

- [2] E. J. Corey, J. W. Sugg, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 2554.
[3] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1975, 1574; D. H. R. Barton, W. B. Motherwell in B. M. Trost, C. R. Hutchinson: *Organic Synthesis Today and Tomorrow*, Pergamon Press, Oxford 1981, S. 1.
[4] Die Isomere 8 und 8' wurden durch Chromatographie an Silicagel mit dem Lösungsmittelgemisch Ether-Dichlormethan-Pentan (2:2:1) analysenrein erhalten. Die Strukturzuordnung gelang eindeutig anhand der ¹H-NMR-Spektren (300 MHz): 8: $J_{1,2} = 3.6$; $J_{2,3} = 0$; $J_{3,4} = 4.4$; $J_{4,5} = 9.2$; $J_{5,6} = 5.4$; $J_{6,6'} = 8.0$ Hz. - 8': $J_{1,2} = 3.7$; $J_{2,3} = 4.7$; $J_{3,4} = 9.1$; $J_{4,5} = 7.4$; $J_{5,6} = 5.8$; $J_{6,6'} = 8.0$ Hz. - 10: $J_{1,2} = 4.0$; $J_{2,3} = 1.9$; $J_{3,4} = 4.4$; $J_{4,5} = J_{5,6} = 6.7$; $J_{5,6} = 6.8$; $J_{6,6'} = 8.4$ Hz. - 12: $J_{1,2} = 3.6$; $J_{2,3} = 9.7$; $J_{3,4} = J_{4,5} = 10.9$; $J_{5,6} = 2.5$; $J_{5,6'} = 4.9$; $J_{6,6'} = 12.3$ Hz.
[5] J. J. Patroni, R. V. Stick, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 449.
[6] J. R. Rasmussen, C. J. Slinger, R. J. Kordish, D. D. Newman-Evans, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 4843.

dung durch elektrophile Substitution um eine CH₂-Gruppe verlängerte Verbindungen wie 7 erhalten werden.

Tabelle 1. Ausbeute und Siedepunkt der *N,N*-Bis(trimethylsilyl)amine 7.

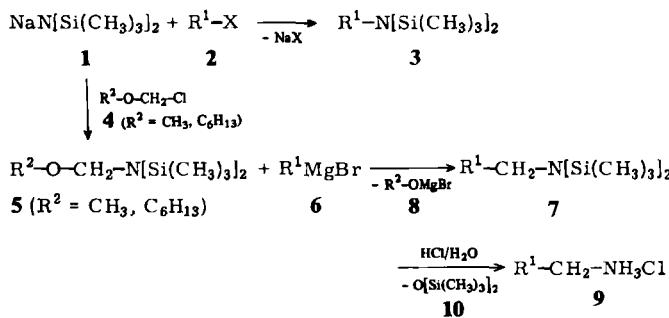
7	R ¹	Ausb. [%] [a]	Kp [°C/Torr]
a	CH ₃	82	60/20
b	C ₆ H ₅ CH ₂	71 [b]	63/0.05
c	H ₂ C=CH-CH ₂	70	81/16
d	HC≡C-CH ₂ [c]	52	80/18
e	C ₆ H ₅	64	52/0.1
f	α-Naphthyl	52	64/0.01
g	H ₂ C ₃ -C≡C	65	52/0.1

[a] Nicht optimiert. [b] Gleiche Ausbeute auch bei der Umsetzung mit 5b. [c] Es wurde die Al-„Grignard-Verbindung“ eingesetzt.

N,N-Bis(trimethylsilyl)aminomethylierung von Grignard-Verbindungen – eine variable Aminsynthese

Von Hans Jürgen Bestmann* und Gerhard Wölfel
Professor Karl Winnacker zum 80. Geburtstag gewidmet

Natrium-bis(trimethylsilyl)amid 1^[1] reagiert mit primären Halogeniden 2 ($R^1 = R' - CH_2$, $R' = H$, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl) zu *N,N*-Bis(trimethylsilyl)aminen 3^[2]. Wir haben nun die α-Chlorether 4 mit 1 zu den *N,N*-Bis(trimethylsilyl)aminomethylethern 5 umgesetzt. Diese reagieren mit den Grignard-Verbindungen 6 (R^1 siehe Tabelle 1) zu den *N,N*-Bis(trimethylsilyl)aminen 7 und den Magnesiumalkoholaten 8. Tabelle 1 zeigt die Variationsbreite der Reaktion. Man kann Grignard-Verbindungen 6 einsetzen, bei denen sich der MgBr-Rest an einem sp³-, sp²- oder sp-hybridisierten C-Atom befindet. Beim Propargylrest (Beispiel d in Tabelle 1) hat sich einmal mehr^[3] die Verwendung der Aluminium-„Grignard-Verbindung“^[4] besser bewährt als die der Magnesium-Verbindung.



