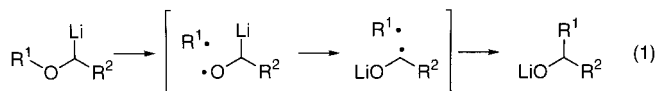


- [5] a) F. Arcamone in *Doxorubicin Anticancer Antibiotics. Medicinal Chemistry Series of Monographs*, Vol. 17 (Hrsg.: G. Stevens), Academic Press, New York, **1981**; b) *Anthracycline and Anthracenedione Based Anticancer Agents* (Hrsg.: J. W. Lown), Elsevier, Amsterdam, **1988**; c) *Anthracycline Antibiotics* (Hrsg.: W. Priebe), ACS Symposium Ser. No. 574, American Chemical Society, Washington DC, **1995**.
- [6] J. D. Skarbek, M. K. Speedie in *Antitumor Compounds of Natural Origin: Chemistry and Biochemistry* (Hrsg.: A. Aszalos), CRC Press, Boca Raton, FL, **1981**, S. 191–235.
- [7] a) G. J. Atwell, C. D. Bos, B. C. Baguley, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1048–1052; b) G. J. Atwell, B. C. Baguley, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 396–401; c) W. A. Denny, G. W. Rewcastle, B. C. Baguley, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 814–819.
- [8] Y. Mikata, M. Yokoyama, S. Ogura, I. Okura, M. Kawasaki, M. Maeda, S. Yano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1243–1248.
- [9] U. Henriksen, C. Larsen, G. Karup, C. Jeppesen, P. E. Nielsen, O. Buchardt, *Photochem. Photobiol.* **1991**, *53*, 299–305.
- [10] P. Jyten, R. Greven in *Polysaccharide in Medicinal Applications* (Hrsg.: S. Dumitriu), Marcel Dekker, New York, **1996**, S. 339–410.
- [11] Die Synthese der Verbindung wird an anderer Stelle beschrieben werden.
- [12] K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, D. P. Papahatjis, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2430–2434.
- [13] F. Sanger, S. Nicklen, A. R. Coulson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1977**, *74*, 5463–5467. Da die Sequenzierung nach Sanger mit dem Einbau einer Base einhergeht, entspricht die Spaltung am Nucleotid *N* der Stelle, die durch das Agens oder die Maxam-Gilbert-Reaktion an *N*+1 gespalten wird. Siehe auch: D. L. Boger, S. A. Munk, H. Zarrinmayeh, T. Ishizaki, J. Haught, M. Bina, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2661–2682.
- [14] D. A. Scudiero, R. H. Shoemaker, K. D. Paull, A. Monks, S. Tierney, T. H. Nofziger, M. J. Currens, D. Seniff, M. R. Boyd, *Cancer Res.* **1988**, *48*, 4827–4833.

## Enantioselektive [1,2]-Wittig-Umlagerung mit einem externen chiralen Liganden\*\*

Katsuhiko Tomooka,\* Kyoko Yamamoto und Takeshi Nakai\*

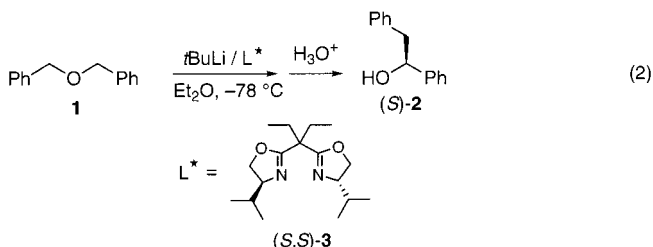
Seit ihrer Entdeckung durch Wittig und Löhmann im Jahre 1942<sup>[1]</sup> hat die Reaktion von  $\alpha$ -lithiierten Ethern, heute als [1,2]-Wittig-Umlagerung bekannt, großes Interesse sowohl vom mechanistischen als auch synthetischen Blickpunkt auf sich gezogen.<sup>[2]</sup> Man nimmt von dieser Carbanionen-Umlagerung an, daß sie im Sinne eines Radikal-Dissoziations-Rekombinations-Mechanismus verläuft [Gl. (1)].<sup>[2, 3]</sup>



