

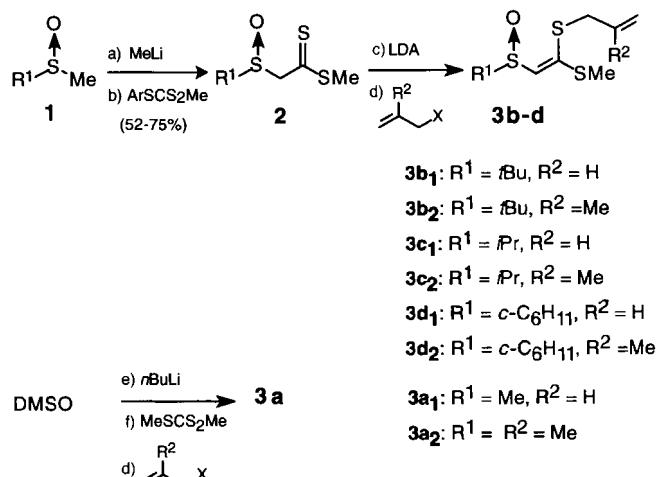
Die erste durch eine Sulfinylgruppe
stereochemisch kontrollierte
Claisen-Umlagerung – Synthese von
 α -Sulfinyldithioestern

Carole Alayrac, Christophe Fromont,
Patrick Metzner* und Nguyen Trong Anh

Sulfoxide sind sehr nützliche chirale Auxiliare für die asymmetrische Synthese.^[1, 2] Die effiziente Steuerung der Stereochemie bei Diels-Alder-Reaktionen mit ungesättigten Sulfoxiden als chiralen Dienophilen^[3] veranlaßte uns, die Sulfinylgruppe als Auxiliar für asymmetrische [3,3]-sigmatrope Verschiebungen zu erwägen.^[4] Die Induktion durch ein asymmetrisches Kohlenstoffzentrum, das sich außerhalb des an der sigmatropen Umlagerung beteiligten Gerüsts befindet, ist beschrieben,^[5, 6] die Verwendung eines stereogenen Schwefelzentrums dagegen nicht. Allerdings beunruhigte uns eine mögliche β -Eliminierung der Sulfinylgruppe^[7] aus den erwarteten γ -ungesättigten α -Sulfinylcarbonylverbindungen. Daher entschlossen wir uns, die Claisen-Umlagerungen mit den Thiocarbonylanaloga durchzuführen, bei denen sie bei viel niedrigeren Temperaturen – normalerweise bei Raumtemperatur – und in neutralem Medium verläuft.^[8, 9] Die Reaktion ist auch deshalb von Interesse, weil die Thiocarbonylgruppe in schwefelfreie funktionelle Gruppen wie Carbonyl- oder Alkoxy carbonylgruppen umgewandelt werden kann.^[8, 10] Wir berichten hier über die ersten asymmetrischen Thio-Claisen-Umlagerungen, die durch eine Sulfinylgruppe gesteuert werden.

Die Substrate, mit denen die Umlagerungen durchgeführt wurden, waren Ketendithioacetale, die eine Sulfinylgruppe an der Doppelbindung aufwiesen. Sie wurden leicht aus 2-Sulfinylethandithioaten erhalten. Die Nützlichkeit von α -Sulfinylketonen und -estern in der Synthese ist in Übersichtsartikeln beschrieben worden.^[1a, d] Sie steuern beispielsweise mit sehr hoher asymmetrischer Induktion die Reduktion von Carbonylverbindungen^[1a, b] sowie Kondensationen vom Aldoltyp.^[11] Im Gegensatz dazu haben Moleküle, die eine Sulfinylgruppe benachbart zu einer Thiocarbonylfunktion aufweisen, bisher wenig Beachtung gefunden.^[12, 13] Wir setzten vier Alkylsulfinylgruppen mit unterschiedlich großem Raumsanspruch ein ($R^1 =$ Methyl, Isopropyl, Cyclohexyl, *tert*-Butyl) und arbeiteten ausschließlich mit racemischen Verbindungen.

