

- [16] Die analoge vicinale H,H-Kopplungskonstante im Triaxan ([3]Peristylan) beträgt ca. 1.5 Hz: A. Nickon, G. D. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3663.
- [17] Vgl. K. Tori, K. Kitahonoki, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 386; C. D. Poulter, R. S. Boikess, J. I. Brauman, S. Winstein, *ibid.* **1972**, 94, 2291; R. C. Hahn, P. H. Howard, *ibid.* **1972**, 94, 3143; T. Preuß, Dissertation, Universität Hamburg, **1983**.
- [18] Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signal der Fünfring-Kohlenstoffatome von Dodecahydron **3** liegt bei  $\delta = 66.93$  [3c].
- [19] Die  $^{1}\text{J}_{\text{C},\text{H}}$ -Werte von nicht zusätzlich winkeldeformierten Cyclopropanederivaten liegen bei ca. 160 Hz. Vgl. H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart, **1992**, S. 452.
- [20] N. Muller, D. E. Pritchard, *J. Chem. Phys.* **1959**, 31, 768.
- [21] Beispielsweise sollten sich mit bewährten dirigierenden Gruppen (siehe P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 306) an **8** durch Deprotonierung und elektrophile Substitution weitere funktionelle Gruppen einführen lassen, wie dies an Cuban- und Cyclopropanederivaten [2c] in letzter Zeit eindrucksvoll demonstriert wurde.
- [22] Vgl. F. H. Allen, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1980**, 36, 81, zit. Lit.

Tabelle 1. Vergleich der enzymatischen Hydrolyse der Substrate **1** unter gleichen Bedingungen (siehe Arbeitsvorschrift).

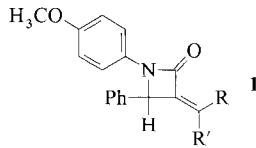
Versuch Nr.	<b>1</b> R	<b>1</b> R'	t [h] [a]	Umsatz [%] [a]	R	Produkt R'
1	COOEt	COOEt	72	100	COOH	COOEt
2	COOEt	Me	26	100	COOH	Me
3	Me	COOEt	168	11	Me	COOH [b]
4	COOMe	Me	48	100	COOH	Me
5	Me	COOMe	144	5	Me	COOH [b]
6	COOEt	H	21	100	COOH	H
7	H	COOEt	192	14	H	COOH
8	COOMe	H	18	100	COOH	H
9	H	COOMe	216	13	H	COOH
10	COOMe	Ph	312	100	COOH	Ph
11	Ph	COOMe	219	0	Ph	COOH
12	COOH	COOEt	240	0	COOH	COOH [c]

[a] Mittelwerte aus drei bis vier Versuchen. [b] Umsatz über Verbrauch an NaOH bestimmt. [c] Produkt ( $\text{Fp} = 131\text{--}133\text{ }^\circ\text{C}$ , Zers.) wird durch Hydrolyse mit 0.1 N NaOH (2 h,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ), in über 90% Ausbeute erhalten.

## E/Z-Diastereoselektive enzymatische Hydrolyse von Estern und Diestern\*\*

Von Tanja Schirmeister und Hans-Hartwig Otto\*

Esterase aus Schweineleber (PLE, E.C. 3.1.1.1) wurde in den vergangenen Jahren vielfach eingesetzt zur enantioselektiven Hydrolyse von *meso*- und prochiralen Diestern sowie racemischen Monoestern<sup>[1]</sup>. Die Diastereoselektivität dieses Enzyms wurde unter anderem an Cyclopropanederivaten untersucht<sup>[2]</sup>. Auch konnten Estergruppen in Verbindungen, die weitere labile Strukturelemente enthalten, hydrolysiert werden<sup>[3]</sup>, unter anderem auch solche in  $\beta$ -Lactamen<sup>[4]</sup>. Dagegen gibt es unseres Wissens keine Berichte über enzymatische Verseifungen von *E/Z*-diastereomeren Monoestern und *E/Z*-diastereopen Diestern. Wir berichten hier am Beispiel von Verbindungen des Typs **1**, Mono- und Dicarbonsäure-estern mit einer Azetidin-3-yliden-Einheit in  $\alpha$ -Stellung, erst-



mals über derartige Hydrolysen. Verbindungen vom Typ **1** lassen sich auf konventionellem Wege nicht hydrolyseren, da sie gegenüber Säuren stabil sind und Basen eine Retro-Aldol-Reaktion bewirken. Die hier beschriebene Hydrolyse ist daher die Methode der Wahl, und zwar um so mehr, als die freien Säuren wertvolle Zwischenprodukte bei der Synthese von Antibiotika sein können, und diese Methode auch bei einer großen Zahl weiterer Arylidien- und Alkylidien-malonsäureester anwendbar ist<sup>[16]</sup>.