[\*] Prof. Dr. K. Tomooka, K. Yamamoto, Prof. Dr. T. Nakai  
Department of Applied Chemistry  
Graduate School of Science and Engineering  
Tokyo Institute of Technology  
Meguro-ku, Tokyo 152-8552 (Japan)  
Fax: (+81)3-5734-3931  
E-mail: ktomooka@o.cc.titech.ac.jp  
takeshi@o.cc.titech.ac.jp

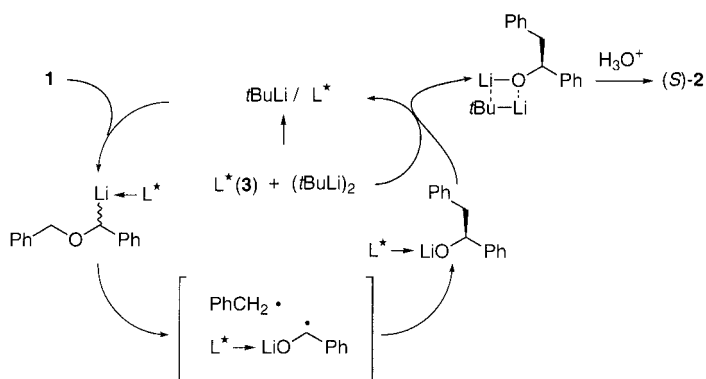
[\*\*] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur und von der Japan Society of the Promotion of Science (Research for the Future Program) gefördert.

Trotz der langen Geschichte wurden bisher keine enantio-selektiven Varianten der Wittig-Umlagerung entwickelt. Der radikalische Charakter stellt hierbei eine große Herausforderung dar. Wir berichten hier über die erste enantioselektive Wittig-Umlagerung, die auf einer asymmetrischen Lithiierung basiert<sup>[4]</sup> und bei der (*S,S*)-Bis(dihydrooxazol) **3** als externer chiraler Ligand dient<sup>[5, 6]</sup> [Gl. (2)]. Das herausstechendste Merkmal ist, daß die Umlagerung grundsätzlich auch mit der gleichen Enantioselektivität verläuft, wenn der chirale Ligand **3** nur in katalytischer Menge eingesetzt wird.



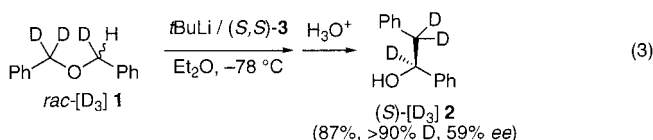
Die Umlagerung von Dibenzylether **1**, einem klassischen Wittig-Substrat,<sup>[1]</sup> lieferte nach Zugabe des vorgemischten Komplexes *t*BuLi/**3** (jeweils 1.0 Äquiv.) bei  $-78^\circ\text{C}$  in Diethylether den Alkohol (*S*)-**2** in 55 % Ausbeute und mit 60 % *ee*; **1** wird zu 43 % zurückerhalten.<sup>[7, 8]</sup> Dies ist das erste Beispiel einer enantioselektiven Wittig-Umlagerung, wenn gleich die Enantioselektivität nur mäßig ist.<sup>[9]</sup> Wenn entweder ein weiteres Äquivalent *t*BuLi nach der Reaktion zugegeben wurde oder der Komplex *t*BuLi/**3** (2.0/1.0) eingesetzt wurde, stiegen die Ausbeuten von **2** bemerkenswerterweise auf 90–94 %, während die Enantioselektivitäten nahezu unverändert blieben (62 % *ee*). Das bedeutet, daß für eine vollständige Reaktion zwei Äquivalente *t*BuLi benötigt werden. Zu diesem Zeitpunkt machten wir zwei Annahmen: 1) Die erste Lithiierung wird fast ausschließlich durch den *t*BuLi/**3**-Komplex bewirkt und *t*BuLi selbst, von dem bekannt ist, daß es in Diethylether als Dimer vorliegt,<sup>[10]</sup> kann unter diesen Bedingungen nicht als effektives Lithierungsagens wirken.<sup>[11]</sup> 2) Das *t*BuLi-Dimer ist an der Komplexbildung mit dem entstehenden **3**-gebundenen Lithiumalkoxid beteiligt, wobei es zur Hälfte zur Bildung eines *t*BuLi/Alkoxid-Komplexes<sup>[12, 13]</sup> verbraucht und so der Reaktion entzogen wird, während der aktive Komplex *t*BuLi/**3** regeneriert würde. Somit ließe sich auch erklären, daß die enantioselektive Variante auch mit lediglich katalytischen Mengen des chiralen Liganden **3** abläuft.

