

- [3] G. Schröder, W. Martin, Angew. Chem. 78, 117 (1966); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 5, 130 (1966).
 [4] G. Frank, Dissertation, Universität Karlsruhe 1974, beschrieb erstmals (2), ein Positionsisomer von (2) und die Carbonsäure (3).
 [5] Vorarbeiten bei der Darstellung der Verbindungen (4)–(6) wurden von cand. chem. K. Wesch durchgeführt.
 [6] W. Kirmse, H. Schütte, Chem. Ber. 101, 1674 (1968).
 [7] Absorptionssignale um $\delta = 10.0$ (d, $J = 7.3$ Hz) und 5.5 (br. m) ordnen wir einem isomeren strukturell noch unbekannten Aza[14]annulen zu, dessen Konzentration max. 20% beträgt. Das Dublett um $\delta = 10.0$ erscheint auch in den Spektren bei 30 und -70°C . Beim [14]Annulen werden in Lösung ebenfalls zwei Isomere nachgewiesen [8].
 [8] R. C. Haddon, V. R. Haddon, L. M. Jackman, Fortschr. Chem. Forsch. 16, 103 (1971), zit. Lit.

Enantioselektive Synthese von α -Methylserinen^[**]

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

Professor Matthias Seefelder zum 60. Geburtstag gewidmet

Optisch aktive, nicht natürlich vorkommende Aminosäuren gewinnen in Forschung und Anwendung zunehmend an Bedeutung, z. B. als Enzymhemmer oder als Pharmazeutika.

Kürzlich berichteten wir über die enantioselektive Synthese von α -Methylaminosäuren durch baseinduzierte Alkylierung von (3*S*,6*S*)-(+)-2,5-Dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazin (1), das aus *cyclo*-(L-Ala-L-Ala) mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat erhältlich ist^[1]. Wie wir nun gefunden haben, reagiert der lithiierte Lactimether (2) auch mit Carbonylverbindungen (3) – in Tetrahydrofuran (THF) oder (besser) Dimethoxyethan – mit zum Teil sehr hoher asymmetrischer Induktion an C-3 (vgl. Tabelle 1). Mit Aldehyden oder unsymmetrischen Ketonen entsteht auch an C-7 des Produkts (4) ein Chiralitätszentrum, wobei die Induktion hier mit 41–74% geringer ist (vgl. Tabelle 1).

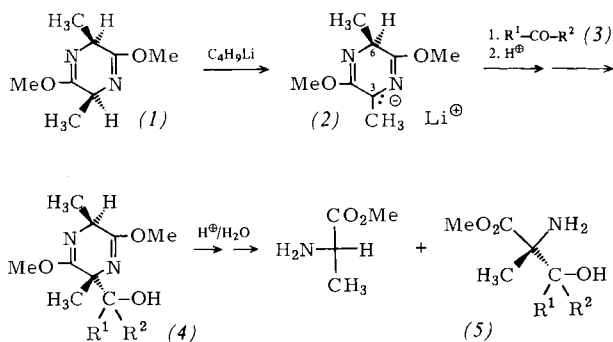


Tabelle 1. Aus dem metallierten Lactimether (2) mit Carbonylverbindungen (3) dargestellte Addukte (4).

(4)	R ¹	R ²	Fp [°C] Kp [°C/Torr]	Ausb. [%]	asymm. Induktion an C-3	induzierte Konfig.	asymm. Induktion an C-7	induzierte Konfig.
a	H	H	50–55; 60/0.1	70	85–90 [a, c]	R		
b	CH ₃	CH ₃	95–105/15	80	80 [a, d] 85 [b]	R		
c	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	99	89	> 95 [a]	R		
d	C ₆ H ₅	CH ₃	95–100/0.2	70	86 [a] > 95 [b]	R	41 [a]	R
e	C ₆ H ₅	H	105–110/0.1	72	76 [a] 82 [b]	R	21 [a] 52 [b]	R
f	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	115–120/0.1	69	73 [a] 85 [b]	R	48 [a] 74 [b]	R

[a] In THF. [b] In Dimethoxyethan. [c] Mit $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ an (4a) bestimmt. [d] Mit $\text{Eu}(\text{hFc})_3$ an (5b) bestimmt.