Im Diester **1**<sup>[5]</sup> wird mit PLE selektiv die *Z*-ständige Estergruppe hydrolysiert (Versuch 1, Tabelle 1). Versuche mit anderen gängigen Hydrolasen verliefen mit Ausnahme von Esterase aus Kaninchenleber durchweg negativ. Die Konfiguration wurde durch Vergleich der chemischen Verschiebungen in den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren ermittelt<sup>[5]</sup>. Der Halbester lässt sich mit PLE nicht weiter umsetzen, jedoch gelingt mit wässriger NaOH bei Raumtemperatur die Hydrolyse zur Dicarbonsäure (Versuch 12). Bei den diastereomeren Verbin-

dungen der Versuche 4–11 zeigte sich, daß die *Z*-Isomere die wesentlich besseren Substrate für PLE sind. Aus Diastereomergemischen wurden selektiv die Säuren der *Z*-Isomere erhalten, wenn die Reaktion nach Verbrauch der äquivalenten Menge NaOH (pH-stat-Methode) abgebrochen wurde<sup>[6]</sup>. Der Reaktionsablauf kann dabei aufgrund unterschiedlicher  $R_{\text{f}}$ -Werte von Substraten und Produkten mittels DC (Kieselgel 60, Cyclohexan/Ethylacetat/Ameisensäure 49:49:2) verfolgt werden. Die Hydrolyse der *E*-Isomere gelang nicht, die Reaktion kommt nach einigen Prozent Umsatz zum Stillstand (Versuche 3, 5, 7, 9, 11). Nur in den Versuchen 7 und 9 konnte das Produkt isoliert werden. In Versuch 11 wurde kein Umsatz beobachtet.

Für die unterschiedlichen Reaktionszeiten bis zur vollständigen Hydrolyse der *Z*-Isomere unter gleichen Bedingungen spielt offensichtlich die Größe des Restes R' eine Rolle, was auch ein Vergleich der maximal erreichten Umsätze der *E*-Isomere bestätigt. So nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit mit zunehmender Größe des Substituenten ab ( $\text{H} > \text{CH}_3 > \text{COOR} > \text{Ph}$ ). Einen weiteren Einfluß hat die unterschiedliche Löslichkeit der Substrate. Deren sehr schlechte Wasserlöslichkeit war zu Anfang unserer Untersuchungen ein großes Problem.

Obwohl sich gezeigt hat, daß viele Enzyme auch in organischen Solventien noch aktiv sind<sup>[7]</sup>, blieb die Verwendung *unpolarer* Lösungsmittel, von einigen Ausnahmen<sup>[8]</sup> abgesehen, bei Reaktionen mit Hydrolasen auf Veresterungen und Umesterungen beschränkt<sup>[7]</sup>. Ein Zusatz *polarer* Solventien zur besseren Solubilisierung der Substrate ist ohne Aktivitätsminderung der Enzyme, besonders bei PLE, nur bis zu einem gewissen Grad möglich. So fand bei den von uns verwendeten Substraten bei Zusatz von Dimethylsulfoxid<sup>[9]</sup>, Aceton<sup>[4b]</sup>, EtOH, *t*BuOH, Dioxan oder THF zwar Hydrolyse statt, erreicht werden konnten jedoch nur Umsätze bis ca. 15%<sup>[10]</sup>. Erst durch Einsatz wässriger Tensid-Puffer-Systeme, d. h. durch Einschluß der Substratmoleküle in Micellen, konnten alle Substrate hinreichend gelöst werden. Verwendet wurden nichtionische Tenside, da diese eine hohe Säure-Base-Stabilität aufweisen und Proteine nicht denaturieren<sup>[11]</sup>. Die Wahl des Tensids hatte bei ähnlichen Micellenkonzentrationen<sup>[12]</sup> keinen Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit.

### Arbeitsvorschrift

0.25 mmol Substrat **1** werden durch langsames Zutropfen von 20 mL 0.1 M Phosphat-Tensid-Puffer (pH = 8.0), 0.07 M Tensid Triton X 100 (bei anderen Tensiden je nach Molekulargewicht, kritischer Micellenkonzentration (CMC) und Aggregationszahl  $N_a$ , 0.009–0.15 M) [13], unter starkem Rühren gelöst.