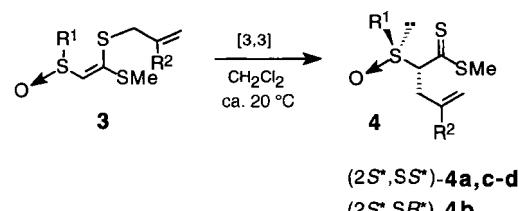
Die α -Sulfinyldithioester **2** wurden durch Zugabe von Methyl-4-fluorphenyltrithiocarbonat zu lithiertem Alkylmethylsulfoxid **1** in THF bei -40°C hergestellt (Schema 1). Die De protonierung von **2** durch Lithiumdiisopropylamid (LDA) war quantitativ und führte hauptsächlich zum *cis*-Enthiolat^[2, 8, 14] (Isomerenverhältnis $>9:1$).^[15] Die *cis*-Enthiobildung ist für Thiocarbonylverbindungen typisch^[8] und steht im Gegensatz zur *trans*-Enolbildung bei Estern und Ketonen (unter aprotischen Bedingungen). Bei **2** wird sie höchstwahrscheinlich durch die Koordination von Lithium an das Sulfinysauerstoffatom noch zusätzlich unterstützt. Enthiolate sind ambidente Nucleophile, die über die Schwefel-Termini mit Alkylhalogeniden rea-



Schema 1. Synthese der Verbindungen **3a–d**, **1**, **2**: a, R¹ = Me, b, R¹ = *t*Bu, c, R¹ = *i*Pr, d, R¹ = *c*-C₆H₁₁; Ar = 4-Fluorphenyl; X = Br, I.

gieren. So konnten die Ketendithioacetale **3** durch S-Allylierung der aus **2** entstandenen Enthiolate erhalten werden. Da der Dithioester **2a** nicht stabil ist, wurden die entsprechenden Ketendithioacetale nach Yokoyama et al.^[12] in einem Schritt aus Dimethylsulfoxid (DMSO) hergestellt (Schema 1).

Die Ketendithioacetale **3** lagern sich bei Raumtemperatur leicht in die γ -ungesättigten α -Sulfinyldithioester **4** um (Schema 2). Die Reaktionszeiten liegen in Abhängigkeit vom Rest R¹



Schema 2. Claisen-Umlagerung der Verbindungen **3**. Für die Reste R¹ und R² siehe Tabelle 1.

zwischen 5 und 45 Stunden. Die Rohausbeuten sind größer als 90 %. Nach der chromatographischen Reinigung an Kieselgel sind die Ausbeuten niedriger, da sich die Verbindungen teilweise zersetzen. Da die Dithioester **4** bei der Reaktion allerdings ausreichend rein entstehen, müssen sie vor dem nächsten Schritt nicht gereinigt werden.

Aus den Integralen der ¹H-NMR-Signale der MeS-Gruppen der Isomere wurde das Diastereomerenverhältnis bestimmt (Tabelle 1).^[16] Danach war die asymmetrische Induktion sehr effizient: In allen Fällen konnte eine sehr hohe Diastereoselektivität festgestellt werden (Diastereomerenverhältnis $>93:7$). Interessanterweise scheint der Raumbedarf von R¹ wenig Einfluß auf die Selektivität zu haben. Wir konnten auch zeigen, daß die Umlagerung nicht thermodynamisch kontrolliert verläuft. So isomerisieren die Dithioester **4c** bei Raumtemperatur in Gegenwart von Triethylamin, wobei das Gleichgewichtsverhältnis 4:1 beträgt. Die Konfiguration des Hauptdiastereomers von **4a₂** konnte röntgenographisch zu (2S*,SS*) bestimmt werden.^[17] Ähnlichen in den ¹H-NMR-Spektren erkennbaren Trends folge kann dieselbe Konfiguration auch den Hauptisomeren der anderen Claisen-Umlagerungsprodukte zugeordnet werden.^[18]

Zur Erklärung unserer Ergebnisse schlagen wir ein Modell vor, das eine naheliegende Erweiterung des Felkin-Modells ist.

