

Kurven sind bis zu einem relativ hohen Anteil der OH-haltigen Verbindung linear. Ähnliche Eichkurven erhielten wir mit Glycin und Albumin in Wasser (Oberwellen der NH-Grundschnwingungen).

Da Deuteriumoxid bei 1350 nm nur eine geringe IR-Absorption zeigt^[4], kann man mit dem Laser-Dioden-Photo-

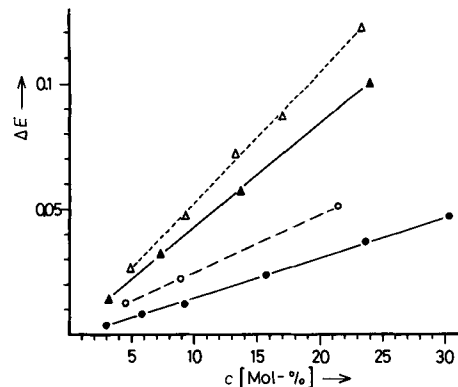


Abb. 1. Konzentrationsabhängigkeit der Extinktionsdifferenz bei Alkoholen und Wasser. (●—●) C₂H₅OH in Cyclohexan; (○---○) CH₃OH in Aceton; (▲—▲) H₂O in Dioxan; (Δ---Δ) H₂O in Aceton. Messung mit einer Laser-Diode (λ = 1350 nm); Schichtdicke: 1 cm; 25 °C; Vergleichsküvette: reines Lösungsmittel.

[*] Prof. Dr. M. Wenzel
 Institut für Pharmazie, Biologisch-chemische Abteilung (FB 22, WE 1)
 der Freien Universität
 Königin-Luise-Straße 2-4, D-1000 Berlin 33

[2] *W. Kaye, Spectrochim. Acta* 6, 257 (1954).
 [3] Mitsubishi Electric ML 7201-X.
 [4] *R. Keil, Z. Anal. Chem.* 249, 289 (1970).
 [5] *M. Wenzel, J. Klin. Chem. Klin. Biochem.* 14, 185 (1976); *M. Wenzel, B. Hölscher, T. Günther, H. J. Merker, ibid.* 17, 123 (1979); *J. H. Fischer, Ch. Asmuth, M. Wenzel, Experientia* 37, 263 (1981).

Enantioselektive Synthese von (R)-Aminosäuren unter Verwendung von L-Valin als chiraalem Hilfsstoff^[**]

Von Ulrich Schöllkopf, Ulrich Groth und Chuanzheng Deng^[*]

Professor Siegfried Hünig zum 60. Geburtstag gewidmet

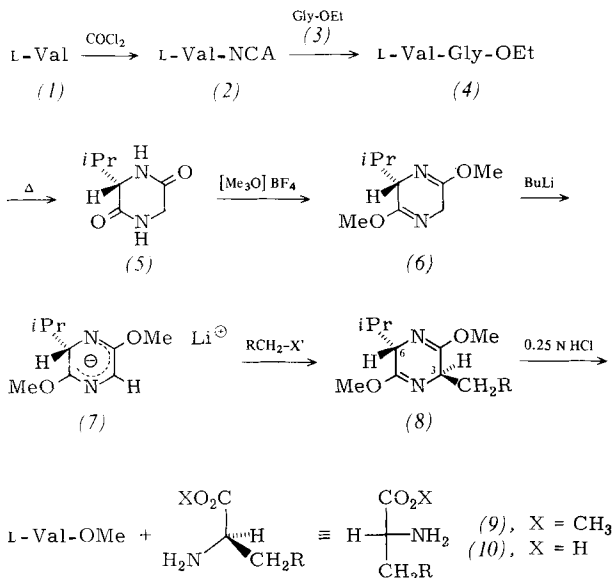
Optisch aktive, nicht-proteinogene Aminosäuren gewinnen in Forschung und Anwendungen zunehmend an Bedeutung, z. B. als Enzymhemmer oder Pharmaka.