Die Umlagerung von **1** wurde deshalb mit 10 Mol-% **3** und zwei Äquivalenten *t*BuLi unter den gleichen Bedingungen durchgeführt. Wie erwartet wurde der Alkohol (*S*)-**2** mit gleich hoher Enantioselektivität und in der gleichen chemischen Ausbeute erhalten (60 % *ee*, 86 %). Die gleiche Reaktion mit 5 Mol-% **3** führte zu 54 % *ee* und 81 % chemischer Ausbeute. In Schema 1 ist ein plausibler Katalysezyklus wiedergegeben, bei dem die Enantioselektivität durch den Radikal-Rekombinationsschritt bestimmt werden könnte, an dem das an den chiralen Liganden gebundene Radikalanion beteiligt ist. In der Tat ergab eine ähnliche Umlagerung von [*D*<sub>3</sub>]**1** (Racemat) (*S*)-[*D*<sub>3</sub>]**2** (>90 % *D*-Gehalt) in 87 % Ausbeute und im wesentlichen mit dem gleichen Enantiomeren-



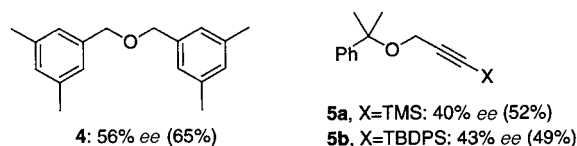
Schema 1. Vorgeschlagener Katalysezyklus für die enantioselective [1,2]-Wittig-Umlagerung.

überschuß wie mit **1** [Gl. (3)], wodurch gezeigt werden kann, daß der stereochemische Verlauf der Lithiierung nichts mit der Konfiguration des Produkts zu tun hat. Das auffallendste Merkmal dieser asymmetrischen Katalyse ist, daß der chirale Ligand **3** auf jeder Stufe den Lithiumspezies-Partner wechselt

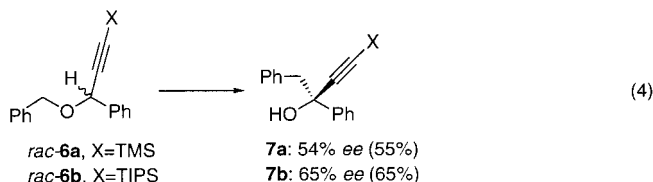


und dabei eine Doppelrolle als Katalysator für den Schritt der Lithiierung und als chirales Auxiliar für den Umlagerungsschritt spielt. Der genaue Mechanismus der asymmetrischen Induktion während des Umlagerungsschrittes ist noch unklar; weitere ausführliche Untersuchungen sind notwendig.

Durch diesen Erfolg ermutigt, untersuchten wir auch die enantioselective Umlagerung der Ether **4–6** (TMS = Trimethylsilyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl; TIPS = Triisopropylsilyl) mit *t*BuLi/**3** (jeweils 2.0 Äquiv.). Die Ergebnisse sind



unter den jeweiligen Formeln angegeben.<sup>[14, 15]</sup> Von besonderem Interesse ist die Umlagerung von *rac*-**6**, die zu dem tertiären Alkohol **7** mit einer relativ hohen Enantioselectivität führte [Gl. (4)].