[\*] Prof. Dr. H.-H. Otto, Apothekerin T. Schirmeister

Pharmazeutisches Institut der Universität  
LS Pharmazeutische Chemie

Hermann-Herder-Straße 9, W-7800 Freiburg

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Danach werden 200  $\mu\text{L}$  ( $= 1380 \text{ U mmol}^{-1}$ ) [14] PLE-Suspension (bei Ver- such 10 jedoch 500  $\mu\text{L}$   $= 3460 \text{ U mmol}^{-1}$ ) hinzugefügt. Temperatur ( $32^\circ\text{C}$ ) und pH-Wert werden konstant gehalten (pH-stat-Methode, 0.1 N NaOH). Nach der Reaktion (siehe Tabelle 1) wird die Mischung mit 2 N Salzsäure auf pH 2 gebracht und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Umsatz kann aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rückstandes bestimmt werden. Zur Isolierung wird die organische Phase mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung extrahiert, mit konz. HCl angesäuert (pH 2) und erneut mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird zur vollständigen Entfernung [15] des Tensids mehrfach mit Wasser (pH 2) gewaschen. Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wird aus Ethanol/Petrolether umkristallisiert. Die Phasentrennung bei den Extraktionen lässt sich durch Zentrifugation (10 min,  $7000 \text{ U min}^{-1}$ ) beschleunigen. Ausbeuten bis zu 85% konnten erreicht werden. Folgende Tenside wurden eingesetzt: Nonidet P 40 (Fluka), Triton X 100, Brij 35, Pluronic F 68, Myrij 45 (Sigma).

Eingegangen am 24. September 1992 [Z 5596]

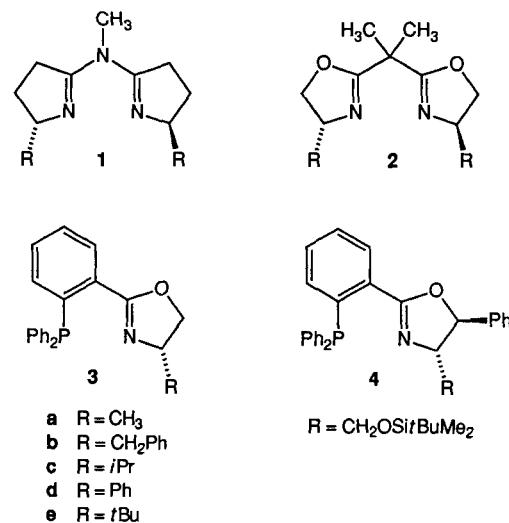
- [1] E. J. Toone, M. J. Werth, J. B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4946–4952; Li-Ming Zhu, M. C. Tedford, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6587–6611.
- [2] M. Schneider, N. Engel, H. Boensmann, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 52–54; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 64–66.
- [3] J. A. Jongejan, J. A. Duine, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2767–2768; U. Burger, D. Erne-Zellweger, C. Mayerl, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 587–592.
- [4] a) M. Ohno, M. Otsuka, *Org. React.* **1989**, *37*, 13; b) Y. Shim, J. Shim, Y. Cho, K. Kim, *Bull. Korean. Chem. Soc.* **1989**, *10*, 33–34.
- [5] S. Gürler, H.-H. Otto, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1989**, *322*, 105–109.
- [6] a) Als Äquivalent des in Lit. [6b] beschriebenen *E*-Wertes wurde für die Verbindungen aus den Versuchen 4 und 5 nach der Formel: „*E*“ =  $\ln([Z]/[Z_0])/\ln([E]/[E_0]) = 186$  als Maß für die Diastereoselektivität berechnet. PLE wies hierbei eine spezifische Aktivität von  $0.17 \text{ U mg}^{-1}$  auf; b) C. Chen, Y. Fujimoto, G. Girdaukas, C. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294–7299.
- [7] A. Klibanov, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 114–120.
- [8] H. Akiti, Y. Enoki, H. Yamada, T. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2876–2878.
- [9] F. Björkling, J. Boutelje, S. Gatenbeck, K. Hult, T. Norin, P. Szmulik, *Bioorganic Chemistry* **1986**, *14*, 176–181.
- [10] 10–15% polares Cosolvens führt zwar nur zu geringer Aktivitätsminde- rung der Enzyme, reicht jedoch für die Lösung der Substrate nicht aus. Bei 50% und mehr sind zwar die Substrate hinreichend gelöst, die Enzyme werden jedoch denaturiert oder ausgefällt.
- [11] U. Pfüller, *Mizellen – Vesikel – Mikroemulsionen*, Springer, Berlin, **1986**, S. 33–35.
- [12] Micellenkonzentration = Tensidkonzentration  $\times$  Aggregationszahl $^{-1}$  ( $[\text{M}] = [\text{C}] \times N_a^{-1}$ ).
- [13] Lit. [11], S. 26–28.
- [14] Bezogen auf den Standard Ethylbutyrat. PLE stammte von Fluka, 10 mg  $\text{mL}^{-1}$ , 140–180  $\text{U mg}^{-1}$ .
- [15] J. Salcedo, R. Hernandez, H. Celis, *Anal. Biochem.* **1983**, *132*, 324–327; siehe auch [11], S. 168–169.
- [16] T. Schirmeister, H. H. Otto, unveröffentlicht.

