

Enantiomerenreine Tribenzotriquinacene durch stereoselektive Synthese

Wilko Greschner, Beate Neumann, Hans-Georg Stammmer, Harald Gröger* und Dietmar Kuck*

Abstract: Inhärent chirale Acetophenone und Benzaldehyde, die sich von dem großen, schalenförmig gebauten Gerüst des Tribenzotriquinacens (TBTQ) ableiten, wurden durch Enzymkatalyse enantiomerenrein synthetisiert. Unter Verwendung der Lipase CAL-B gelangt man in fünf Stufen zu den (*M*)-Enantiomeren, (+)-2-Acetyl-TBTQ (*M*)-**5** und (+)-2-Formyl-TBTQ (*M*)-**6**, während der Einsatz von Lipase PS zu den entsprechenden (*P*)-Enantiomeren, (-)-2-Acetyl-TBTQ (*P*)-**5** und (-)-2-Formyl-TBTQ (*P*)-**6** führt, jeweils mit mindestens 99 % ee. Die absolute Konfiguration dieser rigid 3D-Bausteine wurde durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse der Ketone **5** und durch die Analogie ihrer chiroptischen Eigenschaften mit denen der Aldehyde **6** ermittelt.

Das polycyclische Molekülgerüst des Tribenzotriquinacens (**1**, TBTQ, Abbildung 1)^[1–3] bietet eine einzigartige und sehr interessante Kombination von strukturellen und chemischen

Eigenschaften: Durch die gegenseitige Verschmelzung von drei Indan-Einheiten entsteht ein C_{3v} -symmetrisches, konformativ starres Gerüst, dessen drei Flügel nahezu rechtwinklig in den dreidimensionalen Raum weisen, wobei die TBTQ-Schale eine ausgeprägt konkave Gestalt erhält.^[4–7] Die vier Brückenkopf-Positionen und die sechs äußeren Positionen der aromatischen Peripherie lassen sich unabhängig voneinander in unterschiedlicher Weise funktionalisieren, wobei die elektronische Wechselwirkung zwischen den drei Benzol-Einheiten vernachlässigbar ist.^[1b,4b–d,8] Aufgrund dieser Merkmale stellen TBTQ-Derivate vielversprechende Bausteine für dreidimensionale Erweiterungen und den Aufbau neuartiger voluminöser, kovalenter oder supramolekularer Aggregate dar.^[1b,3a,b,d–f,h,i,9] Besonderes Interesse kommt dabei orthogonalen Anordnungen mit mehreren TBTQ-Einheiten zu, weil geometrisch betrachtet die drei Indan-Flügel die Kanten eines Würfels oder eines Tetraeders mit acht bzw. vier TBTQ-Einheiten an den Ecken bilden können.^[1b,3a,b,4b,8]

Kürzlich gelang es, acht achirale (C_{3v} -symmetrische) TBTQ-Einheiten durch reversible Kondensation zu einem würfelförmigen, kovalent gebundenen Aggregat zusammenzufügen,^[3b] in Analogie zu einer bereits früher publizierten kovalenten Kondensation von acht Cyclooveratritylen-Baustein.^[10] Eine ähnliche Untersuchung führte zu kovalent gebundenen bipyramidalen und tetraedrischen TBTQ-basierten Käfigverbindungen.^[3a] Konzeptionell versprechen jedoch chirale TBTQ-Derivate mit drei (oder sechs) funktionellen Gruppen in einer C_3 -symmetrischen Anordnung an der äußeren Peripherie einen alternativen und möglicherweise vielseitigeren Zugang – vorausgesetzt, dass sie in enantiomerenreiner Form zugänglich sind. So hatten wir gefunden, dass das C_3 -symmetrische TBTQ-Derivat **2** sich in fester Phase zu supramolekularen Würfeln aus acht (*M*)- oder acht (*P*)-Enantiomeren zusammenfügt.^[9] Seitdem wurde in steigender Zahl über mono-, di- und trifunktionalisierte TBTQ-Derivate mit chiraler Anordnung der funktionellen Gruppen an der äußeren Peripherie berichtet.^[2b,8,11–17] Allerdings wurden bisher nur wenige davon in enantiomerenreiner Form hergestellt, wobei alle bisher verwendeten Methoden entweder auf dem Einsatz von chiralen Auxiliaren^[11,12,15] oder auf chiraler Chromatographie beruhen.^[16–18] Die C_1 -symmetrische TBTQ-basierte Salicylsäure **3** stellte das erste Beispiel dieser Serie dar.^[11] Kürzlich wurden enantiomerenreine C_1 -symmetrische TBTQ-Bausteine zum Aufbau eines molekularen Vierecks eingesetzt.^[17] Daher ist es bemerkenswert, dass bisher – trotz einer großen Vielfalt an asymmetrischen Katalyseverfahren – keine Methode entwickelt worden ist, die einen Zugang zu derartigen enantiomerenreinen (und gegebenenfalls diastereomerenreinen) TBTQ-Derivaten durch

