



0040-4039(94)02430-8

Chirale Erythrose- und 2-Desoxyribose-Synthesebausteine der D- und L-Reihe aus Mesoweinsäure

Hans Jürgen Bestmann* und Lutz Bauriegel

Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg

Henkestr. 42, D-91054 Erlangen

Abstract: Starting from mesotartaric acid chiral synthons have been synthesized by enzymatic reactions. The usefulness of the introduction of a pseudo asymmetric center for the synthesis of D- and L-2-deoxyribose derivatives is demonstrated.

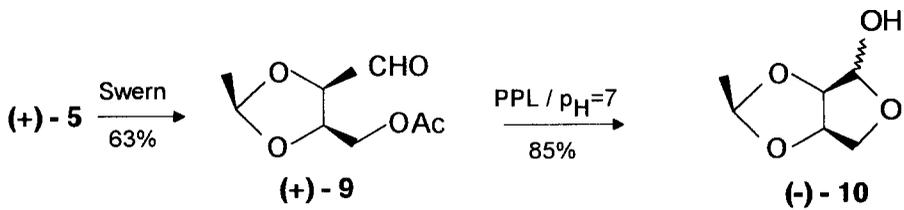
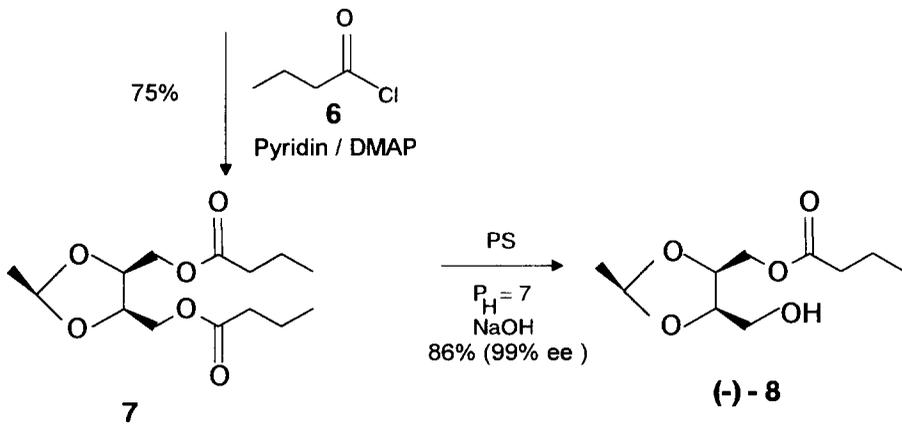
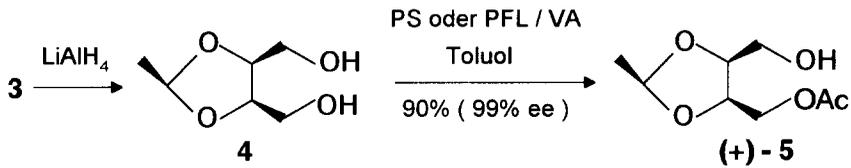
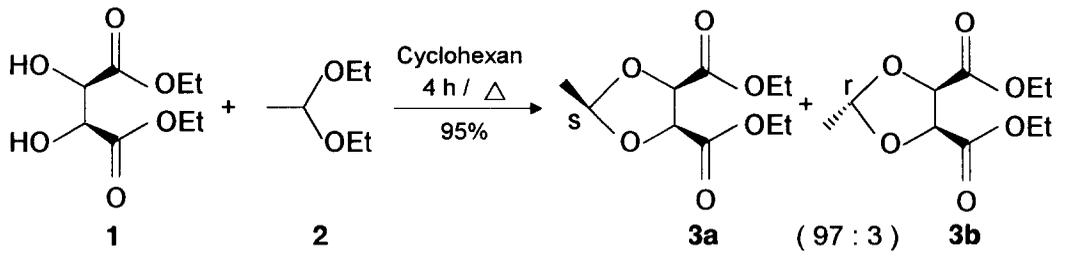
Über die enzymatische Gewinnung chiraler Erythrose-Derivate, ausgehend von Mesoweinsäure, haben wir kürzlich erstmalig berichtet^[1]. Später wurden ähnliche Arbeiten von anderen Arbeitskreisen publiziert^[2,3].