Wir haben das erste Beispiel einer enantioselectiven [1,2]-Wittig-Umlagerung beschrieben, die sogar katalytisch ablaufen kann. Dies ist auch das erste Beispiel einer enantioselectiven, katalytischen Radikal-Carbanionen-Umlagerung. Damit öffnet diese Arbeit ein neues Kapitel sowohl für die

klassische Wittig-Chemie als auch für asymmetrische Reaktionen von Radikalen und Organolithium-Verbindungen.

### Experimentelles

Zu einer Lösung von (*S,S*)-**3** (11.2 mg, 0.038 mmol) in Diethylether (6 mL) wurde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  eine kommerziell erhältliche Lösung von *t*BuLi in Pentan (0.48 mL einer 1.57 M Lösung, 0.75 mmol) mit einer Spritze zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 15 min gerührt. Das Gemisch wurde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gehalten, und mit einer Spritze wurde eine Lösung von **1** (75.9 mg, 0.38 mmol) in Diethylether zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt und dann mit einer gesättigten wäßrigen Ammoniumchloridlösung versetzt. Das resultierende Gemisch wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wäßriger Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether, 10/1), und man erhielt 65.4 mg (*S*)-**2** (86 % Ausbeute, 60 % ee).

Eingegangen am 3. Mai 1999 [Z13365]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3741–3743

**Stichwörter:** Asymmetrische Katalyse • Asymmetrische Synthesen • Umlagerungen • Wittig-Reaktionen

- [1] G. Wittig, L. Löhmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1942**, 550, 260–268.
- [2] Übersichtsartikel: a) U. Schöllkopf, *Angew. Chem.* **1970**, 82, 795–805; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, 9, 763–773; b) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 625–634; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 563–572; c) J. A. Marshall in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, G. Pattenden), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 975–1014; d) K. Tomooka, T. Nakai, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1996**, 54, 1000–1008; e) K. Tomooka, H. Yamamoto, T. Nakai, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 1275–1281.
- [3] Wenn  $\text{R}^1$  eine Allyleinheit ist, verläuft die Umlagerung als symmetrieerlaubte [2,3]-sigmatrope Reaktion. Übersichtsartikel zur [2,3]-Wittig-Umlagerung: Lit. [2b,c]; T. Nakai, M. Mikami, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 885–902; T. Nakai, M. Mikami, *Org. React.* **1994**, 46, 105–209.
- [4] Übersichtsartikel zu asymmetrischen Lithiierungen, bei denen zu meist (–)-Sparteine als externer chiraler Ligand verwendet wird: a) P. Beak, A. Basu, D. J. Gallagher, Y. S. Park, S. Thayumanavan, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 552–560; b) D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, 97, 2376–2410; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2283–2316.
- [5] Hergestellt nach: S. E. Denmark, N. Nakajima, O. J.-C. Nicaise, A. M. Faucher, J. P. Edwards, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4884–4892.
- [6] Übersichtsartikel zu asymmetrischen Reaktionen, die durch chirale Bis(dihydrooxazole) vermittelt werden: a) C. Bolm, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 556–558; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 542–543; b) A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 339–345; c) O. Reiser, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 576–578; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 547–549; Einsatz von chiralen Bis(dihydrooxazol)/Alkylolithium-Komplexen in der Synthese: d) asymmetrische Addition an Imine: S. E. Denmark, N. Nakajima, O. J.-C. Nicaise, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8797–8798; e) enantioselective Umlagerungen von Epoxiden: D. M. Hodgson, G. P. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2303–2306; f) enantioselective [2,3]-Wittig-Umlagerung: K. Tomooka, N. Komine, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 38, 5513–5516.
- [7] Die Enantioselectivität wurde durch  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse der (*S*)-MTPA-Ester (MTPA =  $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluormethyl)phenyllessigsäure) bestimmt. Die absolute Konfiguration wurde über den spezifischen Drehwert zugeordnet: (*S*)-**2** (50 % ee)  $[\alpha]_D^{25} = +28.9$  ( $c = 0.97$  in EtOH); Literaturwert:  $[\alpha]_D^{25} = +55.9$  ( $c = 1.40$  in EtOH): G. Berti, F. Bottani, P. L. Ferrarini, B. Macchia, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 4091–4096.
- [8] Mit *s*BuLi/(–)-Sparteine statt *t*BuLi/**3** wurde (*S*)-**2** in 36 % Ausbeute und mit 24 % ee erhalten, **1** wurde dabei in 66 % Ausbeute zurück-erhalten.