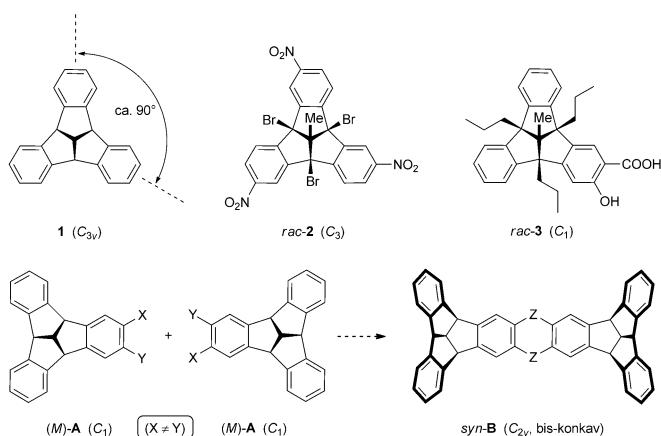


Abbildung 1. Tribenzotriquinacen (**1**), die chiralen TBTQ-Derivate **rac-2** und **rac-3** und Konzept der Kondensation zweier identischer difunktionalisierter Enantiomere, (*M*)-**A**, die zu einem bis-konkaven Gerüst führt. Die Achsen der Indan-Flügel von **1** und seiner Derivate sind zueinander senkrecht ausgerichtet.

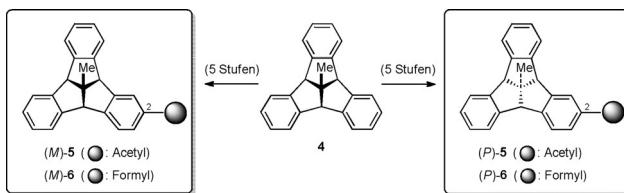
[*] W. Greschner, B. Neumann, Dr. H.-G. Stammmer, Prof. Dr. H. Gröger, Prof. Dr. D. Kuck

Fakultät für Chemie, Universität Bielefeld
Universitätsstraße 25, 33615 Bielefeld (Deutschland)
E-Mail: harald.groeger@uni-bielefeld.de
dietmar.kuck@uni-bielefeld.de

Prof. Dr. H. Gröger, Prof. Dr. D. Kuck
Center for Molecular Materials (CM₂), Universität Bielefeld
Universitätsstraße 25, 33615 Bielefeld (Deutschland)

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201506906> zu finden.

stereoselektive Synthese gestattet. Ein Hauptgrund dafür könnte in der Tatsache liegen, dass sich die Chiralität solcher Bausteine lediglich auf die minimalen Unterschiede von drei der vier Substituenten am chiralen Zentrum gründet



Schema 1. Zugang zu den enantiomerenreinen TBTQ-Aldehyden **5** und TBTQ-Methylketonen **6**.

