

Die Nützlichkeit der 2-Oxazoline in der Synthese^[**]

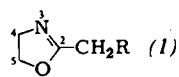
Von A. I. Meyers und E. D. Mihelich^[*]

Neue synthetische
Methoden (15)

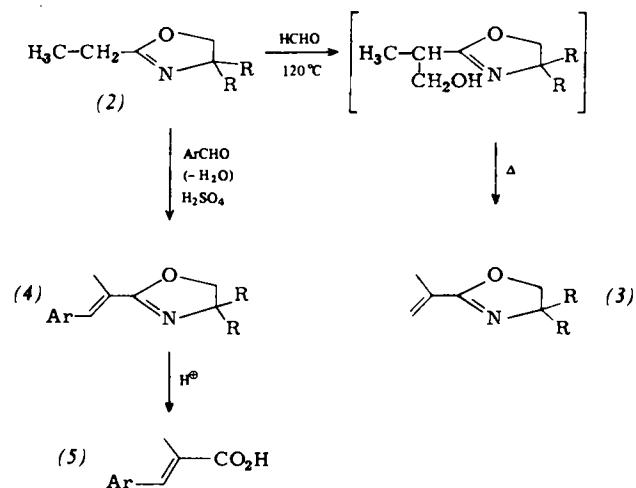
Der Nutzen des erstmals 1884 hergestellten 2-Oxazolinsystems für die Synthese einer Vielzahl funktionalisierter organischer Verbindungen hat sich erst in den letzten fünf Jahren gezeigt. Durch Metallierung des 2-Alkylsubstituenten lässt sich eine große Zahl chiraler und achiraler Carbonsäure-Derivate aus den um ein Kohlenstoffatom ärmeren Säuren herstellen. Andere Umsetzungen führen zu Aldehyden, Ketonen, Lactonen, Aminosäuren, Thiiranen und Olefinen. Wegen der Beständigkeit des Oxazolinsystems gegen viele Reagentien (RMgX , LiAlH_4 , CrO_3 , schwache Säuren und Basen) kann es als Schutzgruppe für Carbonsäuren bei Reaktionen dienen, an denen diese Stoffe beteiligt sind. Zwei wichtige neue Entwicklungen sind a) die Verwendung eines chiralen Oxazolins als Reagens zur asymmetrischen Synthese chiraler Carbonsäuren und b) ein neues Verfahren zur aromatischen Substitution, wobei Aryloxazoline als Nucleophile oder Elektrophile reagieren. Dieses Verhalten ermöglichte die Synthese mehrfach substituierter Benzole und Biphenyle, die durch klassische Methoden nicht zugänglich sind. Die Anwendungsmöglichkeiten der Oxazoline werden an Beispielen illustriert, aus denen das enorme synthetische Potential dieses einfachen Ringsystems hervorgeht.

1. Einleitung

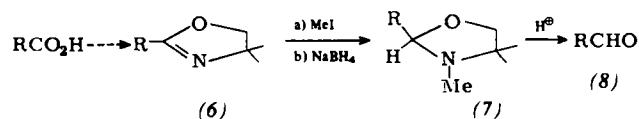
Da die organischen Chemiker immer kompliziertere Moleküle zu synthetisieren versuchen, werden wirksame, milde und selektive Methoden zur Umwandlung funktioneller Gruppen immer dringender gebraucht. Daß ein Heterocycle diese Bedingungen erfüllen kann, ist nichts Neues^[1]. Allgemeine Anwendung in der Synthese hat dieses Konzept jedoch nicht gefunden. Der Erfolg der Dithiane^[2], Oxazine^[3], Isoxazole^[4] und anderer Heterocyclen als vielseitige Instrumente des Synthetikers beruht vor allem darauf, daß sie 1. gegen viele gebräuchliche Reagentien beständig sind, 2. eine gewünschte Reaktion glatt und unter milden Bedingungen ablaufen lassen und 3. weiteren Umwandlungen unter milden „freisetzenden“ Bedingungen zugänglich sind. Diese allgemein als „latente Funktionalität“^[5] bezeichneten Eigenschaften bewirken eine Vielseitigkeit, die selten und für den synthetisch arbeitenden Chemiker äußerst wertvoll ist.



Die lange bekannten 2-substituierten 2-Oxazoline (1)^[6] zählen erst seit einiger Zeit zu dieser Elite der Moleküle. Frühere Übersichtsartikel^[6] betonten die industrielle Bedeutung der monomeren und polymeren 2-Oxazoline, da nur wenige Anwendungen in der Synthese bekannt waren. Man wußte jedoch, daß der 2-substituierte 2-Oxazolinring mehrere möglicherweise nützliche Eigenschaften besitzt. So geht der α -Wasserstoff in (1) leicht eine aldolartige Kondensation mit Formaldehyd^[6a] und aromatischen Aldehyden^[7] zu den Oxazolinen (3) bzw. (4) mit ungesättigter Seitenkette ein. Die



Verbindungen (4) waren mit wässriger Säure zu ungesättigten Carbonsäuren (5) hydrolysiert worden. Nordin^[8] hatte gefunden, daß sich Carbonsäuren über die Oxazoline (6) durch Methylierung und anschließende Reduktion mit Natriumtetrahydridoborat zu (7) in Aldehyde (8) überführen lassen.



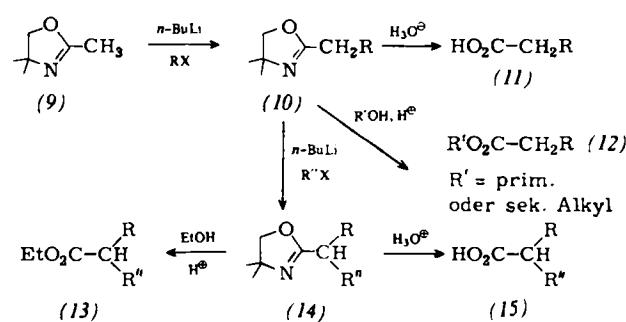
Die Erforschung der Chemie der Oxazoline wurde durch deren leichte Zugänglichkeit sehr gefördert. Nach den klassischen, von α -Aminoalkoholen und Carbonsäuren ausgehenden Methoden^[9, 10] sind 2-Alkyl- und 2-Aryloxazoline einfach darzustellen. Bei neueren Synthesen werden α -Aminoalkohole mit Isocyaniden^[11], Nitrilen^[12], Cyanoallen^[13] und Propargylphosphoniumsalzen kondensiert^[14]. Diese Synthesen lassen bereits die explosionsartige Ausweitung der Oxazolinfor schung in den letzten fünf Jahren ahnen, die Umwandlungen des Oxazolingerüsts in Verbindungen mit den verschiedensten funktionellen Gruppen ermöglicht hat. Im folgenden werden diese Arbeiten nach Produkten geordnet zusammengefaßt.

[*] Prof. Dr. A. I. Meyers und Dr. E. D. Mihelich
Department of Chemistry, Colorado State University
Fort Collins, Colorado 80523 (USA)

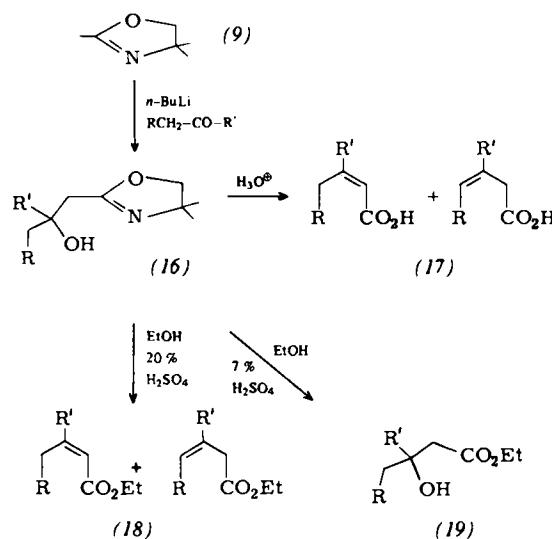
[**] Abkürzungen: Me = Methyl, Et = Ethyl, Pr = Propyl, Bu = Butyl, Pent = Pentyl, Hex = Hexyl, Ar = Aryl, Ph = Phenyl, Tos = *p*-Toluolsulfonyl, LDA = Lithiumdiisopropylamid, DME = Dimethoxyethan, HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid.

2. Aliphatische Carbonsäuren und Ester

Das einfache Oxazolin (9)^[15] kann mit lithiumhaltigen Basen [Butyllithium, Phenyllithium, Lithiumdiisopropylamid (LDA) und Lithiumbis(trimethylsilyl)amid] bei -78°C metalliert werden und ergibt nach Umsetzung mit Alkylbromiden oder -iodiden das kompliziertere Oxazolin (10) in ausgezeichneten Ausbeuten (93–99 %). Saure Hydrolyse führt zur homologisierten Essigsäure (11), während Alkoholyse die homologisierten Ester (12) in 77–98 % Ausbeute liefert. Dialkylierungen sind ebenfalls durchführbar, Trialkylierungen dagegen nicht. So ergibt die Metallierung des 2-Alkyloxazolins (10) bei anschließender Zugabe eines zweiten Äquivalents Alkylhalogenid die 2-(Dialkylmethyl)oxazoline (14). Hydrolyse oder Alkoholyse führt zu den Dialkylesigsäuren (15) bzw. den Estern (13). Nach dieser Methode wurde eine Anzahl von Carbonsäure-Derivaten in guten Ausbeuten hergestellt^[16].



Ungesättigte Säuren und Ester konnten mit dieser Technik unter Verwendung von Carbonylverbindungen erhalten werden. So ergab das 2-Methoxyoxazolin (9) in hohen Ausbeuten das Hydroxy-Derivat (16), das mit wässriger Säure in eine „thermodynamische“ Mischung der α,β - und β,γ -ungesättigten Säuren (17) überführt werden kann. Mit 20proz. ethanolischer Schwefelsäure erhält man dagegen die ungesättigten Ester (18) in guten Ausbeuten. Außerdem war interessant, daß sich der Oxazolinring in (16) ohne Verlust der Hydroxylgruppe



durch Erhitzen in 7proz. H_2SO_4 /Ethanol abspalten ließ. Dadurch wurde der β -Hydroxyester (19) in 80–87 % Ausbeute erhalten. Diese Umsetzung bietet eine nützliche Alternative

zur Reformatsky-Reaktion und neueren Wegen zu dieser Verbindungsklasse^[17].

