

Da die bekannten Methoden^[3] der Allyletherspaltung beim Glycidnitrilallylether (9) nicht zum Alkohol (9a) führten, untersuchten wir die heterogen katalysierte Isomerisierung von Allylethern zu *cis*-Enolethern. Wir fanden, daß sich als Katalysator vor allem Palladium auf Aktivkohle^[4] eignet.

Wird die Isomerisierung unter Bedingungen durchgeführt, unter denen der *cis*-Enolether hydrolysiert, erhält man direkt die Spaltprodukte, Alkohol und Propionaldehyd. Da sich sowohl der Katalysator als auch der Propionaldehyd ($K_p=49^\circ\text{C}$) sehr leicht abtrennen lassen, ist diese Allylether-Spaltung von großem Nutzen (vgl. Beispiele in Tabelle 1). Daß die Allylschutzgruppe selektiv neben anderen Schutzgruppen entfernt werden kann, zeigt das Beispiel des Glycerin-1-allyl-2,3-dibenzylethers (7).

Der zu spaltende Allylether wird in einem Lösungsmittelgemisch (siehe Tabelle 1) in Gegenwart einer Spur *p*-Toluolsulfonsäure oder Mineralsäure (z. B. Perchlorsäure) und einer katalytischen Menge Palladium auf Aktivkohle einige Stunden auf 60 bis 80°C erwärmt^[5]. Bei empfindlichen Substraten, z. B. dem Glycidnitril (9), kann die Spaltung unter Verlängerung der Reaktionsdauer (bis zu ca. 6 Tagen) auch bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

2,5-Dihydrofuran läßt sich mit diesem Verfahren in Methanol/Wasser glatt zu 4-Hydroxybutanal spalten, während 3-Methoxycyclohexen unter vergleichbaren Bedingungen unverändert bleibt. Diese Befunde lassen vermuten, daß eine cisoide Konformation der Allylether-Partialstruktur Voraussetzung für die durch Palladium katalysierte Isomerisierung ist^[3].

Arbeitsvorschriften:

Glycerin-1,2-dibenzylether (7a): 1.00 g (3.2 mmol) (7) werden in 10 ml Methanol und 2 ml Wasser gelöst und mit 0.1 g Palladium auf Aktivkohle sowie 0.1 g *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Suspension wird unter Rühren 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abzentrifugieren des Katalysators wird mit Ether extrahiert, das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand destilliert. Die Ausbeute an (7a) ($K_p=150^\circ\text{C}/0.05\text{ Torr}^{[2]}$) beträgt 0.85 g (97%).

Methyl-2-(4-hydroxymethyl-2-methoxy-6-oxo-4-vinyl-1-cyclohexenyl)acrylat (8a): 3.9 g (13.3 mmol) (8) werden in 170 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Nach Zugabe von 0.6 g Palladium auf Aktivkohle und 0.3 g *p*-Toluolsulfonsäure wird die Suspension unter Rühren 20 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Filtrat im Rotationsverdampfer auf die Hälfte eingengt, mit gesättigter NaCl-Lösung und Eis versetzt und fünfmal mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Rotationsverdampfer verbleibt ein schwach gelbes Öl, das beim Trocknen am Hochvakuum kristallisiert. Schmelzpunkt nach einmaligem Umkristallisieren aus Ether: 87 bis 89°C. Ausbeute: 3.0 g (84%).

Eingegangen am 15. Juli 1976 [Z 497]

CAS-Registry-Nummern:

(4): 1746-13-0 / (4a): 108-95-2 / (5): 3295-97-4 / (5a): 111-87-5 / (6): 123-34-2 / (6a): 56-87-5 / (7): 59991-88-7 / (7a): 59991-89-8 / (8): 59991-90-1 / (8a): 59991-91-2 / (9): 59991-92-3 / (9a): 59991-93-4 / (10): 20860-14-4 / (10a): 58-22-0 / Palladium: 7440-05-3.

[1] R. Gigg u. C. D. Warren, J. Chem. Soc. C 1968, 1903.

[2] J. Cunningham, R. Gigg u. C. D. Warren, Tetrahedron Lett. 1964, 1191.

[3] T. J. Prosser, J. Am. Chem. Soc. 83, 1701 (1961); C. C. Price u. W. H. Snyder, ibid. 83, 1773 (1961); H. C. Clark u. H. Kurosawa, Inorg. Chem. 12, 357, 1566 (1973); E. J. Corey u. J. W. Suggs, J. Org. Chem. 38, 3224 (1973).

