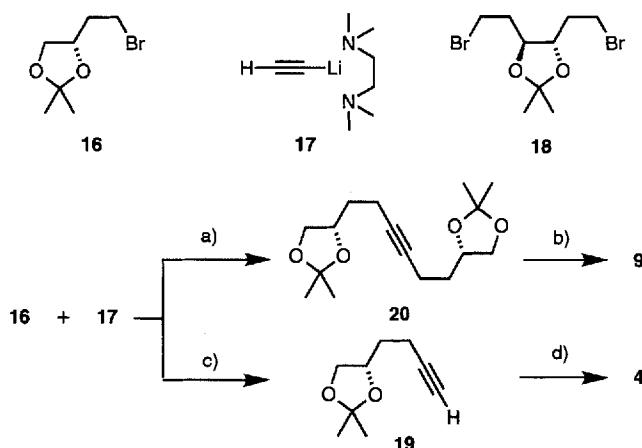


ten wir uns den einfacher zu analysierenden Verbindungen mit zwei Tetrahydrofuranringen zu (Schema 3). Das Olefin **9** ließ sich mit AD-mix- $\beta$ <sup>[7]</sup> zum Diol **10** und mit dem entsprechendem AD-mix- $\alpha$  zum Diol **13** umsetzen. In beiden Reaktionen wurde die gleiche Diastereoselektivität von 9:1 beobachtet. In einem Kontrollexperiment wurde Verbindung **9** mit  $\text{OsO}_4/\text{N}$ -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**<sup>[8]</sup> bzw. **15** überführen.

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



Schema 4. Herstellung der Olefine **9** und **4**; a) 1.2 Äquiv.  $\text{LiNH}_2$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $-33^\circ\text{C}$ , dann 1.0 Äquiv. **17**, dann 2.0 Äquiv. **16**,  $-33^\circ\text{C}$ , 3 h (41%); b) 2.4 Äquiv.  $\text{Na}, \text{NH}_3/\text{THF}$  1:1,  $-33^\circ\text{C}$ , 2 h (90%); c) 1.3 Äquiv. **17**,  $\text{NH}_3/\text{THF}$  10:1, dann 1.0 Äquiv. **16**,  $-33^\circ\text{C}$ , 3 h (81%); d) 1. 4.3 Äquiv.  $\text{LiNH}_2$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $-33^\circ\text{C}$ , dann 4.3 Äquiv. **19**, 15 min, dann 1.0 Äquiv. **18**,  $-33^\circ\text{C}$ , 3 h (52%); 2. 4.4 Äquiv.  $\text{Na}, \text{NH}_3/\text{THF}$  1.5:1,  $-33^\circ\text{C}$ , 1.5 h (70%).

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

Eingegangen am 28. April 1994 [Z 6877]

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 Hydroxyiodtetrahydrofuranen: P. A. Bartlett in *Selectivity – A Goal for Synthetic Efficiency* (Hrsg.: W. Bartschmann, B. M. Trost), Verlag Chemie, Weinheim, **1984**, S. 1–19.

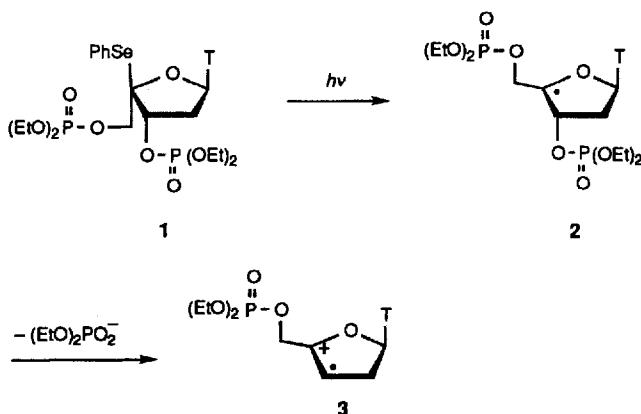
- [5] a) E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1968–1970; b) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, **1993**, S. 227–272; c) S. C. Sinha, E. Keinan, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 949–951.  
[6] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736.  
[7] AD-mix- $\alpha$  (Aldrich Nr. 39275-8), AD-mix- $\beta$  (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 (3S,4S)-1,2,3,4-Diepoxybutan durch a) Umsetzung mit  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{MgCl}$  (85%), b) Acetonidschutz (95%), c) Ozonolyse mit  $\text{NaBH}_4$ -Aufarbeitung und d) Überführung des resultierenden Diols in das Dibromid [1. Tosylchlorid, Pyridin; 2.  $\text{LiBr}$ , 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