Kürzlich berichteten wir über die enantioselektive^[1] Synthese von α-Methylaminosäuren durch Umsetzung des lithiierten Bislactimethers von *cyclo*-(L-Ala-L-Ala) mit Elektrophilen^[2]. Wie wir nun gefunden haben, lassen sich nach dem „Bislactimether-Verfahren“ auch α-H-Aminosäuren [Typ (10)] gewinnen, z. B. ausgehend vom gemischten Bis-

[*] Prof. Dr. U. Schöllkopf, Dipl.-Chem. U. Groth, C. Deng
 Organisch-chemisches Institut der Universität
 Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

[**] Asymmetrische Synthesen über heterocyclische Zwischenstufen, 6. Mitteilung - 5. Mitteilung: [2c].

lactimether (6), den wir aus *cyclo*-(L-Val-Gly) (5) erhielten. (6) wird von Butyllithium regiospezifisch im Glycinteil metalliert. Die Lithiumverbindung (7) (ein Ionenpaar) reagiert mit Alkylhalogeniden mit zum Teil >95% Diastereoselektivität zu den Addukten (8). Der Alkylrest tritt *trans* zur Isopropylgruppe an C-6 ein, d. h. an C-3 wird die (*R*)-Konfiguration induziert. Die Hydrolyse setzt die (*R*)-Aminosäuremethylester (9) sowie L-Valinmethylester, den chiralen Hilfsstoff, frei. Die beiden Ester sind durch Destillation trennbar. Die Enantiomerenreinheit (*e.e.* in Tabelle 1) der Ester (9) ermittelte man ¹H-NMR-spektroskopisch mit Eu(hfc)₃ am Signal der Estermethylgruppe. Die (*R*)-Konfiguration ergab sich entweder aus dem Drehsinn der Ester (9) oder der Aminosäuren (10) – soweit bekannt^[3] – und/oder aus dem ¹H-NMR-Spektrum der Addukte (8).



Schema 1. NCA = *N*-Carboxyanhydrid

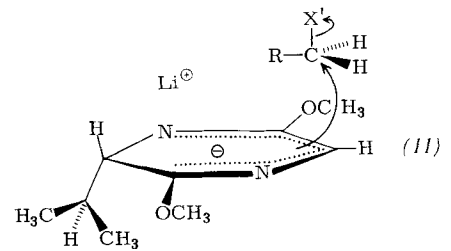
Tabelle 1. Aus (6) hergestellte Dihydropyrazine (8) und (*R*)- α -Aminoalkaneester (9); X' = Br.

CH ₂ R	(8) Ausb. [%]	(<i>R</i>)-(9) Ausb. [%] [a]	(<i>R</i>)-(9) <i>e.e.</i> [%]	[α] _D ²⁰ (EtOH) [b]
(a) CH ₂ -C ₆ H ₅	81	73	91-95 [c]	-24.2 (<i>c</i> =2.2)
(b) CH ₂ -3,4-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	91	78	85	-15.0 (<i>c</i> =0.9)
(c) CH ₂ -CH=CH-C ₆ H ₅	90	89	>95	-18.7 (<i>c</i> =0.9)
(d) CH ₂ -C≡C-C ₆ H ₅	92	86	>95	+3.3 (<i>c</i> =1.0)
(e) CH ₂ -C≡CH	88	52	60-65 [c]	[d]
(f) CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₃	62	75	75-80 [c]	-19.0 (<i>c</i> =1.1)
(g) 2-Naphthylmethyl	89	78	92 [c]	-15.6 (<i>c</i> =0.9)

[a] Bezogen auf (8). [b] Bei den angegebenen *e.e.*-Werten. [c] Drehsinn für (*R*)- und (*S*)-(10) bekannt [3]. [d] Da die destillative Trennung (9e)/Val-OCH₃ schwierig ist, wurden beide Ester mit conc. HCl hydrolysiert (1 h); (10e) wurde vom schwerlöslichen (1) durch Kristallisation aus Wasser getrennt. (10e) [3]: [α]_D²⁰(H₂O) = +18.8 (*c*=2.4).