[*] Dr. P. Metzner, Dr. C. Alayrac, C. Fromont
Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique (Associé au CNRS)
ISMRA-Université
6 blvd du Maréchal Juin, F-14050 Caen (Frankreich)
Telefax: Int. + 3145-2877
E-Mail: metzner@unicaen.fr
Dr. N. T. Anh
Laboratoire des Mécanismes Réactionnels (Associé au CNRS)
Ecole Polytechnique
F-91128 Palaiseau (Frankreich)

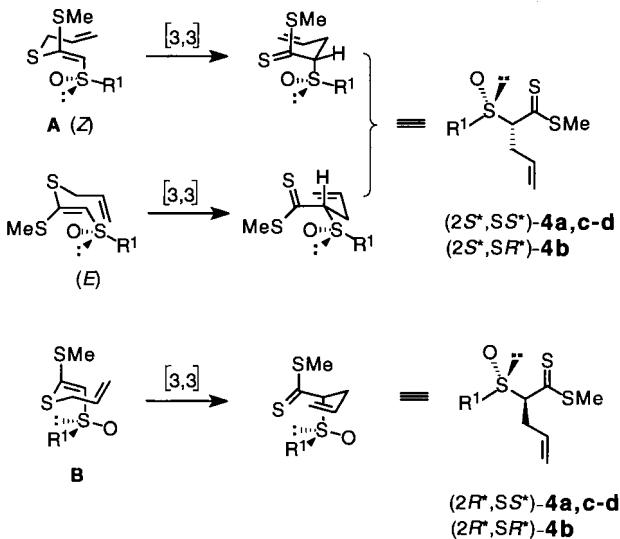
Tabelle 1. Diastereoselektive Claisen-Umlagerung der Verbindungen 3 gemäß Schema 2.

3	R ¹	R ²	t [a] [h]	4	[b]	Ausb. [%]
3a ₁	Me	H	5	4a ₁	93:7	63
3a ₂	Me	Me	12	4a ₂	94:6	51
3b ₁	tBu	H	24	4b ₁	98:2	40
3b ₂	tBu	Me	45	4b ₂	>99:1	50
3c ₁	iPr	H	12	4c ₁	94:6	42
3c ₂	iPr	Me	12	4c ₂	>99:1	50
3d ₁	c-C ₆ H ₁₁	H	20	4d ₁	95:5	47
3d ₂	c-C ₆ H ₁₁	Me	24	4d ₂	>99:1	60

[a] Die Umlagerungen wurden bei Raumtemperatur in CH₂Cl₂ durchgeführt und ¹H-NMR-spektroskopisch sowie dünnenschichtchromatographisch verfolgt.

[b] Diastereomererverhältnis gemäß ¹H-NMR-Analyse. Nur die Verbindungen 4a₁ und 4a₂ isomerisierten in nennenswertem Ausmaß an Kieselgel. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Da das wesentliche physikalische Phänomen in einer Reaktion zwischen Ionen der Elektronentransfer vom Nucleophil zum Elektrophil ist, sollte in nucleophilen (elektrophilen) Additionen der beste Acceptor (Donor) *anti* zum angreifenden Nucleophil (Elektrophil) angeordnet sein.^[19] Im vorliegenden Fall ist das freie Elektronenpaar der Sulfinylgruppe von 3 der beste Elektronendonator. Entsprechend sollte die Allylgruppe *anti* zu diesem freien Elektronenpaar angreifen.^[20] Für die hauptsächlich vorliegenden (*Z*)-Ketendithioacetale 3 ergeben sich danach zwei denkbare Übergangszustände, die aus den Konformeren A bzw. B hervorgehen (Schema 3). Der aus A entstehende ist ener-



Schema 3. Überlegungen zum stereochemischen Verlauf der Claisen-Umlagerung der Verbindungen 3.

getisch günstiger, da die Alkylgruppe R¹ sterisch anspruchsvoller ist als das Sauerstoffatom. Dies ist mit der ermittelten Konfiguration (2*S*^{*},SS^{*}) in Einklang. Weiterhin besetzt der Rest R¹ in A eine außenliegende Position, was den geringen Einfluß seiner Größe auf die Selektivität erklären könnte. Dasselbe Modell führt beim Nebenisomeren mit (*E*)-Konfiguration zum selben Diastereomer (2*S*^{*},SS^{*}) (Schema 3).^[21] Rechnungen, um die Verlässlichkeit dieses Modells einschätzen zu können, werden derzeit durchgeführt.

Wir haben hier eine neue Methode zur asymmetrischen C-C-Verknüpfung bei acyclischen Verbindungen beschrieben, die hochdiastereoselektiv unter milden Bedingungen verläuft, und

ohne daß eine Eliminierung der Sulfinylgruppe festzustellen war. Bei den analogen Oxoverbindungen dagegen konnten die Umlagerungsprodukte nicht isoliert werden, da höhere Temperaturen für die Claisen-Umlagerung erforderlich waren.^[7] Unseres Wissens ist die vorgestellte Reaktion die erste [3,3]-Umlagerung, die von einer Sulfinylgruppe gesteuert wird. Derzeit wenden wir sie auf enantiomereneine Substrate und auf Kohlenstoffketten an, die drei aufeinanderfolgende stereogene Zentren aufweisen.

