

ungesättigten Analoga  $[E\{Fe(CO)_4\}_3]^-$  chemisch nicht belegt ist, zumal diese bisher unbekannt sind. a) R. E. Bachmann, S. K. Miller, K. H. Whitmire, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 2075–2076; b) P. Henderson, M. Rossignoli, R. C. Burns, M. L. Scudder, D. C. Craig, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, 1641–1647; c) R. E. Bachmann, S. K. Miller, K. H. Whitmire, *Organometallics* **1995**, 14, 796–803.

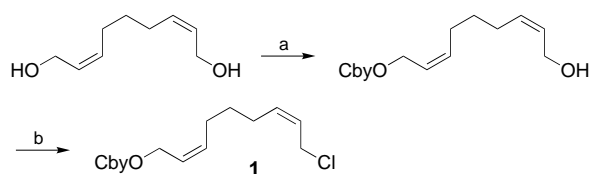
- [11] Collect, datacollection software, Nonius, **1998** (<http://www.noniun.com>).  
 [12] a) G. M. Sheldrick, SHELXS-86 Program for Crystal Structure Solution, Universität Göttingen, **1986**; b) G. M. Sheldrick, SHELXL-93 Program for Crystal Structure Refinement, Universität Göttingen, **1993** (<http://www.shelx.uni-ac.gwdg.de/shelx/index.html>); c) *International Tables for X-Ray Crystallography*, Vol. 4, Kynoch, Birmingham, **1974**.  
 [13] L. Zsolnai, G. Huttner, XPMa, Universität Heidelberg, **1998** (<http://www.rzuser.uni-heidelberg.de/~v54/xpm.html>).  
 [14] R. Soltek, G. Huttner, WINRAY-32, Universität Heidelberg, **1998** (<http://www.rzuser.uni-heidelberg.de/~v54>).

## Enantioselektive Synthese von funktionalisierten 1,5-Cyclononadienen durch intramolekulare Cycloalkylierung unter $\alpha,\alpha'$ -Dialkylkupplung\*\*

Alexander Deiters, Roland Fröhlich und Dieter Hoppe\*

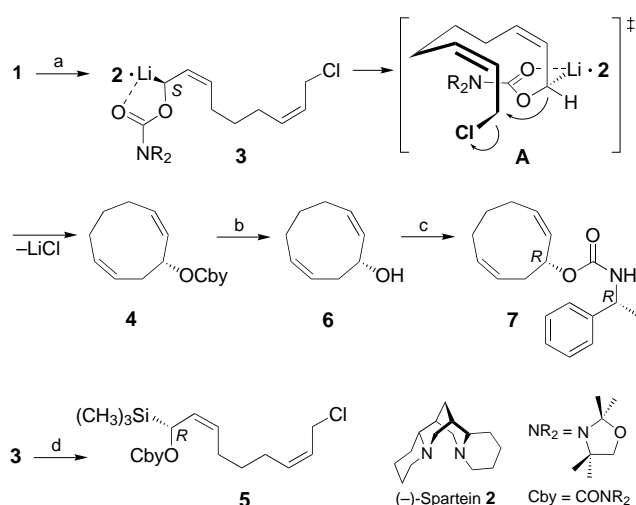
Trotz der Relevanz von Carbocyclen mittlerer Größe als wichtige Strukturelemente in biologisch aktiven Verbindungen haben sich bisher nur wenige der bekannten Ringchlussverfahren beim Aufbau von monocarbocyclischen Neunringverbindungen bewährt.<sup>[1]</sup> Als klassische Methoden sind die Acyloinkondensation von Nonandisäurediestern<sup>[2a]</sup> und die McMurry-Reaktion<sup>[2b]</sup> zu nennen;<sup>[2c]</sup> stets sind jedoch eine hohe Verdünnung des Substrats und eine lange Reaktionszeit notwendig, um akzeptable Ausbeuten zu erzielen.

Beim Versuch, das (2*Z*,7*Z*)-9-Chlor-2,7-nonadienylcarbammat **1** der Lithiierung und einer anschließenden asymmetrischen Lithium-En-Reaktion zu unterwerfen,<sup>[3]</sup> entdeckten wir eine effiziente Neunringsynthese, die selbst in 0.15 M Lösung innerhalb von 2 h nahezu nebenproduktfrei verläuft. Wie wir kürzlich berichteten, liefert das (2*E*,7*E*)-Isomer hingegen das erwartete *cis*-1,2-Dialkenylcyclopentan **14** (siehe Schema 5).<sup>[3]</sup> **1** wurde aus bekanntem *cis,cis*-Nona-2,7-dien-1,9-diol<sup>[4]</sup> aufgebaut (Schema 1).



