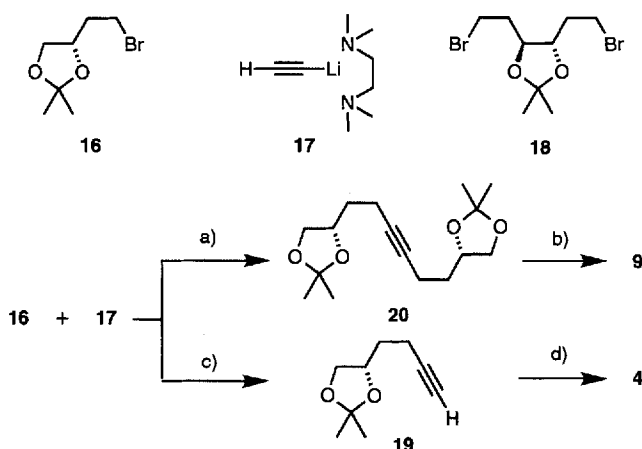


ten wir uns den einfacher zu analysierenden Verbindungen mit zwei Tetrahydrofuranringen zu (Schema 3). Das Olefin **9** ließ sich mit AD-mix- β ^[7] zum Diol **10** und mit dem entsprechenden AD-mix- α zum Diol **13** umsetzen. In beiden Reaktionen wurde die gleiche Diastereoselektivität von 9:1 beobachtet. In einem Kontrollexperiment wurde Verbindung **9** mit OsO₄/N-Methylmorpholin-N-oxid dihydroxyliert. Dabei wurden die beiden Diole **10** und **13** im Verhältnis von 1:1 gebildet. Die Chiralitätszentren des Olefins **9** haben demnach keinen steuernden Einfluß auf die Dihydroxylierung. Die beobachtete Stereokontrolle ist allein auf das Sharpless-Dihydroxylierungs-Reagens zurückzuführen. Die Diole **10** und **13** ließen sich analog zur Reaktion in Schema 2 durch multiple Fünfring-selektive Williamson-Reaktion in die dimeren Tetrahydrofuranole **11** bzw. **14** sowie in die entsprechenden Disilylether **12**^[8] bzw. **15** überführen.

Die enantiomerenreinen Alkene **4** und **9** wurden nach Standardmethoden hergestellt (Schema 4). Die zweifache Alkylierung von Acetylen mit dem Bromid **16**^[9] und nachfolgende (*E*)-selektive Reduktion zum Olefin ergab Verbindung **9**. Umsetzung von zwei Äquivalenten des Alkins **19** mit einem Äquivalent des Dibromids **18**^[10] und anschließende zweifache (*E*)-selektive Reduktion zum Olefin lieferte das Dien **4**.



Schema 4. Herstellung der Olefine **9** und **4**; a) 1.2 Äquiv. LiNH₂, NH₃, -33 °C, dann 1.0 Äquiv. **17**, dann 2.0 Äquiv. **16**, -33 °C, 3 h (41 %); b) 2.4 Äquiv. Na, NH₃/THF 1:1, -33 °C, 2 h (90 %); c) 1.3 Äquiv. **17**, NH₃/THF 10:1, dann 1.0 Äquiv. **16**, -33 °C, 3 h (81 %); d) 1. 4.3 Äquiv. LiNH₂, NH₃, -33 °C, dann 4.3 Äquiv. **19**, 15 min, dann 1.0 Äquiv. **18**, -33 °C, 3 h (52 %); 2. 4.4 Äquiv. Na, NH₃/THF 1.5:1, -33 °C, 1.5 h (70 %).

Die hier vorgestellte Synthesesequenz aus reagenkontrollierter, diastereoselektiver Dihydroxylierung und multipler Fünfring-selektiver Williamson-Reaktion eröffnet einen effizienten, bidirektionalen Zugang zu enantiomerenreinen Oligo(tetrahydrofuranen).

Eingegangen am 28. April 1994 [Z 6877]

[1] a) J. K. Rupprecht, Y.-H. Hui, J. L. McLaughlin, *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 237–278; b) U. Koert, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2517–2520; c) T. R. Hoye, P. R. Hanson, *ibid.* **1993**, *34*, 5043–5046.

[2] U. Koert, M. Stein, K. Harms, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1238–1240; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1180–1182.

