

Während bei ungesättigten C¹⁵-unsubstituierten Lactamen [siehe (3b)] nur die gewünschte *E*-Konfiguration kinetisch kontrolliert entsteht^[3] und thermodynamisch stabil ist, kommt es bei der Geissoschizin-Zwischenstufe (3a) durch sterische Wechselwirkung zwischen CH₃ und R [siehe Konformation (3')] zur konkurrierenden Bildung des unbrauchbaren *Z*-Isomers (4a). Diese Wechselwirkung wäre in der Konformation (3'') minimiert – einer Konformation, die allerdings nicht populiert ist, es sei denn, sie wird durch eine Bindung zwischen R und dem Indol-N erzwungen. Dies gelingt durch Behandlung der Lactamsäure (4b) mit Trifluoresigsäureanhydrid. Mit diesem Ringschluß geht in der Tat eine spontane Isomerisierung der Doppelbindung unter Bildung des *E*-konfigurierten Dilactams (5) einher. Regioselektive Öffnung des Dilactams mit Methanolat in Methanol führt in quantitativer Ausbeute zum gewünschten Lactamester (3a).

Durch das Zwischenprodukt (5) wird die Synthese stereo-konvergent. Das bei der Methylen-Lactam-Umlagerung entstehende Gemisch der Lactamester (3a) und (4a) wird zum Gemisch der Lactamsäuren verseift und dann in sehr hoher Ausbeute zum einheitlichen Dilactam (5) cyclisiert. Alle Stufen verlaufen mit ausgezeichneter Ausbeute und können auch ohne Isolierung und Reinigung der Zwischenprodukte durchgeführt werden. (3a) wird durch „Borch-Reduktion“ und Formylierung (siehe^[1]) glatt in Geissoschizin (1) umgewandelt.

Arbeitsvorschrift

Verseifung von (4a) zur Lactamsäure (4b) mit anschließender Cyclisierung zu (5): 200 mg (0.6 mmol) (4a) in 10 ml Methanol wurden mit 300 mg NaOH und 5 ml Wasser versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ansäuern mit 2 M Citronensäurelösung und Extraktion von (4b) mit Dichlormethan wurde der Extrakt getrocknet und zur Trockene eingedampft: 185 mg (96.5%) (4b). – 185 mg (4b) in 5 ml wasserfreiem Dichlormethan und 20 ml Trifluoresigsäureanhydrid wurden über Nacht bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Das Produkt (5) wurde nach Eindampfen zur Trockne aus Ether umkristallisiert: 150 mg (86%), Fp = 195 °C^[4].

Ringöffnung zu (3a): 150 mg (5) in 20 ml einer 2proz. Lösung von Natriummethanolat in wasserfreiem Methanol

trocknete über MgSO₄ und dampfte zur Trockene ein. Das Produkt (3a) kristallisiert aus Ether: 155 mg (93.6%).

Eingegangen am 13. Juni 1979
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht [Z 313]

- [1] B. Hachmeister, D. Thielke, E. Winterfeldt, Chem. Ber. 109, 3825 (1976).
- [2] J. Stöckigt, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1978, 1097, zit. Lit.
- [3] D. Thielke, J. Wegener, E. Winterfeldt, Chem. Ber. 108, 1791 (1975).
- [4] UV (Methanol): Acylindolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): C=O 1690, ungesättigtes Lactam 1660, 1610 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 1.97 (1H, m, Anisotropie-H (aromat.)), 2.5–2.9 (3H, m, aromat. H), 2.95 (1H, q, J = 7.5 Hz, olef. H), 5.32 (2H, m, Chinolizidon-H, Anisotropie-H), 8.23 (3H, d, J = 7.5 Hz), – MS (200 °C): m/e = 306 (M⁺, 100%), 278 (32.4%), 263 (18.9%), 235 (32.4%), 169 (51.4%), 156 (32.4%).

