Ketose-1-phosphat; ADP, ATP = Adenosindiphosphat; Pyv = Pyruvat; PEP = Phosphoenolpyruvat. Beteiligte Enzyme: ① = Invertase (EC 3.2.1.26); ② = Xylose-Isomerase (EC 5.3.1.5); ③ = Hexokinase (EC 2.7.1.1); ④ = Glucose-6-phosphat-Isomerase (EC 5.3.1.9); ⑤ = Fructose-6-phosphat-Kinase (EC 2.7.1.11); ⑥ = Fructose-1,6-bisphosphat-Aldolase (EC 4.1.2.13); ⑦ = Triosephosphat-Isomerase (EC 5.3.1.1); ⑧ = Pyruvat-Kinase (EC 2.7.1.40).

„Künstliche Metabolismen“ zur asymmetrischen Eintopfsynthese verzweigter Saccharide**

Von Wolf-Dieter Fessner* und Christiane Walter

Professor George A. Olah zum 65. Geburtstag gewidmet

Der Einsatz von Biokatalysatoren - in Form ganzer Zellen oder isolierter Enzyme - in der asymmetrischen Synthese erfreut sich wachsender Beliebtheit wegen des meist sehr hohen Grades an optischer Induktion, der hohen Selektivitäten und der milden Reaktionsbedingungen^[1]. Speziell bei Umwandlungen polyfunktionalisierter Verbindungen wie Kohlenhydraten sind die Vorteile ihres Einsatzes gut belegt^[2]. Für asymmetrische de-novo-Synthesen mit C-C-verknüpfenden Aldolasen^[3] haben wir nach neuen Wegen gesucht, das essentielle Substrat Dihydroxyacetonephosphat (DHAP) effizient zugänglich zu machen^[4]. Hier beschreiben wir die Entwicklung von Multienzymsystemen, mit denen nachwachsende Rohstoffe als ökonomische DHAP-Quelle für Aldoladditionen mit der Fructose-1,6-bisphosphat-Aldolase (FruA) genutzt werden können. Die Untersuchungen zu den Enzymkaskaden wurden dabei einerseits wegen des potentiellen präparativen Nutzens unternommen und andererseits, um die kooperativen kinetischen Effekte in einem derartigen multifaktoriell regulierten Multienzymsystem qualitativ und (halb)quantitativ in vitro studieren zu können^[5].

Da die meisten gängigen Enzyme um den pH-Wert 7.0 hinreichende Aktivität aufweisen, lassen sich Enzymensembles kombinieren, die seriell oder parallel bestimmte Umsetzungen gemeinsamer Substrate spezifisch katalysieren, wodurch strukturell tiefgreifende Umwandlungen als Eintopfsynthese realisierbar werden. Aufbauend auf der zentralen Funktion der FruA in der Glycolyse zur Spaltung und - in Kombination mit der Triosephosphat-Isomerase - Symmetrisierung von Fructose-1,6-bisphosphat (Fru1,6P₂) in C₃-Fragmente (einer Reaktion, die präparativ DHAP in situ liefert^[6]), haben wir weitere Schritte so kombiniert (Schema 1), daß wahlweise auch Glucose, Fructose oder Sucrose als Vorstufen eingeschlossen werden. Alle beteiligten Enzyme (vgl. Legende zu Schema 1) sind kommerziell erhältlich, ver-

[*] Dr. W.-D. Fessner, C. Walter
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Albertstraße 21, W-7800 Freiburg

[**] Enzyme in der Organischen Synthese, 3. Mitteilung. Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Fe 244/2-1), die Wissenschaftliche Gesellschaft Freiburg und den Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Prof. Dr. D. G. Fraenkel, Harvard Medical School, Boston, für rekombinante Bakterienstämme, Dipl.-Chem. O. Eyrich für gereinigte PFK-2 aus *E. coli* und Dipl.-Chem. G. Sinerius für eine Probe von 7. - 2. Mitteilung. [3b].

Wir haben drei Varianten zur Herstellung von Fru1,6P₂ experimentell überprüft: 1) Fructose wird sukzessive zweifach phosphoryliert; 2) Glucose wird erst phosphoryliert und darauf in die Ketoseform isomerisiert, die weiter phosphoryliert wird (für die kostengünstigere direkte Isomerisie-