[3] a) J.-C. Harmange, B. Figadere, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1711–1754; b) T. R. Hoye, J. Suhadolnik, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3309–3362; c) T. Nakata, G. Schmid, B. Vranesic, M. Okigawa, T. Smith-Palmer, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2933–2935.

[4] a) O. Mitsunobu in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 6 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1–31; b) Fünfring-selektive Williamson-Reaktion: G. Fronza, C. Fuganti, P. Grasse-

lini, G. Pedrocchi-Fantino, S. Servi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2981–2984; c) Fünfring-selektive THF-Bildung unter Verwendung von Allyl-Pd-Komplexen: B. M. Trost, A. Tenaglia, *ibid.* **1988**, *29*, 2927–2930; d) Fünfring-Selektivität bei der Umsetzung von Alkendiolen zu Hydroxydihydrofuranen: P. A. Bartlett in *Selectivity – A Goal for Synthetic Efficiency* (Hrsg.: W. Bartmann, B. M. Trost), Verlag Chemie, Weinheim, **1984**, S. 1–19.

[5] a) E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970; b) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, **1993**, S. 227–272; c) S. C. Sinha, E. Keinan, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 949–951.

[6] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736.

[7] AD-mix- α (Aldrich Nr. 39275-8), AD-mix- β (Aldrich Nr. 39276-6).

[8] U. Koert, M. Stein, K. Harms, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2299–2302.

[9] B. Küchler, G. Voß, H. Gerlach, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 545–552.

[10] Das Dibromid **18** wurde ausgehend von (3*S*,4*S*)-1,2,3,4-Dicipoxybutan [11] durch a) Umsetzung mit CH₂=CH–MgCl (85 %), b) Acetonidschutz (95 %), c) Ozonolyse mit NaBH₄-Aufarbeitung und d) Überführung des resultierenden Diols in das Dibromid [1. Tosylchlorid, Pyridin; 2. LiBr, THF (80 %, zwei Stufen)] hergestellt.

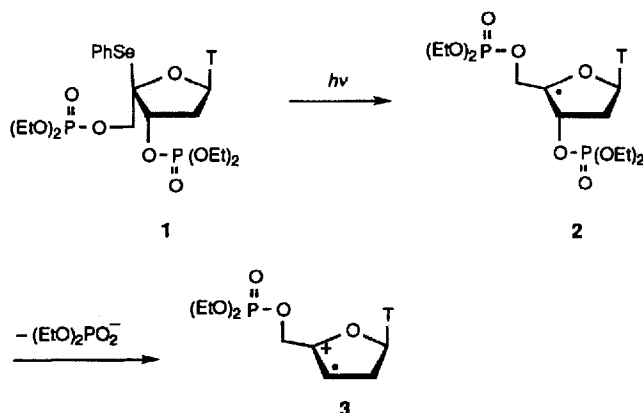
[11] D. Seebach, H.-O. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Dörr, N. P. DuPreez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, H.-A. Oei, M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 301–325.

Synthese und selektive radikalische Spaltung von C-4'-modifizierten Oligonucleotiden**

Bernd Giese*, Adrian Dussy, Cornelius Elie, Peter Erdmann und Urs Schwitter

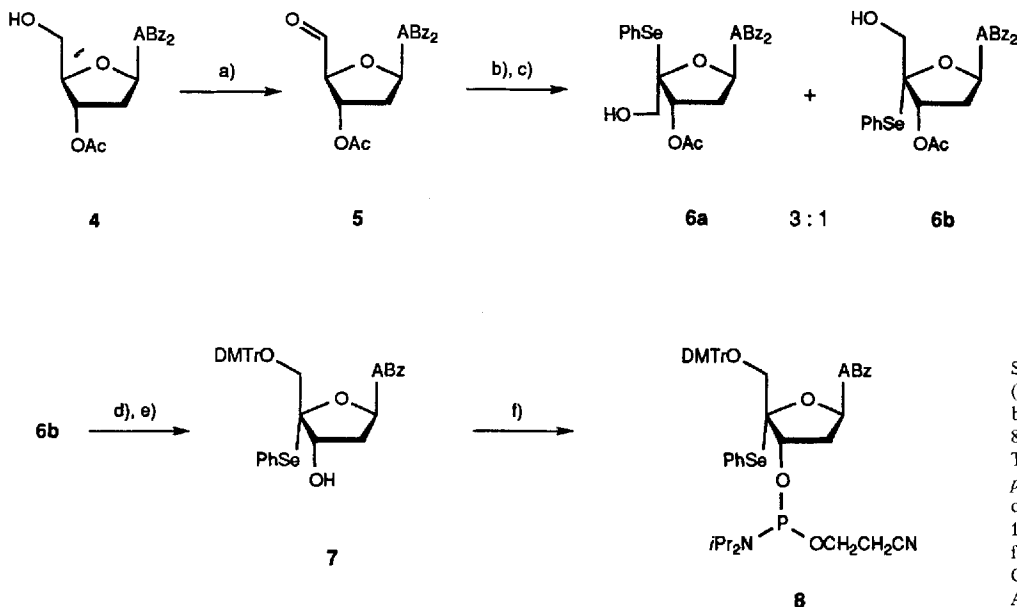
Professor Christopf Rüchardt zum 65. Geburtstag gewidmet