## Chirale Phosphinoaryldihydrooxazole als Liganden in der asymmetrischen Katalyse: Pd-katalysierte allylische Substitution\*\*

Von Peter von Matt und Andreas Pfaltz\*

Die Palladium-katalysierte allylische Substitution hat als leistungsfähige, vielseitige Methode in der organischen Synthese breite Anwendung gefunden<sup>[1]</sup>. Die Entwicklung effizienter enantioselektiver Katalysatoren für diese Reaktion ist momentan ein wichtiges Forschungsziel<sup>[2, 3]</sup>. Mehrere Arbeitsgruppen haben gezeigt, daß chirale Phosphanliganden in Pd-katalysierten Reaktionen racemischer oder achiraler

allylischer Substrate mit Nucleophilen hohe Enantiomeren-überschüsse induzieren können<sup>[2a–g]</sup>. Kürzlich wurden auch mit chiralen, zweizähnigen Stickstoffliganden vielversprechende Ergebnisse erzielt<sup>[2h, 3]</sup>. Wir fanden, daß sich Palladiumkomplexe von Azasemicorrinen **1** oder Methylenbis(dihydrooxazolen) **2** als wirkungsvolle Katalysatoren für die enantioselektive allylische Alkylierung von **5** oder verwandten Substraten mit Malonsäuredimethylester einsetzen lassen (mit **1** ( $\text{R} = \text{CH}_2\text{OSi}(\text{BuMe}_2)$ ) erhielten wir **6a** in 95% ee<sup>[3b]</sup>). Analoge 1,3-Dialkyl-2-propenylacetate **7** hingegen reagieren sehr langsam und mit geringer Enantioselektivität. Wir berichten hier über eine neue Klasse von Liganden mit einem wesentlich erweiterten Anwendungsbereich, nämlich über chirale 2-(2-Phosphinoaryl)dihydrooxazole des Typs **3**. Palladiumkomplexe dieser gut zugänglichen Liganden ergaben bei der allylischen Alkylierung von Aryl- und Alkyl-substituierten allylischen Acetaten hohe Ausbeuten und bemerkenswerte Enantioselektivitäten.



2-(2-Phosphinophenyl)dihydrooxazole<sup>[4]</sup> vom Strukturtyp **3** oder **4** sind über eine zweistufige Synthese aus 2-Brombenzonitril leicht herstellbar (1.  $\text{BuLi}$ ;  $\text{Ph}_2\text{PCl}$ ; 2. Aminoalkohol,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{PhCl}$ , Rückfluß<sup>[5]</sup>; 10–30% Gesamtausbeute). Ein weiterer einfacher Syntheseweg beruht auf der Kondensation von Benzonitril mit Aminoalkoholen zu den entsprechenden Dihydrooxazolen, anschließender Orthometallierung mit  $\text{BuLi}$ <sup>[6]</sup> und Umsetzung mit  $\text{Ph}_2\text{PCl}$  (**3c**: 35% Gesamtausbeute). Ausgehend von käuflichen Aminoalkoholen ist so eine Vielfalt unterschiedlich substituierter Liganden in enantiomerenreiner Form zugänglich<sup>[7]</sup>. Die entsprechenden Allylpalladium(II)-Komplexe, die wir als Katalysatoren einsetzten, wurden *in situ* aus  $[\{\text{Pd}(\mu\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}\}_2]$  und dem jeweiligen Liganden (1.3 Äquiv./[Pd]) hergestellt<sup>[8]</sup>.

Alle Komplexe mit den Liganden **3** und **4** erwiesen sich als wirkungsvolle Katalysatoren für die allylische Alkylierung mit stabilisierten Carbanionen. Unter Standardbedingungen<sup>[8]</sup> (2 Mol-% Katalysator, *N,N*-Bis(trimethylsilyl)-acetamid (BSA)<sup>[2a]</sup> und katalytische Mengen  $\text{KOAc}$  als Base<sup>[3b]</sup>) reagiert racemisches 1,3-Diphenyl-2-propenylacetat **5** mit Malonsäuredimethylester oder Acetylacetone rasch und sehr einheitlich zu den entsprechenden optisch aktiven Substitutionsprodukten [Gl. (a), Tabelle 1]. Der wirkungsvollste Ligand in dieser Reaktion ist das Phenylderivat **3d**. Nach einer bemerkenswert kurzen Reaktionszeit von 1 h bei Raumtemperatur ( $c(\mathbf{5}) = 0.3 \text{ M}$ ) können die Produkte (–)-**6a** und (+)-**6b** nahezu quantitativ isoliert werden. Mit Enantiomerenüberschüssen von 99% bzw. 97% werden dabei

[\*] Prof. A. Pfaltz, Dipl.-Chem. P. von Matt

Institut für Organische Chemie der Universität  
St. Johanns-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Firma F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, gefördert.