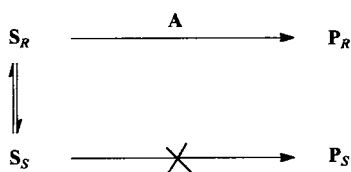


- [3] a) J. Folkman, *Nature Med.* **1995**, *1*, 27–31; b) *N. Engl. J. Med.* **1995**, *333*, 1757–1763.
 [4] a) E. H. Sage, R. B. Vernon, *J. Hypertens. Suppl.* **1994**, *12*, 145–152; b) T. F. Lane, M. L. Iruela-Arispe, R. S. Johnson, E. H. Sage, *J. Cell Biol.* **1994**, *125*, 929–943.
 [5] P. C. Brooks, R. A. Clark, D. A. Cheres, *Science* **1994**, *264*, 569–571.
 [6] S. Miyamoto, S. K. Akiyama, K. M. Yamada, *Science* **1995**, *267*, 883–885.
 [7] E. Ruoslati, M. D. Pierschbacher, *Science* **1987**, *238*, 491–497.
 [8] E. Ruoslati, M. D. Pierschbacher, W. A. Border in *The liver: Biology, and Pathobiology*, 3. Aufl. (Hrsg.: I. M. Arias, J. L. Boyer, N. Fausto, W. B. Jacoby, D. A. Schachter, D. A. Shafritz), Raven, New York, **1994**, S. 889–906.
 [9] a) V. Austel, F. Himmelsbach, T. Müller, *Drugs Fut.* **1994**, *19*, 757–764; b) J. Lefkowitz, E. F. Plow, E. J. Topol, *N. Engl. J. Med.* **1995**, *332*, 1553–1559.
 [10] a) G. Müller, M. Gurrath, H. Kessler, R. Timpl, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 341–343; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 326–328; b) M. Aumailley, M. Gurrath, G. Müller, J. Calvete, R. Timpl, H. Kessler, *FEBS Lett.* **1991**, *291*, 50–54.
 [11] M. Pfaff, K. Tangermann, B. Müller, M. Gurrath, G. Müller, H. Kessler, R. Timpl, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 20233–20238.
 [12] A. C. Bach II, J. R. Espina, S. A. Jackson, P. F. W. Stouten, J. L. Duke, S. A. Mousa, W. F. DeGrado, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 293–294.
 [13] H. Kessler, B. Diefenbach, D. Finsinger, A. Geyer, M. Gurrath, S. L. Godman, G. Hölzemann, R. Haubner, A. Jonczyk, G. Müller, E. Graf von Roedern, J. Wermuth, *Lett. Pept. Sci.* **1995**, *2*, 155–160.
 [14] D. Ingber, T. Fujita, S. Kishimoto, K. Sudo, T. Kanamaru, H. Brehm, J. Folkman, *Nature* **1990**, *348*, 555–557.
 [15] J. Abe, W. Zhou, J. Taguchi, K. Kurokawa, M. Kumada, Y. Takuwa, *Cancer Res.* **1994**, *54*, 3407–3412.
 [16] R. J. D'Amato, M. S. Loughnan, E. Flynn, J. Folkman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 4082–4085.
 [17] R. Neubert, N. Hinz, R. Thiel, D. Neubert, *Life Sci.* **1995**, *58*, 295–316.
 [18] a) R. J. Tamargo, R. A. Bok, H. Brehm, *Cancer Res.* **1991**, *51*, 672–675; b) B. A. Teicher, S. A. Holden, N. P. Dupuis, Y. Kakeji, M. Ikebe, Y. Emi, D. Goff, *Breast Cancer Res. Treat.* **1995**, *36*, 227–236.
 [19] Y. Sato, A. Morimoto, A. Kiue, K. Okamura, R. Hamanaka, K. Kohno, M. Kuwano, T. Sakata, *FEBS Lett.* **1993**, *322*, 155–158.
 [20] T. Oikawa, M. Hasegawa, M. Shimamura, H. Ashimo, S. Murota, I. Morita, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1991**, *181*, 1070–1076.
 [21] T. Fotsis, Y. Zhang, M. S. Pepper, H. Adlercreutz, R. Montesano, P. P. Nawroth, L. Schweigerer, *Nature* **1994**, *368*, 237–239.
 [22] A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1303–1326; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244–1267; b) A. Giannis, F. Rübsam, *Adv. Drug Res.* **1996**, im Druck.