2.1. Optisch aktive Carbonsäuren

Vor kurzem wurde eine sehr wirkungsvolle asymmetrische Synthese entwickelt, die 2-Alkylcardsäuren (24) in 51–86 % Enantiomerenreinheit (ER) ergibt^[18]. Dazu wurde das leicht zugängliche (+)-Aminodiol (20)^[19] in das chirale 2-Alkyloxazolin (21)^[19b, 19c] überführt, das sich mit Lithiumdiisopropylamid zum Derivat (22) metallieren ließ. Die Alkylierung ergab (23), das bei der Hydrolyse mit 4 N Schwefelsäure je nach Art der Gruppen R und R' in die (R)- oder (S)-Carbonsäure (24) überging. Diese Methode erlaubt die gezielte Darstellung jedes der beiden Enantiomere in hohen optischen Ausbeuten durch geeignete Wahl von R und R' (Tabelle 1). Der Methoxyaminoalkohol (25) konnte zurückgewonnen und zur erneuten Herstellung des Ausgangs-Oxazolins (21) verwendet werden.

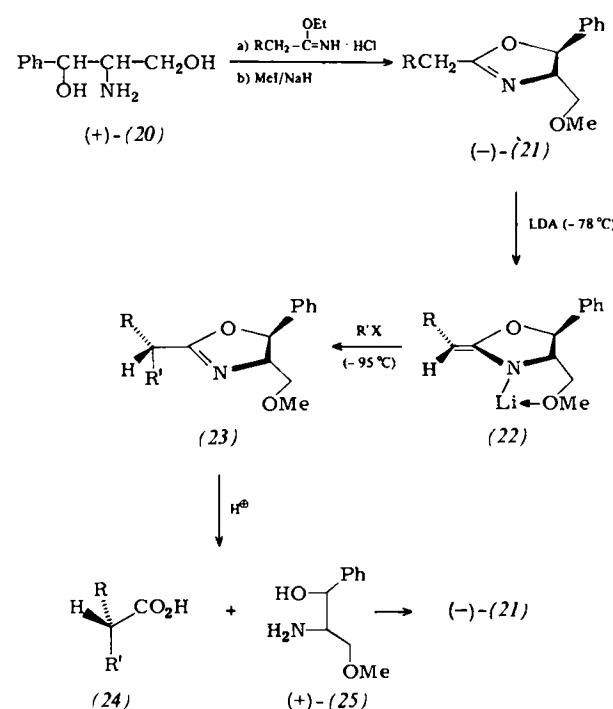


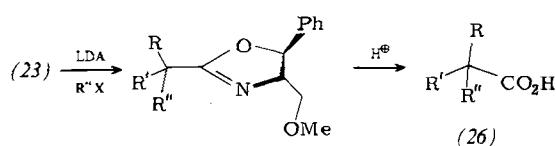
Tabelle 1. Optisch aktive 2-Alkylcardsäuren (24) aus chiralen Oxazolinen (21). Die Alkyhalogenide oder -sulfate wurden bei -98°C zugegeben.

| R | $\text{R}'\text{X}$ | Gesamt-ausb. [%] | ER [%] [a] | Konfiguration |
|-----------------|--------------------------|------------------|------------|---------------|
| Me | EtI | 84 | 78 | S |
| Et | Me_2SO_4 | 83 | 79 | R |
| Me | $n\text{-PrI}$ | 79 | 72 | S |
| $n\text{-Pr}$ | Me_2SO_4 | 74 | 72 | R |
| Me | $n\text{-BuI}$ | 65 | 75 | S |
| $n\text{-Bu}$ | Me_2SO_4 | 78 | 70 | R |
| Me | PhCH_2Cl | 62 | 74 | S |
| PhCH_2 | Me_2SO_4 | 75 | 78 | R |
| Et | PhCH_2Cl | 30 | 85 | S |
| PhCH_2 | EtI | 37 | 73 | R |
| $n\text{-Bu}$ | PhCH_2Cl | 41 | 82 | S |
| PhCH_2 | $n\text{-BuI}$ | 35 | 86 | R |
| Ph | EtI | 42 | 51 [b] | R |
| Ph | $n\text{-PrI}$ | 57 | 56 [b] | R |
| Ph | $i\text{-PrI}$ | 22 | 65 [b] | R |

[a] ER = Enantiomerenreinheit.

[b] Neben 8–10 % Racemisierung infolge der größeren Acidität der benzylischen Protonen.

Ein Versuch, chirale Trialkylessigsäuren aus (23) herzustellen, ergab zwar die Trialkylessigsäuren (26), allerdings in fast racemischer Form^[20]. Es ist bemerkenswert, daß 2-(trialkylmethyl)-substituierte Oxazoline nicht aus den einfachen Oxazolinen (9) hergestellt werden konnten. Die Methoxy-



gruppe in den chiralen Oxazolinen stabilisiert das Lithium-Derivat (22) und ist vermutlich für die Metallierung unentbehrlich.

2.2. Kinetische Racematspaltung

Nach der Umwandlung in sein Lithium-Derivat (28) war das chirale Oxazolin (27) zur chiralen Erkennung fähig, d. h. es konnte die Enantiomere in racemischen Alkyliodiden unterscheiden^[21]. Bei sehr vielen 2- und 3-Iodalkanen wurde das (S)-Enantiomer schneller als das (R)-Enantiomer durch (28) alkaliert, so daß mit seinem (R)-Enantiomer angereichertes Alkyliodid (29) zurückgewonnen werden konnte (30–49 % Enantiomerenreinheit). Auch die durch Hydrolyse der Alkyl-oxazoline (30) erhaltenen 3-Alkylcarbonsäuren (31) enthielten

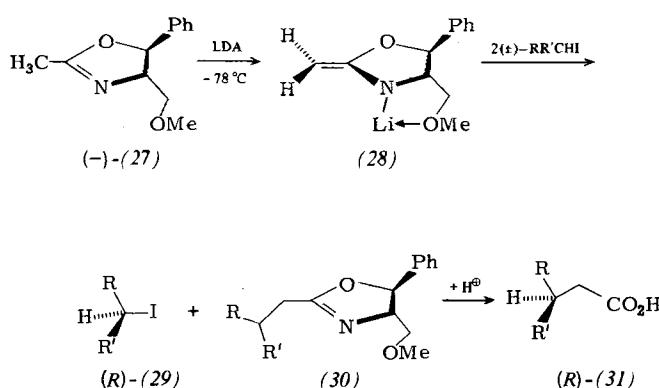


Tabelle 2. Kinetische Racematspaltung von Alkyliodiden und Synthese der optisch aktiven 3-Alkylcarbonsäuren (31). Die Alkyliodide wurden zwischen –50 und –70°C zu (28) gegeben; die Reaktionszeit betrug 8–30 h. – Die eingeklammerten Werte stammen von uns; die optisch aktiven Verbindungen waren bisher unbekannt.

| R | R' | Zurückgewonnenenes Alkyliodid | | Säuren (31) | | |
|----|------|-------------------------------|------------|-------------|------------------|------------|
| | | Ausb. [%] | ER [%] [a] | Konf. | Gesamt-ausb. [%] | ER [%] [a] |
| Me | Et | 41 | 34 | R | 86 | 34 |
| Me | Pr | 60 | 31 | R | 89 | 39 |
| Me | Bu | 43 | 49 | R | 85 | 47 |
| Me | Hex | 83 | 31 | R | 81 | 39 |
| Et | Pr | 50 | (31) | R | 71 | 31 |
| Et | Bu | 125 [d] | 46 [b] | R | 48 | 20 [b] (R) |
| Et | Pent | 120 [d] | (58) | R [c] | 54 | (58) |

[a] ER = Enantiomerenreinheit.

[b] Sowohl das Alkyliodid als auch die Säure waren bekannt; der große Unterschied in der Enantiomerenreinheit läßt jedoch vermuten, daß mindestens einer der $[\alpha]_D$ -Werte für die reinen Verbindungen falsch ist.

[c] Die Konfigurationszuordnung beruht auf der Konfiguration der Säure.

[d] Die Ausbeute ist hier definiert als über 50% hinausgehender Anteil an zurückgewonnenem Halogenid.

überwiegend das (R)-Enantiomer (30–47 % Enantiomerenreinheit). In den meisten Fällen unterscheidet sich die Enantiomerenreinheit von Alkyliodid und Säure nur um weniger als 8 % (Tabelle 2). Diese Methode erlaubt daher a) die Ermittlung der absoluten Konfiguration von Alkylhalogeniden und 3-Alkylcarbonsäuren ohne Verwendung einer anderen optisch aktiven Substanz als (27), b) die Vorhersage des maximalen Drehwerts des Alkylhalogenids oder der Säure, sobald einer der beiden Drehwerte zuverlässig bekannt ist, c) die Bestätigung von Drehwerten der reinen Enantiomere, sobald einer der beiden Drehwerte zuverlässig bekannt ist. Wenn die Enantiomerenreinheit bei Halogenid und Säure nicht übereinstimmt, ist dies ein Beweis für die Unzuverlässigkeit der veröffentlichten Werte.

2.3. Optisch aktive 3-Alkylcarbonsäuren

Chirale 2-(1-Alkenyloxy)oxazoline (32) gehen mit Organolithiumverbindungen bei –78°C eine 1,4-Addition unter Bildung des Adduktes (33) ein, das durch Hydrolyse (3–6 N H₂SO₄, 3–6 h Rückfluß) in außergewöhnlich hohen Ausbeuten die 3-Alkylcarbonsäuren (34) liefert (Tabelle 3).