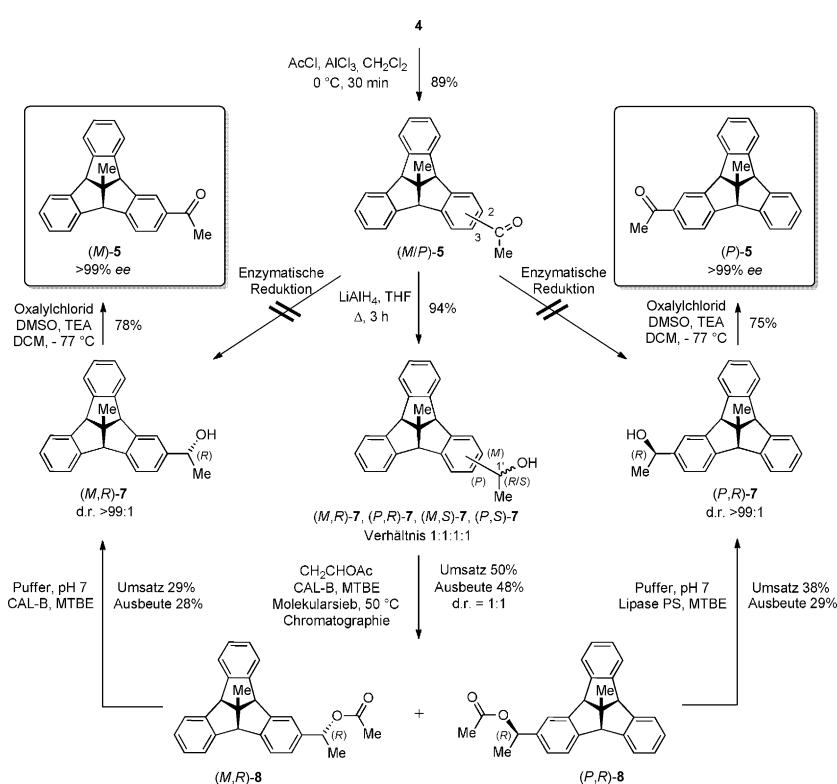
(Schema 1). Andererseits würde eine Synthesemethode, die eine elegante und leicht handhabbare Herstellung größerer Mengen von enantiomerenreinen TBTQ-Baustein gestattet, die Untersuchung des systematischen Aufbaus globalärer (all-konkaver) Strukturen ermöglichen. Dies ist in Abbildung 1 für den einfachsten Fall gezeigt, bei dem die Kondensation zweier identischer Enantiomere, willkürlich als *(M)*-**A** bezeichnet, zu einem konkav-konkaven Dimer *syn*-**B** führen muss.^[19]

Wir berichten hier über die erste Herstellung optisch reiner monofunktionalisierter TBTQ-Derivate durch eine stereoselektive Synthese. Das Konzept wird gezeigt anhand der Synthese der 2-Acetyl- und 2-Formyltribenzotriquinacene (*M*)-**5** und (*P*)-**5** bzw. (*M*)-**6** und (*P*)-**6** ausgehend vom achiralen 12d-Methyl-Derivat **4** (Schema 1).^[1a,20] Das Verfahren ist sehr geradlinig und praktikabel und erlaubt eine zügige Synthese auch größerer Mengen derartiger TBTQ-Abkömmlinge. Ein wichtiges Merkmal dieser stereoselektiven Totalsynthese jedes einzelnen Enantiomers ist der Einsatz leicht zugänglicher käuflicher Biokatalysatoren.

Der erste Schritt unserer Synthese bestand in der einfachen Friedel-Crafts-Acylierung des 12d-Methyl-Derivats **4** bei 0 °C. Sie erfolgt mit hoher Regioselektivität an einer der peripheren Positionen und liefert das racemische TBTQ-Acetophenon (*M/P*)-**5** in exzellenter Ausbeute (Schema 2). Unsere ersten Versuche zur asymmetrischen Tribenzotriquinacen-Synthese zielten auf die biokatalytische Reduktion dieses Ketons. Wir fokussierten uns dabei auf Enzyme als chirale Katalysatoren wegen ihrer bekanntmaßen exzellenten Selektivität, die auch bei Substraten mit geringer Stereodiskriminierung an den Stereozentren auftritt.^[21] Jedoch zeigte sich keine der eingesetzten (*S*)- oder (*R*)-enantioselektiven Alkohol-Dehydrogenasen, die bekanntmaßen eine breite Auswahl von Ketonen

enantioselektiv reduzieren,^[22] gegenüber dem Acetophenon (*M/P*)-**5** als aktiv. Dies ist als Hinweis darauf zu werten, dass der erhebliche Raumbedarf des TBTQ-Gerüstes den Zugang des Substrats zum aktiven Zentrum der Enzyme unterbindet.^[23]

Alternativ bot sich an, die Enzymklasse der Lipasen hinsichtlich ihrer Aktivität und Selektivität bei der Umfunktionalisierung der sperrigen Tribenzotriquinace zu untersuchen und so die erwünschte Zielstruktur **7** in enantiomeren- und diastereomerenreiner Form zu erzeugen. Dazu wurde das Keton (*M/P*)-**5** zunächst mit Lithiumaluminiumhydrid zu dem entsprechenden sekundären Benzylalkohol reduziert, der in Form eines Gemisches von vier Stereoisomeren (diastereomeren Racematen), (*M/P,R,S*)-**7**, im Verhältnis 1:1:1:1 anfiel, wie sich durch chirale Chromatographie belegen ließ.



Schema 2. Synthese der enantiomerenreinen sekundären TBTQ-Benzylalkohole (*M,R*)-**7** und (*P,R*)-**7** und TBTQ-Acetophenone (*M*)-**5** und (*P*)-**5**.