Enantioselektive Synthese von α-Methyl-α-amino-carbonsäuren durch Alkylierung des Lactimethers von cyclo-(L-Ala-L-Ala)^[**]

Von Ulrich Schölkopf, Wolfgang Hartwig und Ulrich Groth^[*]

Professor Wolfgang Lüttke zum 60. Geburtstag gewidmet

Optisch aktive Aminosäuren sind von offenkundigem Interesse für die Organische Chemie. Präparativ nützlich sind asymmetrische Aminosäure-Synthesen^[1] nur dann, wenn sie einfach auszuführen sind und mit hohen optischen Ausbeu-

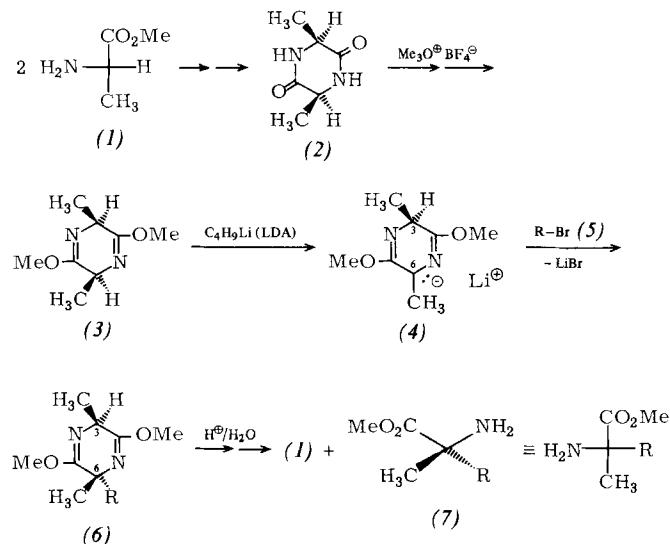


Tabelle 1. Durch Alkylierung von (3) dargestellte Dihydropyrazine (6) und α-Methyl-α-aminoäureester (7). e.e. = Enantiomerenreinheit.

(6)	R	Ausb. [%]	asymm. Induktion [%]	Konfig.	(7) e.e.
(a)	$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$	80–90	≈ 93 [a]	R	≈ 93 [b]
(b)	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{-}3,4\text{-}(\text{OCH}_3)_2$	85–90	≈ 93 [a]	R	
(c)	CH ₂ -2-Naphthyl	≈ 85	≈ 93 [a]	R	≈ 90 [d, g]
(d)	CH ₂ -2-Chinolyl	≈ 78	≈ 94 [a]	R	≈ 90 [d, g]
(e)	CH ₂ -3-Pyridyl	≈ 90	> 95 [a]	R	≈ 93 [d, g]
(f)	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	80–85	≈ 92 [d]	R [c]	≈ 92 [d, e]
(g)	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	75–80	≈ 92 [d]	R [c]	≈ 92 [d, e]
(h)	$\text{C}(\text{OH})(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	≈ 85	> 95 [a, f]	R [c]	

[a] ¹H-NMR-spektroskopisch an C-3-CH₃ von (6). [b] An α-Methylphenylalanin mit Eu(tfc)₃ und polarimetrisch. [c] Analog (6a) angenommen. [d] An (7) mit Eu(tfc)₃. [e] Nicht völlig frei von (1) isoliert. [f] Mit Benzophenon statt R-Br synthetisiert. [g] $[\alpha]_D^{25}$ je $c = 1.0$, EtOH, berechnet für optisch reines (7): -4.8° für (7c), +7.8° für (7d), -7.9° für (7e).

rührte man unter Feuchtigkeitsausschluß 1 h bei Raumtemperatur, goß in 2 M Citronensäurelösung, extrahierte mit Dichlormethan, wusch den Extrakt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung,

[*] Prof. Dr. U. Schölkopf, Dr. W. Hartwig, cand. chem. U. Groth
Organisch-chemisches Institut der Universität
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

[**] Asymmetrische Synthesen über heterocyclische Zwischenstufen. 2. Mitteilung. – 1. Mitteilung: [1a].

ten verlaufen (>90%). Bei stöchiometrisch-asymmetrischen Synthesen sollte sich das chirale Hilfsagens zurückgewinnen lassen und/oder im „chiral pool“ gut verfügbar sein.

Kürzlich gelang uns die asymmetrische Synthese von α -Methyl- α -aminocarbonsäuren [Typ (7)] durch Alkylierung von *N*-1-chiral-substituiertem 4-Methyl-imidazolin-5-on^[1a]. Auf der Suche nach weiteren Synthesewegen haben wir gefunden, daß die baseinduzierte Alkylierung von (3*S*,6*S*)-(+)-2,5-Dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazin (3) mit hoher asymmetrischer Induktion verläuft (vgl. Tabelle 1). Die Diastereoselektivität der Alkylierung läßt sich auf der Stufe des Alkylierungsproduktes (6) ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmen oder auf der Stufe der α -Methyl- α -aminosäureester (7) oder -säuren polarimetrisch oder NMR-spektroskopisch mit chiralen Verschiebungsreagentien ermitteln.