Schema 1. Synthese des Dienylcarbamates **1**. a) 0.3 Äquiv. NaH, 0.3 Äquiv. CbyCl, THF,  $\Delta$ , 85%; b) 1.0 Äquiv. *n*BuLi, 1.3 Äquiv. MsCl, 1.0 Äquiv. LiCl, THF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 73%.<sup>[23]</sup> Cby = 2,2,4,4-Tetramethyl-1,3-oxazolidin-3-ylcarbonyl; Ms = Methansulfonyl.

Die Umsetzung von **1** mit *n*-Butyllithium/(–)-Sparteine **2**<sup>[5]</sup> in Toluol bei  $-88^\circ\text{C}$  lieferte das (1*R*,2*Z*,7*Z*)-2,7-Cyclononadienylcarbammat **4** in 73% Ausbeute und mit 88% *ee* (e.r. = 94:6; Schema 2).<sup>[6,7]</sup> Die Zwischenstufe ist der (*S*)-konfigurierte Lithiumkomplex **3**, wie ein Abfangexperiment mit



Schema 2. Cycloalkylierung des Dienylcarbamates **1** und Synthese des Silans **5**. a) 2.0 Äquiv. *n*BuLi, 2.0 Äquiv. **2**, Toluol,  $-88^\circ\text{C}$ , 73%, e.r. = 94:6 (88% *ee*); b) 1.) 2.0 Äquiv.  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\Delta$ ; 2.) 4.0 Äquiv. KOH,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\Delta$ , 96%; c) 3.0 Äquiv. (*R*)-(+)-Phenylethylisocyanat,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\Delta$ , 63%; d) 1.5 Äquiv. *n*BuLi, 1.5 Äquiv. (–)-Sparteine, 2.7 Äquiv.  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ , Toluol,  $-78^\circ\text{C}$ , 61%, 87% *ee*.<sup>[23]</sup>

Chlortrimethylsilan belegt, bei dem die 1-Silylverbindung (*R*)-**5** (87% *ee*) entsteht.<sup>[8,9]</sup> Die  $\alpha,\alpha'$ -Kupplung<sup>[10]</sup> der beiden Alleyleinheiten von **3** erfolgt unter Inversion am metalltragenden C-Atom und verläuft daher vermutlich über den Übergangszustand **A**.<sup>[11]</sup>

Die Abspaltung der Carbamoylgruppe unter Bildung von (*R*)-Cyclononadienol **6** gelang mit der von uns entwickelten Deblockierungsmethode.<sup>[12]</sup> Die Addition von **6** an (*R*)-1-Phenylethylisocyanat lieferte das kristalline Carbamat **7**. Aus der Kristallstrukturanalyse<sup>[13]</sup> (Abbildung 1) folgt die relative Konfiguration *l* und damit die (*R*)-Konfiguration für (+)-**6** und (+)-**4**.

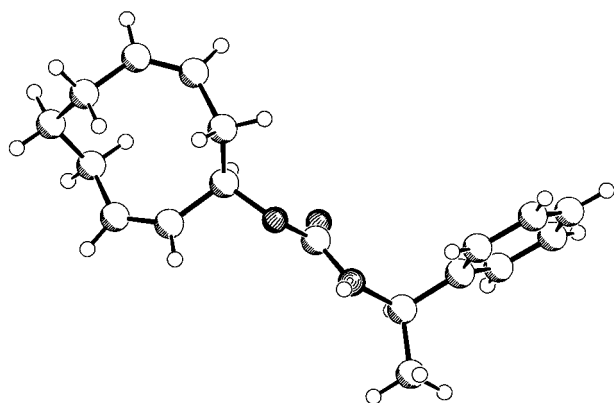
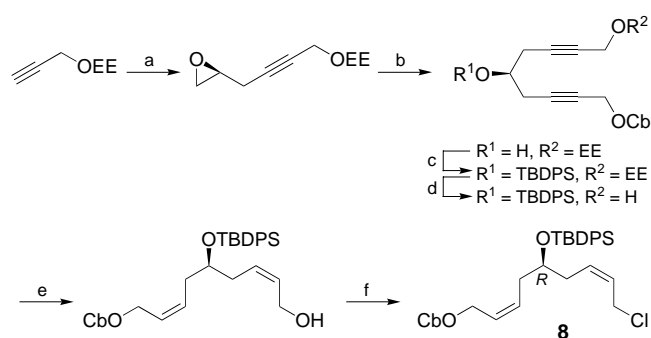
Das zu **1** analoge TBDPS-geschützte Oxydienylcarbammat (*R*)-**8** wurde aus (*S*)-Epichlorhydrin synthetisiert (Schema 3). Die Cyclisierung von (*R*)-**8** (100% *ee*) mit *n*BuLi/**2** führte zu den enantiomerenreinen Cyclononadiendiold-Derivaten (1*R*,5*S*)-**9** und (1*S*,5*S*)-**9** im Diastereomerenverhältnis 94:6 (Schema 4), welche chromatographisch leicht trennbar