Die Silylamine 7 lassen sich äußerst leicht durch Eintragen in 1 N Salzsäure oder durch Einleiten von gasförmigem HCl in eine Lösung von 7 in feuchtem Diethylether mit über 90% Ausbeute in die Aminhydrochloride 9 überführen, wobei zugleich das Siloxan 10 entsteht^[1]. Damit ergibt sich eine sehr einfache Methode, um Grignard-Verbindungen 6 in Hydrochloride von homologen Aminen 9 umzuwandeln.

Aus primären Halogeniden wie 2 können somit entweder durch nucleophile Substitution mit 1 silylierte Amine wie 3 oder nach Umpolung über eine Grignard-Verbin-

Arbeitsvorschriften

5: Zu einer Lösung von 18.4 g (0.1 mol) 1 in 50 mL Hexamethyldisilazan tropft man unter Rühren bei 0°C 0.1 mol 4. Nach 8 h bei Raumtemperatur wird vom NaCl abgesaugt; das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand fraktionierend destilliert. 5, $R^2 = CH_3$: Kp = 73°C/16 Torr; 5, $R^2 = n-C_6H_{13}$: Kp = 124°C/16 Torr. - 7: Zu einer etherischen Grignard-Lösung aus 0.025 mol 2 tropft man 0.02 mol 5, gelöst in 25 mL wasserfreiem Ether. Nach 12 h wird vom ausgefallenen 8 abgesaugt; das Lösungsmittel wird vertrieben und der Rückstand fraktionierend destilliert. Alle Operationen sind unter Stickstoff durchzuführen. - 9: In eine Lösung von 0.02 mol 7 in 25 mL feuchtem Ether leitet man HCl ein. 9 fällt aus und wird abgesaugt.

Eingegangen am 29. Juli 1983 [Z 495]

- [1] U. Wannagat, H. Niederprüm, *Chem. Ber.* 94 (1961) 1540.
[2] K. Röhlmann, *Chem. Ber.* 94 (1961) 2311; H. J. Bestmann, G. Wölfel, W. Rieck, *ibid.*, im Druck.
[3] Vgl. H. J. Bestmann, R. Schobert, *Angew. Chem.* 95 (1983) 810; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 780.
[4] E. Truscheit, K. Eiter, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 658 (1962) 65.

Enzymatische Synthesen chiraler Bausteine aus Racematen: Herstellung von (1*R*,3*R*)-Chrysanthemum-, -Permethrin- und -Caronsäure aus racemischen Diastereomerengemischen*

Von Manfred Schneider*, Norbert Engel und Heike Boensmann

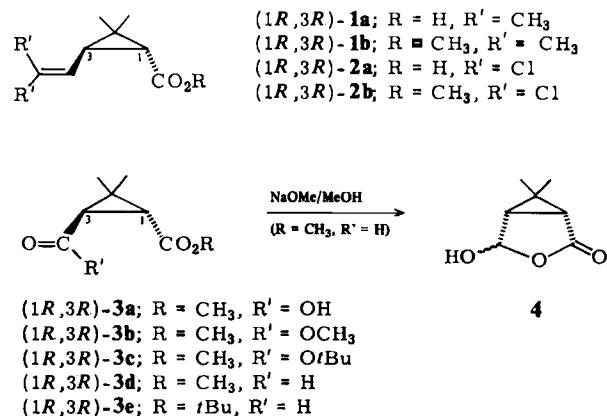
Chrysanthemumsäure (1*R*,3*R*)-1a und Permethrinsäure (1*R*,3*R*)-2a sind interessante Zielmoleküle für die organische Synthese, da die physiologischen Eigenschaften der von ihnen abgeleiteten insektiziden Pyrethroide eng mit der 1*R*-Konfiguration zusammenhängen. Dies gilt auch für

[*] Prof. Dr. M. Schneider, Dr. N. Engel, H. Boensmann
FB 9 – Organische Chemie der Universität-GH
Gaußstraße 20, D-5600 Wuppertal 1

[**] Hydrolytische Enzyme in der organischen Synthese, 1. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken der Bayer AG für Chemikalien und die Bestimmung der Enantiomerenreinheit durch Hochfeld-¹H-NMR-Spektroskopie (Dr. J. Kurz) und Boehringer Mannheim für Enzyme.