Das 3,6-Dihydropyrazin (3) erhielten wir aus *cyclo*-(L-Ala-L-Ala) (2)^[2] mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat. Diese Reaktion verlief ohne Racemisierung. Die Lithierung von (3) zu (4) gelingt glatt bei -70°C (in Tetrahydrofuran) mit Butyl-lithium oder Lithium-diisopropylamid (LDA). Eine Zweitmetallierung an C-3, die zu einem antiaromatischen 8π -Elektronensystem führen würde^[3], findet nicht statt. Die Alkylierungsprodukte (6) sind bereits bei Raumtemperatur mit 0.5 N Salzsäure hydrolysierbar. Die Ester (1) und (7) lassen sich gegebenenfalls durch Destillation trennen.

Bei der Alkylierung (4) \rightarrow (6) wird an C-6 R-Konfiguration induziert, d. h. der Alkylrest tritt bevorzugt in *trans*-Stellung zur Methylgruppe an C-3 ein. Beispielsweise erhielten wir aus (6a) über den Ester (7a) (*R*)-(-)- α -Methylphenylalanin^[1b]. Die R-Konfiguration an C-6 ist bei (6a) im ¹H-NMR-Spektrum erkennbar: 3-H absorbiert bei ungewöhnlich hoher Feldstärke ($\delta=3.17$), weil es sich im abschirmenden Anisotropiebereich der Phenylgruppe befindet, die π -komplexartig über dem Heterocyclus liegen dürfte^[4]. Die hohe asymmetrische Induktion führen wir darauf zurück, daß eine der beiden diastereotopen Seiten des Anions von (4) durch die Methylgruppe relativ stark abgeschirmt ist.

Arbeitsvorschrift

(2): Das nach^[2a] erhaltene, mit Ether gewaschene Rohprodukt ist zu ca. 10% racemisch. Zweimalige Kristallisation aus Wasser ergab nahezu optisch reines (2); $[\alpha]_D^{25}=26.4^{\circ}$ ($c=1.3$, H_2O); nach Trocknen im Vakuum über P_2O_5 $F_p=289^{\circ}\text{C}$.

(3): 14.2 g (0.1 mol) (2) wurden in 300 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 mit 36.9 (0.25 mol) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat 34 h bei Raumtemperatur kräftig gerührt oder geschüttelt^[5]. Unter Eiskühlung fügte man eine Pufferlösung aus 40.0 g (0.3 mol) NaH_2PO_4 und 113.7 g (0.8 mol) Na_2HPO_4 in 500 ml Wasser zu, trennte die organische Phase ab und extrahierte die wäßrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 . Die vereinigten Extrakte trocknete man über MgSO_4 und engte sie bei 10 Torr ein; Ausbeute 14.9 g (88%) nahezu optisch reines (3), $K_p \approx 75^{\circ}\text{C}/8-10$ Torr; $[\alpha]_D^{20}=+82.6^{\circ}$ ($c=1.0$, Ethanol)^[6]; IR (Film): $\nu=1685\text{ cm}^{-1}$ ($\text{N}=\text{C}$); ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta=1.33$ (d, CH_3), 4.04 (q, mit $J_{1,4}$ weiter aufgespalten, CH).

Alkylierung von (3) zu (6): Zur Lösung von 1.7 g (10 mmol) (3) in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) tropfte man bei -70°C die auf -70°C vorgekühlte Lösung von 10 mmol Butyllithium (6.4 ml einer 1.55 N Lösung in Hexan) (oder 10 mmol Lithiumdiisopropylamid in wenig THF). Man rührte 10 min bei dieser Temperatur, fügte die Lösung von 10 mmol (5) in 10 mmol THF zu, rührte 2–10 h, ließ auf Raumtemperatur kommen, zog das Solvens bei 10 Torr ab, gab zum Rückstand 10 ml Wasser (und eventuell ≈ 5 g Kochsalz), extrahierte dreimal mit je 30 ml Ether oder CH_2Cl_2 , vereinigte die Extrakte, trocknete über MgSO_4 und

arbeitete wie üblich auf. Diastereomererverhältnisse (vgl. Tabelle 1) wurden am Rohprodukt ermittelt. Zur Reinigung wurden die Verbindungen (6) im Kugelrohr destilliert; Beispiel: (6a), $K_p=115-120^{\circ}\text{C}/0.6$ Torr; IR (Film): $\nu=1680\text{ cm}^{-1}$ ($\text{N}=\text{C}$); ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta=3.62$ und 3.60 (je s, OCH_3), 1.44 (s, 3-CH₃), 1.16 und 0.40 (je d, $J=7\text{ Hz}$, 3-CH₃ für *trans*-(6a) bzw. *cis*-(6a)^[7], Intensitätsverhältnis $\approx 28:1$), 3.17 (q, $J=7\text{ Hz}$, 3-H), 3.11 und 2.74 (AB, $J=14\text{ Hz}$, CH₂).

