

Thiazoliumsalze. Tatsächlich wird beim Dihydropyrimido-pyrimidin der Dihydropyrimidinring hydrolytisch leicht geöffnet^[7].

Wegen der geringen Basizität und Nucleophilie der NH_2 -Gruppe in TS^\ominus ist die Rückbildung von Thiamin aus TS^\ominus via YF^\ominus nicht möglich. Die Sequenz $\text{YF}^\ominus \rightarrow \text{TS}^\ominus$ ist deshalb irreversibel.

Eingegangen am 15. Dezember 1980,
in geänderter Form am 29. Juli 1981 [Z 892]

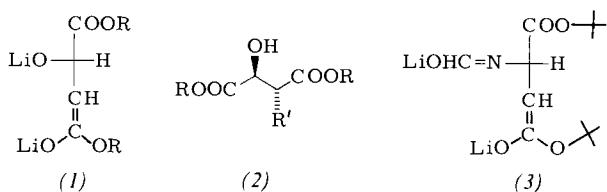
- [1] G. D. Maier, D. E. Metzler, J. Am. Chem. Soc. 79, 4386 (1957).
 - [2] R. Hopmann, G. P. Brugnoni, B. Fol, J. Am. Chem. Soc., im Druck.
 - [3] Zur Struktur vgl. Y. Asahi, E. Mizuta, Talanta 19, 567 (1972).
 - [4] A. Watanabe, Y. Asahi, J. Pharm. Soc. 75, 1050 (1955); P. Haake, J. M. Duclos, Tetrahedron Lett. 1970, 461; Y. Asahi, M. Nagaoka, Chem. Pharm. Bull. 19, 1017 (1971); H. Nogami, J. Hasegawa, T. Rikihisa, ibid. 21, 858 (1973); J. M. Duclos, P. Haake, Biochemistry 13, 5358 (1974).
 - [5] M. Eigen, Angew. Chem. 75, 489 (1963); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 3, 1 (1964).
 - [6] C. Capellos, B. H. J. Bielski: Kinetik Systems, Wiley-Interscience, New York 1972, S. 119 ff.
 - [7] R. Hopmann, B. Fol, noch unveröffentlicht.
 - [8] A. M. Chauvet-Monges, Y. Martin-Borret, A. Creval, J. Fournier, Biochimie 56, 1269 (1974).
 - [9] R. Hopmann, Ann. N. Y. Acad. Sci., im Druck.

Alkylierung von Aminosäuren ohne Verlust der optischen Aktivität: α - und β -Alkylierung eines Asparaginsäure-Derivates

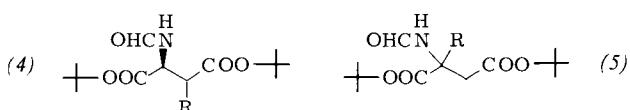
Von Dieter Seebach und Daniel Wasmuth^[1]

Professor Leopold Horner zum 70. Geburtstag gewidmet

Äpfelsäuremethyl- oder -ethylester wird durch zwei Äquivalente Lithiumdiisopropylamid (LDA) zum Dilithium-Derivat (1) doppelt deprotoniert; dessen Umsetzung mit verschiedenenartigen Elektrophilen führt zu *erythro*-konfigurierten Produkten (2)^[1].



Um diese α -Alkylierung β -heterosubstituierter Carbonylverbindungen auf Asparaginsäure zu übertragen, versuchten wir, den (*S*)- oder L-(+)-*N*-Formyl-asparaginsäure-*tert*-butylester¹²⁾ zu (3) doppelt zu deprotonieren. Während dies mit LDA nur sehr schlecht gelang, erhielten wir durch Einwirkung von Lithiumdiethylamid (THF, -78 °C, 2 h) und Alkylierung mit Iodmethan, Iodethan, Allylbromid, oder Benzylbromid (-78 °C, 12 h) jeweils ein Gemisch aus β - und α -substituiertem Asparaginsäure-Derivat (4) bzw. (5) im Verhältnis von ca. 7 : 2 und in Gesamtausbeuten zwischen 60 und 70%. Die Isomerenpaare (4)/(5) lassen sich