Die chemotherapeutische Wirkung der Antibiotica Bleomycin und Neocarzinostatin wird durch Abstraktion von H-Atomen aus der 4'- und/oder 5'-Position der Desoxyribose von DNA eingeleitet^[1]. Anhand von Mononucleotiden konnten wir kürzlich Belege für den Schulte-Frohline-Mechanismus^[2] des anaeroben DNA-Strangbruchs liefern^[3]. Aus dem Selenid **1** erzeugten wir durch Photolyse das 4'-Nucleotid-Radikal **2**, das heterolytisch zum Radikalkation **3** zerfällt. Dessen Auftreten ließ sich durch chemische Abfangexperimente^[3a] sowie durch Leitfähigkeitsmessungen^[3b] beweisen. Allerdings wurden diese Experimente in nichtwässriger Lösung an Mononucleotiden durchgeführt, die Phosphorsäureestergruppen trugen, so daß



[*] Prof. Dr. B. Giese, A. Dussy, Dr. C. Elie, P. Erdmann, U. Schwitter
Departement Chemie der Universität
St. Johannis-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)
Telefax: Int. + 61/322-6017

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.



Schema 1. a) $(COCl)_2$, Dimethylsulfoxid (DMSO), NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$; b) $PhSeCl$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , -78 bis $0^\circ C$, 87% (Schritte a + b); c) $Bu_4NBH_3(CN)$, THF, -78 bis $0^\circ C$, H^+/H_2O , 88%; d) *p*-Dimethoxytritylchlorid (DMTrCl), Pyridin, $20^\circ C$, 85%; e) $NaOMe$, $MeOH$, 10 min, NH_3 , $MeOH$, 50 min, $0^\circ C$, 93%; f) $NC(CH_2)_2O(iPr_2N)P(=O)Cl$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , CH_3CN , $20^\circ C$, 90%. Bz = Benzoyl, A = Adenosyl.

Rückschlüsse auf Radikalreaktionen von Oligonucleotiden in Wasser problematisch sind. Uns ist es nun erstmals gelungen, Vorläufer für oligomere 4'-Desoxyribonucleotid-Radikale zu synthetisieren und den Strangbruch der Oligonucleotid-Radikale in wässriger Lösung zu studieren.

Für den Einbau in Oligonucleotide hat das Desoxythymidin-Derivat **1** die falsche *L-lyxo*-Konfiguration an C-4'. Arbeitet man dagegen mit dem Desoxyadenosin **4**, dann liefert die Selektion des Aldehyds **5** nach Reduktion zum Alkohol neben der zu **1** analogen *lyxo*-Verbindung **6a** auch das *ribo*-Isomer **6b**, das durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ether: $CH_2Cl_2 = 3:2$) abgetrennt werden kann^[4]. Das Desoxyadenosylderivat **6b** lässt sich nach Manipulation der Schutzgruppen (**6b** → **7**) in den Baustein **8**^[5] der Oligonucleotidsynthese überführen (Schema 1).