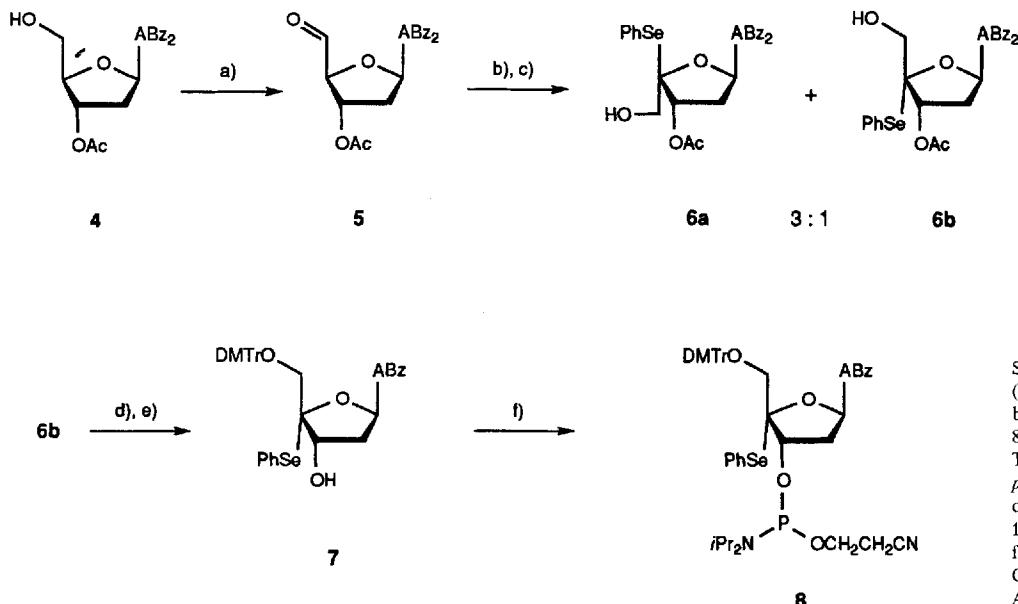
Professor Christoph Rüchardt zum 65. Geburtstag gewidmet

Die chemotherapeutische Wirkung der Antibiotika Bleomycin und Neocarzinostatin wird durch Abstraktion von H-Atomen aus der 4'- und/oder 5'-Position der Desoxyribose von DNA eingeleitet<sup>[11]</sup>. Anhand von Mononucleotiden konnten wir kürzlich Belege für den Schulte-Frohline-Mechanismus<sup>[21]</sup> des anaeroben DNA-Strangbruchs liefern<sup>[13]</sup>. 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 Ablfangsexperimente<sup>[13a]</sup> sowie durch Leitfähigkeitsmessungen<sup>[13b]</sup> 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. Johanns-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)  $Bu_4NHB_3(CN)$ ,  $THF$ ,  $-78$  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)  $NC(CH_3)_2O(iPr_2N)PCl$ ,  $NEtPr_2$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $CH_3CN$ ,  $20^\circ C$ , 90%. Bz = Benzoyl, A = Adenosyl.

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

Für den Einbau in Oligonukleotide hat das Desoxythymidin-Derivat **1** die falsche *L-lyxo*-Konfiguration an C-4'. Arbeitet man dagegen mit dem Desoxyadenosin **4**, dann liefert die Selenierung 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<sup>[4]</sup>. Das Desoxyadenosyl-Derivat **6b** lässt sich nach Manipulation der Schutzgruppen (**6b** → **7**) in den Baustein **8**<sup>[5]</sup> der Oligonukleotidsynthese überführen (Schema 1).