[\*] Prof. Dr. D. Hoppe, Dipl.-Chem. A. Deiters, Dr. R. Fröhlich<sup>[+]</sup>  
 Organisch-chemisches Institut der Universität  
 Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)  
 Fax: (+49) 251-8339772

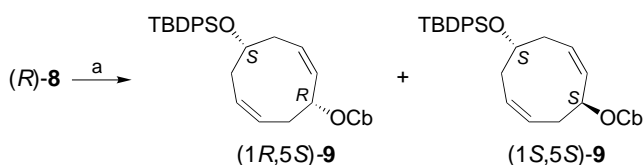
[+] Röntgenstrukturanalyse

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 424) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. A.D. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Promotionsstipendium. Wir danken Frau C. Weitkamp für die hervorragende Unterstützung bei den präparativen Arbeiten. Herrn Jens Müller danken wir für die tatkräftige Mitarbeit im Rahmen eines Forschungspraktikums.

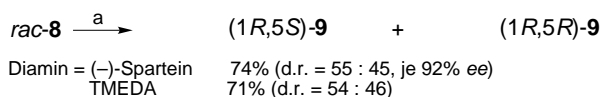
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Abbildung 1. Struktur von **7** im Kristall.<sup>[13]</sup>

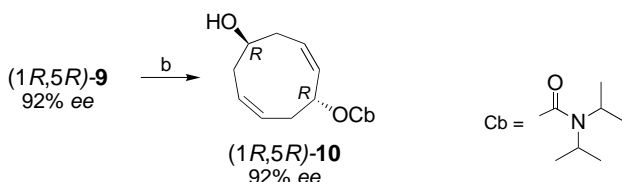
Schema 3. Synthese des enantiomerenreinen Dienylcarbamates **8**. a) 1.) 1.0 Äquiv. *n*BuLi, 0.5 Äquiv. (*S*)-(+)-Epichlorhydrin, 1.0 Äquiv.  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , THF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ; 2.) 1.0 Äquiv. NaH, THF,  $-10^\circ\text{C}$ , 89%; b) 2.0 Äquiv.  $\text{HCCCCH}_2\text{OCb}$ ,<sup>[14a]</sup> 2.0 Äquiv. *n*BuLi, 2.0 Äquiv.  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , THF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 98%;<sup>[14b]</sup> c) 1.2 Äquiv. TBDPSCl, 2.5 Äquiv. Imidazol, DMF, 83%; d) 0.07 Gew.-% Amberlyst 15, MeOH,  $40^\circ\text{C}$ , 95%; e)  $\text{H}_2$ , 5.0 Gew.-% Lindlar-Kat., 0.15 Äquiv. Chinolin, MeOH, 96%; f) 1.0 Äquiv. *n*BuLi, 1.2 Äquiv. MsCl, 1.0 Äquiv. LiCl, THF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 76%.<sup>[23]</sup> Cb = Diisopropylaminocarbonyl, EE = Ethoxyethyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.



Diamin = (–)-Sparteine  
TMEDA  
79% (d.r. = 94 : 6, je 100% ee)  
70% (d.r. = 53 : 47, je 100% ee)

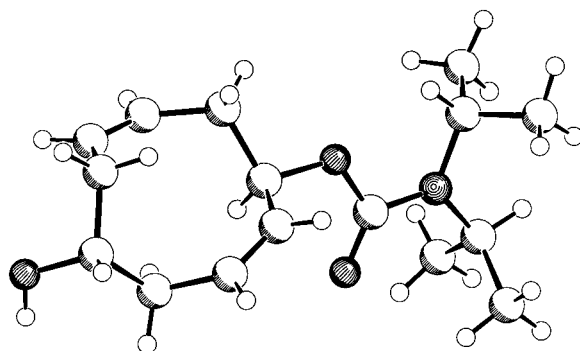


Diamin = (–)-Sparteine  
TMEDA  
74% (d.r. = 55 : 45, je 92% ee)  
71% (d.r. = 54 : 46)

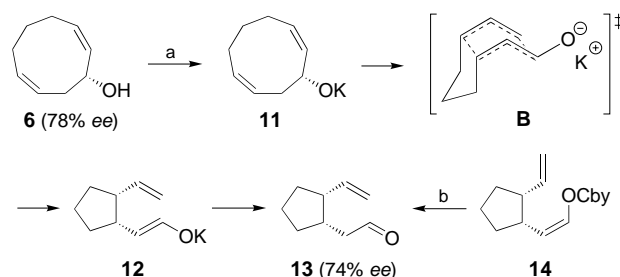


Schema 4. Cycloalkylierung des Dienylcarbamates **8** und Deblockierung des Produktes **9**. a) 2.0 Äquiv. *n*BuLi, 2.0 Äquiv. Diamin, Toluol,  $-88^\circ\text{C}$ , 2 h; b) 3.0 Äquiv. Tetrabutylammoniumfluorid, THF, 74%.<sup>[23]</sup> TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin.