Analog synthetisierten wir ausgehend von Benzylbromid und dem Bislactimether von *cyclo*-(L-Val-L-Ala) in >95% Enantiomerenreinheit (*R*)- α -Methylphenylalanin.

Zur Deutung der Induktion nehmen wir an, daß die Lithiumverbindung (7) ein planares Dihydropyrazin-Anion enthält, dessen eine diastereotope Seite besonders wirksam durch die vergleichsweise große Isopropylgruppe abgeschirmt ist. (11) ist ein Vorschlag für den günstigeren der beiden Übergangszustände, der zur (*R*)-Konfiguration von (8) führt. Für den Übergangszustand postulieren wir die „gefaltete“ Konformation, wobei sich R über dem heterocyclischen Anion befindet und somit dem induzierenden Zentrum besonders nahe kommt. Diese Konformation



wird entweder durch HOMO(Anion)-LUMO(R)-Wechselwirkung oder durch van-der-Waals-Anziehung stabilisiert.

Nach dem in Schema 1 skizzierten Verfahren gewannen wir auch andere gemischte Bislactimether, z. B. den von *cyclo*-(L-Ala-Gly), *cyclo*-(L-Val-L-Ala), *cyclo*-(L-Val-L-Phe), *cyclo*-(L-Leu-Gly), *cyclo*-(L-O,O-Dimethyl- α -methyl-dopa-Gly oder -Ala) und *cyclo*-(α -Methylphe-Gly).

Arbeitsvorschrift

(2): In die Suspension von 46.8 g (0.4 mol) (1) in 600 mL Tetrahydrofuran (THF) leitete man bei 40°C einen kräftigen Phosgenstrom, bis (1) in Lösung gegangen war (ca. 30 min). Nach 1 h Spülen mit wasserfreiem N₂ wurde das Solvens im Vakuum abgezogen, der Rückstand in wenig THF aufgenommen und das Solvens wiederum im Vakuum abdestilliert (Entfernung von Chlorwasserstoff!). (2) wurde 30 min bei 40°C im Vakuum getrocknet; die Ausbeute war quantitativ.

(5): Zur Mischung von 55.8 g (0.4 mol) (3) · HCl, 90.9 g (0.9 mol) Triethylamin und 500 mL CHCl₃ tropfte man unter kräftigem Rühren (2 L-Dreihalskolben) bei -70 bis -60°C die Lösung von ca. 0.4 mol (2) in 400 mL THF. Nach 3 h Rühren bei -70°C und 30 min bei Raumtemperatur wurde vom Triethylaminhydrochlorid abgesaugt, das Solvens im Vakuum abdestilliert (40°C Badtemperatur) und der Rückstand in 1700 mL Toluol aufgenommen. Die Lösung erhitze man 12 h unter Rückfluß und mechanischem Rühren (Suspension!), kühlte auf 0°C, saugte (5) ab, wusch es mehrfach mit Ether und trocknete es bei 100°C im Vakuum; Ausbeute 57 g (91%). Zur Reinigung kann (5) aus Wasser umkristallisiert werden. Fp = 254°C, [α]_D²⁰ = 20.2 (*c*=0.9, H₂O).

(6): Die Mischung aus 9.4 g (60 mmol) (5) (3 d bei 100°C im Vakuum getrocknet!), 22.2 g (150 mmol) [Me₃O]BF₄ und 200 mL CH₂Cl₂ wurde insgesamt 3 d bei Raumtemperatur gerührt (dabei gab man nach 24 h weitere 8.9 g (60 mmol) [Me₃O]BF₄ zu)^[4]. Nach Zusatz von 28.1 g (0.18 mol) NaH₂PO₄ · 2 H₂O und 106.8 g (0.6 mol) Na₂HPO₄ · 2 H₂O in 500 mL Wasser trennte man die organische Phase ab und extrahierte die wäßrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über MgSO₄, zog das Solvens im Vakuum ab und destillierte; Ausbeute 9.1 g (82%), Kp = 88°C/8-12 Torr, [α]_D²⁰ = 106.3 (*c*=1.0, EtOH).