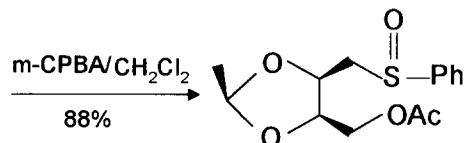
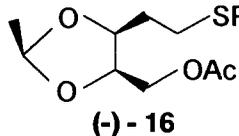
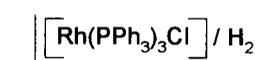
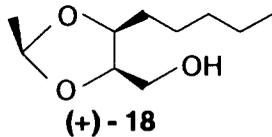
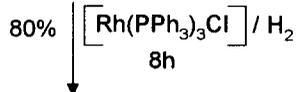
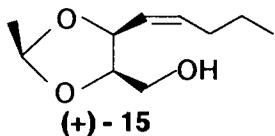
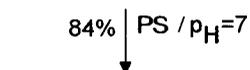
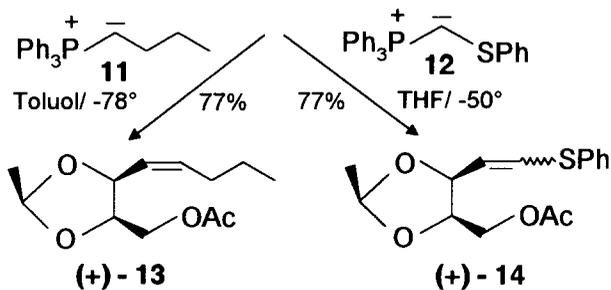
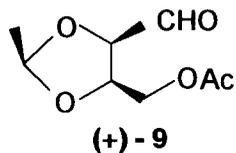
Auf Grund der Beobachtung, daß Enzymreaktionen mit höherer Enantioselektivität ablaufen können, wenn die Größendifferenz der Substituenten in der Nähe des Chiralitätszentrums groß ist^[4], haben wir Mesoweinsäurediethylester **1** mit Acetaldehyddiethylacetal **2** umgesetzt. Das dabei entstehende Acetal **3** hat ein neues Pseudoasymmetriezentrum und kann daher in zwei Mesoformen **3a** und **3b** vorkommen. Es zeigt sich, daß zwei Diastereoisomere im Verhältnis 97 : 3 gebildet werden. Eine DIF-NOE ¹H-NMR-Analyse ergab, daß es sich bei dem in großem Überschuß gebildeten Isomeren um **3a** handelt. **3b** kann auch chromatographisch nicht abgetrennt werden.

Die enzymatische Acylierung des aus **3** erhältlichen Diols **4** mit PS Lipase aus *Pseudomonas cepacia* der Fa. Amano^[5] oder der Lipase PFL aus *Pseudomonas fluorescens* (Fa. Fluka) mit VA in Toluol führt durch pro-R-Angriff in 90prozentiger Ausbeute mit einem ee von 99 % zu (+)-**5**^[6]. Eine GC-Analyse der Mosher-Ester von (±)-**5** und (+)-**5** zeigt, daß die Diastereoisomeren Basisliniengetrennt werden. Im Mosher-Ester von (+)-**5** konnte kein weiteres Diastereoisomer gefunden werden. Daraus schließen wir, daß **3b** die Enantioselektivität der Enzymreaktion nicht beeinflusst. Es werden daher in den folgenden Formelbildern die aus **3b** entstehenden Stereoisomeren fortgelassen.

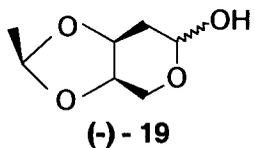
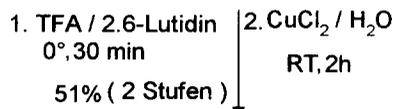
Wie in anderen Fällen, gelangt man in die Reihe des Enantiomers von (+)-**5** durch entsprechende enzymatische Verseifung der Diacylderivate^[2,3], wobei sich auch hier das Dibutyrat **7** am besten bewährte^[2]. Mit PS in einer Pufferlösung bei p_H 7 erhält man (-)-**8** in 86prozentiger Ausbeute mit einem ee = 99 %. Mitentstandenes Diol **4** läßt sich durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigester leicht abtrennen. Wir haben die Reaktionen **4** → (+)-**5** und **7** → (-)-**8** im 50 mmol Maßstab ohne präparative Schwierigkeiten durchgeführt. Die Enzyme können abfiltriert und ohne Aktivitätsverlust wieder eingesetzt werden. Damit steht der Weg offen, um Derivate der Erythrose und 2-Desoxyribose sowohl der D- als auch der L-Reihe aufzubauen.

(+)-**5** wurde einer Swern-Oxidation zum Aldehyd (+)-**9** unterworfen. Hydrolyse der Acetylgruppe mit Lipase aus Schweinepankreas (PPL) lieferte die ethylidengeschützte D-Erythrofuranose (-)-**10**, die in allen physikalischen und spektroskopischen Daten mit einer in der Literatur beschriebenen Verbindung identisch ist^[7]. Damit ist die absolute Konfiguration gesichert.