Anschließend untersuchten wir Lipasen^[24] als potentielle Katalysatoren zur enantioselektiven Veresterung des Gemisches der diastereomeren Carbinol-Racemate (*M/P,R,S*)-**7** mit Vinylacetat in Methyl-*tert*-butylether (MTBE).^[25] Erfreulicherweise zeigte es sich, dass in Gegenwart der käuflich erhältlichen Lipase B aus *Candida antarctica* (CAL-B) und Molekularsieb (4 Å) ein Gemisch aus zwei diastereomeren Estern und zwei diastereomeren Alkoholen entsteht (siehe Hintergrundinformationen (SI)). Das bedeutet, dass die Lipase nicht nur das sperrige TBTQ-Gerüst toleriert, sondern zudem auch das racemische Paar von Stereoisomeren **7** diaselektiv umzuwandeln vermag. Nach einem Umsatz von 50 % wurde das Paar der Ester **8** chromatographisch von

den beiden Alkohol-Komponenten getrennt und in 48 % Ausbeute als ein 1:1-Gemisch von Diastereomeren isoliert, denen wir gemäß der Kazlauskas-Regel^[26] die (*M,R*)- und (*P,R*)-Konfiguration zuordneten. Anschließende kinetisch kontrollierte Hydrolyse der Ester (*M,R*)-8 und (*P,R*)-8, wiederum unter Einsatz von CAL-B in MTBE sowie wässrigem Puffer bei pH 7, ergab ein einziges Alkohol-Enantiomer, (*M,R*)-7 ([α]_D¹⁸ = +83 (MeOH)), mit d.r. >99:1 bei 29 % Umsatz und in 28 % isolierter Ausbeute.^[27] Alle Bemühungen, geeignete Einkristalle dieses Enantiomers zu züchten, schlugen fehl; jedoch führte die anschließende Swern-Oxidation in 78 % Ausbeute zu dem entsprechenden enantiomerenreinen TBTQ-Acetophenon, (*M*)-5, von dem durch Dampfdiffusion Einkristalle erhalten werden konnten. Röntgenstrukturanalyse^[28] und chirale Chromatographie von (*M*)-5 ([α]_D¹⁸ = +137) gestattete die Bestimmung der absoluten Konfiguration dieser Verbindung und bestätigte deren optische Reinheit. Aufgrund dieser Ergebnisse und mithilfe der Kazlauskas-Regel wurde der Ausgangsalkohol als das Stereoisomer (*M,R*)-7 identifiziert.

Im Zuge unserer Screening-Experimente mit anderen Lipasen (siehe SI) fanden wir, dass eine Lipase aus *Pseudomonas cepacia* (kommerziell erhältlich als Lipase PS) unter ähnlichen Bedingungen wie jenen, die bei Verwendung von CAL-B eingestellt worden waren, ebenfalls die stereoselektive Hydrolyse der diastereomeren Ester (*M,R*)-8 und (*P,R*)-8 katalysiert. Zu unserer großen Überraschung – da auf dem ausführlich untersuchten Feld der Lipase-Biotkatalyse die Lipasen CAL-B und PS bekanntermaßen die gleiche Enantiopräferenz aufweisen – entstand hier der entgegengesetzte diastereomere Alkohol, (*P,R*)-7 ([α]_D¹⁸ = -35), mit 38 % Umsatz in 29 % isolierter Ausbeute und wiederum mit d.r. >99:1. Die anschließende Swern-Oxidation führte zu dem entsprechenden TBTQ-Acetophenon (*P*)-5 ([α]_D¹⁸ = -137), und die Röntgenstrukturanalyse der Einkristalle dieses Enantiomers bestätigte die entgegengesetzte absolute Konfiguration.^[28] Die Molekülstrukturen der zwei TBTQ-Acetophenone (*M*)-5 und (*P*)-5 im Festkörper sind in Abbildung 2 wiedergegeben.

Die bisher vorgestellten Ergebnisse belegen, dass die hier verwendeten Enzyme in der Lage sind, nicht nur hinsichtlich der Stereochemie der Carbinol-Funktionalitäten in den sekundären TBTQ-Alkoholen mit ausladenden, schalenförmigen Kohlenwasserstoff-Gerüsten zu unterscheiden,^[29,30] sondern auch hinsichtlich der Stereochemie des inhärent chiralen polycyclischen Gerüstes selbst.^[31,32] Daher lag es nahe zu untersuchen, ob die entsprechenden primären Benzylalkohole und Benzylacetate mit dem gleichen TBTQ-Gerüst sich ebenfalls zur Enzymkatalyse eignen. Wie erhofft erwies sich unsere Strategie auch für die Synthese enantiomerenreiner TBTQ-Benzaldehyde (*M*)-6 und (*P*)-6 als erfolgreich (Schema 3).