Um zu überprüfen, ob das Selenid **8** die oxidativen, sauren und basischen Reaktionsschritte der Synthese von Oligonucleotiden mit dem DNA-Synthesizer toleriert, wurde das Dimer **9** als Triethylammoniumsalz sowohl nach der Phosphortriester-

Methode^[6] aus **7** als auch mit dem DNA-Synthesizer^[7] aus dem Phosphoramidit **8** hergestellt^[8], d. h. im Desoxyadenosinderivat **8** besitzt man ein Nucleotidderivat, das mit dem Synthesizer in Oligonucleotide eingebaut werden kann. So ließen sich die Oligomere **10–12** synthetisieren, die in der Desoxythymidinkette jeweils als achttes Nucleotid den Vorläufer für das 4'-Desoxyadenosyl-Radikal tragen^[9]. Analysiert wurden die Oligomere **10–12** durch analytische Gelelektrophorese und MALDI-TOF-Massenspektrometrie^[10] (Abb. 1).

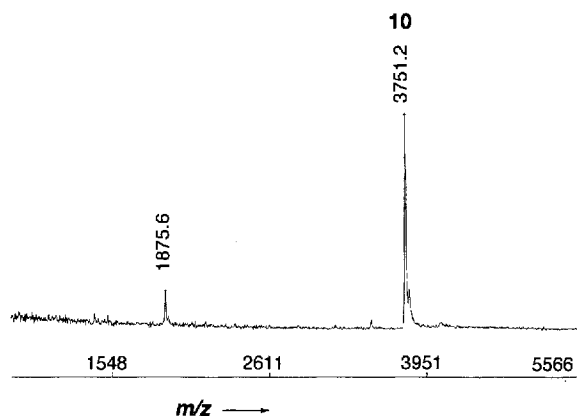
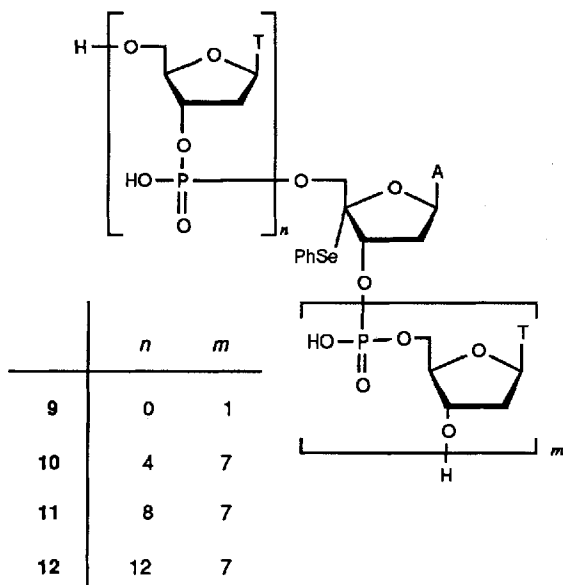
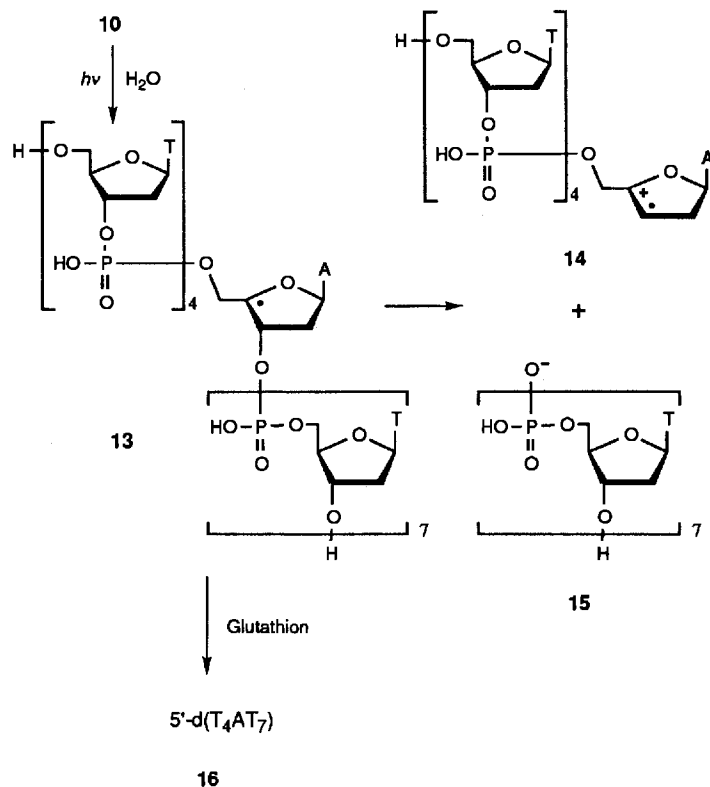


Abb. 1. MALDI-TOF-Massenspektrum (Negativ-Ionen-Methode) des modifizierten Dodekamers **10**. Das Signal m/z 1875.6 entspricht dem doppelt deprotonierten Molekülion von **10**.