[*] Prof. Dr. H. J. Bestmann, Dipl.-Chem. G. Wölfel
Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
Henkestraße 42, D-8520 Erlangen

die Carbonsäurederivate (*1R,3R*)-**3a** und -**3c** bis -**3e**, die als wichtige chirale Bausteine für Pyrethroidsynthesen dienen^[1]. Einfache Wege zu (*1R,3R*)-**1a** bis -**3a**, ausgehend von leicht zugänglichen Edukten sind daher von allgemeinem Interesse.

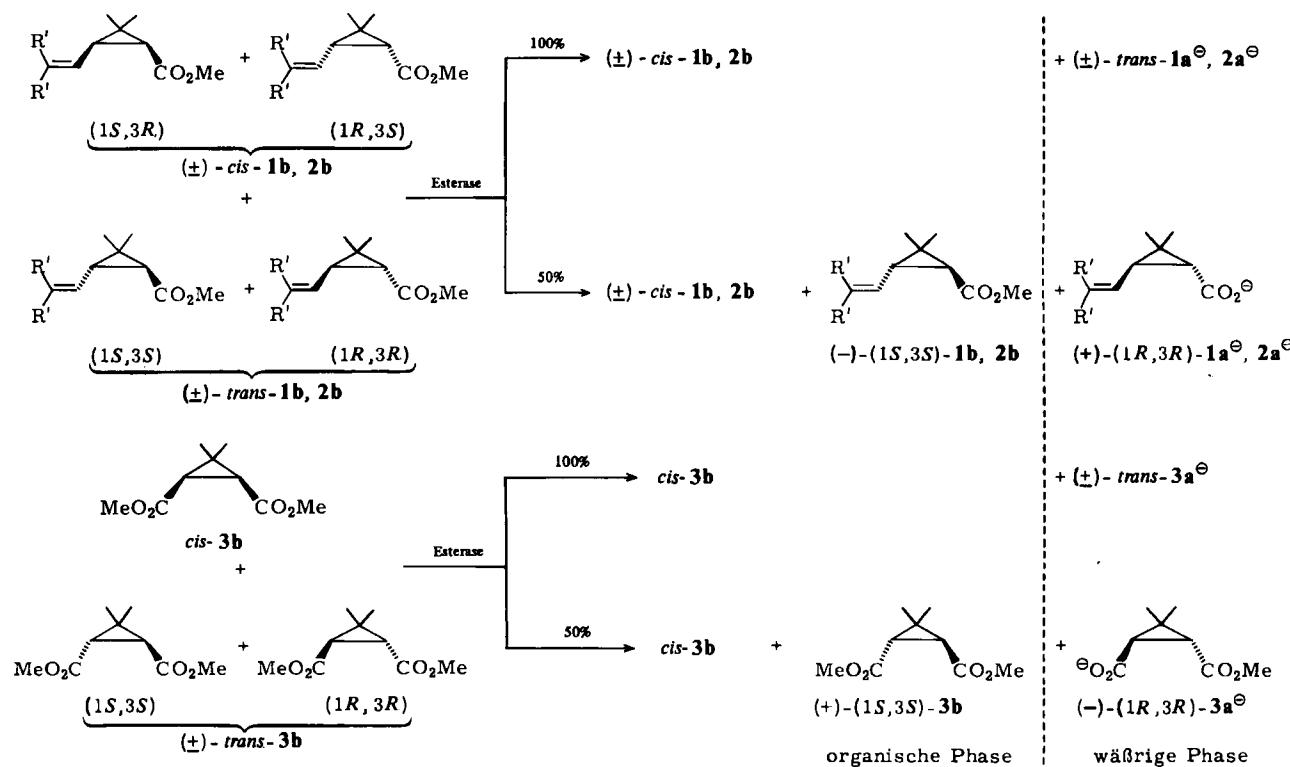


Im Gegensatz zu asymmetrischen Synthesen^[2] und Racemattrennungen^[1,2] sind enzymatische Reaktionen in diesem Zusammenhang bisher nicht untersucht worden. Die diastereomeren, racemischen Gemische der Methylester **1b**–**3b** lassen sich in Gegenwart von Schweineleber-Esterase leicht enzymatisch hydrolysieren (Schema 1). Dazu