[4] Wir verwendeten den Hydrierkatalysator 10% Palladium auf Aktivkohle der Firma Fluka. Orientierende Untersuchungen mit Rhodium auf Aktivkohle ergaben ebenfalls positive Resultate; Ruthenium und Platin auf Aktivkohle erwiesen sich als weniger brauchbar. Dies steht im Einklang mit Befunden, wonach Palladium bei Hydrierungen die größte Tendenz zur Verschiebung von Doppelbindungen aufweist. Vgl. dazu P. N. Rylander, Adv. Chem. Ser. 98, 150 (1971).

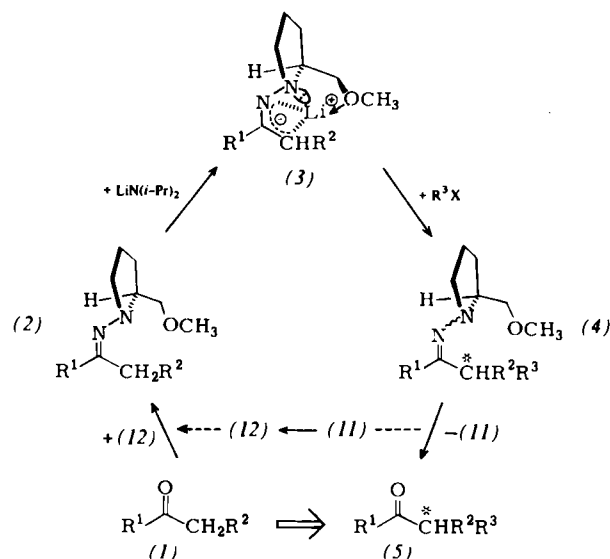
[5] Erwartungsgemäß wird die Allyletherspaltung schon durch Spuren von „Katalysatorgiften“ wie Thiophenol und Kaliumcyanid blockiert. Es ist deshalb empfehlenswert, die Reaktionsgefäße mit Chromschwefelsäure zu reinigen, mit Kalilauge auszuschwenken und mit entionisiertem Wasser zu spülen.

Asymmetrische Synthese von α -substituierten Ketonen durch Metallierung und Alkylierung chiraler Hydrazone^[**]

Von Dieter Enders und Herbert Eichenauer^[*]

Wirksame asymmetrische Synthesen unter C—C-Verknüpfung und simultaner Erzeugung eines neuen Chiralitätszentrums sind selten. Eine Methode großer Anwendungsbreite zur regio- und enantioselektiven α -Alkylierung von Ketonen gibt es noch nicht. Asymmetrische Alkylierungen von Cyclohexanon über Metall-Derivate chiraler Imine^[1] gelingen nur in unbefriedigenden chemischen und optischen Ausbeuten.

Wir haben nun eine Methode entwickelt, die die asymmetrische Synthese von α -substituierten Ketonen (5) in guten chemischen Ausbeuten und in teilweise hoher Enantiomerenreinheit gestattet. Hierzu überführt man die Ketone (1) in die chiralen Hydrazone (2), metalliert mit Lithium-diisopropylamid zu den Metall-Derivaten (3), alkyliert zu (4) und regeneriert die nun substituierten Ketone (5) durch Ozonolyse oder Hydrolyse.



Als chirales Hilfsreagens benutzen wir (*S*)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin (12), das aus der käuflichen Aminosäure (*S*)-Prolin (6) in großen Mengen hergestellt werden kann. Die Gesamtausbeute an (12) beträgt 53% (Weg A) oder 55% (Weg B). In beiden Fällen genügt es, (*S*)-Prolinol (7) sowie (12) durch Destillation zu reinigen^[3]. Das chirale Hydrazin (12) [farbloses Öl, $K_p=56-57^\circ\text{C}/3\text{ Torr}$, $^1\text{H-NMR}$

[*] Dr. D. Enders und cand. chem. H. Eichenauer
Institut für Organische Chemie der Universität
Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Gießen

[**] Diese Arbeit wurde durch ein Liebig-Stipendium des Verbandes der Chemischen Industrie an D. E. unterstützt. Den Herren E. Röcker und K. Schneider danken wir für die Darstellung von Verbindung (12).