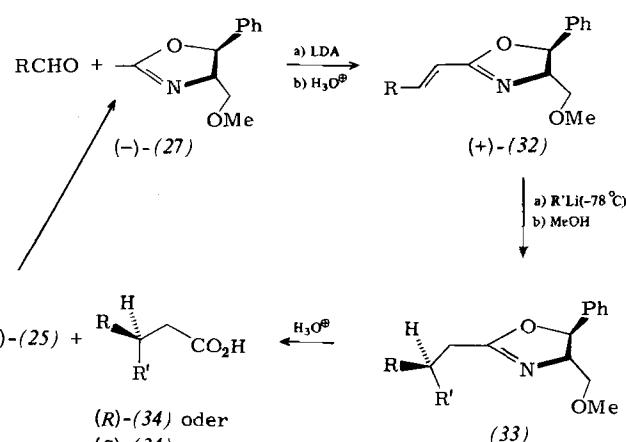


Tabelle 3. Optisch aktive 3-Alkylcarbonsäuren (34).

| R | R' [a] | Gesamt-ausb. [%] | ER [%] [b] | Konf. |
|-------|--------|------------------|------------|-------|
| Me | Et | 30 | 92 | R |
| Me | n-Bu | 38 | 91 | R |
| Me | Ph | 34 | 98 | S |
| Et | n-Bu | 49 | (61) [c] | R |
| Et | Ph | 31 | 92 | S |
| Ph | Et | 66 | 97 | R |
| c-Hex | Et | 75 | 99 | R |
| c-Hex | n-Bu | 76 | 99 | R |

[a] Bisher ist es nicht gelungen, Methylolithium an (+)-(32) zu addieren.

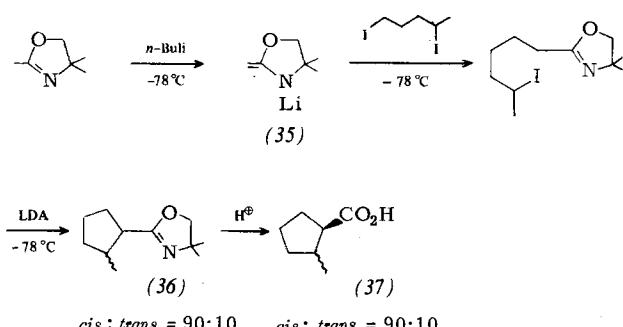
[b] ER = Enantiomerenreinheit.

[c] Der Literaturwert ist zweifelhaft, so daß auch die Enantiomerenreinheit falsch sein kann.

Wiederum kann durch geeignete Wahl von R und R' jedes der beiden Enantiomere erzeugt werden^[22]. Die chemischen Ausbeuten sind manchmal niedrig, was hauptsächlich auf die konkurrierende Abstraktion eines Allylprotons aus (32) zurückzuführen ist. Wenn jedoch R eine Phenylgruppe ist oder nur ein tertiäres Wasserstoffatom enthält, fällt diese Nebenreaktion weniger ins Gewicht.

2.4. Cyclische Carbonsäuren

Eine stereoselektive Synthese der *cis*-2-Methylcyclopentan-carbonsäure (*cis*-(37)) gelang durch schrittweise Umsetzung des Lithiooxazolins (35) mit 1,4-Diodpentan zu einer 90:10-



Mischung der Oxazoline (36) (NMR und Gaschromatographie), die sich zu (37) als Hauptprodukt (70 % Gesamtausbeute) hydrolysieren ließ^[23]. Es ist bemerkenswert, daß diese Reaktion zum thermodynamisch weniger stabilen Isomeren führt.

3. Butyrolactone

Die Reaktion von Lithiooxazolinen vom Typ (35) mit einer Vielzahl von Epoxiden (38) führt über eine nucleophile Ringöffnung in guten Ausbeuten zu den Addukten (39). Hy-

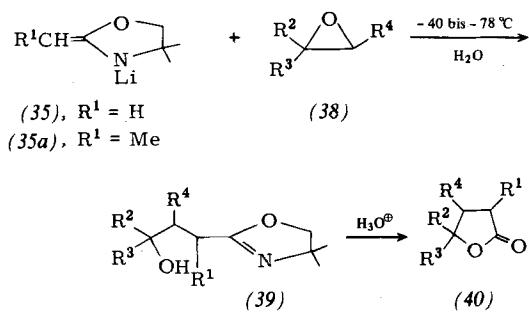
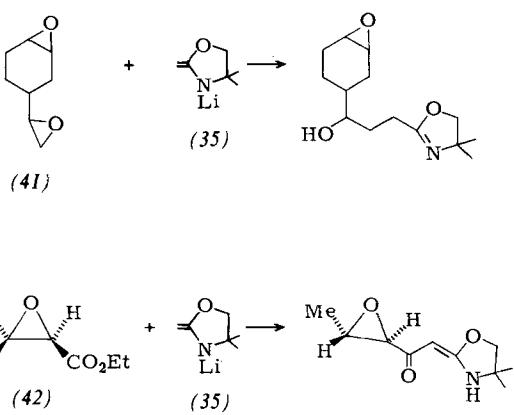


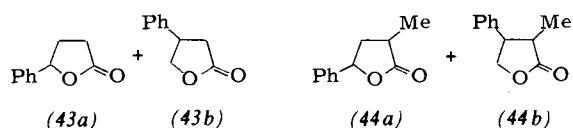
Tabelle 4. Butyrolactone (40) aus 2-Oxazolinen.

| R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Gesamt-ausb. [%] |
|-------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|------------------|
| <i>n</i> -Pent | H | H | H | 72 |
| <i>n</i> -Pent | H | Et | H | 76 |
| H | Me | Me | H | 72 |
| H | <i>n</i> -Hex | Me | H | 70 |
| H | —(CH ₂) ₅ — | | H | 56 |
| PhCH ₂ | Me | Me | H | 70 |
| H | H | —(CH ₂) ₄ — | | 65 |
| H | H | Me | <i>n</i> -Pent | ~ 0 |
| H | H | Me | Me | 16 |

dolyse mit wäßriger Säure liefert die Butyrolactone (40) in Gesamtausbeuten bis 76% (Tabelle 4)^[24]. Die Öffnung des Epoxidringes wird sehr stark durch dessen Substituenten beeinflußt. 1,2-Disubstituierte Epoxide mit sperrigen Gruppen reagierten unter den angewendeten Bedingungen schlecht oder überhaupt nicht. So setzte sich Cyclooctenoxid gar nicht um,



während Verbindungen mit zwei Epoxyfunktionen, z. B. (41) und (42), mit (35) selektiv alkyliert werden konnten. Styrol-oxid ergibt mit (35) eine Mischung (94:6) der isomeren Lactone (43a) und (43b), während es mit lithiiertem 2-Methoxyoxazolin



(43a) eine 60:40-Mischung von (44a) und (44b) liefert. (Reaktionen anderer lithiierten Heterocyclen mit Styroloxid siehe^[25].)

3.1. Optisch aktive Butyrolactone

Mit dem chiralen Oxazolin (27) ließen sich durch asymmetrische Synthese chirale α -Alkylbutyrolactone (47) in 65–75 % Enantiomerenreinheit (ER) darstellen^[26] (Tabelle 5). Diese Umsetzung kann als routinemäßige Erweiterung der asymmetrischen Synthese von 2-Alkylcarbonsäuren betrachtet werden (siehe Abschnitt 2). Weiterhin kann der optische Antipode von (47) durch Einführung der Elektrophile in umgekehrter Reihenfolge hergestellt werden. Da Ethylenoxid bei -78 °C zu langsam reagiert, wurde es durch eine äquivalente Verbindung, 2-Iodethoxy-trimethylsilan (48), ersetzt. Die Alkylierung des chiralen Lithiooxazolins (22) liefert das Addukt

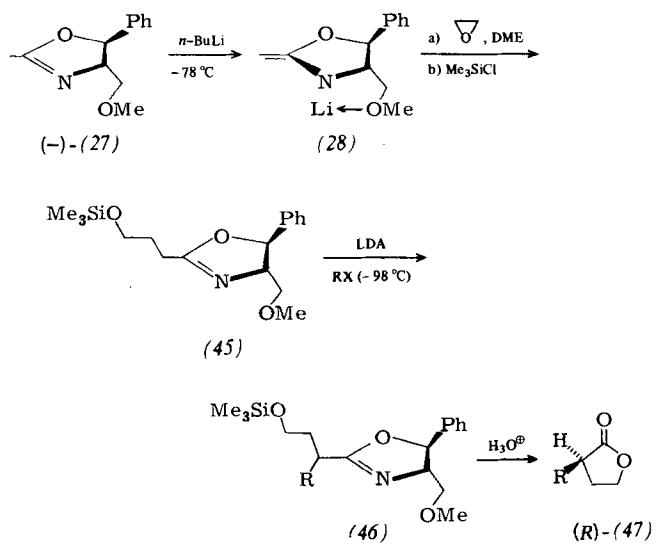


Tabelle 5. Optisch aktive (R)-2-Alkylbutyrolactone (47).

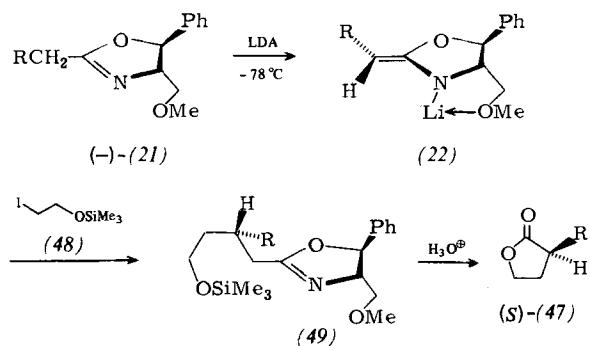
| RX | Gesamt-ausb. [%] | $[\alpha]_D^{23}$ (c EtOH) [a] | ER [%] [b] | CD (CH_3CN) [Θ] 218 nm |
|--------------------------|------------------|-----------------------------------|------------|--|
| Me_2SO_4 | 58 | + 14.80 (10.0) | 69 | - 1430 |
| EtI | 68 | - 7.65 (9.8) | [c] | - 1750 |
| n-PrI | 75 | - 8.05 (5.7) | 73 | - 1870 |
| AllylCl | 60 | - 16.50 (4.8) | 72 | - 1730 |
| n-BuI | 71 | - 7.30 (9.7) | [c] | - 1600 |

[a] Drehwert in $^{\circ}$, Konzentration in [g/100 ml].

[b] ER = Enantiomerenreinheit.