(8c): Zur Lösung von 0.53 g (2.9 mmol) (6) in 7 mL THF gab man (Injektionsspritze) bei -70°C unter Rühren ca. 3 mmol *n*-Butyllithium (2 mL einer 1.55 N Lösung in Hexan), rührte 10 min bei dieser Temperatur und tropfte dann die auf -70°C vorgekühlte Lösung von 0.57 g (2.9 mmol) Cinnamylbromid in 6 mL THF zu. Nach 5 h ließ man auf Raumtemperatur kommen, zog das Solvens im Vakuum ab, nahm den Rückstand in Ether auf und schüttelte mit Wasser. Die über MgSO₄ getrocknete Etherphase wurde im Vakuum vom Solvens befreit und destilliert (Kugelrohrdestillation); Ausbeute 0.78 g (90%), Kp = 170-180°C/0.5 Torr.

(9c): 0.18 g (0.6 mmol) (8c) wurden in 4.8 mL (1.2 mmol) 0.25 N HCl suspendiert und 10 h bei Raumtemperatur ge-

rührt. Man extrahierte einmal mit Ether, der verworfen wurde, zog das Solvens im Vakuum ab, löste den Rückstand in wenig Wasser, überschichtete mit Ether und versetzte unter kräftigem Schütteln mit conc. Ammoniaklösung bis pH=8-10. Nun trennte man die Etherphase ab, extrahierte die wäßrige Phase noch zweimal mit Ether, trocknete die vereinigten Etherphasen über MgSO₄, zog den Ether im Vakuum ab und destillierte (Kugelrohrdestillation); Ausbeute 0.11 g (89%), Kp=90-100°C/0.1 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -18.7$ ($c=0.9$, EtOH), *e.e.* >95%. Im ¹H-NMR-Spektrum war auch nach Zugabe von Eu(hfc)₃ nur ein OCH₃-Signal erkennbar^[5].

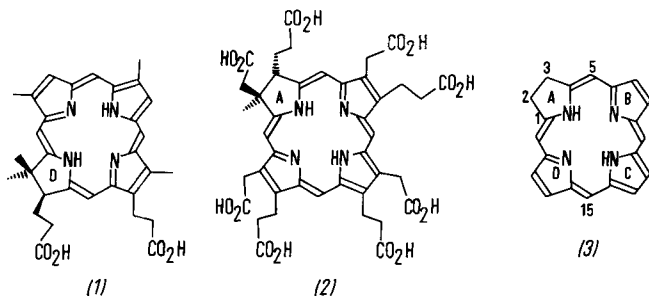
Eingegangen am 20. Januar 1981 [Z 815]

- [1] Zur Definition: Wir verwenden die Bezeichnung „enantioselektiv“, wenn am Ende einer Reaktionssequenz nach Abtrennen des chiralen Hilfsstoffs ein Enantiomer im Überschuß zurückbleibt. - (R)-Aminosäuren gehören der D-Reihe an.
- [2] a) U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, *Angew. Chem.* 91, 922 (1979); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18, 863 (1979); b) *ibid.* 92, 205 (1980) bzw. 19, 212 (1980); c) U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, K.-O. Westfalen, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 696.
- [3] (10e): A. C. A. Jansen, R. J. M. Weustink, K. E. T. Kerling, E. Havinga, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 88, 819 (1969); O. Leukart, M. Caviezel, A. Eberle, E. Escher, A. Tun-kyi, R. Schwyzer, *Helv. Chim. Acta* 59, 2181 (1976); (10f): S. M. Birnbaum, S. J. Fu, J. P. Greenstein, *J. Biol. Chem.* 203, 333 (1953); (10g): L. Ghosez, persönliche Mitteilung.
- [4] [Et₃O]BF₄ ist billiger als [Me₃O]BF₄ und reagiert außerdem schneller, weil es sich in CH₂Cl₂ löst. Für die Anwendung der Methode empfehlen wir den Bisethylactimether (6), OEt statt OMe. Wir benutzten den Bismethylactimether (6), weil seine ¹H-NMR-Spektren übersichtlicher sind.
- [5] >95% d.e. oder e.e. geben wir an, wenn im ¹H-NMR-Spektrum nur ein Diastereomer bzw. Enantiomer erkennbar ist.