[illegible]

$(5a)-(5d)$ $(5e)$ $(5f)$ $(5g)$

Man versetzt 2.6 g (20 mmol) (12) mit 2.19 ml (21 mmol) Cyclohexanon unter Rühren bei Raumtemperatur und erwärmt 8 h auf 60°C. Die Lösung des Rohprodukts in CH₂Cl₂ wird mit Natriumsulfat getrocknet, im Rotationsverdampfer eingeeengt und destilliert. Man erhält 3.78 g (90%) (2), R¹/R² = —(CH₂)₄—, als farbloses Öl vom K_p = 72–73°C/0.025 Torr, [α]_D²⁰ = +290° (c = 0.5, Benzol). Zu einer Lösung von 10.5 mmol Lithium-diisopropylamid (dargestellt aus 6.5 ml 1.6 N *n*-Butyllithium-Lösung und 1.47 ml Diisopropylamin in 50 ml Tetrahydrofuran bei 0°C) tropft man unter Rühren bei 0°C 2.1 g (10 mmol) (2), R¹/R² = —(CH₂)₄—. Nach 2 h wird auf –100°C abgekühlt und 1.0 ml (10.5 mmol) *n*-Propyliodid zuge tropft. Man rührt noch 3 h, läßt auf Raumtemperatur kommen, arbeitet mit Ether auf, trocknet über Magnesiumsulfat und zieht das Lösungsmittel ab. In die auf –78°C abgekühlte Lösung des Rohprodukts in 50 ml CH₂Cl₂ wird Ozon bis zur Blaufärbung eingeleitet. Nach Entfernen von überschüssigem Ozon durch Einleiten von Argon, Aufwärmen und Einengen wird (5c) vom Nitrosamin (11) durch Kurzwegdestillation über Glaswolle abgetrennt (Ölbadtemperatur 125°C/18 Torr)^[9]

(1a): 108-94-1 / (1e): 120-92-3 / (1f): 96-22-0 / (1g): 102-04-5 /
(2a): 59983-34-5 / (2e): 59983-35-6 / (2f): 59983-36-7 /
(2g): 59983-37-8 / (5a): 22554-29-6 / (5b): 22617-19-2 /
(5c): 36302-45-1 / (5d): 36302-35-9 / (5e): 39947-50-7 /

	R ³ X	[α] _D ²⁰ (c, LM) [a]	Ausb. [%] [b]	
			optisch	chemisch
(5a)	(CH ₃) ₂ SO ₄	– 11.9 ²³ (2.5, MeOH) + 14 (0.23, MeOH) [5]	85 (R)	80 (70)
(5a)	CH ₃ I	– 9.7 ²⁰ (rein) – 15.22 ²⁰ (rein) [1 a]	64 (R)	82 (73)
(5b)	C ₂ H ₅ I	– 30 ²⁰ (0.5, MeOH) [c]	> 50 (R)	80 (71)
(5c)	n-C ₃ H ₇ I	– 24.3 ²⁰ (4.2, MeOH) – 27.9 ²⁰ (MeOH) [6]	87 (R)	81 (73)
(5d)	CH ₂ =CHCH ₂ Br	– 11.2 ²² (2.05, MeOH) – 13.7 ^{27.5} (2.04, MeOH) [1 b, 6]	82 (S)	67 (60)
(5e)	CH ₃ I	– 50 ²³ (1.0, MeOH) – 110.5 ²³ (1.19, MeOH) [7]	45 (R)	82 (74)
(5f)	C ₂ H ₅ I	+ 19.2 ²⁰ (2.5, Ether) + 32.1 ²⁰ (2.5, Ether) [8]	60 (S)	76 (66)
(5g)	CH ₃ I	+ 88 ²⁰ (1.0, Benzol)	30 [d]	81 (70)

[d] NMR-spektroskopisch mit dem Verschiebungsreagens Tris[3-(heptafluor-1-hydroxybutylyden)-(d)-campherato]europium(III) (Firma Aldrich) bestimmt.

(5f): 20086-34-4 / (5g): 59983-38-9 / (CH₃)₂SO₄: 77-78-1 /
CH₃I: 74-88-4 / C₂H₅I: 75-03-6 / n-C₃H₇I: 107-08-4 /
CH₂=CHCH₂Br: 106-95-6 / (12): 59983-39-0.