Deracemisierung durch enantiodifferenzierende Inversion an 1,3-Diolen

Anthony P. Davis*

Für die Umsetzung achiraler Moleküle zu enantiomerenreinen chiralen Verbindungen^[1] werden gewöhnlich zwei Methoden verwendet. Einerseits kann ein chirales Reagens, ein Katalysator oder eine Hilfsgruppe für eine enantioselektive Synthese genutzt werden, wobei die Symmetrie der Ausgangsverbindung durch asymmetrische Induktion aufgehoben wird und diastereo- oder enantiomerenangereicherte Verbindungen entstehen. Andererseits führen einfache achirale Reagentien zu einem racemischen Gemisch chiraler Verbindungen, das durch Wechselwirkung mit einem chiralen Agens getrennt werden kann. Während bei der ersten Methode das enantiomerenreine Produkt prinzipiell zu 100 % aus dem achiralen Edukt gebildet werden kann, ist die zweite Methode in den meisten Fällen auf 50 % Umsatz begrenzt. Nur unter bestimmten Voraussetzungen ist

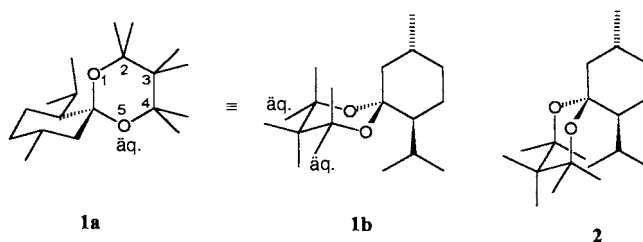


Schema 1. Dynamische Racemattrennung eines äquilibrierenden Gemisches von Enantiomeren. S_R und S_S stehen für die Enantiomere des Substrats, A für das zur Trennung genutzte Agens (Reagens, Katalysator oder Komplexbildungsagens) und P_R für das enantiomerenreine Produkt.

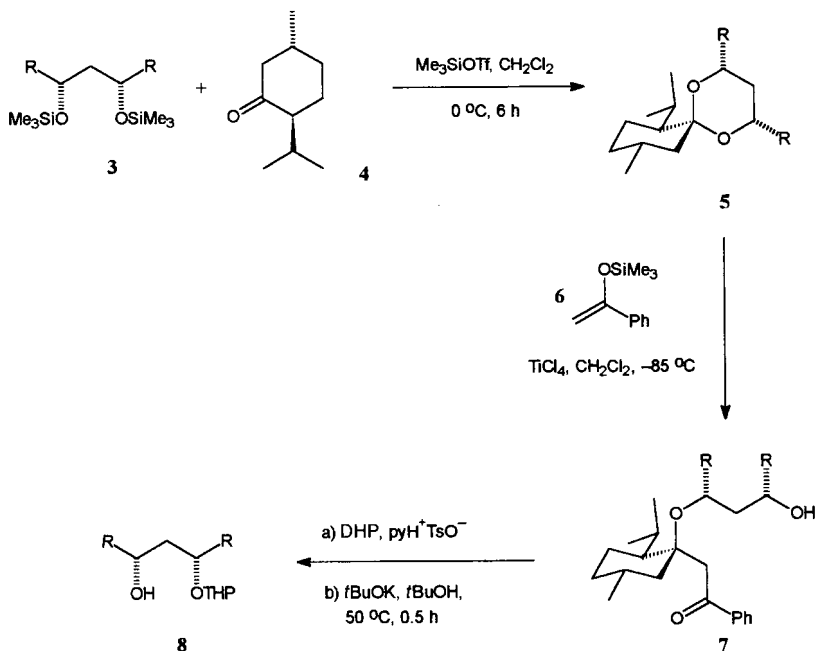
eine „dynamische Racemattrennung“ möglich, bei der das enantiodifferenzierende Reagens, der Katalysator oder das komplexierende Agens durch Äquilibrierung der Ausgangsenantiomere das enantiomerenreine Produkt in quantitativer Ausbeute liefert (Schema 1).^[2]

Ein alternativer Weg zu enantiomerenreinen Verbindungen wurde im Laufe der letzten Jahre insbesondere von Harada, Oku und Mitarbeitern entwickelt.^[3] Wie bei der dynamischen Racemattrennung geht man von racemischen Gemischen aus, und die Umsetzung zum gewünschten Produkt kann zu 100 % stattfinden. Anders als die Methode der dynamischen Racemattrennung beruht dieser Weg nicht auf der Äquilibrierung der Ausgangsenantiomere. Stattdessen werden die Enantiomere von einem chiralen Agens differenziert und durchlaufen Reaktionssequenzen, die zu einem einzigen enantiomerenreinen Produkt führen.