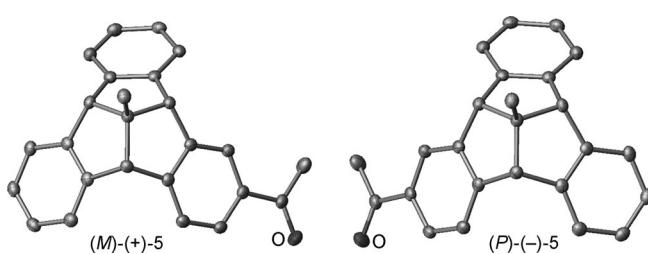
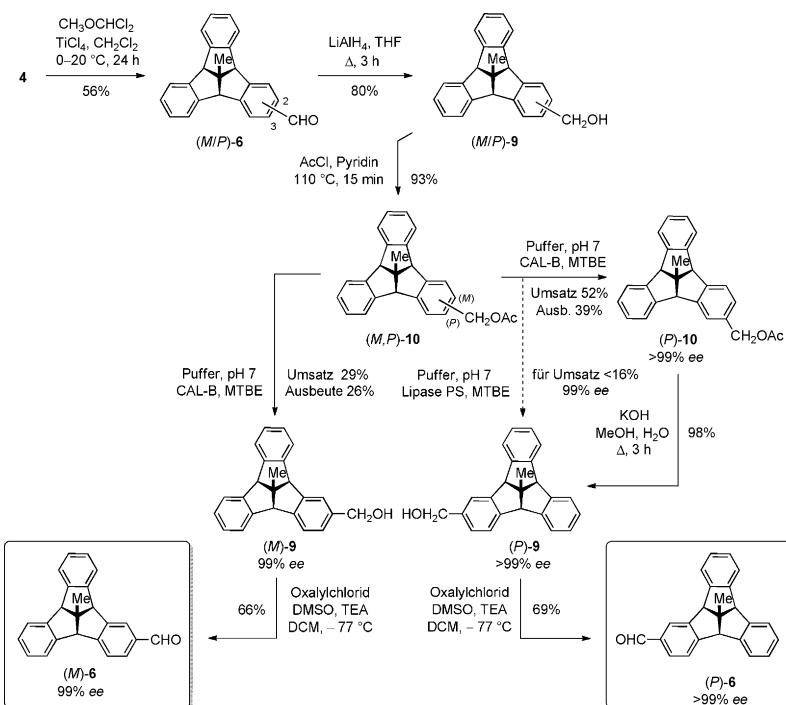


Abbildung 2. Molekülstrukturen der Enantiomere (*M*)-5 und (*P*)-5, die aus den Estern (*M,R*)-8 und (*P,R*)-8 durch CAL-B- bzw. Lipase-PS-katalysierte Hydrolyse und anschließende Swern-Oxidation hergestellt wurden (50 % thermische Ellipsoide; die H-Atome sind nicht wiedergegeben).

Die Monoformylierung des Kohlenwasserstoffs 4 mittels der Rieche-Methode^[11–15] ergab den TBTQ-2-Carbaldehyd (*M/P*)-6 in 56 % Ausbeute, und die anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid führte in 80 % Ausbeute zu dem entsprechenden primären Benzylalkohol (*M/P*)-9. Interessanterweise zeigte die kinetisch kontrollierte CAL-B-katalysierte Veresterung von (*M/P*)-9 mit Vinylacetat in MTBE keinerlei Enantioselektivität hinsichtlich der inhärenten Chiralität des TBTQ-Gerüstes. Daher wurde zunächst das racemische TBTQ-Benzylacetat (*M/P*)-10 aus (*M/P*)-9 sowohl durch Verwendung von CAL-B als auch mit Acetylchlorid/Pyridin hergestellt; letztere Methode ergab den Ester in 93 % Ausbeute. Hydrolyse von (*M/P*)-10 in Gegenwart von CAL-B in MTBE/Wasser bei pH 7 unter kinetischer Kontrolle lieferte den Benzylalkohol (*M*)-9 ([α]_D¹⁸ = +74) in optisch reiner Form (99 % ee) und mit 26 % isolierter Ausbeute. Die Hydrolyse mit Lipase PS unter ähnlichen Bedingungen