sind.<sup>[15]</sup> Der Deprotonierungs- und Cyclisierungsschritt werden vom stationären Stereozentrum kaum beeinflusst, denn wenn die Reaktion mit der achiralen Base *n*BuLi/TMEDA durchgeführt wird, erhält man (1*R*,5*S*)-**9** und (1*S*,5*S*)-**9** im Verhältnis 53:47 (Schema 4). Dementsprechend liefert *rac*-**8** mit *n*BuLi/**2** die Epimere (1*R*,5*S*)-**9** und (1*R*,5*R*)-**9** (d.r. = 55:45) jeweils mit 92% ee und in 74% Gesamtausbeute (Schema 4). Nach der Deblockierung zum Alkohol (1*R*,5*R*)-**10** wurde die relative Konfiguration *l* durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt (Abbildung 2).<sup>[16]</sup>

Abbildung 2. Struktur des Cyclononadiendiols (1*R*,5*R*)-**10** im Kristall.<sup>[16]</sup>

Die (*Z,Z*)-Cyclonona-1,5-dien-Struktur ist prädestiniert für Cope-Umlagerungen über wannenförmige Übergangszustände.<sup>[17]</sup> Wird **6** bei Raumtemperatur in das Kaliumalkoholat **11** überführt, so setzt eine anionische Oxy-Cope-Umlagerung<sup>[18a]</sup> ein, die mit 95% Stereoselektivität (über das Kaliumenolat **12**) den Aldehyd (+)-**13** liefert (Schema 5).<sup>[18b]</sup> Dies scheint



Schema 5. Enantioselektive anionische Cope-Umlagerung. a) 1.3 Äquiv.  $\text{KN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]$ , THF, RT, 75%; b) 15 Äquiv.  $\text{Al}(\text{Bu})_2\text{H}$ , Toluol, RT, 65%.

das bisher höchste beobachtete Ausmaß der Chiralitätsübertragung bei einer anionischen Oxy-Cope-Umlagerung von Dienolen, welche als einziges stereochemisches Zentrum das sauerstofftragende Kohlenstoffatom aufweisen, zu sein.<sup>[19]</sup> Die absolute Konfiguration von **13** wurde durch dessen Synthese aus **14**,<sup>[3]</sup> nach Deblockierung des Enols,<sup>[20]</sup> bestimmt. Zusammen mit der (1*R*)-Konfiguration von **6** ergibt sich ein Reaktionsverlauf über den Übergangszustand **B** mit äquatorialer<sup>[19c]</sup> Oxido-Gruppe (Schema 5).

Die hier beschriebene Methode bietet einen einfachen, flexiblen und zudem enantioselektiven Zugang zu hochfunktionalisierten Neunringverbindungen. Zahlreiche weitere Optionen unter Erhaltung des Neunringperimeters ergeben sich aus der Anwendung der Homoenolchemie<sup>[5a, 21]</sup> auf die konfiguratativ stabile, durch Deprotonierung von **4** erhaltene sekundäre Lithiumverbindung.<sup>[22]</sup>

## Experimentelles

In 10 mL Toluol wurde **1** (500 mg, 1.52 mmol) zusammen mit **2** (713 mg, 3.04 mmol) unter Argon vorgelegt. Nach Abkühlen auf  $-88^{\circ}\text{C}$  wurde eine 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan (1.90 mL, 3.04 mmol) langsam hinzuge tropft und die Lösung 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurden 1 mL  $\text{CH}_3\text{OH}$  und 1 mL gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung hinzugegeben und das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Standardaufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel mit  $\text{Et}_2\text{O}$ /Pentan (2/5) erhielt man 324 mg (73 %, 88 % ee) **4** als farblosen Feststoff (Schmp.  $72^{\circ}\text{C}$ ).

Eingegangen am 21. Januar 2000 [Z14575]