Experimentelles

Die Sulfoxide 1 wurden in zwei Schritten aus den entsprechenden Thiolen nach bekannten Vorschriften hergestellt [22].

2d: Zu einer Lösung von 1d (2.24 g, 14.4 mmol) in THF (60 mL) wurde tropfenweise bei ~40 °C MeLi (9.0 mL einer 1.6 M Lösung in Diethylether, 14.4 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 40 min bei –30 °C gerührt, auf –40 °C gekühlt, mit einer Lösung von Methyl-4-fluorphenyltrithiocarbonat (1.57 g, 7.2 mmol) in THF (6 mL) versetzt und 1 h bei –20 °C gerührt. Danach ließ man sie auf 0 °C kommen und arbeitete sie mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (20 mL) und durch Extraktion mit CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) auf. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockne eingeengt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 1/1) lieferte 0.93 g (55%) des Dithioesters 2d als orangefarbene Feststoff, Schmp. 43 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.18–2.15 (m, 10H), 2.70 (s, 3H), 2.75 (tt, J = 3.6, 11.5 Hz, 1H), 4.32 und 4.37 (AB, J_{AB} = 12.5 Hz, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 62 MHz): δ = 21.1, 24.0, 25.2, 25.5, 25.6, 26.9, 58.5, 68.8, 222.8; IR (NaCl): ν = 3424, 2930, 2852, 1648, 1448, 1414, 1264, 1202, 1124, 1054, 970, 730 cm⁻¹; MS: m/z (%): 236 (0.8) [M⁺], 106 (18), 91 (14), 84 (12), 83 (15), 81 (7), 73 (32), 61 (59), 59 (31), 58 (67), 55 (96), 48 (11), 47 (28), 45 (42), 43 (33), 41 (100); Elementaranalyse ber. für C₉H₁₆OS₃: C 45.72, H 6.82, S 40.69; gef. C 45.80, H 6.86, S 40.39.

3d₁: Zu einer Lösung von LDA (1.57 mmol) in THF [5.2 mL, frisch aus nBuLi (1 mL) einer 1.6 M Lösung in Hexan] und Diisopropylamin (0.25 mL) hergestellt] wurde bei –40 °C eine Lösung von 2d (342 mg, 1.45 mmol) in THF (5 mL) gegeben. Nach 40 min Röhren bei –30 °C wurde die Lösung auf –40 °C gekühlt und Allylbromid (0.16 mL, 1.9 mmol) zugegeben. Man ließ die Reaktionslösung innerhalb von 1.5 h auf 0 °C kommen, behandelte sie mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (10 mL) und extrahierte sie mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden nach dem Waschen mit gesättigter NaCl-Lösung über MgSO₄ getrocknet und für Analysezwecke zur Trockne eingeengt. Das Rohprodukt fiel dabei quantitativ an (400 mg). ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): Signale des Hauptisomers (Z), die eindeutig identifiziert werden konnten: δ = 2.10–2.15 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.48 und 3.68 (AB-Signale eines ABX-Systems, J_{AB} = 13.4, J_{AX} = 7.9, J_{BX} = 7.0 Hz, 2H), 5.14–5.27 (m, 2H), 5.80–5.92 (m, 1H), 6.09 (s, 1H); Signale des Nebenisomeren (E), die eindeutig identifiziert werden konnten: δ = 2.09–2.14 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 1.1, 6.7 Hz, 2H), 5.22 (dd, J = 1.0, 10.0 Hz, 1H), 5.27–5.35 (m, 1H), 5.84 (ddt, J = 6.7, 10.0, 17.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H).