Eine wässrige Lösung des modifizierten Oligonucleotids **10** wurde mit Licht der Wellenlänge > 320 nm bestrahlt^[11]. Innerhalb von 60 min reagierte das Edukt **10** zu über 90% ab, und es entstanden überwiegend die beiden Spaltprodukte **15** und **18** (Abb. 2a). Führt man die Photolyseexperimente in Gegenwart eines Überschusses an Glutathion durch^[11], dann bildeten sich neben den Bruchstücken **15** und **18** auch die H-Einfangprodukte **16** und **20** (Abb. 2b). Die Analyse und Zuordnung der Produkte erfolgte anhand der MALDI-TOF-Massenspektren (Abb. 2) und durch Vergleich der HPLC-Retentionszeiten mit denen der unabhängig hergestellten Verbindungen **15**, **16** und **20**.

Die Ergebnisse dieser Experimente mit Oligodesoxyribonucleotiden in Wasser stimmen erstaunlich gut mit denen unserer Modellstudien^[3] überein. Das aus dem Radikalvorläufer **10** se-



lektiv erzeugte oligomere 4'-Desoxynucleotid-Radikal **13** wird durch H-Einfang als Dodekamer **16** abgefangen, oder es zerfällt heterolytisch zum phosphorylierten Heptamer **15** und dem Radikalkation **14**. Reaktion von **14** mit H₂O liefert das Pentanucleotid-Radikal **17**, das entweder mit Glutathion in das Pentanucleotid **20** übergeführt wird oder das phosphorylierte

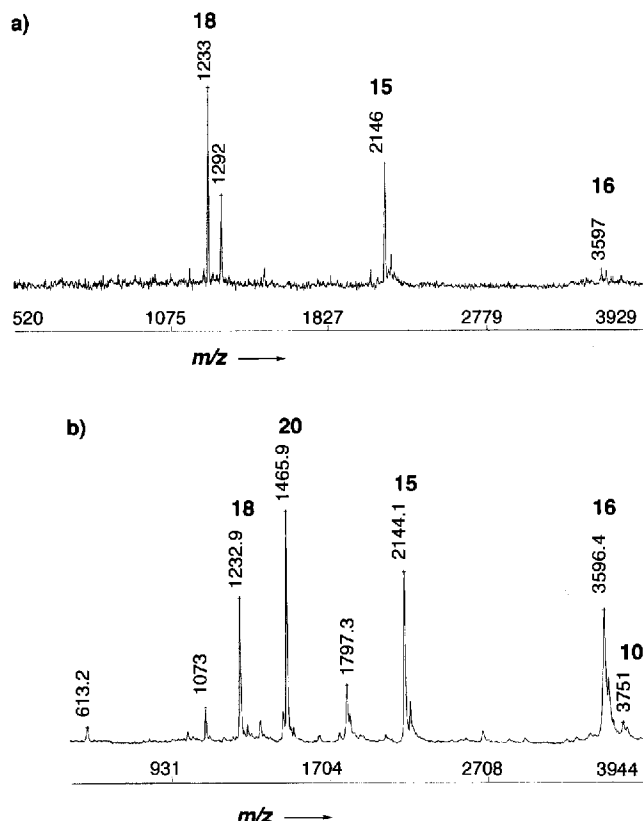


Abb. 2. MALDI-TOF-Massenspektrum (Negativ-Ionen-Methode) des Rohgemisches nach 60 min Bestrahlung a) der wässrigen Lösung von **10**, b) der wässrigen Lösung von **10** in Gegenwart von Glutathion. Das Signal bei m/z 1292 ist noch nicht zugeordnet; es weist auf ein mit Glycolsäure verestertes Spaltprodukt **18** hin. Die Signale bei m/z 1797.3 und 1073 entsprechen den doppelt deprotonierten Molekülen von **16** bzw. **15**. Das Glutathiondimer erscheint bei m/z 613.2.

Tetramer **18** abspaltet. Über Folgereaktionen des reaktiven monomeren Bruchstückes **19** können wir noch keine detaillierten Aussagen machen, allerdings wird freigesetztes Adenin im HPLC-Chromatogramm beobachtet.