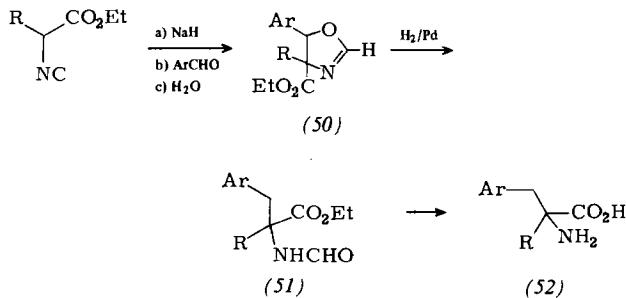
[c] Keine Angabe in der Literatur. Unter Zugrundelegung des CD-Spektrums kann eine Enantiomerenreinheit von 60–70 % angenommen werden.

(49), das zum optisch vergleichbar reinen (S)-Lacton (47) hydrolysiert^[27] [$\text{R}=\text{Allyl}$, $[\alpha]_D=+20.0^{\circ}$, ER=86 %; $\text{R}=n\text{-Butyl}$, $[\alpha]_D=+8.7^{\circ}$, ER=70–80 %].



4. Aminosäuren

Schöllkopf^[28] setzte die Oxazoline (50) bei einer wertvollen Synthese von α -Aminosäuren (52) ein. Die Ausbeuten des



N-Formylvorläufers (51) waren in dieser Reaktionsfolge sehr hoch (95–99 %).

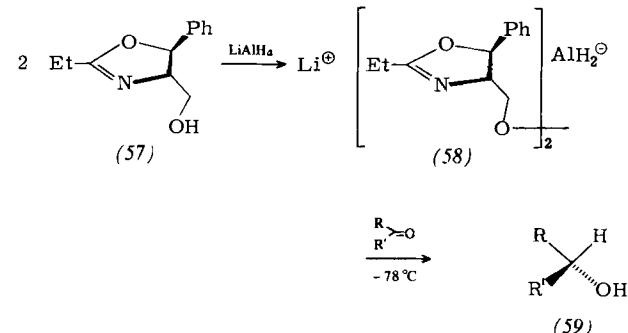
5. Optisch aktive 2-Chlor- und 2-Methoxycarbonsäuren

Die chiralen Oxazoline (53) und (54) wurden zur Herstellung der optisch aktiven 2-Chlor- (55) bzw. 2-Methoxycarbon-

säuren (56) verwendet (50–65 % Gesamtausbeute)^[29]. Die Enantiomerenreinheit dieser Produkte war nicht besonders hoch (2–28 % bzw. 25–42 %) und erfordert weitere Untersuchungen. Möglicherweise erlaubt diese Methode auch glatte und vorteilhafte Synthesen dieser Verbindungsklasse, wenn man von achiralen Oxazolinen ausgeht.

6. Optisch aktive Alkohole

Bei einer Untersuchung der asymmetrischen Addition an prochirale Carbonylgruppen^[30] machte man sich die ungewöhnliche Beständigkeit der 2-Oxazoline gegen Grignard-Verbindungen und Lithiumtetrahydridoaluminat zunutze^[48]. Die Umsetzung von (−)-(57) mit 0.45 Äquivalenten LiAlH_4 ergab ein Alkoholat (58) von unbekannter Struktur, das bei Behandlung mit prochiralen Carbonylverbindungen (-78°C , Tetrahydrofuran) chirale Alkohole in 4–65 % Enantiomerenreinheit lieferte (Tabelle 6). Das chirale Oxazolin ließ sich zu 88–89 % zurückgewinnen und weiterverwenden. Wie man Tabelle 6 entnehmen kann, reagierten Arylketone (mit Ausnahme von α -Tetralon) unter akzeptabler asymmetrischer Reduktion, während Alkylketone nur Alkohole mit geringer Enantiomerenreinheit lieferten. Diese mit chiralen Oxazolinen erhaltenen Ergebnisse sind zwar bei weitem nicht ideal, zeigen jedoch, daß (57) wie viele andere chirale Systeme die asymmetrische Reduktion von Ketonen bewirkt (Tabelle 7). Bisher verfügt die chemische Methodik über kein allgemein anwendbares Verfahren zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen zu chiralen Alkoholen.



Vor kurzem wurde versucht, Oxazoline als chirales Medium zur Induktion asymmetrischer Grignard-Additionen an prochirale Carbonylverbindungen zu verwenden^[36]. Das 4-Methoxy-2-methyloxazolin (60) wurde mit 0.3 Äquivalenten der Grignard-Verbindung zu (62) komplexiert und bei verschiedenen Temperaturen mit Carbonylverbindungen umgesetzt. Dabei entstanden die Alkohole (64) in guten Ausbeuten (80–

Tabelle 6. Asymmetrische Reduktion von Ketonen mit $\text{LiAlH}_4 \cdot 2$ (57) bei -78°C in Tetrahydrofuran.

| Keton | Alkohol | Ausb. [%] | $[\alpha]_D^{23}$ [a] | ER [%] [b] | Konf. |
|--------------------|--------------------|-----------|-----------------------|------------|-------|
| MeCOPh | MeCH(OH)Ph | 80 | + 28.4 | 65 | R |
| EtCOPh | EtCH(OH)Ph | 81 | + 17.2 | 62 | R |
| i-PrCOPh | i-PrCH(OH)Ph | 78 | + 20.4 | 43 | R |
| α -Tetralon | α -Tetralol | 89 | + 1.21 | 3.7 | S |
| 2-Octanon | 2-Octanol | 80 | - 0.55 | 6 | R |

[a] Drehwert in $^{\circ}$; ohne Lösungsmittel.

[b] ER = Enantiomerenreinheit.

Tabelle 7. Vergleich asymmetrischer Reduktionsmittel. Angegeben sind Enantiomerenreinheit [%] und Konfiguration der erhaltenen sekundären Alkohole.

| Keton | $\text{LiAlH}_4/\text{Alkaloid}$ [31] | $\text{LiAlH}_4/\text{Monosaccharid}$ [32] | $\text{AlH}_3/\text{Amine}$ [33] | R_2Al [34] | $\text{LiAlH}_4/\text{Darvon}$ [35] | $\text{LiAlH}_4/(57)$ [c] |
|------------------------|---------------------------------------|--|----------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| MeCOPh | 48 R | 71 R | 84 S [a] | 6 S | 68 R | 65 R |
| EtCOPh | — | 46 R | — | 13 S | — | 62 R |
| i-PrCOPh | — | — | — | 44 S [b] | 30 R | 43 R |
| α -Tetralon | — | — | — | 0 | — | 3.7 S |
| MeCOCH ₂ Ph | 3 R | — | 16 S [a] | — | — | 0.5 S |
| 2-Octanon | 6 S | 25 R | — | — | — | 4 S |

[a] Ausbeute bei der Reduktion: 50 %.

[b] Ausbeute bei der Reduktion: 20 %.

[c] Vgl. Tabelle 6.

98 %), jedoch nur in geringer Enantiomerenreinheit (0.5–17 %). Das Methyloxazolinol (61) wurde dagegen mit 1.7 Äquivalenten RMgBr zu (63) umgesetzt und unter verschiedenen Bedingungen an Carbonylverbindungen addiert. Wiederum lief die Addition in 80–95 % Ausbeute ab, während die Enantiome-

Herstellung chiraler Alkohole aus Grignard-Komplexen^[37, 38].

7. Aldehyde

Grignard-Verbindungen lassen sich mit 3,4,4-Trimethyloxazoliniumiodid (66) unter Kettenverlängerung um ein Kohlenstoffatom in Aldehyde umwandeln^[39]. Die Addition des vorher mit Hexamethylphosphorsäuretriamid komplexierten Grignard-Reagens lieferte das Addukt (67), das sich in 50–90 % Ausbeute zum Aldehyd (68) hydrolysierten ließ (Tabelle 9). Das Ausgangs-Oxazolin (65) wurde auch in sein 2-Deuterium-Derivat (69) überführt und ergab über die gleiche Reaktionsfolge den an C-1 deuterierten Aldehyd (70). Leider reagieren Alkyl-Grignard-Verbindungen kaum mit (66); wichtigste Nebenreaktion ist die Wasserstoffabstraktion von C-2 und aus der N-Methylgruppe.

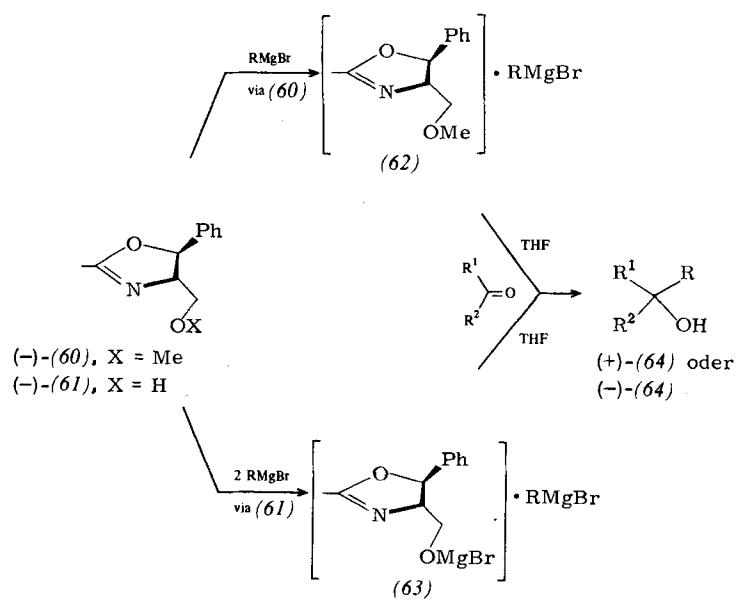


Tabelle 8. Asymmetrische Addition von oxazolin-komplexierten Grignard-Reagentien an Carbonylverbindungen.

| Carbonyl-verb. | R in RMgBr | Oxazolin | $[\alpha]_D^{25}$ [a] | Konf. | ER [%] [b] |
|---------------------------------------|---------------------|----------|-----------------------|-------|------------|
| EtCOPh | Me | (60) | +2.95 | R | 17 |
| EtCOPh | Me | (61) | -4.30 | S | 25 |
| MeCOEt | Ph | (61) | -2.45 | S | 9 |
| c-C ₆ H ₁₁ COPh | Me | (61) | -2.13 | S | 11 |
| c-C ₆ H ₁₁ COPh | Ph | (61) | -2.57 | S | 13 |
| PhCHO | Me | (61) | +5.03 | R | 12 |
| t-BuCHO | Ph | (61) | -0.58 | S | 21 |
| t-BuCHO | Ph | (60) | -0.02 | S | 0.5 |

[a] Drehwert in [$^\circ$]; ohne Lösungsmittel.