- [1] Besonders bei der Synthese von Neunringen wirken sich ein ungünstiger Entropieterm, die Baeyer- und die Pitzer-Spannung sowie die transanalaren Wechselwirkungen negativ auf die Ringschlussreaktion aus: E. L. Eliel, S. H. Wilen in *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 675–685.
- [2] a) A. T. Bloomquist, Y. C. Meinwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 630–632; b) T. Lecta in *Active Metals* (Hrsg.: A. Fürstner), VCH, Weinheim, **1995**, S. 85–132; J. E. McMurry, K. L. Kees, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2655–2656. c) Weitere Ringschlussreaktionen zu monocarbocyclischen Neunringen: intramolekulare 1,4-Addition (35 % Ausbeute): P. Deslongchamps, B. L. Roy, *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2068–2075; Thorpe-Ziegler-Kondensation (3 % Ausbeute): J. P. Schaefer, J. J. Bloomfield, *Org. React.* **1967**, *15*, 3–203.
- [3] A. Deiters, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 529–532; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 546–548.
- [4] P. Lennon, M. Rosenblum, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1233–1241.
- [5] Übersichten: a) D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376–2410; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2282–2316; b) P. Beak, A. Basu, D. J. Gallagher, Y. S. Park, S. Thayumanavan, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552–560.
- [6] Eine Reaktionsführung bei  $-78^{\circ}\text{C}$  liefert **4** in 66 % Ausbeute und mit 86 % ee. Unter Verwendung der achiralen Base *n*BuLi/TMEDA in  $\text{Et}_2\text{O}$  bei  $-78^{\circ}\text{C}$  wurde *rac*-**4** in 76 % Ausbeute isoliert.
- [7] **4**: Schmp.  $72^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +14.8$  ( $c = 0.59$  in  $\text{CHCl}_3$ ; 88 % ee);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.34$ – $1.56$  (m, 14H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3(\text{Cby})$ ),  $1.85$ – $2.03$  (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ),  $2.22$  und  $2.43$  (je m, je 1H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.70$  und  $3.71$  (s, 2H,  $\text{CH}_2(\text{Cby})$ ),  $5.10$  (dd, 1H, CHO,  $^3J = 7.8$ ,  $7.8$  Hz),  $5.38$  (dt, 1H, CH,  $^3J = 9.6$ ,  $9.6$  Hz),  $5.47$  (dt, 1H, CH,  $^3J = 5.8$ ,  $10.1$  Hz),  $5.62$  (m, 1H, CH),  $5.79$  (dt, 1H, CH,  $^3J = 10.1$ ,  $8.5$  Hz). Das Enantiomerenverhältnis von **4** wurde gaschromatographisch an einer chiralen stationären Phase (Beta-Dex 120, Fa. Supelco, USA) bestimmt.
- [8] **5**:  $[\alpha]_D^{20} = +10.3$  ( $c = 1.27$  in  $\text{CHCl}_3$ ; 87 % ee);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.05$  (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ),  $1.30$ – $1.51$  (m, 14H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3(\text{Cby})$ ),  $1.96$ – $2.30$  (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.69$  (s, 2H,  $\text{CH}_2(\text{Cby})$ ),  $4.07$  (dd, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $^4J = 1.8$ ,  $^3J = 5.1$  Hz),  $5.35$ – $5.42$  (m, 3H, CH, CHSi),  $5.58$ – $5.62$  (m, 2H, CH). Das Enantiomerenverhältnis des Silans **5** wurde durch  $^1\text{H-NMR}$ -Shiftexperimente in Gegenwart von  $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$  ( $\text{hfc} = 3$ -(Heptafluorpropylhydroxymethylen)-L-camphorat) bestimmt. Durch Hydrierung der Doppelbindungen und hydrogenolytische Ablösung des Chloratoms wurde das entsprechende (1-Trimethylsilylnonyl)carbamat erhalten.<sup>[3]</sup> Nach einem Vergleich des Drehwerts mit dem des nach der *s*BuLi/(–)-Sparteine-Methode<sup>[5a]</sup> erhaltenen Enantiomers konnte (+)-**5** die (*R*)-Konfiguration zugeordnet werden.
- [9] Hinweise auf eine Stereoinversion bei der Silylierung von Allyllithium-(–)-Sparteine-Komplexen: K. Behrens, R. Fröhlich, O. Meyer, D. Hoppe, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2397–2403; H. Paulsen, C. Graeve, D. Hoppe, *Synthesis* **1996**, 141–144.
- [10] a) Über intermolekulare  $\alpha,\alpha'$ -Allylkupplungen unter Verwendung von Allylbariumreagentien<sup>[10b]</sup> berichteten H. Yamamoto et al.; eine intramolekulare Kupplung war bisher jedoch unbekannt: A. Yanagisawa, K. Yasue, H. Yamamoto, *Synlett* **1996**, 842–844; A. Yanagisawa, H. Hibino, S. Habaue, Y. Hisada, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6386–6387; b) A. Yanagisawa, H. Yamamoto in *Active Metals* (Hrsg.: A. Fürstner), VCH, Weinheim, **1995**, S. 61–84.
- [11] Die Topologie des Übergangszustands **A** wird vermutlich von  $\pi$ - $\pi^*$ -Wechselwirkungen der beiden Allyleinheiten geprägt. Ihre Vorkoordination begünstigt den Entropieterm der Cyclisierung. Prinzipiell könnte nun ein  $\gamma,\gamma'$ -Ringschluss zwischen C-3 und C-7 zum *cis*-substituierten Fünfring führen. Dies würde jedoch zu einer Verstärkung von transanalaren und diaxialen Wechselwirkungen der Seitenketten mit dem Ringsystem führen; daher dominiert die Neunringbildung.