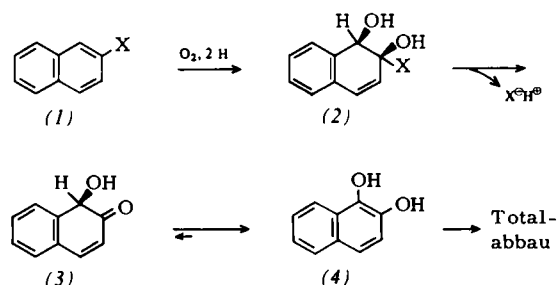
- [1] a) D. Méa-Jacheet u. A. Horeau, Bull. Soc. Chim. Fr. 1968, 4571; b) M. Kitamoto, K. Hiroi, S. Terashima u. S. Yamada, Chem. Pharm. Bull. 22, 459 (1974).
[2] Siehe: E. J. Corey u. D. Enders, Tetrahedron Lett. 1976, 3, 11; E. J. Corey, D. Enders u. M. G. Bock, ibid. 1976, 7.
[3] Darstellung von (11) über Weg A: H. Hartmann, Examensarbeit, Universität Gießen 1974; (11) wurde auch von T. Poloński und K. Prajer (Tetrahedron 32, 847 (1976)) beschrieben.
[4] Die neuen Verbindungen (2) und (4) sowie (8) bis (13) zeigen korrekte Elementaranalysen; IR-, NMR- und Massenspektren sind mit den angegebenen Strukturen im Einklang.
[5] C. Beard, C. Djerassi, J. Sicher, F. Šipoš u. M. Tichý, Tetrahedron 19, 919 (1963).
[6] K. Hiroi, K. Achiwa u. S. Yamada, Chem. Pharm. Bull. 20, 246 (1972).
[7] J. J. Patridge, N. K. Chadha u. M. R. Uskoković, J. Am. Chem. Soc. 95, 532 (1973).
[8] F. Nerdel u. E. Henkel, Chem. Ber. 86, 1002 (1953); M. Teschner, Diplomarbeit, Universität Gießen 1972.
[9] Anmerkung bei der Korrektur (2. Aug. 1976): Inzwischen berichteten A. I. Meyers et al. über die enantioselektive Alkylierung von Cyclohexanon über lithierte Enamine; J. Am. Chem. Soc. 98, 3032 (1976).

Mikrobiologische Synthese von (+)-cis-1,2-Dihydroxy-1,2-dihydronaphthalin-2-carbonsäure

Von Hans-Joachim Knackmuss, Wilhelm Beckmann und Walter Otting^[*]

Kürzlich haben wir über den teilweisen Abbau von Methylenarenen durch einen *Pseudomonas*-Stamm berichtet, der Halogenarene verwertet^[1]. Auf der der Halogenideliminierung entsprechenden Abbaustufe werden methylsubstituierte Metabolite in präparativen Mengen akkumuliert, weil die analoge Abspaltung des Methyl-Anions nicht möglich ist. Die Anwendbarkeit dieses Prinzips zur Präparation chemisch schwer zugänglicher Verbindungen zeigen wir jetzt an einem weiteren Beispiel.

Pseudomonas testosteroni Stamm A 3 (DSM 676) wurde aus Abwasserproben durch kontinuierliche Anreicherung auf Naphthalin (1a) und anschließend auf Naphthalin-2-sulfonsäure (1c) isoliert. Das Bakterium verwertet (1a), (1c) oder auch 2-Naphthol (1b) als einzige Kohlenstoffquelle. Wie Induktionsversuche und Hemmkinetiken zeigen, verfügt der Organismus über eine äußerst unspezifische Naphthalin-Dioxygenase, welche die genannten Substrate hydroxyliert und in den Naphthalinabbauweg einschleust.



(a), X = H; (b), X = OH; (c), X = SO₃H; (d), X = CO₂H

[*] Prof. Dr. H.-J. Knackmuss und Dr. W. Beckmann
Institut für Mikrobiologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH, München
und Institut für Mikrobiologie der Universität
Grisebachstraße 8, 3400 Göttingen

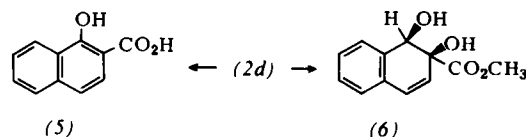
Dr. W. Otting
Max-Planck-Institut für medizinische Forschung
Abteilung Naturstoffchemie
Jahnstraße 29, 6900 Heidelberg

Beim Abbau des Naphthalins unterliegt das Zwischenprodukt (2a) der enzymatischen Dehydrierung zu 1,2-Naphthalindiol (4)^[2]. Die analoge Oxygenierung von (1b) und (1c) führt zu labilen Zwischenprodukten (2b) bzw. (2c), welche spontan Hydroxid bzw. Hydrogensulfid eliminieren und ohne Dehydrierung (4) liefern können.