[b] ER = Enantiomerenreinheit.

renreinheit nur 9–25 % betrug (Tabelle 8). Interessanterweise liefern die Grignard-Reaktionen mit (60) und mit (61) 1-Phenylethanol entgegengesetzter Konfiguration. Auch dieses Mal ist die asymmetrische Induktion etwas enttäuschend, schneidet aber günstig ab im Vergleich mit anderen Versuchen zur

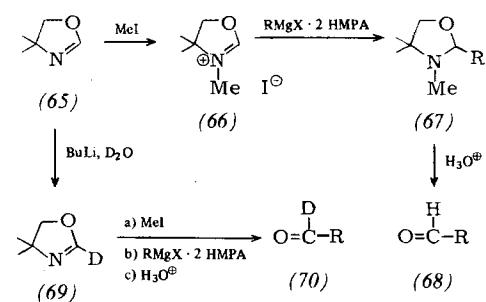


Tabelle 9. Aldehyde (68) und (70) durch Grignard-Addition an N-Methyloxazoliniumsalze.

| RMgX | Aldehyd | Ausb. [%] |
|--|------------------------------|-----------|
| PhMgCl | (68), Benzaldehyd | 77 |
| $\text{o-MeOC}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ | (68), o-Anisaldehyd | 90 |
| $\text{o-MeOC}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ | (70), [D]-o-Anisaldehyd | 70 |
| $\text{PhC}\equiv\text{CMgBr}$ | (68), Phenylpropargylaldehyd | 51 |
| $\text{PhCH}=\text{CHMgBr}$ | (68), Zimtaldehyd | 64 |
| PhCH_2MgCl | (68), Phenylacetraldehyd | 87 |

Eine neuartige Synthese von 4-Ethoxy-2-oxazolinen (71) ermöglichte die einfache Herstellung monomerer 2-Hydroxyaldehyde (72) (Tabelle 10)^[40]. In diesem Falle dient der Oxazolinring als ein „Formylanion“-Äquivalent (73)^[41].

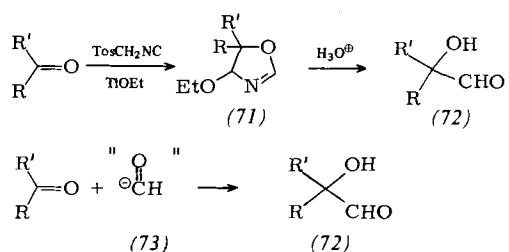


Tabelle 10. 2-Hydroxyaldehyde (72) aus Carbonylverbindungen.

| R | R' | Ausb. [%] |
|-----------------------|------------------------------------|----------------|
| | —(CH ₂) ₅ — | 38 |
| n-Pr | n-Pr | 52 |
| t-Bu | Me | 70 |
| Ph | Me | 70 |
| RR'CO = 3-Cholestanon | | 70 (nur 3α-ol) |

8. Ketone

Die leichte Zugänglichkeit 2-substituierter Oxazoline veranlaßte *DuBois* und *Lion*^[42] zur Entwicklung einer einfachen Synthese sterisch gehinderter Ketone, die auf früheren Untersuchungen am Dihydro-1,3-oxazinsystem (81) beruht^[43]. Die Autoren machen von der bekannten Tatsache Gebrauch, daß tertiäre Lithiumverbindungen vom Typ (75) instabil sind und sich leicht zu den Keteniminien (76) umlagern. Die Addition

halogeniden unter nochmaliger Alkylierung zu (79). Dessen Hydrolyse liefert α-quartäre Alkylketone (80), die vier verschiedene Alkylgruppen enthalten können! Tabelle 11 zeigt eine repräsentative Auswahl der Ketone.

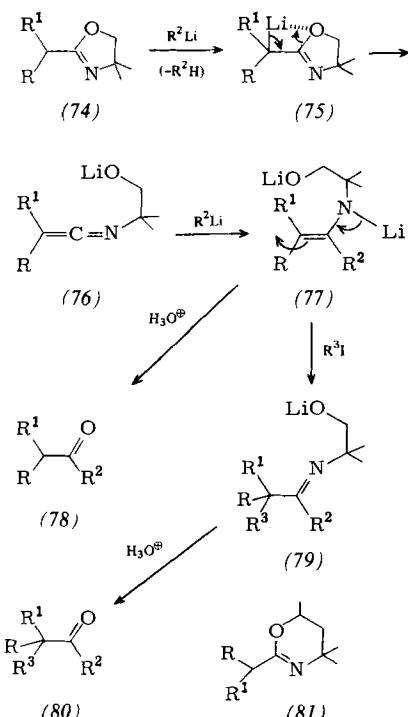


Tabelle 11. Unsymmetrische Ketone aus 2-Oxazolinen (74) [42] oder Dihydro-1,3-oxazinen (81) [43].

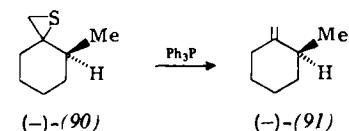
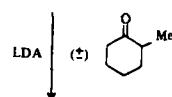
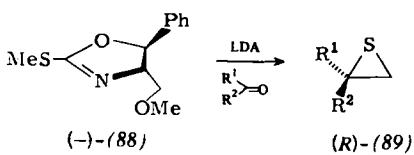
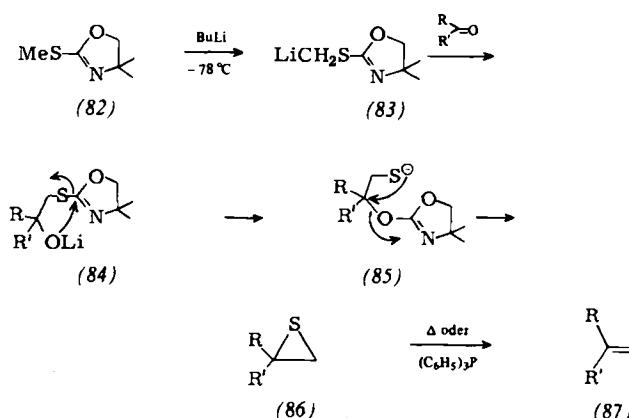
| R in (74) oder (81) | R ¹ | R ² | R ³ | Keton | Typ | Ausb. [%] | Lit. |
|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|-------|------|--------------|------|
| Me | Me | i-Pr | Et | | (80) | 96 | [42] |
| Me | Et | Et | Me | | (80) | 74 | [42] |
| Me | Me | Et | — | | (78) | 89 | [42] |
| H | i-Pr | Et | — | | (78) | 83 | [42] |
| Ph | n-Pent | n-Bu | — | | (78) | 77 | [43] |
| —(CH ₂) ₄ — | n-Bu | Me | — | | (80) | 63 | [43] |
| Me | neo-Pent | Et | Me | | (80) | 65 | [43] |

einer Organolithium- oder Grignard-Verbindung ergab (77), das zu den unsymmetrischen Ketonen (78) hydrolysiert werden konnte (Tabelle 11). Daneben reagiert das Zwischenprodukt (77) (da es sich um ein Lithioenamin handelt) mit Alkyl-

9. Thiirane und Olefine

Die Bildung von Thiiranen (86) aus Carbonylverbindungen unter Kettenverlängerung um ein Kohlenstoffatom gelingt

mit 2-(Methylthio)oxazolinen (82)^[44]. Die Thiirane entstehen in einer Eintopf-Reaktion, bei der die Zwischenprodukte (84) und (85) nicht isoliert werden müssen, und lassen sich ihrerseits direkt in Olefine (87) überführen. Da Umlagerung und Fragmentierung (84) → (85) → (86) unterhalb -20°C nicht stattfinden, kann man (84) mit Trimethylchlorsilan absangen. Beispiele für Thiirane und Olefine sind in Tabelle 12 aufgeführt^[46]. Eine ähnliche Reaktion mit Thiazolinen erbrachte nur geringe Ausbeuten^[45].



(ER) chirale Thiirane [Beispiele: (R)-(89), R¹ = H, R² = n-Heptyl, ER = 21 %; R¹ = H, R² = Cyclohexyl, ER = 32 %; R¹ = H, R² = Phenyl, ER = 19 %]. Chirale Olefine wurden auch durch Umsetzung von (±)-2-Methylcyclohexanon mit dem Lithiumsalz von (88) erhalten. Das entstandene Thiiran (90) ($[\alpha]_{D}^{25} = -0.42^{\circ}$) ergab nach Entschwefelung mit Triphenylphosphoran das chirale Olefin (91) in 30 % Enantiomerenreinheit.

Tabelle 12. Thiirane (86) und Olefine (87) aus 2-(Methylthio)oxazolinen (82) und Carbonylverbindungen.

| Carbonyl-verb. | Thiiran | Ausb. [%] | Olefin | Ausb. [%] |
|----------------------|---------|-----------|--------|-----------|
| | | 73 | | 69 |
| | | 78 | | |
| Ferrocen-carbaldehyd | | 68 | | |
| | | 66 | | |
| | | 61 | | 65 |
| | | [a] | | 42 |
| | | [a] | | 48 |
| | | [a] | | 40 |

[a] Das Thiiran zersetzt sich während der Aufarbeitung spontan zum Olefin.

9.1. Optisch aktive Thiirane und Olefine

Anwendungen der Thiiransynthese auf chirale Derivate (89) verliefen ebenfalls erfolgreich^[47]. Das Oxazolin (88) wurde den gleichen Bedingungen wie die achiralen Verbindungen unterworfen und lieferte in 19–32 % Enantiomerenreinheit

10. Aromatische Carbonsäuren

10.1. Darstellung über metallierte Aryloxazoline

Weil Oxazoline nur schlecht mit Aryl-Grignard-Verbindungen reagieren, wurden einige Brombenzoësäuren (92) in ihre

Oxazolin-Derivate (93) und anschließend in die Grignard-Verbindungen (94) überführt. Deren Umsetzung mit Elektrophilen (E) ergibt die substituierten Benzoesäuren (95) in guten Gesamtausbeuten (Tabelle 13)^[48]. Die Reaktion scheint nicht durch sterische Effekte beeinflußt zu werden; auch *ortho*-substituierte Benzoesäuren entstehen in guten Ausbeuten.