- [12] F. Hintze, D. Hoppe, *Synthesis* **1992**, 1216–1218.
- [13] Röntgenstrukturanalyse von **7**:  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ ,  $M_r = 285.37$ , leicht gelber Kristall,  $0.20 \times 0.10 \times 0.05$  mm,  $a = 23.258(1)$  Å,  $c = 5.106(1)$  Å,  $\gamma = 120^{\circ}$ ,  $V = 2392.0(5)$  Å<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.189$  g cm<sup>–3</sup>,  $\mu = 0.77$  cm<sup>–1</sup>, Absorptionskorrektur mit SORTAV ( $0.985 \leq T \leq 0.996$ ),  $Z = 6$ , trigonal, Raumgruppe  $P3_1$  (Nr. 144),  $\lambda = 0.71073$  Å,  $T = 198$  K,  $\omega$ - und  $\varphi$ -Scans, 20958 gemessene Reflexe ( $\pm h$ ,  $\pm k$ ,  $\pm l$ ),  $[(\sin\theta)/\lambda] = 0.65$  Å<sup>–1</sup>, 7097 unabhängige ( $R_{\text{int}} = 0.056$ ) und 4457 beobachtete Reflexe [ $I \geq 2\sigma(I)$ ], 387 verfeinerte Parameter,  $R = 0.066$ ,  $wR^2 = 0.131$ , max./min. Restelektronendichte  $0.42/-0.25$  e Å<sup>–3</sup>, Flack-Parameter  $-0.1(14)$ , die asymmetrische Einheit enthält zwei unabhängige, nahezu identische Moleküle, die Wasserstoffatome wurden geometrisch berechnet und als reitende Atome verfeinert.<sup>[16b]</sup>
- [14] a) Zu 2-Alkynylcarbamaten siehe: S. Dreier, M. Dyrbusch, D. Hoppe, *Synlett* **1991**, 397–400; b) Für eine ähnliche Reaktionssequenz siehe: S. Hatakeyama, H. Irie, T. Shintani, Y. Noguchi, H. Yamada, M. Nishizawa, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13369–13376.
- [15] (1*R*,5*S*)-**9**:  $[\alpha]_D^{20} = -37.7$  ( $c = 0.43$  in  $\text{CHCl}_3$ ; 100 % ee);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.07$  (s, 9H, *i*Bu),  $1.22$  (d, 12H,  $\text{CH}_3(\text{Cb})$ ,  $^3J = 6.9$  Hz),  $1.93$ – $2.00$  (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ),  $2.11$  (dd, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J = 6.9$ ,  $3.6$  Hz),  $2.19$ – $2.38$  (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ ),  $2.53$  (ddd, 1H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J = 8.7$ ,  $9.0$ ,  $^2J = 12.9$  Hz),  $3.80$ – $4.03$  (m, 3H, CH(CH<sub>3</sub>), CHOSi),  $5.03$  (dd, 1H, CHOCb,  $^3J = 6.0$ ,  $6.9$  Hz),  $5.35$  (dt, 1H, CH,  $^3J = 10.6$ ,  $5.7$  Hz),  $5.67$ – $5.81$  (m, 3H, CH, CH, CH),  $7.32$ – $7.70$  (m, 10H, CH(Ph)). Das Enantiomerenverhältnis wurde nach Deblockierung zu (1*R*,5*S*)-**10** gemäß Lit. [7] bestimmt.
- [16] a) Röntgenstrukturanalyse von (1*R*,5*R*)-**10**:  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ ,  $M_r = 281.39$ , farblos Kristall,  $0.40 \times 0.25 \times 0.15$  mm,  $a = 26.159(5)$ ,  $b = 10.884(2)$ ,  $c = 12.918(3)$  Å,  $\beta = 113.71(2)^{\circ}$ ,  $V = 3367.5(12)$  Å<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.110$  g cm<sup>–3</sup>,  $\mu = 6.04$  cm<sup>–1</sup>, empirische Absorptionskorrektur mit  $\psi$ -Scan-Daten ( $0.794 \leq T \leq 0.915$ ),  $Z = 8$ , monoklin, Raumgruppe  $C2$  (Nr. 5),  $\lambda = 1.54178$  Å,  $T = 223$  K,  $\omega/2\theta$ -Scans, 3697 gemessene Reflexe ( $\pm h$ ,  $\pm k$ ,  $\pm l$ ),  $[(\sin\theta)/\lambda] = 0.62$  Å<sup>–1</sup>, 3611 unabhängige ( $R_{\text{int}} = 0.077$ ) und 3159 beobachtete Reflexe [ $I \geq 2\sigma(I)$ ], 372 verfeinerte Parameter,  $R = 0.044$ ,  $wR^2 = 0.119$ , max./min. Restelektronendichte  $0.24/-0.17$  e Å<sup>–3</sup>, Flack-Parameter  $0.3(2)$ , die asymmetrische Einheit enthält zwei unabhängige, nahezu identische Moleküle, die Wasserstoffatome wurden geometrisch berechnet und als reitende Atome verfeinert. b) Die Datensätze wurden auf Enraf-Nonius-CAD4- oder Nonius-KappaCCD-Diffraktometern gemessen, als Röntgenquelle wurde beim letzteren ein Drehanodengenerator Nonius FR591 benutzt. Folgende Programme wurden benutzt: zur Datensammlung EXPRESS (Nonius B.V., **1994**) und COLLECT (Nonius B.V., **1998**), zur Datenreduktion MolEN (K. Fair, Enraf-Nonius B.V., **1990**) und Denzo-SMN (Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods Enzymol.* **1997**, 276, 307–326), zur Absorptionskorrektur der CCD-Daten SORTAV (R. H. Blessing, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1995**, *51*, 33–37; R. H. Blessing, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 421–426), zur Strukturlösung SHELXS-97 (G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, 467–473), zur Strukturverfeinerung SHELXL-97 (G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, **1997**), zur Erstellung der Graphik SCHAKAL (E. Keller, Universität Freiburg, **1997**). Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-139019 (**7**) und -139020 (**10**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [17] **4** kann durch Erhitzen auf  $220^{\circ}\text{C}$  einer Cope-Umlagerung unter Chiralitätsübertragung unterworfen werden.<sup>[22]</sup> Cope-Umlagerung von (*Z,Z*)-Cyclonona-1,5-dien: E. Vogel, W. Grimme, E. Dinné, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 1103.