Hydrolyse von (6) zu (7): Die Suspension von 10 mmol (6) in 40 ml 0.5 N Salzsäure wurde 20 min bis 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Man zog das Solvens im Vakuum (50°C) ab, nahm den Rückstand [(7) · HCl] in ca. 10 ml Wasser auf, überschichtete mit 30 ml Ether und gab bei 0°C unter kräftigem Rühren 1.6 ml konz. Ammoniaklösung zu (Racemisierungsgefahr für (1)). Nach Abtrennen der Etherphase gab man zur Wasserphase 2 g Natriumchlorid, extrahierte 5 mal mit Ether und trocknete die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat. Bei wasser-unlöslichen Estern (7) setzte man nach Hydrolyse verdünnte Ammoniaklösung bis $\text{pH}=7-8$ zu, extrahierte zweimal mit Ether, fügte Kaliumcarbonat zur wäßrigen Phase, extrahierte nochmals mit Ether und trocknete die vereinigten Etherphasen über Natriumsulfat. – Nach Abziehen des Ethers wurden (1) und (7) durch Kugelrohrdestillation getrennt; Beispiel: (7a), $K_p=50-55^{\circ}\text{C}/0.6$ Torr (im Vorlauf wurde (1) abgetrennt); IR (Film): $\nu=1600$ (br., NH_2), 1725 ($\text{C}=\text{O}$), 3200, 3320 und 3380 cm^{-1} (NH_2); ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta=3.66$ (s, OCH_3), 3.13 und 2.78 (AB, CH_2), 1.37 (s, CH_3).

Eingegangen am 19. März 1979 [Z 314]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

[1] a) U. Schöllkopf, H.-H. Hausberg, I. Hoppe, M. Segal, U. Reiter, Angew. Chem. 90, 136 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 117 (1978); vgl. dort zitierte Literaturhinweise; b) K. Weinges, G. Graab, D. Nagel, B. Stemmle, Chem. Ber. 104, 3594 (1971); K. Weinges, K. Gries, B. Stemmle, W. Schrank, ibid. 110, 2098 (1977).

[2] a) E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 453 (1906); b) W. Pickenhagen, P. Dietrich, Helv. Chim. Acta 58, 1078 (1975).

[3] Vgl. R. R. Schmidt, Angew. Chem. 87, 603 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 581 (1975).

[4] Solche Vorzugskonformationen („folded conformations“) sind bei benzylsubstituierten Heterocyclen mehrfach nachgewiesen worden; vgl. A. K. Bose, M. S. Manhas, R. V. Tavares, J. M. van der Veen, H. Fujiwara, Heterocycles 7, 1227 (1977).

[5] Triethyloxonium-tetrafluoroborat reagiert schneller (löslich in CH_2Cl_2). Die asymmetrischen Induktionen sind bei dem Diethyl-lactimether ebenso hoch wie bei (3), doch sind die ¹H-NMR-Spektren weniger übersichtlich.

[6] Hydrolyse von (3) ergab 93–95% optisch reines Alanin, d. h. (3) ist mindestens zu 93–95% optisch rein.

[7] *cis* und *trans* bezogen auf 3-Methyl und 6-Benzyl.

Enantioselektive Oxidation durch ein chirales Acylaminoxoxid

Von Corrado Berti und M. John Perkins^[1]

Dr. Robert S. Cahn zum 80. Geburtstag gewidmet

Man kennt nur relativ wenige Beispiele für asymmetrische Induktion bei Reaktionen, die über Kohlenstoff-Radikale verlaufen, wahrscheinlich weil die Chiralität in diesen Radikalen verlorengingeht. Es ist jedoch Enantioselektivität beobachtet worden, und dadurch gelingt es auf einfache Weise, an einem Enantiomer angereichertes Material zu gewinnen^[1]. Wir erweitern dieses Prinzip auf Oxidationen mit chiralen Aminyloxiden (Nitroxiden), d. h. Radikalen vom Typ RR'NO[•].

[1] Prof. Dr. M. J. Perkins, Dr. C. Berti
Department of Chemistry, Chelsea College
Manresa Road, London SW3 6LX (England)