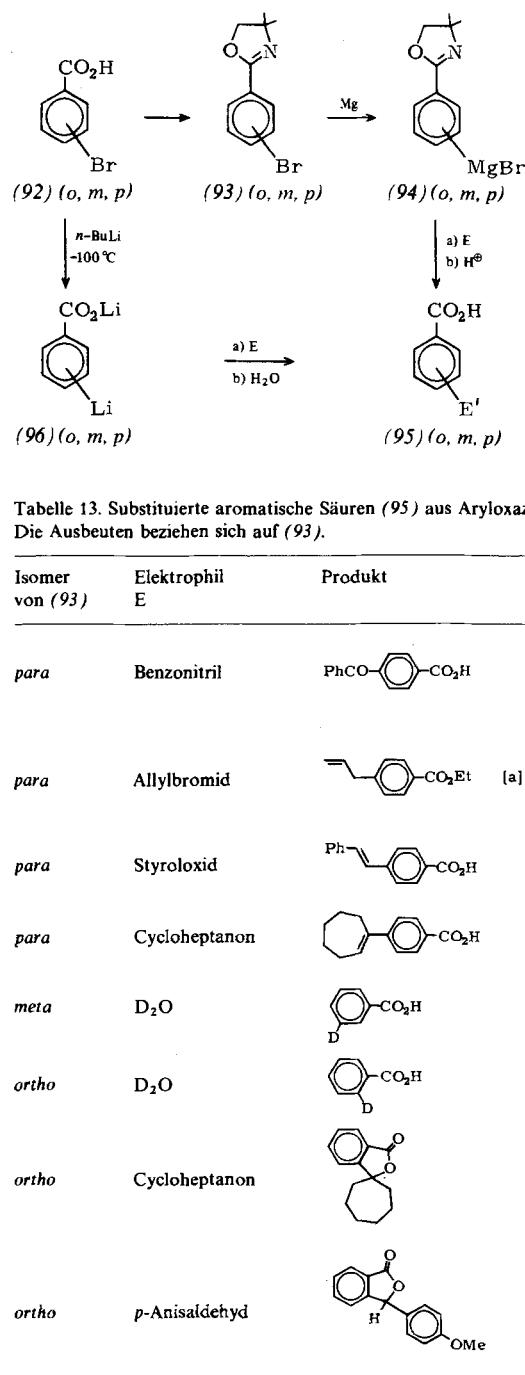


Tabelle 13. Substituierte aromatische Säuren (95) aus Aryloxazolinen (93). Die Ausbeuten beziehen sich auf (93).

| Isomer von (93) | Elektrophil E | Produkt | Ausb. [%] |
|-----------------|------------------|---|-----------|
| para | Benzonitril | <chem>PhCO-C(=O)c1ccc(C#N)cc1</chem> | 81 |
| para | Allylbromid | <chem>CC=Cc1ccc(C(=O)OCC)cc1</chem> | 68 [a] |
| para | Styroloxid | <chem>C#Cc1ccc(C(=O)OCC)cc1</chem> | 83 |
| para | Cycloheptanon | <chem>c1ccccc1C(=O)OCC</chem> | 80 |
| meta | D ₂ O | <chem>Dc1ccc(C(=O)OCC)cc1</chem> | 86 |
| ortho | D ₂ O | <chem>Dc1ccc(C(=O)OCC)cc1</chem> | 85 |
| ortho | Cycloheptanon | <chem>C1CCCCC1C2=C1C(=O)OC2</chem> | 80 |
| ortho | p-Anisaldehyd | <chem>CC1=CC=C2C(=O)OC2=C1c3ccccc3C(=O)OCC</chem> | 78 |

[a] Hier wurde die Verbindung vom Typ (94) mit 1.5 N H₂SO₄ in Ethanol umgesetzt.

Kürzlich beschrieb Parham^[49] ein ähnliches Verfahren. Nachdem es gelungen war, Brombenzoësäuren mit *n*-Butyllithium bei -100°C zu den Lithium-Derivaten (96) zu metallieren, konnten diese mit Elektrophilen ebenfalls zu substituierten Benzoësäuren umgesetzt werden. Die Ausbeuten beider Verfahren sind gut, doch wird ihre allgemeine Anwendbarkeit durch die Zugänglichkeit der Brombenzoësäuren eingeschränkt.

Kürzlich wurde von zwei Arbeitsgruppen^[50, 51] gezeigt, daß sich Aryloxazoline (97) glatt zu den *ortho*-Lithium-Derivaten (98) metallieren lassen, die wie erwartet gleichfalls in substituierte Benzoësäuren (99) überführt werden können. Typische

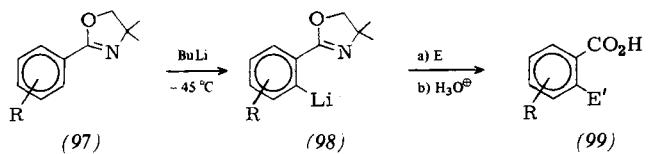
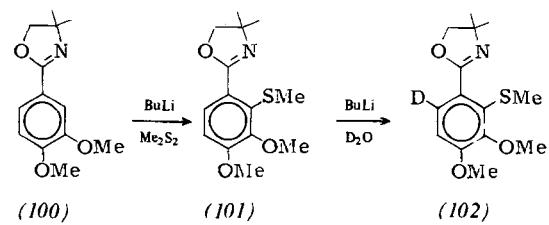


Tabelle 14. Alkylierung von (*ortho*-Lithioaryl)oxazolinen (98) zu *ortho*-substituierten Benzoësäuren (99).

| Nr. | R in (97) | E | (99) | Ausb. [%] |
|-----|------------------------|--------------------------------|---|-----------|
| 1 | 4-D | D ₂ O | <chem>Dc1ccc(C(=O)OCC)cc1</chem> | 76 |
| 2 | 2,4-D ₂ | D ₂ O | <chem>Dc1ccc(C(=O)OCC)cc1</chem> | 74 |
| 3 | 3,4-(MeO) ₂ | D ₂ O | <chem>CC1=CC=C2C(=O)OC2=C1c3ccccc3C(=O)OCC</chem> | 71 |
| 4 | 4-Cl | MeI | <chem>Clc1ccc(C(=O)OCC)cc1</chem> | 71 [a] |
| 5 | 4-MeO | DMF | <chem>CC1=CC=C2C(=O)OC2=C1c3ccccc3C(=O)OCC</chem> | 70 [a] |
| 6 | 3,4-(MeO) ₂ | NCS | <chem>CC1=CC=C2C(=O)OC2=C1c3ccccc3C(=O)OCC</chem> | 90 |
| 7 | 3,4-(MeO) ₂ | Me ₂ S ₂ | <chem>CC1=CC=C2C(=O)OC2=C1c3ccccc3C(=O)OCC</chem> | 93 |

[a] Ausbeute an Oxazolinen nach Zugabe der Elektrophile. Diese Verbindungen wurden nicht zu den Säuren hydrolysiert [50], obwohl das in guten Ausbeuten möglich sein sollte.

Beispiele sind in Tabelle 14 zusammengestellt. Sind *meta*-Methoxygruppen vorhanden (Beispiele Nr. 3, 6, 7), so werden mit großer Regioselektivität nur die Positionen *ortho*-lithiiert, die den *meta*-Methoxygruppen benachbart sind. Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, daß die Umsetzung von (100) mit *n*-Butyllithium bei anschließender Zugabe von Dimethyl-disulfid in 94 % Ausbeute (101) liefert, das mit einem zweiten Äquivalent Butyllithium in 6-Stellung metalliert werden kann. Bei Addition eines anderen Elektrophils entstehen Verbindungen vom Typ (102)^[27]. Diese Reaktionsfolge, welche die Viel-



seitigkeit der lithiierten Aryloxazoline demonstriert, ist eine willkommene Ergänzung der klassischen Verfahren zur aromatischen Substitution.

10.2. Darstellung über (Methoxyaryl)oxazoline

Die in Abschnitt 10.1 gezeigte Nützlichkeit der Aryloxazoline in der Synthese erweist sich auch bei nucleophilen Additionen. So reagierten 2-(Methoxyaryl)oxazoline mit einer Organolithium- (-45°C) oder Grignard-Verbindung (25°C) unter glattem Austausch der Methoxygruppe in ausgezeichneten Ausbeuten zu den substituierten Aryloxazolinen (104). Durch Hydrolyse entstehen Benzoesäuren (105) mit neuen Alkyl- oder Arylsubstituenten (Tabelle 15)^[52]. Bisher ist nur eine vorläufige Mitteilung über diese Methode erschienen.

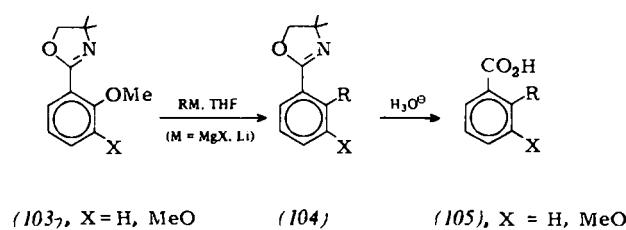
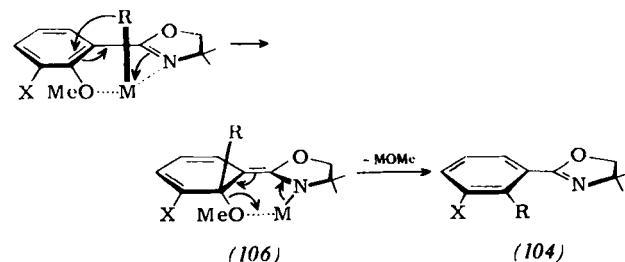


Tabelle 15. Substituierte Benzoesäuren (105) durch nucleophile aromatische Substitution an 2-(Methoxyaryl)oxazolinen (103).

| X | RM | (104) Ausb. [%] | (105) Ausb. [%] |
|-----|-----------|-----------------------|-----------------------|
| H | PhMgBr | 95 | |
| H | n-BuMgCl | 85 | |
| MeO | n-BuLi | 98 | |
| MeO | t-BuLi | ≈ 100 | |
| MeO | PhLi | ≈ 100 | |
| MeO | p-Ph—PhLi | 73 | |
| MeO | | 95 | |

Weitere Untersuchungen werden sicherlich zeigen, daß die Methode einen neuen und vielseitigen Zugang zu aromatischen Verbindungen ermöglicht, die durch klassische Methoden nur schwer oder mühsam herzustellen sind^[53]. So war die Synthese

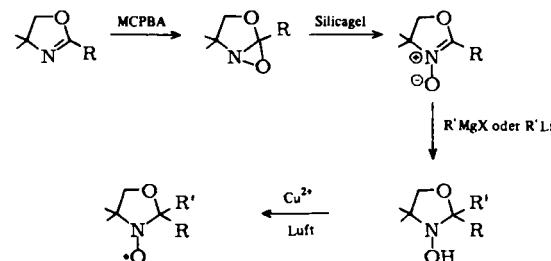
von unsymmetrischen Biarylen schon immer eine undankbare Aufgabe^[54, 55]; die neue Reaktionsfolge könnte sich in vielen



Fällen als Methode der Wahl erweisen. Möglicherweise verläuft die nucleophile Substitution über eine chelat-gestützte Addition der Organometallverbindung RM an den aromatischen Ring zum „metallierten Enamin“ (106). Eliminierung des Metallmethanolats ergibt das substituierte Aryloxazolin (104).