Schema 3. Synthese der enantiomerenreinen primären TBTQ-Benzylalkohole (*M*)-9 und (*P*)-9 und TBTQ-Benzaldehyde (*M*)-6 und (*P*)-6.

stellte sich als weniger selektiv heraus; hoch angereichertes Enantiomer (*P*)-**9** (99% ee) wurde nur bei Umsätzen < 16% erhalten. Infolgedessen wurde CAL-B zur Racematspaltung von *rac*-**10** eingesetzt, die den enantiomerenreinen Ester (*P*)-**10** in 39% isolierter Ausbeute und mit > 99% ee lieferte. Die nachfolgende Verseifung mit Kaliumhydroxid ergab das zweite Enantiomer (*P*)-**9** ($[\alpha]_D^{18} = -74$) in 98% Ausbeute und in hoher optischer Reinheit (> 99% ee). Die primären Alkohole (*P*)-**9** und (*M*)-**9** wurden anschließend in guten Ausbeuten (69% und 71%) zu den entsprechenden enantiomerenreinen TBTQ-Benzaldehyden (*P*)-**6** ($[\alpha]_D^{18} = -106$) und (*M*)-**6** ($[\alpha]_D^{18} = +106$) oxidiert. Da bei den Aldehyden alle Bemühungen, für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle zu züchten, scheiterten, wurde die absolute Konfiguration von (*P*)-**6** und (*M*)-**6** durch Vergleich ihrer chiroptischen Eigenschaften mit denen der TBTQ-Acetophenone (*P*)-**5** und (*M*)-**5** bestimmt (Abbildung 3).

Die CD-Spektren des Aldehyd-Enantiomers, das unter Verwendung der Lipase CAL-B auf direktem Wege erhalten worden war, und die des mit demselben Enzym hergestellten Acetophenons (*M*)-**5** zeigen sehr ähnliche Form und das gleiche algebraische Vorzeichen für die optische Drehung. Entsprechendes gilt auch für die Spektren des Acetophenons (*P*)-**5** und desjenigen Aldehyd-Enantiomers, das entweder direkt unter Einsatz von Lipase PS oder auf dem indirekten Weg mit CAL-B hergestellt worden war (Schema 3). Somit konnte die absolute Konfiguration der TBTQ-Benzaldehyde (*M*)-**6** und (*P*)-**6** sowie die der Benzylalkohole (*M*)-**9** und (*P*)-**9** eindeutig bestimmt werden.^[33] Offensichtlich zeigt jede der

beiden Lipasen in den hier untersuchten Serien von TBTQ-Derivaten hinsichtlich der chiralen TBTQ-Schale die gleiche Enantiopräferenz.

Zusammenfassend haben wir hier über die erste enantio- und diastereoselektive Synthese enantiomerenreiner Tribenzotriquinacen-Derivate unter Verwendung zweier (käuflicher) Enzyme berichtet. Die entgegengesetzte chirale Erkennung von CAL-B und Lipase PS hinsichtlich des schalenförmigen TBTQ-Gerüstes ist besonders erstaunlich – wie auch der Befund, dass die konvex-konkav TBTQ-Schale mit ihren versteckten Chiralitätselementen genügend stereogene Information für deren enzymatische Unterscheidung erzeugt. Wir hoffen, dass eine solche biokatalytische Verfahrensweise den Zugang zu weiteren enantiomerenreinen TBTQ-Bausteinen öffnen wird, was neben anderen Anwendungen den Aufbau neuartiger nanometergroßer kovalent gebundener und supramolekularer Aggregate erleichtern kann.

Danksagung

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, Ku 663/16-1) für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten.

Stichwörter: Enzymkatalyse · Inhärente Chiralität · Lipasen · Schalenförmige Moleküle · Tribenzotriquinacene

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13764–13768
Angew. Chem. **2015**, *127*, 13968–13972