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

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

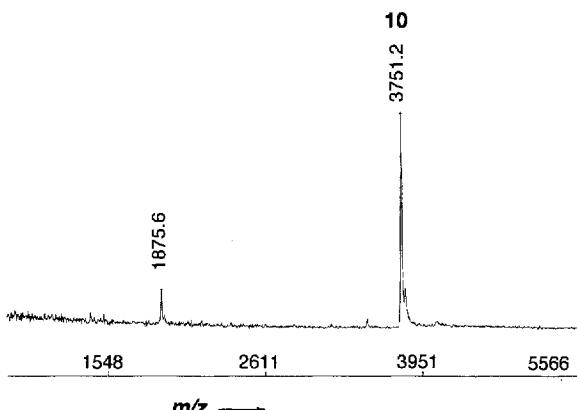
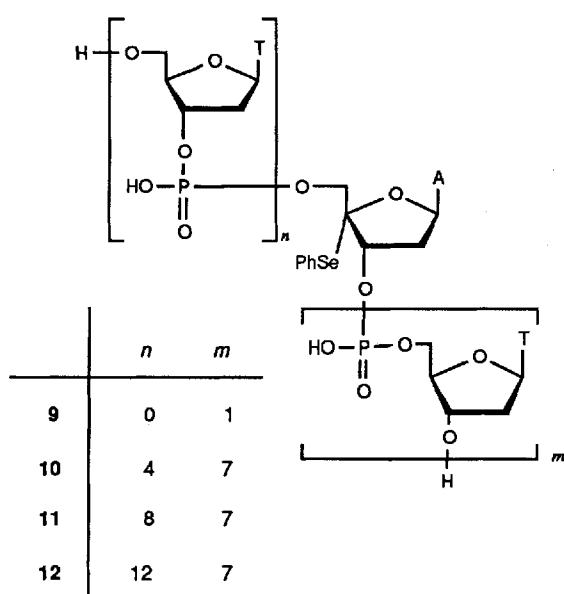
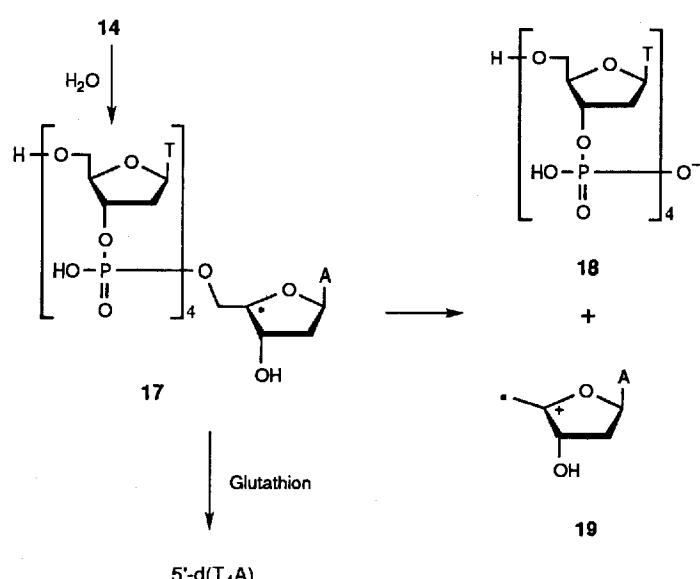
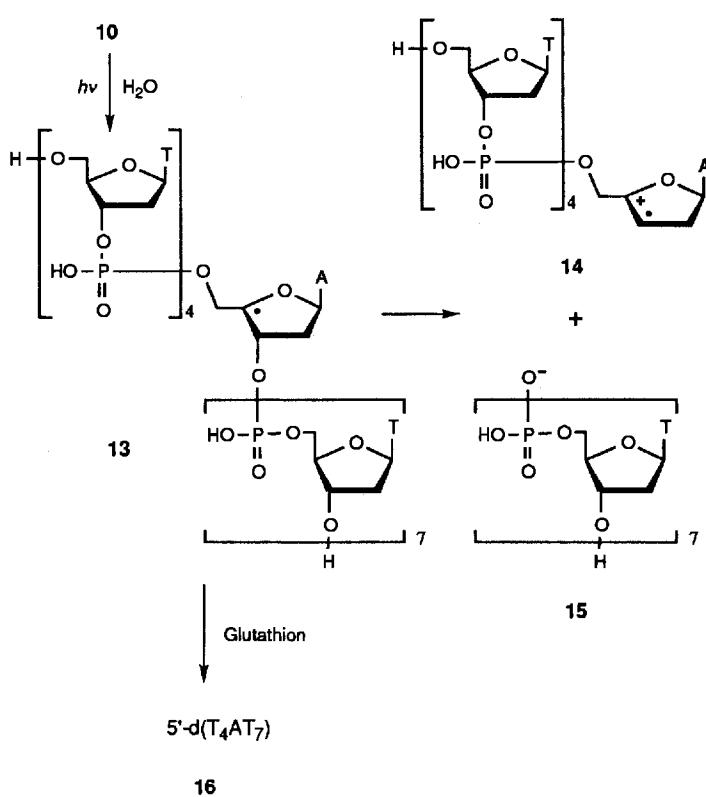


Abb. 1. MALDI-TOF-Massenspektrum (Negativ-Ionen-Methode) des modifizierten Dodekamers **10**. Das Signal  $m/z$  1875.6 entspricht dem doppelt deprotonierten Molekülion von **10**.