Die von der japanischen Gruppe entwickelte Methode basiert auf den Spiroketalen **1**.^[3a] Das [6,6]bicyclische Gerüst induziert Wechselwirkungen und Anordnungen, die stark den stereochemischen Verlauf vieler Reaktionen von **1** beeinflussen, was hauptsächlich auf die Isopropylgruppe zurückzuführen ist. Diese bestimmt die Konformation des von Menthon abgeleiteten Rings (siehe **1a**) und fixiert die des 1,3-Dioxanrings (siehe **1b**), so daß die Konformation **2** nicht eingenommen wird. Wichtige Folgen davon sind, daß a) die Substituenten an den Positionen 2 und 4 des Dioxanrings nur eine von zwei möglichen Orientierungen einnehmen können (in **1b** mit äq. bezeichnet), um 1,3-



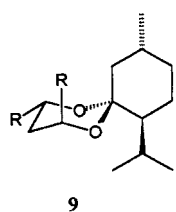
[*] Prof. A. P. Davis
 Department of Chemistry, Trinity College
 IRL-Dublin 2 (Irland)
 Telefax: Int. +1/6712826
 E-mail: adavis@mail.tcd.ie



Schema 2. Synthese monogeschützter chiraler 1,3-Diole aus doppelt geschützten *meso*-1,3-Diolen; DHP = Dihydropyran, py = Pyridin, Tf = Trifluormethansulfonat, Ts = Tosylat.

diatale Wechselwirkungen mit einem Kohlenstoffatom des Menthonrings zu vermeiden und b) die Dioxan-Sauerstoffatome sich in sehr unterschiedlicher sterischer Umgebung befinden, so daß das äquatoriale Sauerstoffatom (siehe **1a**) für ein sich näherndes Elektrophil weit besser zugänglich ist.

Wegen dieser Vorteile von **1** bieten sich mehrere Möglichkeiten für die Entwicklung einer stereoselektiven Methode, aber auch für die Aufhebung der Symmetrie von *meso*-1,3-Diolen (Schema 2).^[4] Die Ketalisierung der TMS-Ether **3** mit *L*-Menton **4** unter thermodynamischer Kontrolle liefert ausschließlich die Dioxane **5**, in denen beide Gruppen R äquatorial angeordnet sind. Wird **5** mit dem Silylenol-ether **6** und TiCl₄ bei tiefer Temperatur umgesetzt, greift die Lewis-Säure bevorzugt das weniger gehinderte Ketal-Sauerstoffatom an. Das resultierende Oxonium-Ion wird selektiv aus äquatorialer Richtung hydrolysiert^[5] und bildet das Diol **7** als einziges Stereoisomer. Zum alternativen „Schutzgruppenmuster“ wie in **8** gelangt man durch Derivatisierung der freien Hydroxygruppe und anschließende baseninduzierte Abspaltung des chiralen Auxiliars. Bemerkenswert ist, daß die Sequenz auch mit *meso*-1,3-Diolen durchgeführt werden kann, die



mit dem *d,l*-Diastereomer verunreinigt sind. Dieses bildet im ersten Schritt „äq.-ax.“-Acetale wie **9** und reagiert daher nicht weiter.

Das Verfahren ist elegant und nützlich, aber

konventionell, da wie bei den meisten enantioselektiven Synthesen ein achirales Edukt verwendet wird, dessen Symmetrie durch Wechselwirkung mit einem chiralen Reagens aufgehoben wird. Das Prinzip (Schema 3) wurde durch Einsatz ähnlicher chemischer Methoden in eine ungewöhnliche und bemerkenswerte Richtung erweitert und auf racemische Ausgangsverbindungen angewendet.^[3b, 6] Für eine allgemeine Diskussion dieses und folgender Verfahren ist die Einführung spezieller stereochemischer Symbole für 1,3-Diole und deren Derivate hilfreich. *P*- und *Σ*-asymmetrische Zentren sind äquivalent zu *R*- und *S*-Zentren mit dem Vorbehalt, daß dem zentralen Kohlenstoffatom des 1,3-dioxygenierten Systems eine höhere Priorität zugeordnet wird als allen externen Substituenten (Abb. 1).^[7]