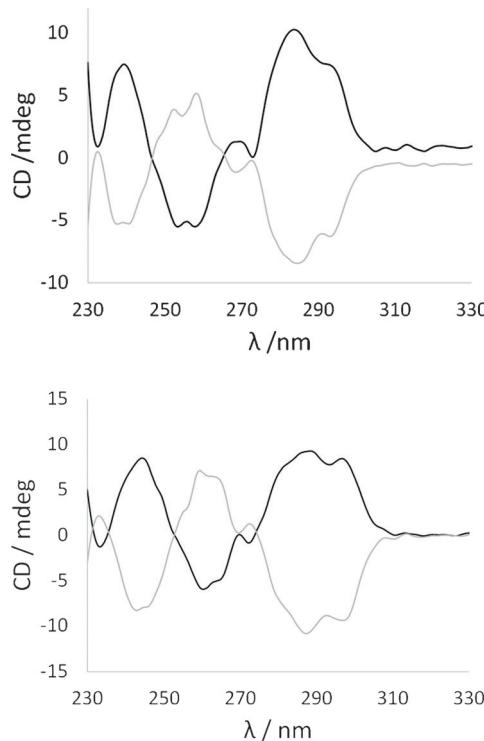


Abbildung 3. CD-Spektren der enantiomerenreinen TBTQ-Derivate. Oben: (*M*)-(+)-5 (schwarze Linie) und (*P*)-(−)-5 (graue); unten: (*M*)-(+)-6 (schwarz) und (*P*)-(−)-6 (grau), in MTBE (1.0 mM).

- [1] a) D. Kuck, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 508–509; *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 515–516; b) D. Kuck, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4885–4925; c) D. Kuck, *Naturwiss. Rundsch.* **2013**, *66*, 138–139; d) D. Kuck, *Chem. Rec.* **2015**, *15*, DOI: 10.1002/tcr.201500023.
- [2] a) G. Markopoulos, L. Henneicke, J. Shen, Y. Okamoto, P. Jones, H. Hopf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12884–12887; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 13057–13060; b) R. Saravanakumar, G. Markopoulos, J. G. Bahrin, P. Jones, H. Hopf, *Synlett* **2013**, 453–456; c) H. Hopf, *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 979–1000.
- [3] a) S. Klotzbach, F. Beuerle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10355–10359; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 10497–10502; b) S. Klotzbach, T. Scherpel, F. Beuerle, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12454–12457; c) J. Klett, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7929–7932; d) S. Henne, B. Bredenkötter, M. Alaghemandi, S. Bureekaew, R. Schmid, D. Volkmer, *ChemPhysChem* **2014**, *15*, 3855–3863; e) B. Bredenkötter, M. Grzywa, M. Alaghemandi, R. Schmid, W. Herrebout, P. Bultinck, D. Volkmer, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9100–9110; f) S. Henne, B. Bredenkötter, A. A. Dehghan Baghi, R. Schmid, D. Volkmer, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 5995–6002; g) Y. Kirchwehm, A. Damme, T. Kupfer, H. Braunschweig, A. Krüger, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1502–1504; h) J. Vile, M. Carta, C. Grazia Bezzu, N. B. McKeown, *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 2257–2260; i) B. Bredenkötter, S. Henne, D. Volkmer, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9931–9938.
- [4] a) J. G. Brandenburg, S. Grimme, P. G. Jones, G. Markopoulos, H. Hopf, M. K. Cyranski, D. Kuck, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9930–9938; b) D. Kuck, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 749–775; c) D. Kuck, A. Schuster, R. A. Krause, J. Tellenbröker, C. P. Exner, M. Penk, H. Bögge, A. Müller, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3587–3613.