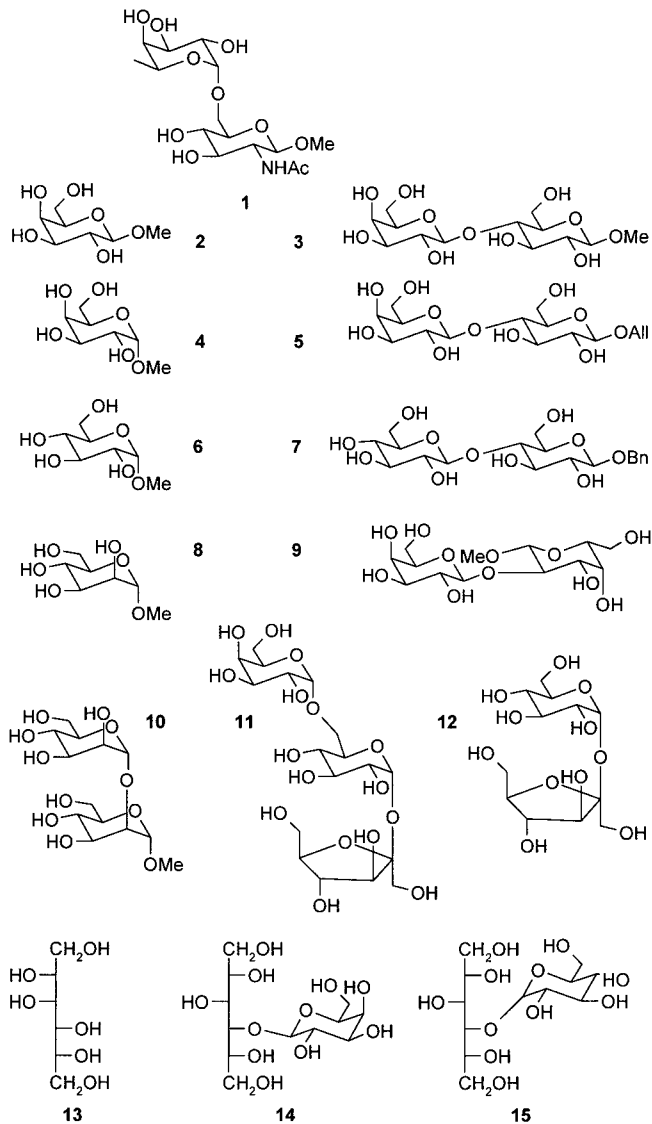
- [18] a) Übersicht zur anionischen Oxy-Cope-Umlagerung: L. A. Paquette, *Tetrahedron* **1997**, 53, 13971–14020; b) anionische Oxy-Cope-Umlagerung von *rac-6*: L. A. Paquette, G. D. Crouse, A. K. Sharma, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4411–4423. Das Enantiomerenverhältnis von **13** wurde gemäß Lit. [7] bestimmt.
- [19] a) S.-Y. Wie, K. Tomooka, T. Nakai, *Tetrahedron* **1993**, 49, 1025–1042; b) L. A. Paquette, G. D. Maynard, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1392–1394; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1368–1370. c) Die Oxidogruppe nimmt in anionischen Oxy-Cope-Umlagerungen bevorzugt eine äquatoriale Position ein: L. A. Paquette, G. Maynard, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5018–5027.
- [20] K. Tomooka, N. Komine, T. Sasaki, H. Shimizu, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9715–9718.
- [21] Übersicht zur Homoienolatchemie: D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 930–946; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 932–948.
- [22] A. Deiters, D. Hoppe, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [23] Alle neuen Verbindungen wurden analysenrein (Abweichungen der C,H,N-Analyse  $\pm 0.4$ ) erhalten.