nahme des pH-Wertes, der durch Zugabe von 1 N NaOH aus einer automatischen Bürette konstant auf pH 8 gehalten wird. Die Reaktionen können über den NaOH-Verbrauch quantitativ verfolgt und nach den gewünschten Umsätzen (z. B. 50%) abgebrochen werden. Nicht umgesetzte Ester werden durch Extraktion (Et₂O) entfernt. Die entstandenen Säuren, nun als Na-Salze in der wäßrigen Phase, werden nach Ansäuern auf pH 2 durch kontinuierliche Extraktion (Et₂O) isoliert. Die Diastereomerieverhältnisse aller Fraktionen wurden gaschromatographisch, die Enantiomerieverhältnisse ¹H-NMR-spektroskopisch und/oder gaschromatographisch über die diastereomeren (–)-Menthylester bestimmt.

Die Produkte (*1R,3R*)-**1a** bis -**3a** sind in guten Ausbeuten und den in Tabelle 1 aufgeführten Enantiomerieverhältnissen erhältlich. Die enzymatischen Reaktionen verlaufen demnach sowohl *diastereo-* als auch *enantioselektiv*:

- Diastereoselektive Hydrolyse:** Die *cis*-Methylester (*cis*-**1b** bis -**3b**) sind, unter den angewandten Enzymkonzentrationen, praktisch keine Enzymsubstrate und können unverändert zurückgewonnen werden. *trans*-**1b** bis -**3b** werden dagegen verseift. Vollständiger Umsatz bedeutet also effektiv eine Trennung der *cis*- und *trans*-Cyclopropanderivate (Schema 1).
- Enantioselektive Hydrolyse:** Enzymatische Hydrolyse von *trans*-**1b** bis -**3b** bei unvollständigem Umsatz (z. B. 50%) führt, nach Entfernung der nicht umgesetzten Methylester (*1S,3S*)-**1b** bis -**3b**, zu den optisch aktiven Säuren (*1R,3R*)-**1a** bis -**3a** (Schema 1, Tabelle 1). Die



Schema 1. Diastereoselektive enzymatische Hydrolyse von **1b** [$\text{R}'=\text{CH}_3$; (\pm)-*cis*-**1b**:(\pm)-*trans*-**1b** = 23:77], **2b** [$\text{R}'=\text{Cl}$; (\pm)-*cis*-**2b**:(\pm)-*trans*-**2b** = 14:86] und **3b** [$\text{R}'=\text{CH}_3$; (\pm)-*cis*-**3b**:(\pm)-*trans*-**3b** = 20:80] sowie enantioselektive enzymatische Hydrolyse von *trans*-**1b** bis -**3b** bei 25°C. Enzym: Schweineleber-Esterase.

werden **1b**–**3b** (10–200 mmol) in 0.1 M Phosphatpuffer (pH 8) suspendiert und mit der Esterase [ca. 70 Einheiten (bezogen auf Ethylbutyrat) = 0.7 mg/g Substrat] versetzt. Die beginnende enzymatische Verseifung zeigt sich durch Ab-

(*1R*)-Enantiomere werden bevorzugt (d.h. schneller) verseift.

Die bisher nicht optimierten Enantiomerieverhältnisse lassen sich mit den üblichen Methoden (niedrigerer Um-

satz, „Recycling“, Umkristallisation) weiter erhöhen (vgl. Beispiele in Tabelle 1). Die enzymatische Reaktion ergibt Chrysanthemumsäure (*1R,3R*)-**1a** ($[\alpha]_D^{22} 16, c 1.48, \text{CHCl}_3$) mit 70% ee. Permethrinsäure (*1R,3R*)-**2a** ($[\alpha]_D^{25} 32.7, c 0.86, \text{CHCl}_3$) kann durch einmalige Umkristallisation (Petrolether) des Primärproduktes (80% ee) praktisch enantiomerenrein [98 ± 2% (GC), 96% ee] hergestellt werden. Caronsäuremonoester (-)-(*1R,3R*)-**3a** entsteht ebenfalls nahezu enantiomerenrein [97 ± 2% (GC), 95% ee]. Dieser Ester ist auf andere Weise nicht leicht erhältlich^[1,2]. Er kann in andere Synthesebausteine^[1] wie (*1R,3R*)-**3c** [¹H-NMR: $\delta = 1.28$ (s, 6H, 2CH₃), 1.46 (s, 9H, tBu), 2.16 (bs, 2H), 3.70 (s, 3H, OCH₃); $[\alpha]_D^{25} -20.7, c 1.07, \text{CHCl}_3$] und (*1R,3R*)-**3d** [¹H-NMR: $\delta = 1.32$ (s, 3H, CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃), 2.49 (AB, 2H), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 9.66 (d, 1H); $[\alpha]_D^{25} 15, c 1.43, \text{CHCl}_3$] umgewandelt werden. Auf bekanntem Wege^[1,2] läßt sich (*1R,3R*)-**3d** zu **4** umsetzen, wodurch auch die entsprechenden chiralen *cis*-Pyrethroide zugänglich werden.