(a), R = H; (b), R = CH₃; (c), R = C₂H₅; (d), R = CH₂CH=CH₂; (e), R = CH₂C₆H₅

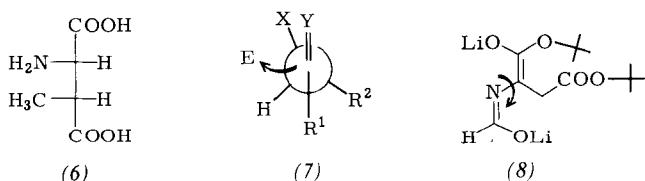
chromatographisch (Silicagel, Diethylether/Pentan) trennen. Die β -alkylierten α -Aminosäureester (4b)–(4e) sind nach ihrem chromatographischen Verhalten, ihrem Schmelzpunkt und/oder spezifischem Drehwert sowie ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren diastereomeren- und enantiomerenrein, liegen in Lösung aber – wie das Edukt (4a) selbst – in zwei rotameren Formen vor^[3]. – Zu unserer Überraschung sind auch die α -alkylierten α -Aminosäureester (5b)–(5e) optisch aktiv. Durch fraktionierende Kristallisation konnte bei (5c)–(5e) ein Enantiomer angereichert werden; aus den so maximal erreichbaren Drehwerten und aus ^1H -NMR-Messungen mit chiralem Verschiebungsgrens $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ schließen wir auf einen Enantiomerenüberschuß von ca. 60% in den ursprünglich gebildeten Estern (5). – In Tabelle 1 sind einige charakteristische Daten der Verbindungen (4) und (5) angegeben.

Tabelle 1. Charakteristische physikalische Daten der umkristallisierten oder destillierten, analysenreinen β - und α -alkylierten Asparaginsäure-Derivate (4) bzw. (5). Außer bei (5b) sind die spezifischen Drehungen der Produkte (5) nach Abtrennung des racemischen Anteils angegeben.

Verbindung	Kp [°C/Torr] [a] Fp [°C]	$[\alpha]_D^{20}$ (c, CHCl ₃)
(4a)≡(5a)	130/0.01	+ 44.4 (1.14)
(4b)	84-85	+ 16.8 (1.22)
(5b)	140/0.01	- 15.3 (1.27) [b]
(4c)	150/0.005	+ 1.0 (1.36)
(5c)	150/0.01	- 17.0 (1.07)
(4d)	140/0.005	+ 24.6 (1.05)
(5d)	77-78	+ 17.2 (1.00)
(4e)	102-103	+ 43.0 (1.45)
(5e)	106	+ 61.1 (1.05)

[a] Luftbadtemperatur bei Kugelrohrdestillation. [b] Ohne Enantiomerenanreicherung, nach Chromatographie (farloses Öl).

Die Konfiguration des Methyl-Derivats (4b) haben wir bewiesen: Hydrolyse der *tert*-Butylester- und der Formamidgruppe liefert *erythro*- oder (*2S,3R*)-3-Methylelasparinsäure (6) ($[\alpha]_D^{20} + 38.7$ ($c = 1.83$, 5 N HCl; Lit. $[\alpha]_D^{24} + 35$ ($c = 2$, 5 N HCl))). Wir nehmen an, daß alle Alkylierungsprodukte (4) *erythro*-konfiguriert sind; dies läßt sich mit der von uns für andere Reaktionen aufgestellten Regel^[1a, 5] erklären (vgl. (7), $R^1 = H$, $R^2 = CO_2C_2H_5$).



X = NCHOLi, Y = C(OLi)(O-*t*Bu)). – Aus der α -Alkylierung des *N*-Formyl-asparaginsäureesters folgt, daß sich neben dem gewünschten Enolat (3) auch das Dilithium-Derivat (8) gebildet haben muß. Ob (8), das man als 6-Atom-8-Elektronen- π -System auffassen kann^[6], aufgrund axialer Chiralität – siehe die durch einen Pfeil hervorgehobene Bindung –, oder aber weil es mit dem chiralen (3) gemischte Aggregate^[7] bildet, zu optisch aktiven α -Alkylierungsprodukten führt, muß durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Falls die zuerst genannte Deutung sich als richtig erweisen sollte, könnten auch einfache Aminosäuren über Derivate vom Typ (8) (R statt CH₂CO₂-*t*Bu) ohne Racemisierung alkylierbar sein^[8].

Eingegangen am 19. Juni 1981 [Z 894]

- [1] a) D. Seebach, D. Wasmuth, *Helv. Chim. Acta* 63, 197 (1980); M. Züger, T. Weller, D. Seebach, *ibid.* 63, 2005 (1980); b) vgl. auch G. Fräter, *ibid.*