## 3D-TOCSY-trNOESY zur vollständigen Charakterisierung bioaktiver Liganden aus Mischungen\*\*

Lars Herfurth, Thomas Weimar und Thomas Peters\*

Eine stetig wachsende Anzahl von Arbeiten zeigt, dass die NMR-Spektroskopie eine bedeutende Rolle bei der Identifizierung von Bindungsaktivität in kombinatorischen Bibliotheken zukommt.<sup>[1-5]</sup> Im Vergleich zu anderen Screening-Verfahren bietet die NMR-Spektroskopie eine Reihe von Vorteilen. Ein wichtiger Aspekt ist die Möglichkeit, Mehrkomponentenmischungen ohne Auftrennung in Reinsubstanzen auf Aktivität zu prüfen. Zusätzlich können exakte Struktur- und topologische Daten über den Liganden und/oder die Bindungstasche des Proteins geliefert werden. Ein Vergleich der bisher publizierten NMR-Screening-Verfahren zeigt, dass es zwei prinzipiell unterschiedliche Vorgehensweisen gibt. Zum einen versucht man, die Aminosäuren des Rezeptorproteins zu identifizieren, die am Bindungsprozess beteiligt sind. Beispielsweise basiert das als „SAR by NMR“ bezeichnete Verfahren auf dem Einsatz <sup>15</sup>N-markierter Proteine und ermöglicht die schnelle Aufnahme von HSQC-Spektren.<sup>[2]</sup> Zum anderen nutzt man durch die Bindung relaxierte Ligandeneigenschaften, beispielsweise veränderte Relaxationszeiten oder Diffusionskonstanten.<sup>[3]</sup> Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Sättigungstransfer-Differenz(STD)-Experimente besonders gut geeignet sind, bindende von nichtbindenden Liganden zu unterscheiden. Darüber hinaus liefern STD-Experimente auch Informationen über das bindende Epitop.<sup>[4]</sup>

In der vorliegenden Studie untersuchen wir eine aus 15 Kohlenhydraten bestehende Bibliothek (Schema 1) in Gegenwart des Lektins *Aleuria-aurantia*-Agglutinin (AAA). Wir haben bereits gezeigt, dass Transfer(tr)-NOESY-Experimente typische Kreuzsignalmuster liefern, anhand derer der



Schema 1. Komponenten der Bibliothek, die auf Bindungsaktivität gegenüber AAA getestet wurde. Alle Komponenten lagen in ca. 10mM Konzentration mit einem Bindungsstellen:Ligand-Verhältnis von 1:20 für jede Komponente vor. Details der Probenpräparation finden sich in Lit. [5a].

bioaktive Ligand identifiziert werden kann, wenn alle Einzelkomponenten bekannt sind.<sup>[5a]</sup> Ohne dieses Vorwissen wäre eine eindeutige Identifizierung allerdings unmöglich. Im Folgenden stellen wir eine Strategie vor, die diese Lücke schließen soll.

Zunächst wurden eindimensionale (1D) STD-Spektren und STD-TOCSY-Spektren der Bibliothek in Gegenwart von AAA aufgenommen (Abbildung 1, das 1D-STD-Spektrum ist nicht gezeigt). Zwei individuelle Spinsysteme können so eindeutig identifiziert werden. Im Vergleich zu trNOESY-Spektren haben STD-Spektren den Vorteil, dass sich negative

[\*] Prof. Dr. T. Peters, Dipl.-Chem. L. Herfurth, Dr. T. Weimar  
Institut für Chemie der Medizinischen Universität zu Lübeck  
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck (Deutschland)  
Fax: (+49) 451-500-4241  
E-mail: thomas.peters@chemie.mu-luebeck.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (FKZ 031161), von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 470, Teilprojekt B3) und vom Fonds der chemischen Industrie gefördert. Dr. T. Keller und Dr. G. Wolff (Bruker Analytik GmbH, Rheinstetten) danken wir für exzellente Unterstützung und Dr. Yasmin Karimi-Nejad (Solvay Pharmaceuticals, Niederlande) für hilfreiche Diskussionen.