Tabelle 1. Enzymatische Hydrolyse der Methylester **1b**–**3b**.

Substrat	Bedingungen [a]	Produkt	Ausb. [%] [b]	R : S [c]
<i>cis,trans</i> - 1b	A (50)	(<i>1R,3R</i>)- 1a	90	70:30
<i>trans</i> - 1b	A (50)	{ (<i>1R,3R</i>)- 1a (<i>1S,3S</i>)- 1b	85 80	73:27 30:70
<i>trans</i> - 1b	A (30)	(<i>1R,3R</i>)- 1a	75	80:20
(+)-(<i>1R,3R</i>)- 1b	B (50)	(<i>1R,3R</i>)- 1a	75	85:15
<i>cis,trans</i> - 2b	A (50)	(<i>1R,3R</i>)- 2a	90	90:10
(+)-(<i>1R,3R</i>)- 2a	C	(<i>1R,3R</i>)- 2a	65	98: 2 [d]
<i>cis,trans</i> - 3b	A (50)	(<i>1R,3R</i>)- 3a	85	80:20
<i>trans</i> - 3b	A (50)	{ (<i>1R,3R</i>)- 3a (<i>1S,3S</i>)- 3b	85 90	80:20 25:75
(<i>1R,3R</i>)- 3a	C	(<i>1R,3R</i>)- 3a	65	91: 9 [d]
(-)-(<i>1R,3R</i>)- 3b	B (60)	(<i>1R,3R</i>)- 3a	70	97: 3
Produkt		250 MHz- ¹ H-NMR [e]		
(<i>1R,3R</i>)- 1a		1.16 (s, 3H, CH ₃), 1.31 (s, 3H, CH ₃), 1.40 (d, 1H), 1.73 (m, 6H, 2CH ₃), 2.11 (dd, 1H), 4.92 (m, 1H)		
(<i>1R,3R</i>)- 2a		1.23 (s, 3H, CH ₃), 1.35 (s, 3H, CH ₃), 1.64 (d, 1H), 2.30 (dd, 1H), 5.65 (d, 1H)		
(<i>1R,3R</i>)- 3a		1.32 (s, 3H, CH ₃), 1.34 (s, 3H, CH ₃), 2.27 (AB, 2H), 3.72 (s, 3H, CH ₃)		

[a] A = Enzymatische Hydrolyse (% Umsatz); B = A mit „Recycling“ nach Veresterung (% Umsatz); C = Umkristallisation aus Petrolether ($K_p = 60\text{--}90^\circ\text{C}$). [b] Bezogen auf umgesetztes Substrat. [c] Durch ¹H-NMR (mit (+)-(*R*)-*α*-Methylbenzylamin oder Eu(ffc)₃) und GC (± 5%). [d] Durch kalibrierte GC (± 2%). [e] δ-Werte, Solvens CDCl₃, $T = 25^\circ\text{C}$.

Die Reaktionszeiten (8–72 h) richten sich nach Substrat- und Enzymmenge. Sie hängen von den spezifischen Aktivitäten ab ($10^{-6} \text{ mol min}^{-1} (\text{mg Enzym})^{-1}$) [(+)-(*1R,3R*)-**1a**: ca. 1.0; (+)-(*1R,3R*)-**2a**: ca. 1.7; (-)-(*1R,3R*)-**3a**: ca. 7.0; Standard (Ethylbutyrat): 100], die an den enantiomerenreinen (angereicherten) Substraten bestimmt (bzw. abgeschätzt) wurden.

Die Befunde interessieren auch im Hinblick auf in-vitro-Studien über den Metabolismus von Insektiziden bei Säugetieren^[3].