- 62, 2825, 2829 (1979); ibid. 63, 1383 (1980); *Tetrahedron Lett.* 1981, 425.
[2] Die Verbindung wurde durch Formylierung des käuflichen Dibenzolsulfimid(DBSI)-Salzes von L-Asparaginsäure-di-*tert*-butylester mit $\text{CH}_3\text{-CO-O-CHO}$ (*L. I. Krimen, Org. Synth. 50*, 1 (1970)) erhalten.
[3] Das Verhältnis ($>9:1$) der Rotamere ist aus den NMR-Spektren bestimmbar; es bleibt nach Reinigungsschritten wie Chromatographie, Destillation oder Umkristallisation unverändert. Vermutlich handelt es sich um konformative Diastereomerie an der N—CHO-Formamidgruppe.
[4] M. Bodanzky, G. G. Marconi, *J. Antibiot.* 23, 238 (1970); H. A. Barker, R. D. Smyth, R. M. Wilson, H. Weissbach, *J. Biol. Chem.* 234, 320 (1959).
[5] D. Seebach, A. K. Beck, F. Lehr, T. Weller, E. W. Colvin, *Angew. Chem.* 93, 422 (1981); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20, 397 (1981).
[6] Siehe die im Abschnitt *Redoxumpolung* der folgenden Übersicht zitierte Literatur: D. Seebach, *Angew. Chem.* 91, 259 (1979); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18, 239 (1979); vgl. auch die Diskussion in D. Seebach, W. Wypiel, W. Lubosch, H.-O. Kalinowski, *Helv. Chim. Acta* 61, 3100 (1978); B. W. Meic平安, P. Casara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 119.
[7] Aggregationsbildung von Enolaten in Lösung: L. M. Jackman, B. C. Lange, *Tetrahedron* 33, 2737 (1977).
[8] Kürzlich wurde berichtet, daß die Alkylierung von Benzaltryptophansäureester ohne Verlust der optischen Aktivität gelingt: M. F. Braña, M. Garido, M. L. López, A. M. Sanz, *J. Heterocycl. Chem.* 17, 829 (1980).

Synthese von Dithiapropanellane mit anellierten Benzolringen – Vorstufen für Moleküle mit Benzol-Dewarbenzol-Struktur^[**]

Von Klaus Weinges, Peter Günther, Wolfgang Kasel,

Georg Hubertus und Petra Günther^[†]

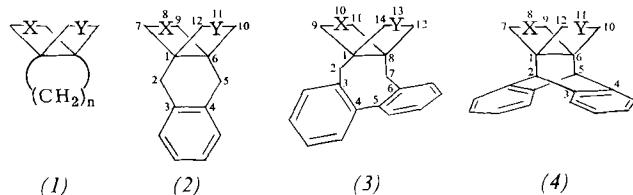
Professor Karl Freudenberg zum 95. Geburtstag gewidmet

Seit einigen Jahren untersuchen wir das thermische und photochemische Verhalten der über die Dithiapropanellane (1a) hergestellten 1,4-Polymethylen-Dewarbenzol-Derivate (5)^[1-3]. Die Grenze ihrer thermischen Valenzisomerisierung ist bei der Umwandlung von 1,4-Hexamethylen-Dewarbenzol (5), $n=6$, zu [6]Paracyclophan (1,4-Hexamethylenbenzol) erreicht^[4]; [5]Paracyclophan läßt sich auf diesem Weg nicht mehr aus (5), $n=5$, herstellen^[5].

Nach der bewährten Synthesemethode^[2] für die 1,4-Polymethylen-Dewarbenzol-Derivate (5), nach der vor kurzem auch Pterodactyladien erhalten werden konnte^[6], stellten wir nun die Kohlenwasserstoffe (6)–(8) mit Benzol-Dewarbenzol-Struktur her. Als Edukte verwendeten wir die Dithiapropanellane (2a)–(4a) (Tabelle 1). Arbeiten von Jamrozik^[7a] und Ripoll^[8], die die Dioxapropanellane (2c) bzw. (4c) beschreiben, veranlassen uns, vorläufige Ergebnisse zu publizieren, obwohl die Untersuchungen nicht abgeschlossen sind.

Wir fanden, daß das aus (2a) erhaltene 3,4-Benz[4.2.2]propella-7,9-dien (6) bis 120°C stabil ist, während bei Bestrahlung ein Isomerisationsprodukt noch unbekannter Konstitution entsteht. An dieser photochemischen Reaktion muß der Benzolring beteiligt sein, da $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch keine Arenprotonen mehr nachzuweisen sind.

Die Valenzisomerisierung des aus (3a) herstellbaren Dewarbenzol-Derivats (7) interessiert wegen des Cyclooctadienrings im Zusammenhang mit der erwähnten Valenzisomerisierung von (5), $n=6$, zu [6]Paracyclophan. Außerdem sind die Diheteropropellanellane (3) chiral, wie auch aus dem ^1H - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von (3a) (siehe Tabelle 1) hervorgeht. Die vorliegenden Racemformen müßten sich



(a): X, Y = S; (b): X = O, Y = S; (c): X, Y = O

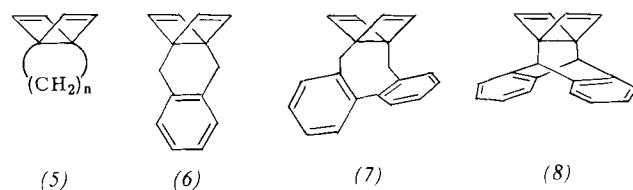
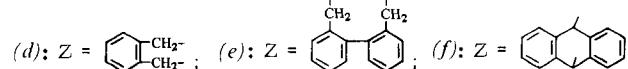
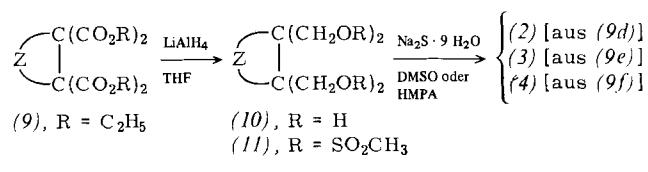


Tabelle 1. Einige physikalische Daten von (2a), (3a) und (4a).