4d₁: Die Claisen-Umlagerung von 3d₁ (80 mg, 0.29 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (3 mL) bei Raumtemperatur durchgeführt und dünnenschichtchromatographisch verfolgt. Nach 20 h war die Reaktion beendet. Die Lösung wurde anschließend zur Trockne eingeengt. Laut ¹H-NMR-Spektrum betrug das Diastereomererverhältnis 95:5. Die säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 7/3) lieferte 38 mg (47%, Diastereomererverhältnis 93:7) des Dithioesters 4d₁ als orangefarbene Feststoff, Schmp. 37 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.25–2.03 (m, 10H), 2.56 (tt, J = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.00–3.06 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 4.6, 10.2 Hz, 1H), 5.05–5.17 (m, 2H), 5.62–5.78 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 62 MHz): δ = 19.8, 21.9, 25.3, 25.4, 26.0, 28.5, 36.5, 55.4, 76.3, 118.8, 132.5, 228.5; IR (NaCl): ν = 2930, 2854, 1450, 1418, 1054, 992, 946, 920 cm⁻¹; MS: m/z (%): 276 (0.5) [M⁺], 91 (18), 83 (52), 82 (10), 81 (27), 55 (100), 47 (17), 43 (19), 41 (89); Elementaranalyse: ber. für C₁₂H₂₀OS₃: C 52.13, H 7.29, S 34.79; gef. C 52.07, H 7.20, S 34.60; ¹H-NMR-Signal des Nebenisomeren (CDCl₃): δ = 2.70 (s, 3H).

Ein eingegangen am 23. August, ergänzte Fassung am 11. November 1996 [Z9487]

Stichworte: C-C-Verknüpfungen • Chirale Auxiliare • Dithioester • Sulfoxide • Umlagerungen

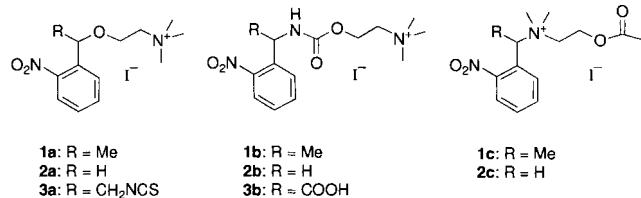
[1] a) M. C. Carreño, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717–1760; b) G. Solladié, M. C. Carreño in *Organosulfur Chemistry—Synthetic Aspects*, Vol. 1 (Hrsg.: P. C. B. Page), Academic Press, London, **1995**, S. 1–47; c) G. Solladié in *Perspectives in the Organic Chemistry of Sulfur* (Stud. Org. Chem. **1987**, *28*), S. 293–314; d) A. J. Walker, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 961–998; e) G. Posner, Z. Rappoport, C. Stirling in *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides—The Chemistry of Functional Groups* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, Chichester, **1988**, S. 823–849; f) J. L. García Ruano, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, *74*, 233–247.