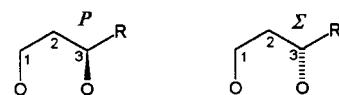
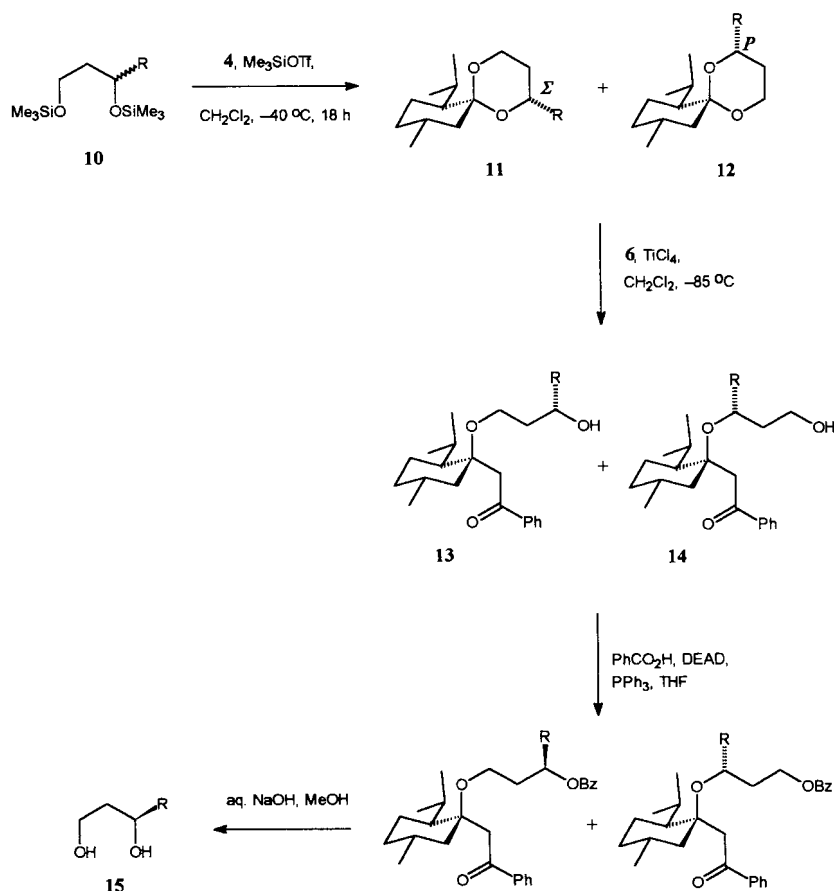


Abb. 1. *Σ*- und *P*-Zentren in 1,3-dioxygenierten Molekülen. Der externe Substituent R hat eine geringere Priorität als C(2).

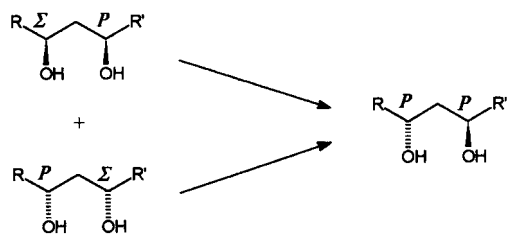
Übertragen auf Schema 3 bedeutet dies, daß, wenn die TMS-Ether **10** mit *L*-Menton derivatisiert werden, diatale Wechselwirkungen nur vermieden werden können, wenn *Σ*-**10** zu **11** reagiert und *P*-**10** zu **12**. Tatsächlich sind **11** und **12** die einzigen



Schema 3. α -Monosubstituierte chirale 1,3-Diole aus racemischen Gemischen; DEAD = Diethylazodicarboxylat.

nachweisbaren Stereoisomere.^[6] Wird dieses Gemisch mit $6/\text{TiCl}_4$ umgesetzt, kontrolliert auch hier die Konformation des Bicyclus den Verlauf der Reaktion. Nur die äquatorialen C-O-Bindungen werden gespalten, so daß **11** zu **13** reagiert und **12** zu **14**.^[3b] Die Enantiomere des Diols wurden in der Weise differenziert, daß die sekundäre Hydroxygruppe des Σ -Isomers frei und die des P -Isomers geschützt vorliegt. Durch eine Mitsunobu-Reaktion invertiert erstere, während mit **14** eine „stereoneutrale“ Substitution stattfindet. Durch baseninduziertes Entschützen reagieren die jetzt regioisomeren Produkte zum P -Diol **15** ($ee \geq 95\%$).