Eingegangen am 30. Juni,
in veränderter Fassung im 18. November 1983 [Z 436]

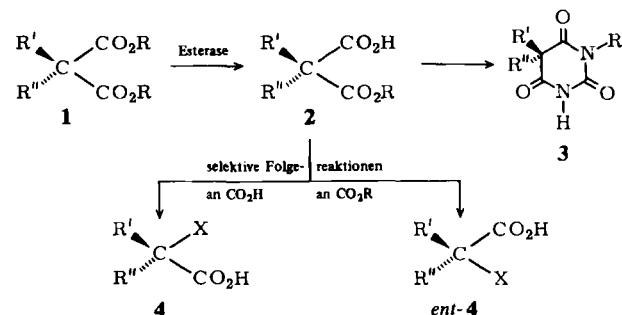
- [1] Übersicht: D. Arlt, M. Jautelat, R. Lantzsch, *Angew. Chem.* 93 (1981) 719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 703.
[2] J. Mulzer, M. Kappert, *Angew. Chem.* 95 (1983) 60; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 63; *Angew. Chem. Suppl.* 1983, 23, zit. Lit.
[3] D. M. Soderlund, J. E. Casida, *Pestic. Biochem. Physiol.* 7 (1977) 391.

Enzymatische Synthesen chiraler Bausteine aus prochiralen Substraten:

Herstellung von Malonsäuremonoalkylestern**

Von Manfred Schneider*, Norbert Engel und Heike Boensmann

Die enantioselektive Umwandlung der leicht zugänglichen, prochiralen Malonester **1** in die chiralen Monoester **2** würde zu interessanten Bausteinen für viele andere optisch aktive Moleküle führen. Selektive Folgereaktionen an den beiden – nun chemisch unterscheidbaren – funktionellen Gruppen in **2** eröffneten dann den wahlweisen Zugang zu *beiden* enantiomeren Reihen potentieller Zielmoleküle. Optisch aktive Barbiturate **3** oder α -Aminosäuren **4/ent-4** ($X = \text{NH}_2$) wären Beispiele für Anwendungsmöglichkeiten. Eine einfache Methode für die Reaktion **1** → **2** wäre daher sehr nützlich, und zwar unabhängig von den absoluten Konfigurationen der Produkte **2**.



Enzyme können die enantiotopen Gruppen eines prochiralen Zentrums unterscheiden und so prochirale Substrate enantioselektiv in chirale Moleküle umwandeln^[1]. Hydrolytische Enzyme aus Mikroorganismen wurden bereits vor Jahren zur partiellen Hydrolyse prochiraler Glutarsäureester zu den chiralen Monoestern verwendet^[2]; Schweineleber-Esterase diente zur enzymatischen Synthese von (*R*)-Mevalonolacton^[3].

Da Schweineleber-Esterase leicht zugänglich und handhabbar ist^[4], erschien ihre Verwendung für die Reaktion **1** → **2** besonders attraktiv. Die Malonester **1a**–**f** (10–50 mmol) wurden dazu in 0.1 M Phosphatpuffer (pH 8) suspendiert und mit der Esterase [70 Einheiten (Standard: Ethylbutyrat) = 0.7 mg/g Substrat] versetzt. Die beginnende Verseifung zeigte sich durch Abnahme des pH-Wertes, der durch Zugabe von 1 N NaOH aus einer automatischen Bürette konstant auf pH 8 gehalten wurde. Nur eine Estergruppe wird dabei verseift, und nach Verbrauch von 1 Äquiv. NaOH ist die Reaktion beendet; das Gemisch wird homogen. Die gebildeten Monoester **2a**–**f**, nun als Na-Salze in der wässrigen Phase, lassen sich nach Ansäuern auf pH 2 durch kontinuierliche Extraktion (Et₂O) in guten Ausbeuten isolieren. Die Enantiomerenverhältnisse wurden ¹H-NMR-spektroskopisch an den Rohprodukten bestimmt (Tabelle 1).

Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß die Enantioselektivitäten vom Substitutionsmuster am Chiralitätszentrum in **2a**–

[*] Prof. Dr. M. Schneider, Dr. N. Engel, H. Boensmann
FB 9 – Organische Chemie der Universität-GH
Gaußstraße 20, D-5600 Wuppertal 1

[**] Hydrolytische Enzyme in der organischen Synthese, 2. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken der Bayer AG für Chemikalien und die Bestimmung der Enantiomerenreinheit durch Hochfeld-¹H-NMR-Spektroskopie (Dr. J. Kurz) und Boehringer Mannheim für Enzyme. – 1. Mitteilung: [4a].