Die Reaktion des oligomeren 4'-Desoxyribonucleotid-Radikals **13** verläuft recht einheitlich. Die H-Einfangprodukte **16** und **20** sowie die Spaltprodukte **15** und **18** wurden in Gegenwart von Glutathion zu über 80% gebildet (HPLC-Analyse). Diese Experimente beweisen, daß 4'-Oligonucleotid-Radikale unter anaeroben Bedingungen in H₂O die oligomeren Phosphate an der 3'- und an der 5'-Position abspalten. Der Einbau von Radikalvorläufern eröffnet somit neue Möglichkeiten für die selektive Spaltung von DNA.

Eingegangen am 27. April,
veränderte Fassung am 29. Juni 1994 [Z 6874]

- [1] Einführende Übersichtsartikel: J. Stubbe, J. W. Kozarich, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 1107; I. H. Goldberg, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 191; K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1387.
- [2] G. Behrens, G. Koltzenburg, D. Schulte-Frohlinde, *Z. Naturforsch. C* **1982**, 37, 1205; C. von Sonntag, *The Chemical Basis of Radiation Biology*, Taylor and Francis, London, **1987**, S. 167.
- [3] a) B. Giese, X. Beyrich-Graf, J. Burger, C. Kesselheim, M. Senn, T. Schäfer, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1850; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1742; b) B. Giese, P. Erdmann, L. Giraud, T. Göbel, M. Petretta, T. Schäfer, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2683.
- [4] Die neuen Verbindungen wurden spektroskopisch (¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS) sowie, wenn möglich, durch Elementaranalyse charakterisiert. Die Konfigura-