- [9] Wenn die Reaktionstemperatur auf  $-110^{\circ}\text{C}$  gesenkt wurde, wurden 71 % ee und 37 % chemische Ausbeute erzielt.
- [10] T. F. Bates, M. T. Clarke, R. D. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5109–5112.
- [11] Bei der Umsetzung von **1** nur mit *t*BuLi in Diethylether unter den gleichen Bedingungen wurde **2** nicht erhalten. Hingegen lieferte die Reaktion in THF **2** in 70 % Ausbeute.
- [12] Zur Chemie von RLi/R'OLi-Komplexen siehe: P. Caubetre, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2317–2334.
- [13] Wir fanden, daß das separat vorgemischte *t*BuLi/Lithium-Alkoxid von **2** nicht reaktiv genug ist, um die Umlagerung zu induzieren.
- [14] Die Umlagerung von **4** und **6b** mit 10 Mol-% **3** führte zu 53 % ee (56 %) bzw. 54 % ee (35 %).
- [15] Die Enantiomerenüberschüsse wurden durch  $^1\text{H}$ -NMR-Analysen der (S)-MTPA-Ester bestimmt. Die absoluten Konfigurationen der aus **4** und **5** erhaltenen Hauptenantiomere wurden nicht bestimmt. Die (R)-Konfiguration von **7a** wurde durch Überführung in das bekannte (R)-Methyl- $\alpha$ -benzylmandelat bestimmt:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -13.5$  ( $c = 1.20$  in  $\text{CHCl}_3$ ) (65 % ee); Literaturwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -32.4$  ( $c = 3.4$  in  $\text{CHCl}_3$ ): H. R. Sullivan, J. R. Beck, A. Pohland, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2381–2385.

## Erweiterung des Repertoires von katalytischen Antikörpern mit Aldolaseaktivität durch Kombination von reaktiver Immunisierung und Übergangszustandstheorie: neue Enantio- und Diastereoselektivitäten\*\*

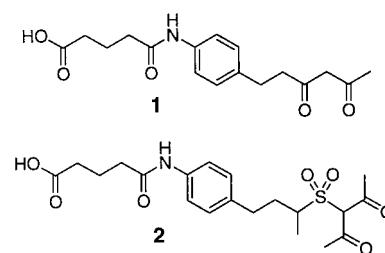
Guofu Zhong, Richard A. Lerner\* und Carlos F. Barbas III\*

Die Aldolreaktion ist eine Reaktion zur Bildung von C-C-Bindungen, die für die Praxis der organischen Synthesechemie von großer Bedeutung ist.<sup>[1]</sup> Wegen ihrer Nützlichkeit wurden große Anstrengungen in die Entwicklung katalytischer enantioselektiver Varianten dieser Reaktion gesteckt. Katalytische enantioselektive Aldolreaktionen werden gewöhnlich mit zuvor hergestellten Enolaten und chiralen Übergangsmetallkatalysatoren<sup>[2a–e]</sup> oder mit natürlich vorkommenden Aldolasen<sup>[2f–h]</sup> durchgeführt. Die Enantioselektivität von durch Übergangsmetalle katalysierten Aldolreaktionen läßt sich ohne weiteres durch Austausch des chiralen Liganden, der den stereochemischen Verlauf der Reaktion