11. Spin-Markierung mit Oxazolinen

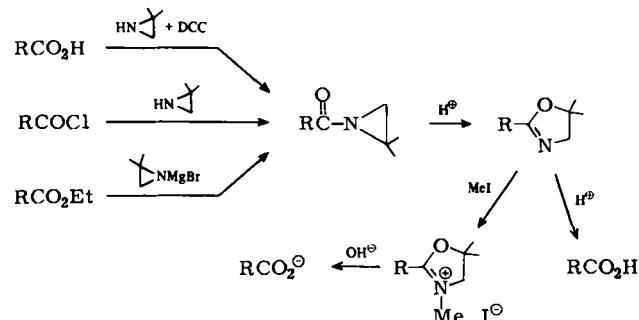
Ein eleganter Zugang zu einer Reihe nützlicher biologischer Sonden wurde kürzlich von Keana beschrieben^[56]. Das Verfahren ist in Schema 1 skizziert. Die Flexibilität der Methode erlaubt die Herstellung zahlreicher gegenwärtig interessanter Verbindungen in Ausbeuten, die denen anderer, weniger allgemeiner Methoden vergleichbar sind.



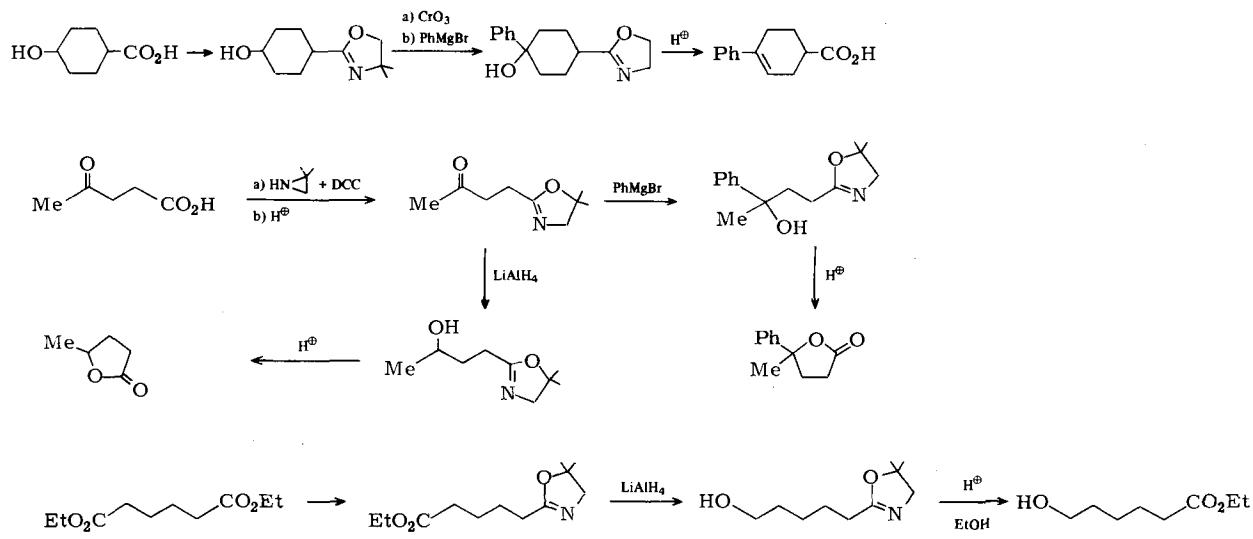
Schema 1. R = n-Pentyl, R' = Methyl, Ethyl oder Vinyl, MCPBA = m-Chlorperbenzoësäure.

12. Oxazoline als Schutzgruppen

In den vorhergehenden Abschnitten wurden Eigenschaften des Oxazolinrings aufgeführt, die ihn als wertvolle Schutzgruppe

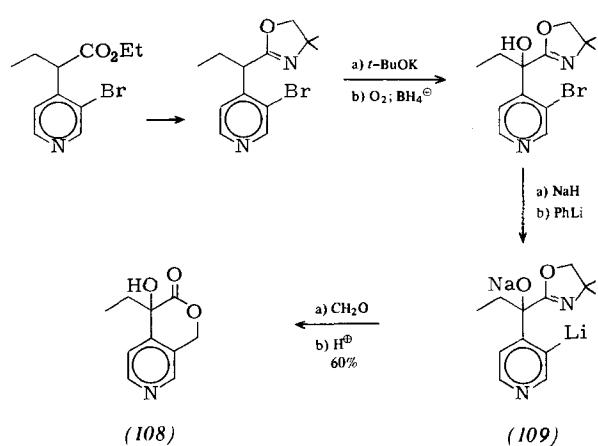
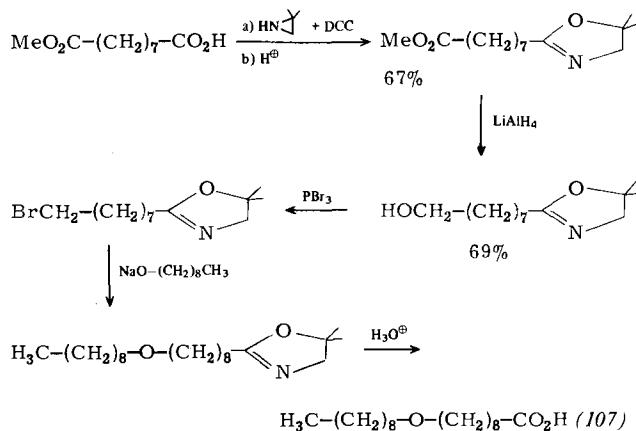


Schema 2. DCC = Dicyclohexylcarbodiimid.



Schema 3.

pe erscheinen lassen. Er ist beständig gegen Grignard-Verbindungen, Lithiumtetrahydridoaluminat, Organolithiumverbindungen (wenn der 2-Substituent keine α -Wasserstoffatome besitzt), schwache Basen und schwache Säuren. Ferner kann er in stärker saurer oder basischer Lösung hydrolytisch abgespalten werden^[48]. Die letzte notwendige Bedingung für eine Schutzgruppe, die leichte Bildung, wird vom Oxazolinring ebenfalls erfüllt. So kann eine Carbonylfunktion (Carbonsäure, -säurechlorid oder -ester) mit 2,2-Dimethylaziridin als Oxazolin maskiert werden (Schema 2). Einige Beispiele für die Verwendung von Oxazolinen als Schutzgruppe sind in Schema 3 aufgeführt.



Kürzlich wurde ein Strukturbeweis für die ungewöhnliche Fettsäure (107) mit Hilfe einer Oxazolin-Schutzgruppe geführt^[57]. Ein weiteres Beispiel für die Verwendung einer Oxazolin-Schutzgruppe ist die Synthese des CD-Rings im Alkaloid Camphotecin (108)^[58]. Die Anwesenheit des Oxazolinrings erlaubte die leichte Bildung des Lithiopyridin-Derivats (109), das sich mit Formaldehyd und Säure zum gewünschten Produkt umsetzte.

13. Schlußbetrachtung

Die hier besprochene Auswahl der bis zum 15. Oktober 1975 existierenden Literatur über 2-Oxazoline demonstriert die Vielseitigkeit dieses einfachen heterocyclischen Systems. Es ist schwer zu erklären, warum man die Nützlichkeit der 2-Oxazoline in der Synthese erst so viele Jahre nach der erstmaligen Herstellung^[59] (1884!) dieser Verbindungen erkannt hat. Wie viele andere wertvolle chemische Eigenschaften mögen noch in diesem System und in anderen längst bekannten heterocyclischen Systemen verborgen sein!

Wir danken der National Science Foundation, den National Institutes of Health, dem ACS-Petroleum Research Fund und Hoffmann-La Roche für die großzügige Unterstützung der hier zitierten Arbeiten des Autors (A. I. M.) seit 1970, als diese Untersuchungen begannen.

Eingegangen am 3. November 1975 [A 110]
Übersetzt von Dipl.-Chem. Rainer Schlecker, Gießen

- [1] A. I. Meyers: *Heterocycles in Organic Synthesis*. Wiley, New York 1974.
- [2] a) D. Seebach, *Synthesis* 1969, 17; b) D. Seebach u. E. J. Corey, *J. Org. Chem.* 40, 231 (1975), zit. Lit.
- [3] a) A. I. Meyers, A. Nabeya, H. W. Adickes, I. R. Politzer, G. R. Malone, A. C. Kovelesky, R. L. Nolen u. R. C. Portnoy, *J. Org. Chem.* 38, 36 (1973); b) G. R. Malone, Ph. D. Thesis, Wayne State University 1972, zit. Lit.
- [4] a) G. Stork u. J. E. McMurry, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 5464 (1967); b) M. Ohashi, T. Maruishi u. H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.* 1968, 719; c) J. W. Scott, R. Borer u. G. Saucy, *J. Org. Chem.* 37, 1659 (1972).
- [5] D. Lednicer, *Adv. Org. Chem.* 8, 17 (1972).
- [6] a) J. A. Frump, *Chem. Rev.* 71, 483 (1971); b) W. Seeliger, E. Aufderhaar, W. Diepers, R. Feinauer, R. Nehring, W. Thier u. H. Hellmann, *Angew. Chem.* 78, 913 (1966); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5, 875 (1966); c) R. H. Wiley u. L. L. Bennett, Jr., *Chem. Rev.* 44, 447 (1949).
- [7] H. L. Wehrmeister, *J. Org. Chem.* 27, 4418 (1962).