- [2] P. Metzner, A. Thuillier, *Sulfur Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, London, 1993.
- [3] a) C. Maignan, A. Guessous, F. Rouessac, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 1727–1728; b) T. Koizumi, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1991, 58, 111–127; c) B. Ronan, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* 1991, 2, 75–90.
- [4] Übersichtsartikel: D. Enders, M. Knopp, R. Schiffers, *Tetrahedron: Asymmetry* 1996, 7, 1847–1882.
- [5] J. K. Cha, S. C. Lewis, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5263–5266; M. J. Kurth, C.-M. Yu, *ibid.* 1984, 25, 5003–5006; S. Hatakeyama, K. Saito, S. Takano, *ibid.* 1985, 26, 865–868; M. Balestra, J. Kallmerten, *ibid.* 1988, 29, 6901–6904; S. D. Kahn, W. J. Hehre, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 301–305; R. Brückner, H. Pripke, *Angew. Chem.* 1988, 100, 285–286; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1988, 27, 278–279; S. Désert, P. Metzner, M. Ramdani, *Tetrahedron* 1992, 48, 10315–10326.
- [6] P. Beslin, S. Perrio, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 414–416; *Tetrahedron* 1991, 47, 6275–6286.
- [7] R. C. Cookson, R. Gopalan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 608; G. H. Posner, R. D. Crouch, C. M. Kinter, J.-C. Carry, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 6981–6987; J.-M. Vatèle, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 1239–1242.
- [8] P. Metzner, *Synthesis* 1992, 1185–1199.
- [9] P. J. W. Schuij, L. Brandsma, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1968, 87, 929–939; P. Metzner, T. N. Pham, J. Vialle, *Nouv. J. Chim.* 1978, 2, 179–182.
- [10] H. Takahashi, K. Oshima, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 5803–5804.
- [11] G. Solladié, *Synthesis* 1981, 185–196; C. Mioskowski, G. Solladié, *Tetrahedron* 1980, 36, 227–236.
- [12] M. Yokoyama, K. Tsuji, M. Hayashi, T. Imamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1984, 85–90.
- [13] J.-C. Aloup, D. Farge, C. James, S. Mondot, I. Cavero, *Drugs of the Future* 1990, 15, 1098–1108; J.-C. Aloup, J. Bouchaudon, D. Farge, C. James, J. Deregnaucourt, M. Hardy-Louis, *J. Med. Chem.* 1987, 30, 24–29; M. Cinquini, A. Manfredi, H. Molinari, A. Restelli, *Tetrahedron* 1985, 41, 4929–4936.
- [14] Die Angabe *cis* bezieht sich auf die Sulfanyl- und SLi-Gruppen.
- [15] In früheren Arbeiten konnten wir zeigen, daß die Enthiolatalkylierung unter vollständiger Retention der Konfiguration verläuft [23]. Die Konfigurationen der Ketendithioacetale wurden mit Hilfe von NOE-Differenzstudien bestimmt, die an den entsprechenden *S*-Benzylketendithioacetalen durchgeführt wurden.
- [16] Um die zum Nebenisomer gehörenden ¹H-NMR-Signale zu bestimmen, wurden die Verbindungen **4** Deprotonierungs-/Protonierungssequenzen mit unterschiedlichen Basen (NEt₃, NaH) unterworfen. Nachdem das Referenzspektrum des Nebenisomers bestimmt worden war, konnten die Isomerenverhältnisse der ungereinigten Produkte **4** durch Messen der Integrale der beiden Singulett der MeS-Gruppen im gespreizten ¹H-NMR-Spektrum bestimmt werden.
- [17] **4a₂**: C₁₁H₁₄OS₃; triklin, Raumgruppe *P1*, *a* = 7.617(4), *b* = 8.499(5), *c* = 9.576(4) Å, α = 80.18(2), β = 80.75(2), γ = 68.74(2) $^\circ$, *V* = 566.0 (5) Å³, *Z* = 2, *M_{ber}* = 222.4, ρ = 1.305 Mg m⁻³. Siemens-P3/PC-Diffraktometer, Mo-K α -Strahlung (hochorientierter Graphitkristall-Monochromator, λ = 0.71073 Å). Die Struktur wurde mit dem Siemens-SHELXTL-PLUS-Programm (PC-Version) gelöst und mit Volle-Matrix-kleinste-Quadrat-Methoden verfeinert. Der Absorptionskoeffizient betrug 0.611 mm⁻¹ und der 2θ-Bereich 3.0 bis 56.0 $^\circ$. 0/2θ-Scan, Scan-Bereich (ω) 2.30 $^\circ$, *T* = 173 K, 2 Standardreflexe wurden nach der Registrierung von jeweils 98 Reflexen gemessen. 2663 Reflexe gesammelt, davon 2464 unabhängige und 2179 als beobachtet eingestuft, keine Absorptionskorrekturen, 165 verfeinerte Parameter, isotrope Verfeinerung, *R* = 0.0375 (*Rw* = 0.0574). Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-147“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. +1223/336033; E-mail: deposit@chemcrys.cam.ac.uk).
- [18] Untersucht man die NMR-Spektren systematisch, so stellt man fest, daß die chemischen Verschiebungen der an die stereogenen Zentren gebundenen Protonen und der MeS-Gruppen des Nebenisomers relativ zu denen des Hauptisomers zu tieferem Feld verschoben sind.
- [19] N. T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.* 1977, 1, 61–70; N. T. Anh, F. Maurel, J.-M. Lefour, *New J. Chem.* 1995, 19, 353–364; N. T. Anh, *Orbitales frontières – Manuel pratique*, InterEditions CNRS Editions, Paris, 1995.
- [20] Ein analoges Modell ist zur Erklärung der Resultante von α -Sulfinylenolat-Alkylierungen vorgeschlagen worden: M. Fujita, M. Ishida, K. Manako, K. Sato, K. Ogura, *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 645–648.
- [21] Erste Ergebnisse mit einer (*E*)/(*Z*)-Mischung von **3d₁**, die hauptsächlich das (*E*)-Isomer enthielt, weisen darauf hin, daß die Ketendithioacetal-Konfiguration und die Umlagerungsselektivität voneinander unabhängig sind (vgl. Lit. [6]).
- [22] A. W. Herriott, D. Picker, *Synthesis* 1975, 447–448; C. R. Johnson, J. E. Keiser, *Org. Synth.* 1966, 46, 78–80.
- [23] P. Beslin, P. Metzner, Y. Vallée, J. Vialle, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 3617–3620; P. Beslin, Y. Vallée, *Tetrahedron* 1985, 41, 2691–2705.