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

[**] Asymmetrische Synthesen über heterocyclische Zwischenstufen, 3. Mitteilung. – 2. Mitteilung: [1].

Konfiguration und Ausmaß der Induktion an C-3 von (4) lassen sich – wenn R¹ oder R² Aryl ist – ¹H-NMR-spektroskopisch am Signal der C-6-Methylprotonen erkennen. Dieses erscheint bei dem in geringerer Ausbeute entstehenden Isomer bei relativ hohem Feld, weil sich hier die Methylgruppe im abschirmenden Anisotropiebereich der Arylgruppe befindet, die sich π -komplexartig über dem Heterocyclus befinden dürfte^[2]. Demnach lagert sich die Carbonylverbindung an (2) vorzugsweise in *trans*-Stellung zur C-6-Methylgruppe an, so daß an C-3 von (4) R-Konfiguration induziert wird. Das gilt auch für Formaldehyd, denn bei der Hydrolyse von (4a) erhält man (R)-(-)- α -Methylserin^[3]. Saure Hydrolyse der Addukte (4) führt zu α -Methylserinestern (5). Deren Enantiomerenreinheit am α -Kohlenstoffatom entspricht der asymmetrischen Induktion, sofern man von optisch reinem (1) ausgeht^[4].

Bei der Hydrolyse kann Retroaldolreaktion eintreten. So zerfällt (4c) leicht zu Benzophenon und (1), während die Hydrolyse von (4a) oder (4b) problemlos ist. Aus den (durch HPLC getrennten) Diastereomeren von (4e) erhält man hauptsächlich (2*R*,3*R*)- α -Methyl- β -phenylserinmethylester, der beim Destillieren unter Retroaldolreaktion zerfällt^[5], während das (2*R*,3*S*)-Diastereomer thermostabil ist^[5].

Auch Lactimether vom Typ (1), die an C-3 und C-6 verschieden substituiert sind, reagieren mit Carbonylverbindungen mit hoher asymmetrischer Induktion. Beispielsweise beträgt sie bei der Umsetzung von 6-Lithio-(3*S*)-2,5-dimethoxy-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-3-methyl-3,6-dihydropyrazin mit Aceton $\approx 93\%$ ^[6].

Arbeitsvorschrift

(1) \rightarrow (4): Zur Lösung von 1.7 g (10 mmol) (1)^[7] in ca. 20 ml THF oder (besser) Dimethoxyethan fügte man bei -70°C 11 mmol Butyllithium (7 ml einer 1.55*N* Lösung in Hexan). Dann wurde die auf -70°C vorgekühlte Lösung der Carbonylverbindung (3) (10 mmol) in ca. 20 ml THF bzw. Dimethoxyethan zugetropft. Bei Formaldehyd gab man die Suspension von 20 mmol Paraformaldehyd in 20 ml THF zu. Nach 6–10 h (bei (4a) 20 h) Rühren bei -70°C wurden 0.66 g Eisessig in ca. 5 ml THF zugesetzt. Man ließ auf Raumtemperatur kommen, zog das Solvens im Vakuum ab, schüttelte den Rückstand mit 30 ml Ether und 50 ml Phosphatpuffer-Lösung (pH = 7), extrahierte die wäßrige Lösung noch zweimal mit je 20 ml Ether, trocknete sie über Natriumsulfat, zog den Ether ab und destillierte (4) im Kugelrohrapparat.

(4b) \rightarrow (5b): 0.23 g (1 mmol) (4b) wurden bei Raumtemperatur 15 min mit 16 ml (2 mmol) 0.13*N* HCl gerührt. Man

zog das Solvens im Vakuum ab (Badtemp. 40°C), überschichtete mit 5 ml Ether, gab unter kräftigem Rühren verd. Ammoniaklösung bis pH = 8 hinzu, trennte die Etherphase, sättigte die wäßrige Phase mit Natriumchlorid und extrahierte sie noch fünfmal mit Ether. Die vereinigten Etherphasen