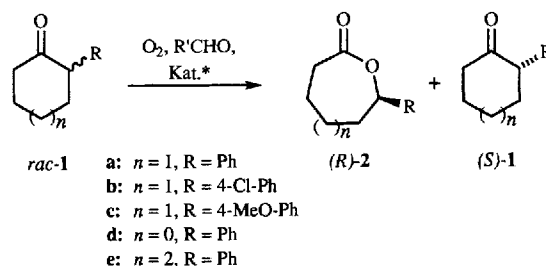
- tionzuordnung für die Isomere **6a** und **6b** erfolgte über NOE-Experimente. Charakteristische NMR-Daten (300 MHz-Gerät) von **6b**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.66 (ddd, 1H, H-2b', $J(2b',3') = 4.3$, $J(2b',1') = 6.6$, $J(2b',2a') = 14.0$ Hz), 3.17 (ddd, 1H, H-2a', $J(2a',1') = 7.0$, $J(2a',3') = 7.3$ Hz), 3.73 (dd, 1H, H-5b', $J(5a',5b') = 3.2$, $J(5b',\text{OH}) = 10.4$ Hz), 3.92 (dd, 1H, OH), 4.11 (dd, 1H, H-5a', $J(5a',\text{OH}) = 12.3$ Hz), 6.01 (dd, 1H, H-3'), 6.53 (dd, 1H, H-1'), 8.19 (s, 1H, H-8(Adenin)), 8.61 (s, 1H, H-2(Adenin)); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 96.82 (C-4'), NOE-Effekte zwischen H-5' und H-3', H-5' und H-2(Adenin) sowie H-1' und *ortho*-H(PhSe).
- [5] Der Baustein **8** liegt wegen der Chiralität am Phosphorzentrum in Form zweier Diastereomere vor, die durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Essigester:Hexan:Triethylamin = 6:4:0.5) getrennt werden können. Charakteristische NMR-Daten (300 MHz-Gerät) von **8**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 5.29 (m, 1H, H-3'), 6.65 (dd, 1H, H-1', $J(1',2a') = 4.9$, $J(1',2b') = 7.4$ Hz), 8.23 (s, 1H, H-8(Adenin)), 8.80 (s, 1H, H-2(Adenin)); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 43.42 (C-2', $J(\text{C},\text{P}) = 12.6$ Hz), 74.02 (C-3', $J(\text{C},\text{P}) = 16.5$ Hz), 98.24 (C-4', $J(\text{C},\text{P}) = 8.1$ Hz); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , Standard H_3PO_4): δ = 149.7.
- [6] J. B. Chattopadhyaya, C. B. Reese, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 5059; G. Gosselin, J. L. Imbach, *ibid.* **1981**, 22, 4699. Ausgehend von **7** entstand das Dimer **9** in 30 % Ausbeute (vier Stufen).
- [7] J. Stollwerk in *Genetische Methoden* (Hrsg.: S. Bertram, H. G. Gassen), Fischer, Stuttgart, **1991**, S. 201. Die Kupplungseffizienz für die Synthese von **9** aus dem Amidit **8** betrug 98 % (gemessen nach der Tritylmethode).
- [8] Charakteristische NMR-Daten (300 MHz-Gerät) für das Triethylammoniumsalz von **9**: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 4.51 (m, 1H, H-3'(Thymidin)), 5.35 (m, 1H, H-3'(Adenosin)), 6.28 (t, 1H, H-1', $J(1',2') = 7.5$ Hz, Thymidin), 6.57 (dd, 1H, H-1', $J(1',2a') = 4.4$, $J(1',2b') = 7.5$ Hz, Adenosin), 7.73 (s, 1H, H-6(Thymidin)), 8.13 (s, 1H, H-2(Adenin)), 8.29 (s, 1H, H-8(Adenin)); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ = 66.86 ($J(\text{C},\text{P}) = 4.3$ Hz, C-5'(Thymidin)), 76.39 ($J(\text{C},\text{P}) = 4.7$ Hz, C-4'(Thymidin)), 87.33 ($J(\text{C},\text{P}) = 8.6$ Hz, C-3'(Adenosin)), 98.62 ($J(\text{C},\text{P}) = 11.2$ Hz, C-4'(Adenosin)); $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD , Standard H_3PO_4): δ = 0.184.
- [9] Die Synthese der Oligonucleotide wurde auf dem DNA-Synthesizer ABI 392 in Ansatzgrößen von 0.2 μmol durchgeführt. Nach sieben Thymidineinheiten wurde der Baustein **8** mit einer Reaktionszeit für die Kupplung von 30 min eingeführt. Die Kupplungseffizienz dieses Schrittes betrug 98 % (gemessen nach der Tritylmethode). Danach wurden vier, acht oder zwölf Thymidineinheiten angekuppelt, wobei sich die Kupplungseffizienz auf 92–95 % verringerte. Nach dem Entschützen mit Ammoniak wurden die Proben über eine OPC-Kartusche (MWG-Biotech) gereinigt, eingeeengt, HPL-chromatographiert (Merck Lichrospher 10 RP-18, 5 μm , Elutionsmittel: linearer Gradient von 5–40 % CH_3CN in wäßrigem, 0.1 M Triethylammoniumacetat-Puffer während 20 min, pH = 7) und anschließend lyophilisiert.
- [10] M. Karas, F. Hillenkamp, *Anal. Chem.* **1988**, **60**, 2299; E. Nordhoff, A. Ingendoh, R. Cramer, A. Overberg, B. Stahl, M. Karas, F. Hillenkamp, P. F. Crain, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1992**, **6**, 771; U. Piele, W. Zürcher, M. Schär, H. E. Moser, *Nucleic Acids Res.* **1993**, **14**, 3191. Die Experimente wurden mit dem Gerät Vestec, Benchtop II, nach der „Negativ-Ionen-Methode“ durchgeführt. Matrixlösung: 2,4,6-Trihydroxyacetophenon (0.3 M) in Acetonitril:H₂O:Ethanol = 50:45:5; Zusatzlösung: Ammoniumtartrat (0.1 M) in H₂O. Die wäßrige Lösung der Probe (1 μl) wurde mit der Matrixlösung (1 μl) und der Zusatzlösung (0.5 μl) vereinigt. Nach dem Eintrocknen wurden die Messungen mit einer Laserintensität von 0.2 μJ pro Puls durchgeführt (Akkumulierung von 30–50 Pulsen pro Einzelmessung bei einer Pulsdauer von 3 ns). Erhöhte man die Laserintensität, dann traten schon im MALDI-TOF-Massenspektrum Fragmentierungsreaktionen der Ausgangssubstanz **10** ein. Der Einfluß der Matrix und der Laserwellenlänge auf diese Fragmentierung wird weiter untersucht.
- [11] Bei 20 °C wurden 100–200 μL einer entgasten, wäßrigen Lösung (pH = 7) von **10** ($A_{260} = 0.1$ – 0.2 OD (optical density)) bestrahlt (Oriol-Hg-Hochdruckbrenner, 500 W, 320 nm-Filter). Für die Photolyssexperimente in Gegenwart eines H-Donors wurden etwa 2 mg Glutathion zugegeben (pH = 3). Nach 5, 10, 20, 40 und 60 min wurden Proben gezogen und durch HPLC [9] sowie MALDI-TOF-MS [10] analysiert. Die Zuordnung der Signale im HPL-Chromatogramm wurde durch Vergleich mit denen der unabhängig hergestellten Verbindungen **15**, **16** und **20** sowie durch HPLC-Anreicherung und MALDI-TOF-MS vorgenommen. Das in Gegenwart von Glutathion nach 60 min Bestrahlung entstandene Produktgemisch zeigt vor der Auftrennung das Massenspektrum von Abb. 2b. Im HPL-Chromatogramm erscheinen die H-Einfangprodukte **16** und **20** jeweils als zwei Signale. Dies weist darauf hin, daß der H-Einfang wie in den Modellexperimenten [3] nicht stereoselektiv verläuft.