Synthese und Charakterisierung photolabiler Verbindungen, die Noracetylcholin innerhalb von Mikrosekunden freisetzen **

Ling Peng, Jakob Wirz und Maurice Goeldner*

Aus photolabilen Vorstufen können biologisch aktive Moleküle zeitlich und räumlich kontrolliert freigesetzt werden. Diese Vorstufen sind wichtige Werkzeuge beim Studium schneller biologischer Prozesse.^[1] Die Hydrolyse des Neurotransmitters Acetylcholin (ACh) durch Acetylcholin-Esterase (AChE)^[2] ist ein besonders schneller enzymatischer Prozeß mit einer Wechselzahl (TON, turnover number) von nahezu 20000 s⁻¹.^[3] Die Kenntnis der dreidimensionalen Struktur der AChE^[4] und einiger AChE-Inhibitor-Komplexe^[5] hat zu einem besseren Verständnis der Struktur-Funktions-Beziehungen bei Cholin-Esterasen geführt, angesichts der hohen TONs aber auch neue, drängende Fragen zum Transport von Substrat und Produkten zum aktiven Zentrum hin bzw. von ihm weg aufgeworfen.^[6, 7] Zeitaufgelöste Kristallographie wäre zur Untersuchung dieser Fragen auf atomarem Niveau und in Echtzeit die ideale Methode, vorausgesetzt Verbindungen wären verfügbar, die die effiziente und synchronisierte Initiierung des dynamischen Prozesses sicherstellen.^[8] Die photolabilen Vorstufen **1a–3a**^[9] und **1b–3b**^[10] von Cholin, dem Produkt der AChE, bzw. Carbamoylcholin, einem



1a: R = Me
2a: R = H
3a: R = CH₂NCS

1b: R = Me
2b: R = H
3b: R = COOH

1c: R = Me
2c: R = H

AChE-Substrat, konnten kürzlich hinsichtlich ihrer Wechselwirkung mit AChE und ihrer potentiellen Verwendbarkeit in zeitaufgelösten kristallographischen Untersuchungen bewertet werden.^[11]

Wir berichten hier über Synthese und Charakterisierung eines neuen Typs photolabiler Verbindungen (**1c** und **2c**), die sich für zeitaufgelöste Untersuchungen mit AChE eignen sollten. Es handelt sich um 2-Nitrobenzyldeivate von Noracetylcholin (*N,N*-Dimethylaminoethylacetat), einer dem Acetylcholin stark ähnelnden Verbindung.^[2] Die Hydrolyse von Noracetylcholin durch AChE verläuft ähnlich wie die des natürlichen Substrats Acetylcholin.^[2, 12] So könnte die Hydrolyse von Noracetylcholin, das aus seiner Vorstufe am aktiven Zentrum photochemisch generiert wird, als Modellreaktion für das Studium des Katalysemechanismus von AChE unter den Bedingungen der zeitaufgelösten Kristallographie dienen.

[*] Prof. Dr. M. Goeldner, Dr. L. Peng
Laboratoire de Chimie Bio-organique
URA 1386 CNRS – Faculté de Pharmacie
Université Louis Pasteur Strasbourg
BP 24, F-67401 Illkirch cedex (Frankreich)
Telefax: Int. +388/67-8891
E-mail: goeldner@aspirine.u-strasbg.fr

Prof. Dr. J. Wirz
Institut für Physikalische Chemie der Universität
Klingelbergstrasse 80, CH-4056 Basel (Schweiz)
E-mail: wirz2@ubaclu.unibas.ch

[**] Diese Arbeit wurde von der Association Française contre les Myopathies, dem Centre National de la Recherche Scientifique, der Association Franco-Israélienne pour la Recherche Scientifique et Technique, der Société de Secours des Amis des Sciences und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. L. P. dankt der European Molecular Biology Organisation für ein EMBO-Kurzzeitstipendium.