- [5] a) H. Langhals, M. Rauscher, J. Strübe, D. Kuck, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1113–1116; b) C. Segarra, J. Linke, E. Mas-Marzá, D. Kuck, E. Peris, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10572–10574.
- [6] a) A. Ceccon, A. Gambaro, F. Manoli, A. Venzo, D. Kuck, T. E. Bitterwolf, P. Ganis, G. Valle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1991**, 233–241; b) M. Kamieth, F. G. Klärner, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3303–3306; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3497–3500.
- [7] a) P. E. Georghiou, L. Dawe, H. A. Tran, J. Strübe, B. Neumann, H. G. Stammmer, D. Kuck, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9040–9047; b) T. Wang, Z. Y. Li, A. L. Xie, X. J. Yao, X. P. Cao, D. Kuck, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3231–3238.
- [8] J. Tellenbröker, D. Kuck, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 329–337.
- [9] J. Strübe, B. Neumann, H. G. Stammmer, D. Kuck, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2256–2260.
- [10] D. Xu, R. Warmuth, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7520–7521.
- [11] W. X. Niu, T. Wang, Q. Q. Hou, Z. Y. Li, X. P. Cao, D. Kuck, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6704–6707.
- [12] T. Wang, Q. Q. Hou, Q. F. Teng, X. J. Yao, W. X. Niu, X. P. Cao, D. Kuck, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12412–12424.
- [13] W. X. Niu, E. Q. Yang, Z. F. Shi, X. P. Cao, D. Kuck, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1422–1434.
- [14] a) E. U. Mughal, D. Kuck, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8880–8882; b) E. U. Mughal, B. Neumann, H. G. Stammmer, D. Kuck, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7469–7480.
- [15] T. Wang, Y. F. Zhang, Q. Q. Hou, W. R. Xu, X. P. Cao, H. F. Chow, D. Kuck, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1062–1069.
- [16] a) W. R. Xu, X. P. Cao, H. F. Chow, D. Kuck, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9335–9346; b) W. R. Xu, X. P. Cao, H. F. Chow, D. Kuck, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4221–4222.
- [17] W.-R. Xu, G.-J. Xia, H.-F. Chow, X.-P. Cao, D. Kuck, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12011–12017.
- [18] a) E. Yashima, H. Tida, Y. Okamoto in *Differentiation of Enantiomers I* (Hrsg.: V. Schurig), Springer, Berlin, **2013**, S. 41–72; b) A. Ciogli, D. Kotoni, F. Gasparini, M. Pierini, C. Villani, in *Differentiation of Enantiomers I* (Hrsg.: V. Schurig), Springer, Berlin, **2013**, S. 73–106.
- [19] Nach dem in Abbildung 1 gezeigten Konzept würden zwei identische Enantiomere, wie (*M*)-A, ein achirales Produkt ergeben. Zu chiralen Käfigverbindungen, siehe: T. Brotin, L. Guy, A. Martinez, J. P. Dutasta in *Differentiation of Enantiomers II* (Hrsg.: V. Schurig), Springer, Cham, **2013**, S. 177–230.
- [20] D. Kuck, T. Lindenthal, A. Schuster, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1449–1460.
- [21] *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, Bd. 1–3, 3. Aufl. (Hrsg.: K. Drauz, H. Gröger, O. May), Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.
- [22] H. Gröger, W. Hummel, S. Borchert, M. Kraußer in *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, Bd. 2, 3. Aufl. (Hrsg.: K. Drauz, H. Gröger, O. May), Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, Kap. 26, S. 1037–1110.
- [23] Monofunktionalisierte [2.2]Paracyclophe lassen sich unter Enzymkatalyse enantioselektiv reduzieren: D. Pamperin, H. Hopf, C. Syldatk, M. Pietzsch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 319–325.
- [24] M. Paravidino, P. Böhm, H. Gröger, U. Hanefeld in *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, Bd. 1, 3. Aufl. (Hrsg.: K. Drauz, H. Gröger, O. May), Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, Kap. 8, S. 251–362.
- [25] MTBE hat sich in zahlreichen Lipase-katalysierten Acylierungen als bevorzugt verwendbares Lösungsmittel erwiesen (siehe z. B. Lit. [24]), das bezüglich Enzymstabilität, Substratlöslichkeit, Ansatzvergrößerung und Toxizitätsdaten erhebliche Vorteile gegenüber einer Reihe anderer organischer Lösungsmittel aufweist.
- [26] R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissflock, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656–2665.
- [27] Aus bislang unbekannten Gründen erwies sich die Selektivität der Lipasen bei der Hydrolyse der Ester als deutlich höher als bei der Veresterung der entsprechenden Alkohole.
- [28] Die absolute Konfiguration wurde durch anomale Dispersionseffekte in den Diffraktionsmessungen ermittelt. Der Flack-x-Parameter betrug 0.01(12) für (*P*)-(–)-**5** und 0.05(5) für (*M*)-(+)-**5**. CCDC 1048037 und CCDC 1048036 enthalten die umfassenden kristallographischen Daten zu dieser Arbeit. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich.
- [29] T. Ema, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2765–2770.
- [30] T. Kamiyama, M. S. Özer, E. Otth, J. Deska, J. Cvengroš, *ChemPlusChem* **2013**, *78*, 1510–1516.
- [31] a) D. Pamperin, B. Ohse, H. Hopf, M. Pietzsch, *J. Mol. Catal. B* **1998**, *5*, 317–319; b) D. Pamperin, C. Schulz, H. Hopf, C. Syldatk, M. Pietzsch, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1441–1445.
- [32] A. Cipiciani, F. Fringuelli, V. Mancini, O. Piermatti, A. M. Scappini, R. Ruzziconi, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11853–11858.
- [33] Die absolute Konfiguration der hier untersuchten TBTQ-Derivate stimmt mit jener der kürzlich durch chromatographische Trennung erhaltenen enantiomerenreinen Verbindungen überein (siehe Lit. [16]).

Eingegangen am 25. Juli 2015

Online veröffentlicht am 25. September 2015