wurden über Natriumsulfat getrocknet und nach Abziehen des Ethers destilliert (geringfügige Zers.); Ausbeute 0.11 g (72%) (*R*)-(–)- α,β,β -Trimethylserinmethylester, $K_p = 100$ – $110^\circ\text{C}/0.1$ Torr, Enantiomerenreinheit 71% (bestimmt mit $\text{Eu}(\text{hfc})_3$), entsprechend einer asymmetrischen Induktion bei (4b) von ca. 80%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.26$ und 1.40 (s, CH_3 , 9H), 1.49 (s, NH_2 , 2H), 3.75 (s, OCH_3 , 3H); 8.3 (br., OH); $[\alpha]_D^{20} = -64.1^\circ$ ($c = 1.1$ in Ethanol).

Eingegangen am 2. Januar 1980 [Z 403]

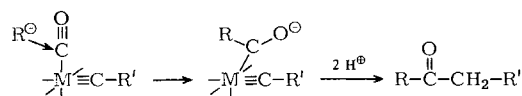
- [1] U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, Angew. Chem. 91, 922 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 863 (1979).
- [2] Solche Vorzugskonformationen („folded conformations“) sind bei benzylsubstituierten Heterocyclen mehrfach nachgewiesen worden; vgl. A. K. Bose, M. S. Manhas, R. V. Tavares, J. M. van der Veen, H. Fujiwara, Heterocycles 7, 1227 (1977).
- [3] N. Takamura, S. Terashima, K. Achiwa, S. Yamada, Chem. Pharm. Bull. 15, 1776 (1967).
- [4] Das in [1] beschriebene (1) ist 93–95% optisch rein. – Triethyloxonium-tetrafluoroborat reagiert mit *cyclo*-(L-Ala-L-Ala) rascher als Trimethyloxonium-tetrafluoroborat. Die asymmetrischen Induktionen sind beim Ethyllactim-ether – OEt statt OMe in (1) – ebenso hoch wie bei (1), doch sind die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren weniger übersichtlich.
- [5] Vgl. U. Groth, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1979.
- [6] Vgl. H. Kehne, Dissertation, Universität Göttingen 1980.
- [7] Nach [1] synthetisiert; $K_p = 75^\circ\text{C}/8$ – 10 Torr, $[\alpha]_D^{20} = +82.6^\circ$ ($c = 1.0$, Ethanol) [4].

Doppeladdition eines Nucleophils an Carbin- und Carbonyl-C-Atom: *S*-Phenyl-2-phenyl-2-(phenylthio)-thioacetat aus *trans*-Bromotetracarbonyl-(phenylcarbin)chrom und Thiophenolat^[1]

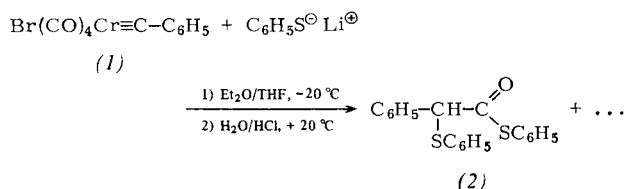
Von Ernst Otto Fischer und Werner Röhl^[*]

Professor Matthias Seefelder zum 60. Geburtstag gewidmet

Neutrale *trans*-Halogenotetracarbonyl-Carbinkomplexe reagieren mit Nucleophilen wie I^- ^[2], Li-Cyclopentadienid^[3] oder Carbonylmetall-Ionen^[4] unter Substitution des Halogenoliganden. Anionen wie C_6H_5^- , OH^- und OR^- hingegen greifen am positiv polarisierten C-Atom eines Carbonylliganden an^[5]; der nächste Reaktionsschritt dürfte eine Übertragung des so entstehenden „Acylatrestes“ auf das Carbin-kohlenstoffatom sein, gefolgt von der reduktiven Abspaltung des gesamten organischen Liganden bei der Protonierung mit Säure:

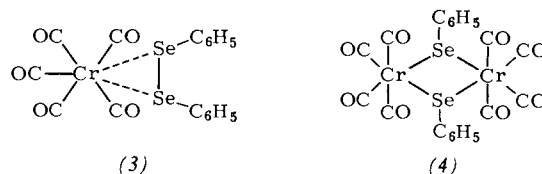


Wir erhielten nun überraschend bei der Reaktion von *trans*-Bromotetracarbonyl(phenylcarbin)chrom (1) mit Li-Thiophenolat und nachfolgender Protonierung mit Salzsäure das bisher unbekannte *S*-Phenyl-2-phenyl-2-(phenylthio)thioacetat (2):