Eine wässrige Lösung des modifizierten Oligonukleotids **10** wurde mit Licht der Wellenlänge  $> 320$  nm bestrahlt<sup>[11]</sup>. Innerhalb von 60 min reagierte das Edukt **10** zu über 90% ab, und es entstanden überwiegend die beiden Spaltprodukte **15** und **18** (Abb. 2 a). Führte man die Photolyseexperimente in Gegenwart eines Überschusses an Glutathion durch<sup>[11]</sup>, dann bildeten sich neben den Bruchstücken **15** und **18** auch die H-Einfangprodukte **16** und **20** (Abb. 2 b). 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<sup>[3]</sup> 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 H<sub>2</sub>O liefert das Pentanucleotid-Radikal **17**, das entweder mit Glutathion in das Pentanucleotid **20** übergeführt wird oder das phosphorylierte

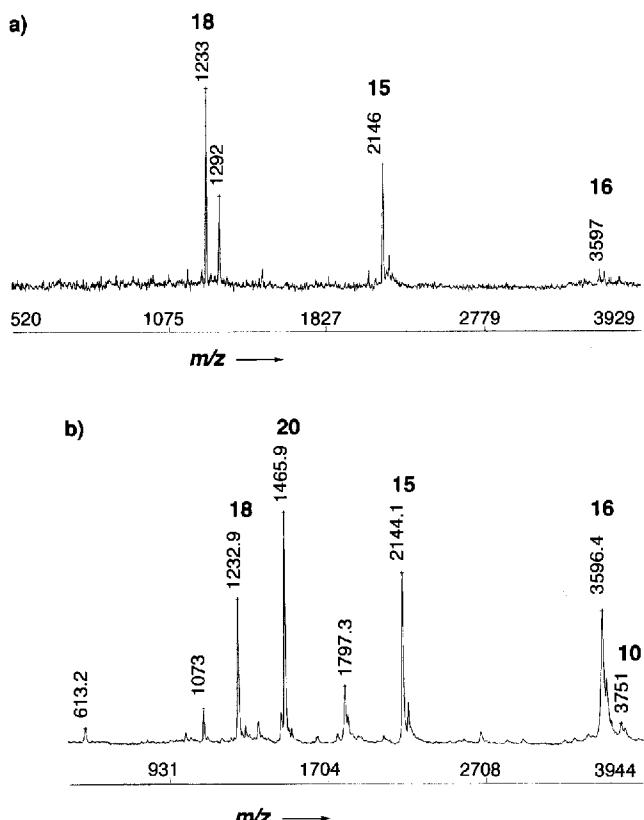


Abb. 2. MALDI-TOF-Massenspektrum (Negativ-Ionen-Methode) des Rohgemisches nach 60 min Bestrahlung a) der wässrigen Lösung von **10**, b) der wässrigen Lösung von **10** in Gegenwart von Glutathion. Das Signal bei  $m/z$  1292 ist noch nicht zugeordnet; es weist auf ein mit Glycolsäure verestertes Spaltprodukt **18** hin. Die Signale bei  $m/z$  1797.3 und 1073 entsprechen den doppelt deprotonierten Molekülionen 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  $H_2O$  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 ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , MS) sowie, wenn möglich, durch Elementaranalyse charakterisiert. Die Konfigurationen

tionzuordnung für die Isomere **6a** und **6b** erfolgte über NOE-Experimente. Charakteristische NMR-Daten (300 MHz-Gerät) von **6b**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.66$  (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));  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 96.82$  (C-4'). NOE-Effekte zwischen H-5' und H-3', H-5' und H-2(Adenin) sowie H-1' und *ortho*-H (PhSe).