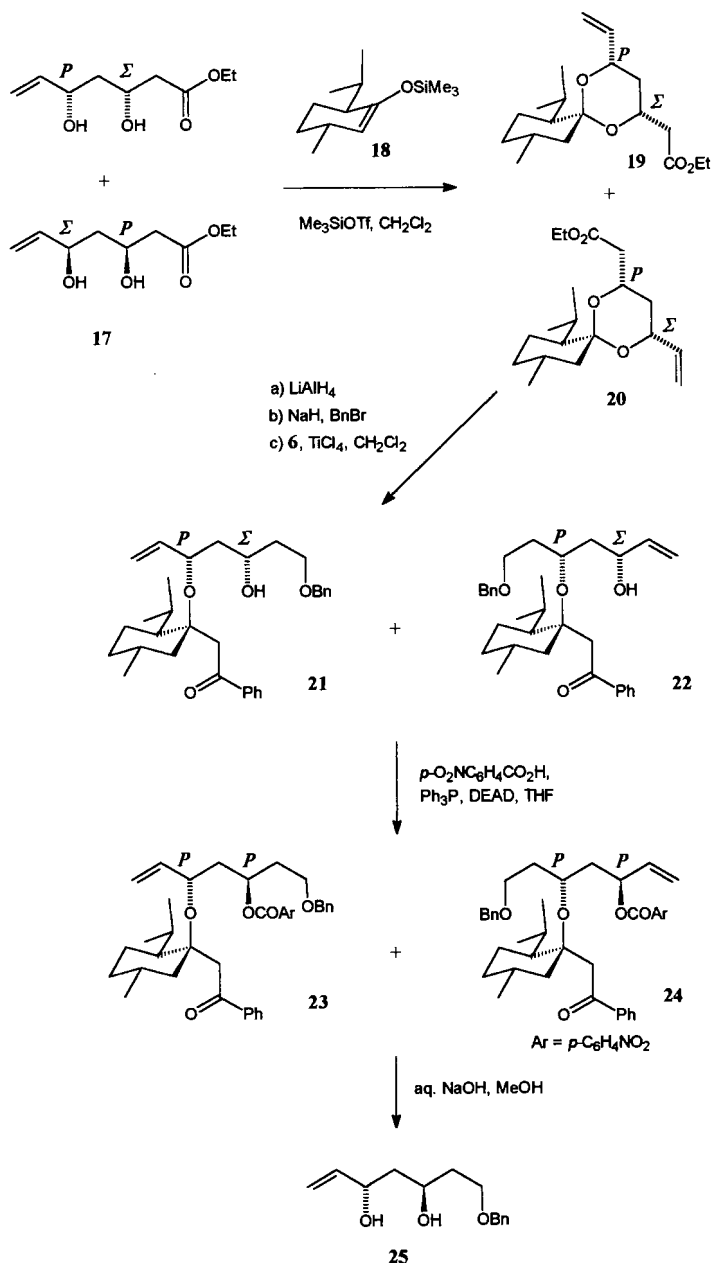
Wesentliche Voraussetzung dieser Methode ist, daß das äquatoriale Sauerstoffatom in einem l -Menthon-Derivat an ein Σ - und das axiale an ein P -Zentrum gebunden ist. Wenn die äquatoriale C-O-Bindung im zweiten Schritt gespalten wird, wird das Σ -Zentrum selektiv freigesetzt und in ein P -Zentrum überführt, die Folge ist eine Deracemisierung. Dies ermutigt, die Methode auf **16** anzuwenden, bei dem sowohl Σ - als auch P -Zentren vorliegen. Wenn die Σ -Zentren in beiden Enantiomeren in P -Zentren überführt werden könnten, wäre wieder eine Deracemisierung möglich (Schema 4).



Schema 4.

Eine Glanzleistung von Harada, Oku und Mitarbeitern war, daß sie diesen Prozeß verwirklichten.^[3c] In einer ersten Anwendung (Schema 5) wurden die Diol-Enantiomere **17** mit **18** und Me_3SiOTf zu den Menthoniden **19** und **20** umgesetzt. Nach Überführung der Ester- in Benzyloxygruppen wurden die Σ -Zentren mit $6/\text{TiCl}_4$ unter Bildung von **21** und **22** freigesetzt. Die Mitsunobu-Inversion dieses Gemisches lieferte **23** und **24**, die nach Entschützen zum enantiomerenreinen Diol **25** führten ($> 95\%$ ee).