Dieses Ergebnis ist durch doppelten Angriff der Thiophenolat-Ionen an einem Carbonyl- und am Carbinkohlenstoff-

atom zu erklären und steht im Gegensatz zur Reaktion von (1) mit $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^\ominus$, die den erwarteten Phenylessigsäure-phenylester in schlechter Ausbeute liefert. Die analoge Umsetzung mit Selenophenolat führt nicht zu einem entsprechenden Selenoester, sondern unter anderem zu (Diphenyldiselenid)pentacarbonylchrom (3) und Di- μ -phenylseleno-bis(tetracarbonylchrom) (4).



Das IR-Spektrum (KBr) von (2) zeigt die starke ν_{CO} -Bande des Thioesters bei 1690 (vs) cm^{-1} und typische Phenylabsorptionen (980 s, 750 vs, 725 s, 690 s cm^{-1}). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CCl_4) findet man ein Multiplett bei $\delta = 7.2$ für die drei Phenylgruppen sowie ein Singulett bei $\delta = 5.0$ für das Methinproton. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) treten neben den Multipletts der Ringkohlenstoffatome im Bereich $\delta = 128.38$ bis 134.62 die zwei Singuletts des α -C-Atoms ($\delta = 63.88$) und der CO-Gruppe ($\delta = 195.32$) auf.

Arbeitsvorschrift

Zu 1.1 g (10 mmol) Thiophenol in 25 ml Tetrahydrofuran gibt man 10 mmol Methylolithium und tropft die entstehende Thiophenolat-Lösung bei -20°C unter Rühren zu 3.3 g (10 mmol) (1) in 150 ml Ether. Nach 2 h wird das Lösungsmittel bei 20°C abgezogen und der braune Rückstand in 100 ml Ether mit 25 ml 4N HCl während 15 min gerührt. Die Etherphase wird abgetrennt, mit NaHCO_3 -Lösung entsäuert, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Chromatographie des Rohprodukts an Silicagel mit Ether/Pentan ($1:10$) und zweimaliges Umkristallisieren aus Pentan ergibt (2) in analysenreinen, farblosen Nadeln, $\text{Fp} = 70^\circ\text{C}$. Ausbeute 18% .

Eingegangen am 17. Dezember 1979 [Z 405]

- [1] Übergangsmetall-Carbin-Komplexe, 57. Mitteilung. – 56. Mitteilung: O. Orama, U. Schubert, F. R. Kreißl, E. O. Fischer, Z. Naturforsch. B 35, 82 (1980).
- [2] E. O. Fischer, T. L. Lindner, F. R. Kreißl, P. Braunstein, Chem. Ber. 110, 3139 (1977).
- [3] E. O. Fischer, T. L. Lindner, F. R. Kreißl, J. Organomet. Chem. 112, C27 (1976).
- [4] E. O. Fischer, G. Huttner, T. L. Lindner, A. Frank, F. R. Kreißl, Angew. Chem. 88, 163 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 157 (1976).
- [5] E. O. Fischer, T. L. Lindner, Z. Naturforsch. B 32, 713 (1977).

Lithium-[bis(trimethylsilyl)methylen]diphenylphosphoranid, ein Baustein für die Synthese von Bis(methylenphosphoranen)^[1]

Von Rolf Appel und Gerhard Haubrich^[*]

Professor Matthias Seefelder zum 60. Geburtstag gewidmet

Frühere Versuche hatten gezeigt, daß Deprotonierungen von methylenverbrückten Bisphosphoniumsalzen (1) stets am zentralen C-Atom stattfinden. Dabei werden entweder Carbodiphosphorane (2) oder Doppel-Ylide (3) mit konju-

[*] Prof. Dr. E. O. Fischer, Dipl.-Chem. W. Röhl
Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching

[*] Prof. Dr. R. Appel, Dipl.-Chem. G. Haubrich
Anorganisch-chemisches Institut der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1