

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 8 π -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)→(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 (δ =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); $[\alpha]_D^{25} = 26.4^\circ$ ($c=1.3$, H₂O); nach Trocknen im Vakuum über P₂O₅ Fp=289 °C.

(3): 14.2 g (0.1 mol) (2) wurden in 300 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ 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) NaH₂PO₄ und 113.7 g (0.8 mol) Na₂HPO₄ in 500 ml Wasser zu, trennte die organische Phase ab und extrahierte die wäßrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂. Die vereinigten Extrakte trocknete man über MgSO₄ und engte sie bei 10 Torr ein; Ausbeute 14.9 g (88%) nahezu optisch reines (3), Kp≈75 °C/8–10 Torr; $[\alpha]_D^{20} = +82.6^\circ$ ($c=1.0$, Ethanol)^[6]; IR (Film): $\nu=1685\text{ cm}^{-1}$ (N=C); ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta=1.33$ (d, CH₃), 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 CH₂Cl₂, vereinigte die Extrakte, trocknete über MgSO₄ und

arbeitete wie üblich auf. Diastereomererhältnisse (vgl. Tabelle 1) wurden am Rohprodukt ermittelt. Zur Reinigung wurden die Verbindungen (6) im Kugelrohr destilliert; Beispiel: (6a), Kp=115–120 °C/0.6 Torr; IR (Film): $\nu=1680\text{ cm}^{-1}$ (N=C); ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta=3.62$ und 3.60 (je s, OCH₃), 1.44 (s, 3-CH₃), 1.16 und 0.40 (je d, J=7 Hz, 3-CH₃ für *trans*-(6a) bzw. *cis*-(6a)^[7], Intensitätsverhältnis ≈ 28:1), 3.17 (q, J=7 Hz, 3-H), 3.11 und 2.74 (AB, J=14 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 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), Kp=50–55 °C/0.6 Torr (im Vorlauf wurde (1) abgetrennt); IR (Film): $\nu=1600$ (br., NH₂), 1725 (C=O), 3200, 3320 und 3380 cm⁻¹ (NH₂); ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta=3.66$ (s, OCH₃), 3.13 und 2.78 (AB, CH₂), 1.37 (s, CH₃).

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 CH₂Cl₂). 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

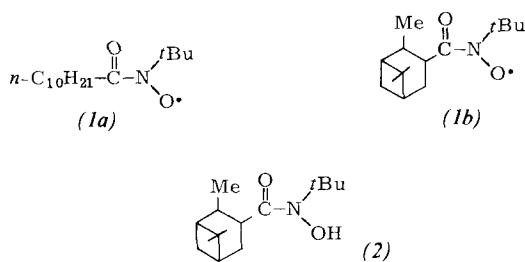
Von Corrado Berti und M. John Perkins^[*]

Dr. Robert S. Cahn zum 80. Geburtstag gewidmet

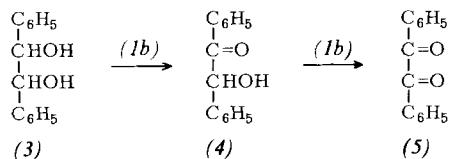
Man kennt nur relativ wenige Beispiele für asymmetrische Induktion bei Reaktionen, die über Kohlenstoff-Radikale verlaufen, wahrscheinlich weil die Chiralität in diesen Radikalen verlorengeht. Es ist jedoch Enantioselektivität beobachtet worden, und dadurch gelingt es auf einfache Weise, an einem Enantiomer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

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

Die isolierbaren Acyl(*tert*-butyl)aminyloxide (*1*) sind reaktiv genug, um als milde selektive homolytische Oxidationsmittel zu wirken, z. B. gegenüber Phenolen und Allylalkoholen^[2]. Anders als *Fremys* Radikal ($K^+ - O_3S)_2NO\cdot$ ^[3]



können sie in unpolaren Solventien verwendet werden. Wie wir kürzlich fanden, läßt sich eine so empfindliche Verbindung wie Vitamin-A-alkohol durch das Radikal (*1a*) in ca. 90% Ausbeute zu Retinal oxidieren; der konkurrierende Angriff von (*1a*) am konjugierten Pentaensystem oder am Produkt ist zu vernachlässigen^[4].



Wir haben jetzt das chirale Acylaminoxyd (*1b*) isoliert und gefunden, daß es die enantioselektive Oxidation von Benzoin (*4*) bewirkt. Die Umsetzung von (*4*) mit ca. 1.5 Äquivalenten (*1b*) in Benzol bei 80 °C ergab ca. 0.6 Äquivalente Benzil (*5*) zusammen mit nicht umgesetztem Benzoin (ca. 0.4 Äquivalente), dessen Drehwert $[\alpha]_D^{25}$ ($CHCl_3$) = 14° betrug. Dies entspricht einer Enantiomerenreinheit (e.e.) von ca. 7%^[5]. Im Hinblick auf die Trennung von Radikalzentrum und chiralem Substituenten in (*1b*) scheint der Effekt ermutigend hoch zu sein. Ursprünglich wurde *meso*-Dihydrobenzoin (*3*) als Substrat gewählt, da eine erhöhte Selektivität aufgrund von Wasserstoffbrücken zur Carbonylgruppe des Aminyloxids erwartet wurde. In diesem Fall ließ sich zwar Benzoin isolieren, das an einem Isomer angereichert war, (e.e. ca. 15%), doch war die Ausbeute sehr gering (<10%), denn das erhaltene Benzoin (*4*) wurde schneller zu Benzil (*5*) oxidiert als Dihydrobenzoin (*3*) zu Benzoin (*4*).