Naphthalin-2-carbonsäure (1d) wird als Strukturanalogon der Sulfonsäure (1c) ebenfalls leicht hydroxyliert. Das Reaktionsprodukt (2d) kann aber nicht spontan Formiat abspalten und wird infolgedessen akkumuliert. Da die Doppelhydroxylierung zwei Reduktionsäquivalente (NAD(P)H) erfordert^[2], sind die durch Ruhezellen cooxidierbaren Mengen an Carbonsäure (1d) begrenzt. Konstitutiv verwertbare, NAD(P)H liefernde Substrate wie Succinat oder Malat erhöhen die Cooxidationsausbeuten.

Für den Umsatz der Naphthalin-2-carbonsäure (1d) im präparativen Maßstab ist Salicylsäure als metabolisierbares Substrat vorzüglich geeignet. Diese ermöglicht, ohne den Umsatz von (1d) zu hemmen, rasches Bakterienwachstum sowie Bildung von Reduktionsäquivalenten und wirkt außerdem als Induktor aller Enzyme des Naphthalinabbauweges, d.h. auch der Naphthalin-Dioxygenase^[3].

Salicylat-verwertende Zellen von *P. testosteroni* A 3 cooxidieren 2g (1d)/Liter ohne Verlust an Aktivität (6.5 µmol/g Protein · min). (2d) entsteht in quantitativer Ausbeute (Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie). Die saure Extraktion der Kulturflüssigkeit mit Ethylacetat liefert praktisch reine (+)-cis-1,2-Dihydroxy-1,2-dihydronaphthalin-2-carbonsäure (2d). Kristallisation aus Ethylmethylketon liefert farblose Kristalle vom Fp = 147°C [Ausb. 74%, [α]_D²⁵ = +29.1 ± 2° (c = 1, Methanol), MS (Hochauflösung): M⁺ = 206.0589, ber. 206.0579]^[4].



Im Sauren rearomatisiert (2d) unter Wasserabspaltung zu 1-Hydroxynaphthalin-2-carbonsäure (5) (> 95%). Mit Diazomethan in Ethanol/Ether entsteht der Methylester (6) [Fp = 124°C (Cyclohexan), MS (Hochauflösung): M⁺ = 220.0740, ber. 220.0736]^[4], der stabiler als die Säure (2d) ist.

Der Methylester (6) liefert mit 2,2-Dimethoxypropan/HCl leicht das 1,2-Isopropyliden-Derivat [Ausb. 89%, Fp = 94°C (Hexan), [α]_D²⁵ = +244 ± 2° (c = 1, Methanol), MS (Hochauflösung): M⁺ = 260.1051, ber. 260.1049]^[4].

Bei der Dioxygenierung von Naphthalin^[2] und anderen Arenen^[5] durch Bakterien wurden stets cis-Dihydrodirole gefunden. Bei (2a) reagiert ausschließlich das cis-Isomer mit 2,2-Dimethoxypropan^[2]. Da (2d) entsprechend derivatisierbar ist und zellfreie Extrakte von *P. testosteroni* A 3 nur (+)-cis-(2a) umsetzen, darf auf das Vorliegen der cis-Konfiguration in (2d) geschlossen werden.

Eingegangen am 4. Juni 1976 [Z 489]

CAS-Registry-Nummern:

(1a): 91-20-3 / (1b): 135-19-3 / (1c): 120-18-3 / (1d): 93-09-4 /
(2a): 51268-88-3 / (2b): 59953-71-8 / (2c): 59953-72-9 /
(2d): 59953-73-0 / (4): 574-00-5 / (5): 86-48-6 / (6): 59953-74-1 /
1,2-Isopropyliden-Derivat von (6): 59953-75-2 /
2,2-Dimethoxypropan/HCl: 59953-76-3.

[1] H.-J. Knackmuss, M. Hellwig, H. Luckner u. W. Otting, Eur. J. Appl. Microbiol. 2, Nr. 4 (1976).

[2] A. M. Jeffrey, H. J. C. Yeh, D. M. Jerina, T. R. Patel, J. F. Davey u. D. T. Gibson, Biochemistry 14, 575 (1975).