Ein gezielter Aufbau des Chlorinsystems^[**]

Von Franz-Peter Montforts^[*]

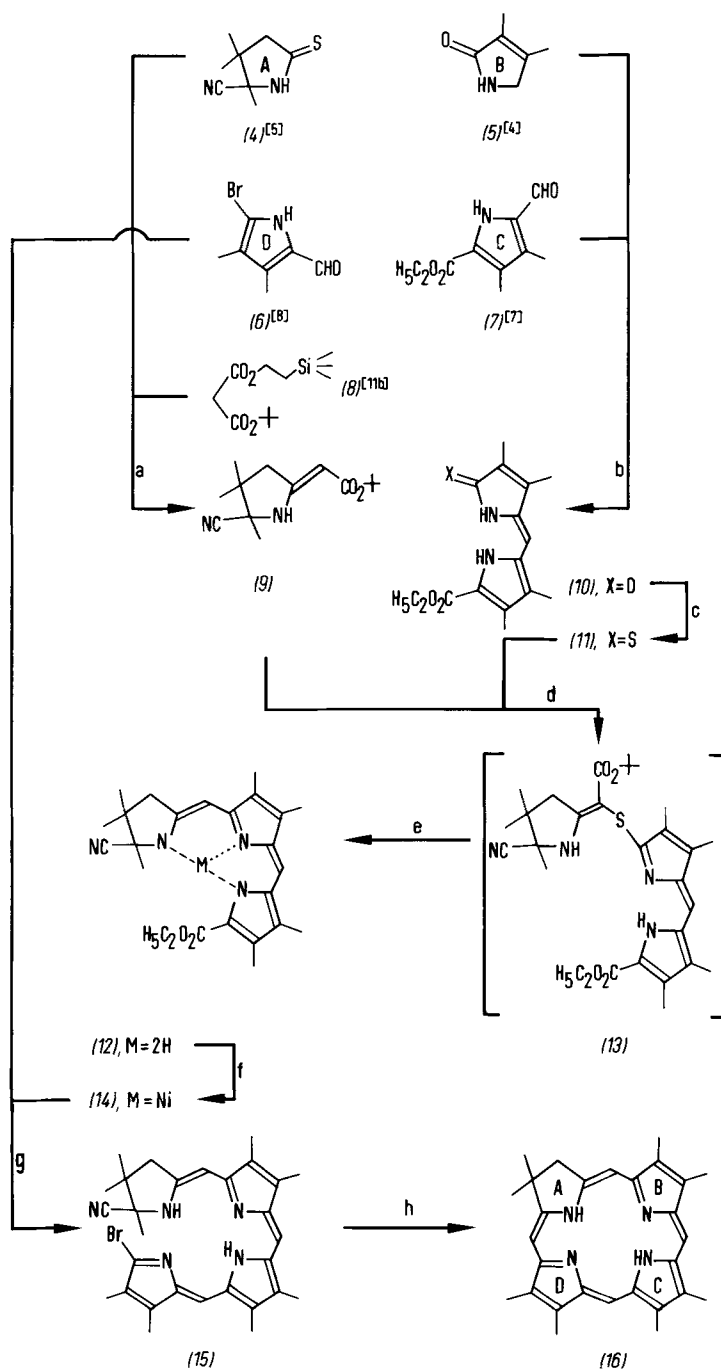
Bonellin (1) und der sogenannte Faktor I (2) sind strukturell neuartige, porphinoide Pigmente vom Typ der Chlorine (3). Dieses Grundgerüst war bisher nur von Chlorophyllen bekannt. Bonellin (1), das geschlechtsdifferenzierende Pheromon von *Bonellia viridis*, einem im Mittelmeer verbreiteten, zum Stamm der Echiuroiden zählenden Meerestier, hat wegen seiner ungewöhnlichen physiologischen Eigenschaften die Aufmerksamkeit von Biologen und Chemikern erregt^[1]. 1978 konnten Pelter et al.^[1h] durch Röntgen-Strukturanalyse die Konstitution des bereits 1939^[1d] in reiner Form isolierten Naturstoffes klären, offen blieb jedoch die Frage nach der absoluten Konfiguration des einzigen Chiralitätszentrums.