- [8] I. C. Nordin, *J. Heterocycl. Chem.* 3, 531 (1966).
- [9] a) P. Allen u. J. Ginos, *J. Org. Chem.* 28, 2759 (1963); b) J. E. DuBois u. C. Lion, *Tetrahedron* 29, 3417 (1973).
- [10] a) F. Leffler u. R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* 59, 2252 (1937); b) A. I. Meyers, D. L. Temple, D. Haidukewych u. E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* 39, 2787 (1974).
- [11] a) Y. Ito, Y. Inubushi, M. Zenbayashi, S. Tomita u. T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4447 (1973); b) Y. Ito, I. Ito, T. Hirai u. T. Saegusa, *Synth. Commun.* 4, 97 (1974); c) Y. Ito, T. Hirai u. T. Saegusa, *J. Organomet. Chem.* 82, C47 (1974).
- [12] H. Witte u. W. Seeliger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1974, 996.
- [13] Z. T. Fomum, P. D. Landor, S. R. Landor u. G. B. Mpango, *Tetrahedron Lett.* 1975, 1101.
- [14] E. E. Schweizer u. S. V. DeVoe, *J. Org. Chem.* 40, 144 (1975).
- [15] Siehe [9a]. Erhältlich bei Aldrich Chemicals Co.
- [16] A. I. Meyers, D. L. Temple, R. L. Nolen u. E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* 39, 2778 (1974).
- [17] M. W. Rathke u. A. Lindert, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 3222 (1970); 93, 2318 (1971); R. J. Cregeg, J. L. Hermann, C. S. Lee, J. E. Richman u. R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* 1973, 2425; P. L. Creger, J. Am. Chem. Soc. 92, 1396 (1970) und zit. frühere Arbeiten; P. E. Pfeffer, L. S. Silbert u. E. Kinsel, *J. Org. Chem.* 37, 1256 (1972).
- [18] A. I. Meyers, G. Knaus u. K. Kamata, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 268 (1974); A. I. Meyers u. G. Knaus, *ibid.* 96, 6508 (1974); A. I. Meyers, G. Knaus, K. Kamata u. M. E. Ford, *ibid.* 98, 567 (1976).
- [19] Erhältlich bei a) Parke-Davis & Co., Industrial Products Division, Detroit, Michigan; b) Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin; c) Elars Biochemical Co., Fort Collins, Colorado.
- [20] C. E. Whitten, M. E. Ford u. A. I. Meyers, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [21] A. I. Meyers u. K. Kamata, *J. Org. Chem.* 39, 1603 (1974); *J. Am. Chem. Soc.* 98, 2290 (1976).
- [22] A. I. Meyers u. C. E. Whitten, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 6226 (1975).
- [23] A. I. Meyers, E. D. Mihelich u. K. Kamata, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 768.
- [24] A. I. Meyers, E. D. Mihelich u. R. L. Nolen, *J. Org. Chem.* 39, 2783 (1974).
- [25] A. I. Meyers u. E. D. Mihelich, *Heterocycles* 2, 181 (1974).
- [26] A. I. Meyers u. E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* 40, 1186 (1975).
- [27] E. D. Mihelich, Ph. D. Thesis, Colorado State University 1975.
- [28] U. Schöllkopf u. D. Hoppe, *Angew. Chem.* 82, 483 (1970); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9, 459 (1970).
- [29] A. I. Meyers, G. Knaus u. P. M. Kendall, *Tetrahedron Lett.* 1974, 3495.
- [30] A. I. Meyers u. P. M. Kendall, *Tetrahedron Lett.* 1974, 1337.
- [31] O. Cervinka u. O. Belovsky, *Coll. Czech. Chem. Commun.* 30, 2487 (1965).
- [32] S. R. Landor, A. R. Tatchell u. B. Miller, *J. Chem. Soc. C* 1966, 2280; *C* 1967, 197.
- [33] G. M. Giongo, F. DeGregorio, N. Palladino u. W. Marconi, *Tetrahedron Lett.* 1973, 3195.
- [34] G. Giacomelli, R. Menicagli u. L. Lardicci, *J. Org. Chem.* 38, 2370 (1973).
- [35] S. Yamaguchi u. H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* 38, 1870 (1973).
- [36] A. I. Meyers u. M. E. Ford, *Tetrahedron Lett.* 1974, 1341.
- [37] T. D. Inch, G. J. Lewis, G. L. Sainburg u. D. J. Sellers, *Tetrahedron Lett.* 1969, 3657.
- [38] J. D. Morrison u. H. S. Mosher: *Asymmetric Organic Reactions*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs 1971, S. 415ff.
- [39] A. I. Meyers u. E. W. Collington, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 6676 (1970); R. S. Brinkmeyer, E. W. Collington u. A. I. Meyers, *Org. Synth.* 54, 42 (1974).
- [40] O. H. Oldenziel u. A. M. van Leusen, *Tetrahedron Lett.* 1974, 163, 167.
- [41] Diskussion dieses „Umpolung“ genannten Konzepts siehe D. Seebach u. D. Enders, *Angew. Chem.* 87, 1 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 15 (1975).
- [42] J. E. Dubois u. C. Lion, *C. R. Acad. Sci. C* 274, 303 (1972); *Tetrahedron* 29, 3417 (1973); *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973, 2673; *C. R. Acad. Sci. C* 277, 1383 (1973).
- [43] A. I. Meyers, E. M. Smith u. M. S. Ao, *J. Org. Chem.* 38, 2129 (1973).
- [44] A. I. Meyers u. M. E. Ford, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2861.
- [45] K. Hirai, H. Matsuda u. Y. Kishida, *Chem. Pharm. Bull.* 20, 2067 (1972).
- [46] Weitere Beispiele: A. I. Meyers u. M. E. Ford, noch unveröffentlicht.
- [47] A. I. Meyers u. M. E. Ford, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2861.
- [48] A. I. Meyers, D. L. Temple, D. Haidukewych u. E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* 39, 2787 (1974).
- [49] W. E. Parham u. Y. Sayed, *J. Org. Chem.* 39, 2053 (1974).
- [50] H. W. Gschwend u. A. Hamdam, *J. Org. Chem.* 40, 2008 (1975).
- [51] A. I. Meyers u. E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* 40, 3158 (1975).
- [52] A. I. Meyers u. E. D. Mihelich, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 7383 (1975).
- [53] Durch die Gomberg-Reaktion: W. E. Bachman u. R. A. Hoffman, *Org. React.* 2, 224 (1944); O. C. Dermer u. M. T. Edison, *Chem. Rev.* 57, 77 (1957); D. R. Augood u. G. H. Williams, *ibid.* 57, 123 (1957); durch die Ullmann-Reaktion: P. E. Fantan, *ibid.* 64, 613 (1964).
- [54] W. Wolf u. N. Kharasch, *J. Org. Chem.* 30, 2493 (1965).
- [55] E. C. Taylor, F. Kienzle u. A. McKillop, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 6088 (1970); E. C. Taylor, H. W. Altland u. A. McKillop, *J. Org. Chem.* 40, 2351 (1975).
- [56] J. F. W. Keana u. T. D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 1273 (1975).
- [57] R. R. Curtis u. R. G. Fenwick, *Chem. Phys. Lipids* 11, 11 (1973).
- [58] J. F. Hanson, K. Kamata u. A. I. Meyers, *J. Heterocycl. Chem.* 10, 711 (1973).
- [59] R. Andreasch, *Monatsh. Chem.* 5, 33 (1884).

ZUSCHRIFTEN

Zuschriften sind kurze vorläufige Berichte über Forschungsergebnisse aus allen Gebieten der Chemie. Vom Inhalt der Arbeiten muß zu erwarten sein, daß er aufgrund seiner Bedeutung, Neuartigkeit oder weiten Anwendbarkeit bei sehr vielen Chemikern allgemeine Beachtung finden wird. Autoren von Zuschriften werden gebeten, bei Einsendung ihrer Manuskripte der Redaktion mitzuteilen, welche Gründe in diesem Sinne für eine vordringliche Veröffentlichung sprechen. Die gleichen Gründe sollen im Manuskript deutlich zum Ausdruck kommen. Manuskripte, von denen sich bei eingehender Beratung in der Redaktion und mit auswärtigen Gutachtern herausstellt, daß sie diesen Voraussetzungen nicht entsprechen, werden den Autoren mit der Bitte zurückgesandt, sie in einer Spezialzeitschrift erscheinen zu lassen, die sich direkt an den Fachmann des behandelten Gebietes wendet.

Totalsynthese von Methionin-Enkephalin

Von Wolfgang Voelter, Claus Bürvenich, Hans Horn, Hubert Kalbacher und Emanuel Pietrzik^[*]

Am 18. Dezember 1975 haben Hughes et al.^[1] die Identifizierung zweier Pentapeptide, isoliert aus Schweinehirn, beschrieben: Im vas deferens der Maus zeigt Methionin-Enkephalin (H—Tyr—Gly—Gly—Phe—Met—OH) zwanzigfache und Leucin-Enkephalin (H—Tyr—Gly—Gly—Phe—Leu—OH) zehnfache Normorphinwirkung. Wir beschreiben hier die ersten Einzelheiten einer klassischen Totalsynthese des „endogenen Opiats“ Methionin-Enkephalin^[2].

Abbildung 1 zeigt die Synthesestrategie. Zur Darstellung des Peptids wurden folgende Ausgangsstoffe synthetisiert: Boc—L-Tyr(Bzl)—OH^[3] ($F_p = 109^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +5^\circ$, $c=1$,

[*] Prof. Dr. W. Voelter, Dipl.-Chem. C. Bürvenich, Dipl.-Chem. H. Horn, Dipl.-Chem. H. Kalbacher und Dipl.-Chem. E. Pietrzik
Chemisches Institut der Universität
Auf der Morgenstelle, 7400 Tübingen