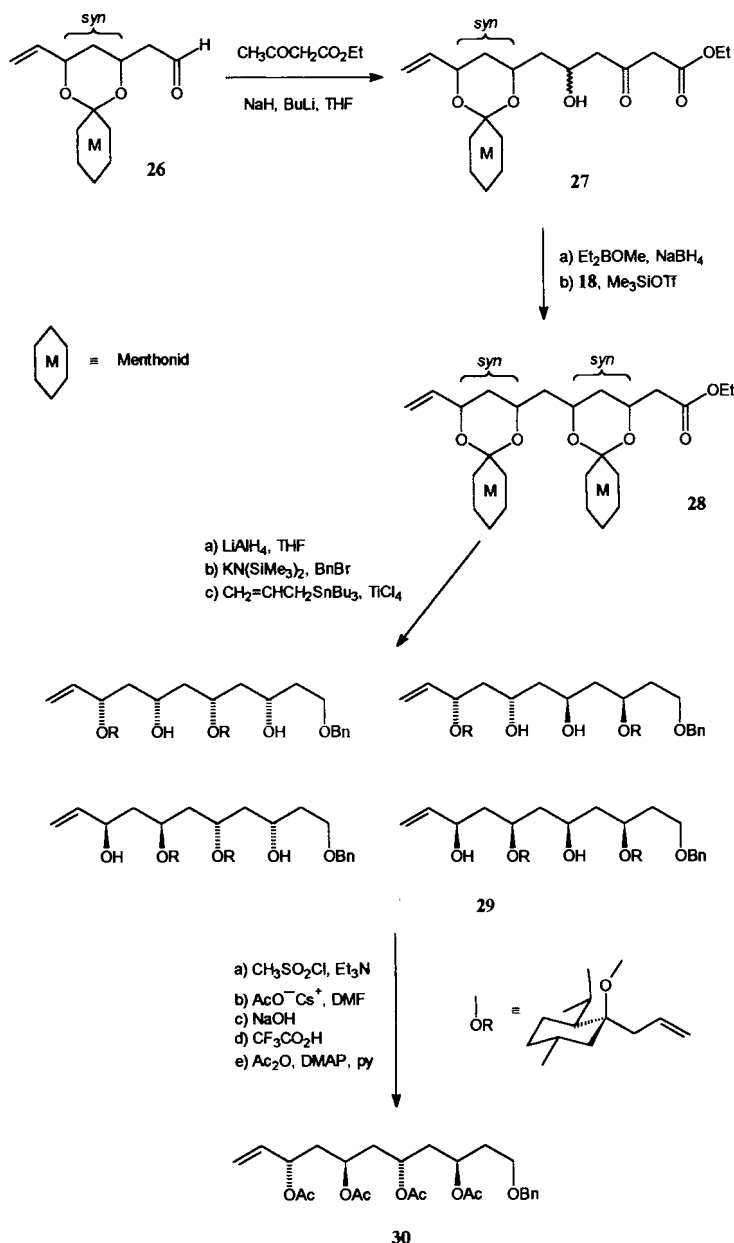
Der Anwendungsbereich der Strategie wurde dann in spektakulärer Weise erweitert (Schema 6). Das Gemisch aus **19** und **20** wurde durch Reduktion/Oxidation der Estergruppen in die Aldehyde **26** überführt. Umsetzung mit dem Dianion von Ethylacetoacetat führte zu den Hydroxyketonen **27**. Die chelatkontrollierte, syn -selektive Reduktion^[8] dieses Gemisches und nachfolgende Bildung der Menthonide lieferte **28** in Form von vier Diastereomeren, von denen jedes zwei Σ - und zwei P -Zentren enthält. Nach Reduktion des Esters und O -Benzylierung wurde Σ -selektiv entschützt und invertiert. Gewöhnliche Bedingungen unter Anwendung von **6** führten nicht zum Erfolg, aber die Kombination aus TiCl_4 und Allyltributylstannan löste die gewünschte Reaktion aus. Eine selektive äquatoriale Ringöffnung lieferte ein Gemisch der Verbindungen **29**, in denen alle Hydroxygruppen aus Σ -Zentren von **28** stammten. Inversion der Hydroxygruppen, Entschützen (einschließlich der sauren



Schema 5. Umsetzung von **17** mit je einem P - und einem Σ -Zentrum zu **23** und **24** mit je zwei P -Zentren und anschließendes Entschützen unter Bildung des enantiomerenreinen Diols **25**.