steuert, umkehren. Ein allgemeiner Ansatz zur Umkehrung der Enantioselektivität ist jedoch mit Enzymen nicht möglich. Um das Problem der Herstellung von Aldolasen de novo anzugehen, entwickelten wir die Strategie der reaktiven Immunisierung. Hierbei verwendeten wir  $\beta$ -Diketon-Haptene, um Antikörpern einen chemischen Mechanismus „einzuprogrammieren“, der dem von natürlichen Aldolasen der Klasse I analog ist.<sup>[3a]</sup> Die Chemie dieser Enzymklasse beruht auf einem einzigartigen chemisch reaktiven Lysinrest, der für den kovalenten Mechanismus dieser Katalysatoren essentiell ist.

In unserem ursprünglichen Modell verwendeten wir die  $\beta$ -Diketongruppe des Haptens **1** als reaktives Immunogen zum „Abfangen“ eines chemisch reaktiven Lysinrests im aktiven Zentrum eines Antikörpers. Ein Abfangen durch Bildung einer kovalenten Bindung wurde durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen erleichtert, die ein Enaminon im aktiven Zentrum des Antikörpers stabilisieren. Der zu dem stabilisierten Enaminon führende chemische Mechanismus sollte mit dem von Aldolasen der Klasse I in diesem Bereich der Reaktionskoordinate übereinstimmen. Da der Mechanismus bezüglich des Übergangszustands, in dem die C-C-Bindung gebildet wird, symmetrisch ist, konnte mit diesem Ansatz der mehrstufige Reaktionsmechanismus in Antikörper einprogrammiert werden.<sup>[3a,d]</sup> Die hierbei erhaltenen wirksamen katalytischen Antikörper ab38C2 (Aldrich) und ab33F12 (ab = antibody) katalysieren eine Vielzahl von enantioselektiven Aldolreaktionen und Retro-Aldolreaktionen.<sup>[3]</sup> Wir berichten hier über unsere Bemühungen, das Repertoire an Katalysatoren für diese Reaktion zu erweitern, und dabei insbesondere nach Antikörpern mit Antipodenreaktivität zu suchen. Bei dieser Suche testeten wir das Potential eines neuen Konzepts des Haptendesigns, um eine effizientere Programmierung der Reaktion zu erreichen.

Für diese Zwecke wurde das  $\beta$ -Diketonsulfon-Hapten **2** entworfen und synthetisiert. Eine deutliche Einschränkung unseres ursprünglichen Haptenmodells (**1**) besteht darin, daß es die tetraedrische Geometrie des Übergangszustands beim



geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der C-C-Bindungsbildung nicht berücksichtigt.<sup>[3a, 4]</sup> Das Hapten **2** hat diese Einschränkung nicht und enthält Merkmale der Methode der Verwendung von Übergangszustandsanaloga, die für so viele Reaktionen erfolgreich war,<sup>[5]</sup> sowie die  $\beta$ -Diketongruppe, die für die Strategie der reaktiven Immunisierung entscheidend ist. Die Tetraedergeometrie der Sulfoneinheit im Hapten **2** ahmt den tetraedrischen Übergangszustand beim Schritt der C-C-Bindungsbildung nach und sollte daher einen nucleophilen Angriff der Enaminon-Zwischenstufe auf den Aldehyd-Acceptor erleichtern (Schema 1).

[\*] Prof. Dr. C. F. Barbas III, Prof. Dr. R. A. Lerner, Prof. Dr. G. Zhong Skaggs Institute for Chemical Biology and Department of Molecular Biology Scripps Research Institute 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA) Fax: (+1) 858-784-9098 E-mail: carlos@scripps.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health unterstützt (CA27489). Wir danken D. Kubitz und L. Kerwin für die Herstellung der Antikörper, B. List, A. Li und S. Sinha für ihre Beiträge zu Retro-Aldolreaktionen sowie S. Sinha für Daten, die zum Entwurf von **16** führten.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.