[*] Dr. F.-P. Montforts
Institut für Organische Chemie der Universität
Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt am Main 50

[**] Diese Arbeit wurde vom Verband der Chemischen Industrie durch ein Liebig-Stipendium unterstützt. Prof. Dr. A. Eschenmoser und Prof. Dr. G. Quinkert danke ich für Diskussionen und Überlassung von Substanzen.

Der Faktor I (2) wurde von Müller et al. und Arigoni et al.^[2] in Vitamin B₁₂-produzierenden Mikroorganismen gefunden und die reduzierte Form als Biosynthesevorläufer



Schema 1. Reaktionsbedingungen: a: 1) (4) + 1.2 Äquiv. (8)/1.1 (C₆H₅CO₂)₂/3.7 K₂CO₃ in CH₃CN 0°C → Raumtemperatur (RT), roh weiterverarbeitet. 2) 80°C in P(OC₂H₅)₃, roh weiterverarbeitet. 3) 1.07 (n-C₄H₉)₄NF in Tetrahydrofuran (THF), Rückfluß. 4) 2N HCl/CH₂Cl₂, Ausschütteln, Trennung durch präparative Hochdruckflüssigkeitschromatographie (47% krist.). b: 2 Diazabicycloundecen (DBU)/Molekularsieb 3 Å in THF, Rückfluß (67% krist.). c: 1 P₂S₅/6 NaHCO₃ in THF, RT (85% krist.). d: 1) (9) + 1 N-Bromsuccinimid in CH₂Cl₂, RT. 2) 0.95 (11)/4 DBU in CH₃CN, RT (85% dünn-schichtchromatographisch rein). e: 8 P(CH₂CH₂CN)₃/CF₃CO₂H-CHCl₃ (1:10), Rückfluß (41% bez. auf (11), 49% bez. auf (13), krist.). f: 2.6 Ni(CH₃CO₂)₂·4 H₂O/50 CH₃CO₂Na in CH₃OH-THF (2:1), RT (86% krist.). g: 1) (14) in THF + 100 KOH in CH₃OH-H₂O (9:1), Rückfluß, unter Argon (Verseifung des Ethylesters, roh weiterverarbeitet. 2) + 2 (6)/6p-Toluolsulfonsäure in CHCl₃, Rückfluß unter Argon (63% krist.). h: 1) 4 Zn(CH₃CO₂)₂·2 H₂O/90 KOtBu in *tert*-Butylalkohol (entgas), 70°C, unter Argon. 2) 25proz. HCl/CH₂Cl₂, Ausschütteln, (72% dünn-schichtchromatographisch rein, 57% krist.). Mit Ausnahme von (13) wurden alle Verbindungen von (4)-(16) durch Elementaranalyse und UV/VIS-, IR-, ¹H-NMR- sowie massenspektroskopisch charakterisiert.