Spaltung der tertiären Menthylether) und Acetylierung mit Acetanhydrid und Dimethylaminopyridin (DMAP) in Pyridin lieferten **30** als einziges Diastereomer. Die Enantiomerenreinheit von **30** wurde nicht ermittelt, läßt sich aber aus der Diastereoselektivität und den vorherigen Ergebnissen dieser Methode ableiten.

Diese Methode ist elegant und unterscheidet sich von anderen insbesondere durch die mögliche uneingeschränkte Verwendung komplexer Gemische als Zwischenprodukte. Die Beurteilung ihrer Praktikabilität bleibt abzuwarten, aber die Methode trägt zweifellos zu einem sehr wichtigen Gebiet der organischen Synthese bei. Die erhaltenen 1,3-Diol-Substrukturen sind relevant für wichtige Klassen von Naturstoffen,^[9] insbesondere für Polyen-Makrolid-Antibiotika.^[10] So liegt in **30** eine stereoche-



Schema 6.

mische Anordnung vor, die in mehreren dieser Zielmoleküle wie Rotaxicin und Mycoticin A und B auftritt. Zudem wird durch diese Arbeit die Bedeutung von Organosilicium- und Organozinn-Nucleophilen in der organischen Synthese deutlich.^[11] Deren relativ geringe Reaktivität macht den Einsatz von Katalysatoren notwendig und ermöglicht eine Kontrolle, die für verschiedene stereochemische Zielsetzungen genutzt werden kann.^[12] Die Anwendung dieser Nucleophile ist in diesem Fall zwingend (die Bildung von C-C-Bindungen wird gewöhnlich nicht eingesetzt, um eine Schutzgruppe in einer Zwischenstufe zu vervollkommenen), und verdeutlicht die Vielseitigkeit dieser weit verbreiteten Reagentien.

Stichworte: Alkohole · Asymmetrische Synthesen · Deracemisierung · Dirole · Lewis-Säuren

- [1] Houben-Weyl, *Methods of Organic Chemistry*, Vol. E21, *Stereoselective Synthesis* (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1995**; R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, **1994**; M. Nögrádi, *Stereoselective Synthesis*, VCH, Weinheim, **1995**; R. S. Atkinson, *Stereoselective Synthesis*, Wiley, Chichester, **1995**; G. Procter, *Asymmetric Synthesis*, Oxford University Press, **1996**.
- [2] R. S. Ward, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1475; M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 144.
- [3] a) T. Harada, A. Oku, *Synlett* **1994**, 95; b) T. Harada, H. Kurokawa, A. Oku, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4847; c) T. Harada, T. Shintani, A. Oku, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12346.
- [4] T. Harada, K. Sakamoto, Y. Ikemura, A. Oku, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3097.
- [5] T. Harada, T. Hayashiya, I. Wada, N. Iwa-aki, A. Oku, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 527.
- [6] T. Harada, H. Kurokawa, A. Oku, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4843.
- [7] In Abhängigkeit davon, welches 1,3-dioxygenierte Fragment betrachtet wird, kann ein bestimmtes Kohlenstoffatom in polyoxygenierten Verbindungen sowohl Σ als auch P sein.
- [8] K.-M. Chen, K. G. Gunderson, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Shapiro, *Chem. Lett.* **1987**, 1923.
- [9] T. Oishi, T. Nakata, *Synthesis* **1990**, 635.
- [10] S. D. Rychnovsky, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2021.
- [11] E. W. Colvin, *Silicon Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1988**; M. Pereyre, J.-P. Quintard, A. Rahm, *Tin in Organic Synthesis*, Butterworths, London, **1987**.
- [12] Neuere Veröffentlichungen: G. Stork, J. J. LaClair, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 247; M. P. Sibi, J. G. Ji, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 198; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 190; L. F. Tietze, C. Schünke, *ibid.* **1995**, 107, 1901 bzw. **1995**, 34, 1731; L. F. Tietze, K. Schiemann, C. Wegner, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5851; A. P. Davis, S. J. Plunkett, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2173; D. A. Evans, M. G. Yang, M. J. Dart, J. L. Duffy, A. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9598; T. Bach, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 433; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 417.