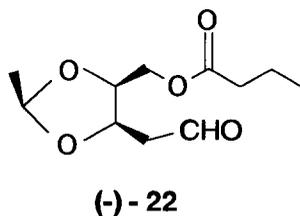
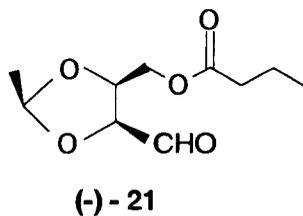
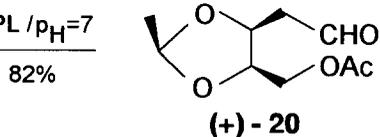




Diastereomergemisch



Anomergemisch



(+)-**9** geht Wittig-Reaktionen ein; z. B. reagiert es mit Butylidientriphenylphosphoran **11** zu (+)-**13**, das wiederum enzymatisch mit PS zu (+)-**15** verseift werden kann. Durch Hydrierung in Gegenwart von Wilkinson-Katalysator gelangt man zu (+)-**18**^[8], das als optisch aktives Syntheton zum Aufbau von Lipoxinen dienen kann.

In die Reihe der 2-Desoxyribosen kommt man auf folgendem Wege: (+)-**9** wird mit dem Phenylthiomethyltriphenylphosphoran **12** zu (+)-**14** umgesetzt, das man wiederum mit Wilkinson-Katalysator zu (-)-**16** hydriert und dann mit *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) in das Sulfoxid **17** überführen kann. Durch eine modifizierte Pummerer-Reaktion mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFA)^[9] erhält man das 2-Desoxyribosederivat (+)-**20**, das man mit PPL in (-)-**19** überführen kann.

Ausgehend von (-)-**8** kann man über (-)-**21** ent-**10**, ent-**18**, ent-**19** und (-)-**22**^[10] gewinnen. Damit ist es möglich, geschützte Aldehydo-Derivate sowohl von der D- als auch vor allem der L-2-Desoxyribose als vielseitig einsetzbare Synthesebausteine, ausgehend von Mesoweinsäure, aufzubauen.

Literatur und Anmerkungen:

1. H. J. Bestmann, U. C. Philipp, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 78; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 86.
2. M. Pottie, J. van der Eycken, M. Vandewalle, *Tetrahedron Asymmetry*, **1991**, *2*, 329.
3. H.-J. Gais, H. Hemmerle, S. Kossek, *Synthesis*, **1992**, 169.
4. R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissfloch, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656.
5. Wir danken der Fa. Amano, Japan, für die Überlassung von Lipase PS und der Fa. Mitsubishi International (Düsseldorf) für die Vermittlung.
6. Reaktionsbedingungen: 10facher Überschuß Vinylacetat, Toluol, thermostatisiert auf 22°, Lichtausschluß, Kontrolle des Reaktionsverlaufes mittels TLC.
7. J. W. van Cleve, C. E. Rist, *Carbohydr. Res.*, **1967**, *4*, 82.
8. **18**: Farbloses Öl. - ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.89 (t, 3H, ³J = 6.7 Hz), 1.26-1.67 (m, 8H), 1.41 (d, 3H, ³J = 4.9 Hz), 2.18 (s, 1H, OH), 3.58 (dd, 1H, ²J_{AB} = 11.3 Hz, ³J = 6.7 Hz), 3.63 (dd, 1H, ²J_{AB} = 11.3 Hz, ³J = 3.7 Hz), 4.00 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 5.07 (q, 1H, ³J = 4.9 Hz). - ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 13.9 (CH₃), 20.4 (CH₃), 22.5 (CH₂), 26.4 (CH₂), 28.6 (CH₂), 31.7 (CH₂), 62.1 (CH₂OH), 77.9 (CH), 78.8 (CH), 100.7 (CH). - MS (70 ev): m/z = 178 (M-H)⁺. - [α]_D = +44.0° (c = 0.91, CHCl₃).
9. H. Sugihara, R. Tanikaga, A. Kaji, *Synthesis*, **1978**, 881.
10. **22**: Farblose Flüssigkeit, Kp_{0,08} 78°C (Kugelrohr). - ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.95 (t, 3H, CH₃), 1.39 (d, 3H, ³J = 4.9 Hz), 1.65 (sext, 2H, CH₂), 2.31 (t, 2H, CH₂), 2.72 (dq, 1H, ²J_{AB} = 17.4 Hz, ³J = 5.5 Hz, ³J = 1.2 Hz), 2.85 (dq, 1H, ²J_{AB} = 17.4 Hz, ³J = 7.9 Hz, ³J = 1.5 Hz), 4.07 (dd, 2H, CH₂), 4.29 (q, 1H, CH, ³J = 6.0 Hz), 4.57 (m, 1H, CH), 5.08 (q, 1H, CH, ³J = 4.9 Hz), 9.81 (t, 1H, CHO). - ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 13.5 (CH₃), 18.2 (CH₂), 20.1 (CH₃), 35.8 (CH₂), 43.6 (CH₂), 62.1 (CH₂), 72.5 (CH), 74.7 (CH), 101.3 (CH), 173.0 (CO), 199.0 (CHO). - MS (70 ev): m/z = 230 (M)⁺. - [α]_D = -21.4° (c = 1.17, CHCl₃).

(Received in Germany 6 July 1994; revised 7 December 1994; accepted 12 December 1994)