Das Aminyloxid (*1b*), ein blaues Öl, das aus (–)-3-Pinacarbonsäure über die Hydroxamsäure (*2*) ($[\alpha]_D^{25}$ (1 g/100 ml $CHCl_3$) = –49°; F_p = 157–158 °C) auf bekanntem Weg^[6] leicht herzustellen ist, wird als Prototyp einer Reihe chiraler Aminyloxid-Oxidationsmittel angesehen. Sowohl Reaktivität als auch Enantioselektivität sollten sich durch Variation der Acylgruppe und Austausch der *tert*-Butylgruppe gegen chirale Alkylgruppen steuern lassen.

Eingegangen am 20. August 1979 [Z 315]

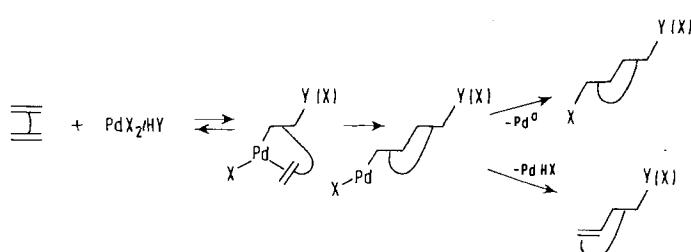
- [1] J. H. Hargis, Huang-Hong Hsu, J. Am. Chem. Soc. 99, 8114 (1977).
- [2] T. C. Jenkins, M. J. Perkins, S. A. Hussain, Tetrahedron Lett. 1977, 3199; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1979, im Druck.
- [3] H. Zimmer, D. C. Larkin, S. W. Horgan, Chem. Rev. 71, 229 (1971).
- [4] A. H. Sharma, unveröffentlicht.
- [5] J. Kenyon, R. L. Patel, J. Chem. Soc. 1965, 435.
- [6] P. F. Alewood, S. A. Hussain, T. C. Jenkins, M. J. Perkins, A. H. Sharma, N. P. Y. Siew, P. Ward, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1978, 1066.

Cyclische Systeme durch Palladium-katalysierte Oxidation von Diolefinen^[**]

Von Andreas Heumann, Marius Reglier und Bernard Waegell^[*]

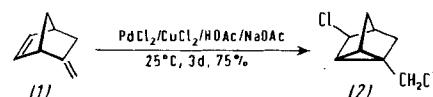
Die direkte katalytische Oxidation von Olefinen (außer Ethylen^[1]) in Gegenwart von Palladiumsalzen hat erst in jüngerer Zeit Bedeutung für die synthetische organische Chemie erlangt^[2]. Mit dem System $PdCl_2/CuCl_2$ /gepufferte Essigsäure ist es möglich, an gespannte Olefine wie Norbornen^[3a] oder Apopinen^[3b] Chlor und die Acetoxygruppe anzulagern^[4].

Wir haben gefunden, daß sowohl Verbindungen aus der Norbornenreihe als auch monocyclische und acyclische Kohlenwasserstoffe, sofern sie zwei Doppelbindungen enthalten, mit Palladium(II)-Salzen selektiv und in guten Ausbeuten oxidiert werden können. Die Reaktion ist allgemein anwendbar [Beispiele: (1), *endo*-(6), (10), 5-Methylencycloocten^[5]] und verläuft nach folgendem Schema:

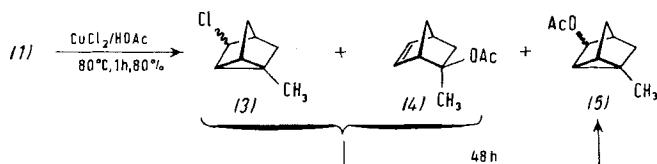


Durch Zugabe von $CuCl_2$ (2 mol pro mol Diolefin) wird die Umsetzung katalytisch bezüglich des Palladiumsalzes ($PdCl_2$ 0.03 Mol-%); die Verwendung von gepufferter ($Na-OAc$) Essigsäure als Lösungsmittel ermöglicht die Isolierung von verschiedenartig disubstituierten Endprodukten.

Die zweite Doppelbindung im Edukt stabilisiert den intermediär entstehenden (und häufig isolierbaren) $Pd-\sigma$ -Komplex und schiebt sich darüber hinaus in die C—Pd-Bindung ein. Dadurch entsteht aus dem $\sigma-\pi$ -Komplex unter C—C-Verknüpfung, d. h. Cyclisierung, ein neuer σ -Komplex, der durch β -Eliminierung oder reduktive Eliminierung leicht zu den metallfreien Endprodukten reagieren kann.



5-Methylennorbornen (*1*) ergibt unter diesen Bedingungen nur das dichlorierte Nortricyclen-Derivat (*2*)^[6]. Diese selektive Dichlorierung ist das Ergebnis der $PdCl_2/CuCl_2$ -Katalyse; $CuCl_2$ allein katalysiert nur die Addition von HCl oder $HOAc$ zu (*3*), (*4*) und (*5*).



[*] Prof. Dr. B. Waegell, Dr. A. Heumann, Dipl.-Chem. M. Reglier
Laboratoire de Stéréochimie, associé au CNRS
Université d'Aix-Marseille
Centre de St-Jérôme, F-13013 Marseille (Frankreich)

[**] Diese Arbeit wurde von der Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique (DGRST: décision d'aide n° 77.7.0755) unterstützt.