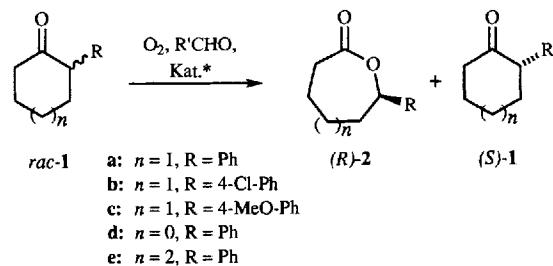
- [5] Der Baustein **8** liegt wegen der Chiralität am Phosphorzentrum in Form zweier Diasteromere vor, die durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Essigester:Hexan:Triethylamin = 6:4:0.5) getrennt werden können. Charakteristische NMR-Daten (300 MHz-Gerät) von **8**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.29$  (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));  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 43.42$  (C-2',  $J(\text{C,P}) = 12.6$  Hz), 74.02 (C-3',  $J(\text{C,P}) = 16.5$  Hz), 98.24 (C-4',  $J(\text{C,P}) = 8.1$  Hz);  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , Standard  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ):  $\delta = 149.7$ .
- [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 *Gentechnische 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 Tritiymethode).
- [8] Charakteristische NMR-Daten (300 MHz-Gerät) für das Triethylammoniumsalz von **9**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 4.51$  (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));  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 66.86$  ( $J(\text{C,P}) = 4.3$  Hz, C-5'(Thymidin)), 76.39 ( $J(\text{C,P}) = 4.7$  Hz, C-4'(Thymidin)), 87.33 ( $J(\text{C,P}) = 8.6$  Hz, C-3'(Adenosin)), 98.62 ( $J(\text{C,P}) = 11.2$  Hz, C-4'(Adenosin));  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , Standard  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ):  $\delta = 0.184$ .
- [9] Die Synthese der Oligonucleotide wurde auf dem DNA-Synthesizer ABI 392 in Ansatzgrößen von 0.2  $\mu\text{mol}$  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 Tritiymethode). 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, eingeengt, HPL-chromatographiert (Merck Lichrospher 10 RP-18.5  $\mu\text{m}$ , Elutionsmittel: linearer Gradient von 5–40%  $\text{CH}_3\text{CN}$  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. Pieles, W. Zürcher, M. Schär, H. E. Moser, *Nucleic Acids Res.* **1993**, 21, 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:  $\text{H}_2\text{O}$ :Ethanol = 50:45:5; Zusatzlösung: Ammoniumtartrat (0.1 M) in  $\text{H}_2\text{O}$ . Die wäßrige Lösung der Probe (1  $\mu\text{l}$ ) wurde mit der Matrixlösung (1  $\mu\text{l}$ ) und der Zusatzlösung (0.5  $\mu\text{l}$ ) vereinigt. Nach dem Eintrocknen wurden die Messungen mit einer Lasertensitität von 0.2  $\mu\text{J}$  pro Puls durchgeführt (Akku-mulierung von 30–50 Pulsen pro Einzelmessung bei einer Pulsdauer von 3 ns). Erhöhte man die Laserintensität, dann traten schon im MALDI-TOF-Massen-spektrum 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  $\mu\text{l}$  einer entgasten, wäßrigen Lösung (pH = 7) von **10** ( $A_{260} = 0.1\text{--}0.2$  OD (optical density)) bestrahlt (Oriel-Hg-Hochdruckbrenner, 500 W, 320 nm-Filter). Für die Photolyseexperimente 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 Auf trennung 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<sup>[1]</sup> sowie der Epoxidierung von Allylalkoholen<sup>[2]</sup> oder unfunktionalisierten *cis*-Alkenen<sup>[3]</sup> 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<sup>[4]</sup>, daß in asymmetrischen Olefin-Epoxidierungen auch molekularer Sauerstoff als einfaches Oxi-dationsmittel verwendet werden kann. Voraussetzung ist dabei, daß ein Sauerstoffacceptor, z.B. ein Aldehyd, in stöchiometrischen Mengen in der Reaktionslösung vorhanden ist. Bei unse- ren Untersuchungen zur Sauerstoffaktivierung und -übertragung<sup>[5]</sup> entwickelten wir nun eine enantioselektive, metallkata-lysierte Variante der Baeyer-Villiger-Oxidation, eine Um-setzung, die bislang nur mit Enzymen gelang<sup>[6]</sup>.

Cyclische Ketone werden durch Metallkatalysatoren in Ge-genwart von Aldehyden mit molekularem Sauerstoff zu Lacto-nen oxidiert<sup>[5, 7]</sup>. Für die Untersuchung der asymmetrischen Oxidation wählten wir 2-Phenylcyclohexanon **1a** als Modellver-bindung, da daraus mit achiralen Nickel- und Kupferkomple-xen Lacton **2a** in guten Ausbeuten und mit hohen Regioselekti-vitäten gebildet wird<sup>[5]</sup>. Die Enantiomerenüberschüsse (ee) des



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

Lactons **2a** und des Ketons **1a** lassen sich zuverlässig und zwei-felsfrei 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<sup>[1,2]</sup>, Dipl.-Chem. G. Schlingloff<sup>[1,2]</sup>, Dr. K. Weickhardt  
Institut für Organische Chemie der Universität  
St. Johannis-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)

[<sup>1</sup>] Neue Adresse: Fachbereich Chemie der Universität  
Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg  
Telefax: Int. + 6421/28-8919

[<sup>2</sup>] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und von der Deutschen Forschungsgemein-schaft (Schwerpunktprogramm: Sauerstofftransfer/Peroxidchemie) gefördert.  
Wir danken den Herren Professoren Pfaltz und Schiess, Universität Basel, für Substanzproben.