(2a): $F_p = 108^\circ\text{C}$ (Methanol); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.08, 7.16$ (2 m, 4 arom. H), 2.90 (s, H-2,5), AB-Signal ($\delta_A = 2.96, \delta_B = 2.69, J = 8$ Hz, H-7,9,10,12); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.46 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.17$ (s, C-3,4), 128.46, 126.69 (2 d, tert. arom. C), 60.57 (s, C-1,6), 43.74 (t, C-7,9,10,12), 37.72 (t, C-2,5); MS: m/z 248 (M^+ , ber. 248.0693, gef. 248.0686), 201 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{S}$), 181 ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}$), 167 ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}$), 155 ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}$), 141 (C_{11}H_9), 128 (C_{10}H_8), 115 (C_9H_7), 97 ($\text{C}_5\text{H}_5\text{S}$)
(3a): $F_p = 203^\circ\text{C}$ (2-Propanol); $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.3$ (m, 8 arom. H), AB-Signal ($\delta_A = 3.51, \delta_B = 2.63, J = 11.1$ Hz, 4 H, H-9,11,12,14), AB-Signal ($\delta_A = 2.93, \delta_B = 2.80, J = 11.5$ Hz, 4 H, H-9,11,12,14), AB-Signal ($\delta_A = 2.80, \delta_B = 2.59, J = 14.2$ Hz, 4 H, H-2,7); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.46 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.85$ (s, C-4,5), 136.81 (s, C-3,6), 132.14, 130.40, 127.33, 126.91 (4 d, tert. arom. C), 58.44 (s, C-1,8), 44.65, 37.29 (2 t, C-9,11,12,14), 39.54 (t, C-2,7); MS: m/z 324 (M^+ , ber. 324.1006, gef. 324.1002), 179 ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}$), 165 (C_{13}H_9), 97 ($\text{C}_5\text{H}_5\text{S}$)
(4a): $F_p = 242-243^\circ\text{C}$ (2-Propanol); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.23$ (m, 4 arom. H), 7.12 (m, 4 arom. H), 4.07 (s, H-2,5), AB-Signal ($\delta_A = 2.81, \delta_B = 2.71, J = 11.7$ Hz, H-7,9,10,12); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.46 MHz, CDCl_3): $\delta = 125.12, 126.28$ (2 d, aromat. C), 142.12 (s, C-3',4',3,4), 70.49 (s, C-1,6), 54.79 (s, C-2,5), 45.47 (t, C-7,9,10,12); MS: m/z 322 (M^+ , ber. 322.0845, gef. 322.0853), 178 ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}$), 97 ($\text{C}_5\text{H}_5\text{S}$)

in Enantiomere trennen lassen, die nach Modellbetrachtungen stabil zu sein scheinen, so daß aus den Enantiomeren von (3a) die ersten chiralen 1,4-überbrückten Dewarbenzol-Derivate (7) erhältlich sein sollten; jedoch blieben erste Versuche zur Racematspaltung von (3a–c) an acetylierter Cellulose^[9] bisher noch erfolglos. Das Dewarbenzol-Derivat (8) ist schon auf anderem Weg hergestellt worden und soll bis ca. 700°C stabil sein^[10]. Sein photochemisches Verhalten wurde nicht untersucht.

Die wichtigsten Zwischenprodukte bei der Synthese der Dithiapropanellane (2a), (3a) und (4a) sind die 1,1,2,2-Cycloalkantetracarbonsäure-tetraethylster (9), die jeweils auf verschiedenen Wegen hergestellt werden müssen^[1, 2b].



Die Ester (9d) und (9e) werden durch Kondensation des Dinatrium- bzw. Dikaliumsalzes von 1,1,2,2-Ethantetracarbonsäure-tetraethylster mit den entsprechenden

[*] Prof. Dr. K. Weinges, Dipl.-Chem. P. Günther, Dipl.-Chem. W. Kasel, Dipl.-Chem. G. Hubertus, Petra Günther
Organisch-chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg 1

[**] Kondensierte Ringsysteme, 14. Mitteilung – 13. Mitteilung: [3b].