Optisch aktive Lactone durch metallkatalysierte Baeyer-Villiger-analoge Oxidation mit molekularem Sauerstoff**

Carsten Bolm*, Gunther Schlingloff und Konrad Weickhardt

Katalysierte asymmetrische Oxidationen sind für die Synthese chiraler Bausteine von außerordentlicher Bedeutung. Bei der Dihydroxylierung von Olefinen^[1] sowie der Epoxidierung von Allylalkoholen^[2] oder unfunktionalisierten *cis*-Alkenen^[3] wurden Enantioselektivitäten von über 90 % erreicht. In der Regel werden dabei hochoxidierte Substanzen, z.B. Persäuren oder andere Peroxoverbindungen, als Sauerstoffspender eingesetzt. Mukaiyama et al. berichteten^[4], daß in asymmetrischen Olefin-Epoxidierungen auch molekularer Sauerstoff als einfaches Oxidationsmittel verwendet werden kann. Voraussetzung ist dabei, daß ein Sauerstoffacceptor, z.B. ein Aldehyd, in stöchiometrischen Mengen in der Reaktionslösung vorhanden ist. Bei unseren Untersuchungen zur Sauerstoffaktivierung und -übertragung^[5] entwickelten wir nun eine enantioselective, metallkatalysierte Variante der Baeyer-Villiger-Oxidation, eine Umsetzung, die bislang nur mit Enzymen gelang^[6].

Cyclische Ketone werden durch Metallkatalysatoren in Gegenwart von Aldehyden mit molekularem Sauerstoff zu Lactonen oxidiert^[5,7]. Für die Untersuchung der asymmetrischen Oxidation wählten wir 2-Phenylcyclohexanon **1a** als Modellverbindung, da daraus mit achiralen Nickel- und Kupferkomplexen Lacton **2a** in guten Ausbeuten und mit hohen Regioselektivitäten gebildet wird^[5]. Die Enantiomerenüberschüsse (*ee*) des



Kat.* = Ni- oder Cu-Komplex mit chiralen Liganden.

Lactons **2a** und des Ketons **1a** lassen sich zuverlässig und zweifelsfrei durch HPLC an einer chiralen Phase bestimmen. Mit optisch aktiven Nickel(II)-Komplexen **3a** bildete sich aus *rac*-**1a** unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen ausschließlich *rac*-**2a**; mit den entsprechenden Kupferkomplexen wurde **2a** hingegen mit Enantioselektivitäten von bis zu 69 % *ee* erhalten.

Für gute Reaktivität und hohe asymmetrische Induktion mußten einige Reaktionsparameter optimiert werden. Die besten Ergebnisse wurden mit dem *p*-Nitro-substituierten Kupferkomplex **3b** in wassergesättigtem Benzol und mit Pivalaldehyd

[*] Prof. Dr. C. Bolm^[1], Dipl.-Chem. G. Schlingloff^[1], Dr. K. Weickhardt
Institut für Organische Chemie der Universität
St. Johannes-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)

[[†]] Neue Adresse: Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg
Telefax: Int. + 6421/28-8917

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Schwerpunktprogramm: Sauerstofftransfer/Peroxidechemie) gefördert. Wir danken den Herren Professoren Pfaltz und Schiess, Universität Basel, für Substanzproben.