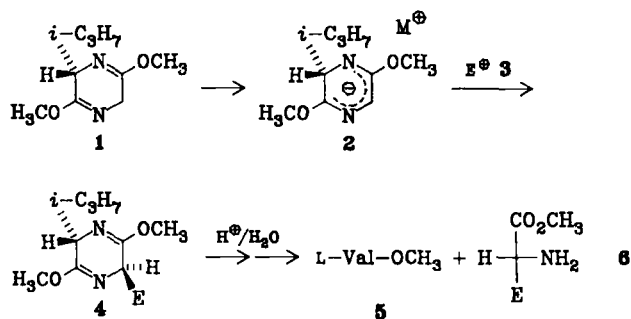


Asymmetrische Synthese von (R)- β -(Alkoxycarbonyl)asparaginsäure-diestern (Derivaten von (R)-Asa) mit einem chiralen kationischen Aminosäuresynthons**

Von Ulrich Schöllkopf*, Hans-Jürgen Neubauer und
Manfred Hauptreif

Professor Hans Musso zum 60. Geburtstag gewidmet

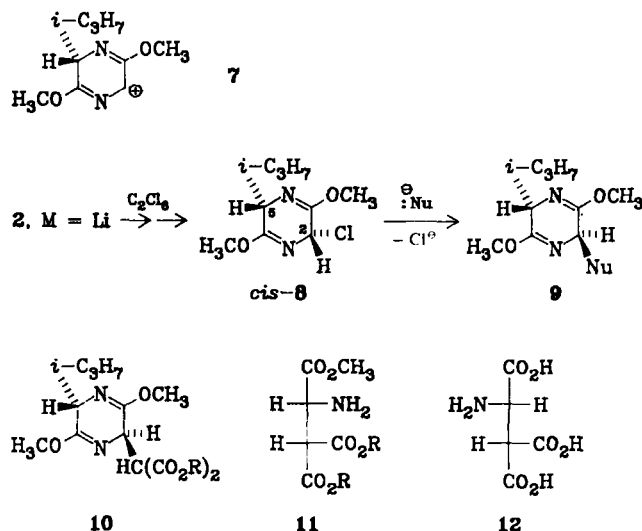
In den letzten Jahren haben wir eine asymmetrische Synthese von nichtproteinogenen Aminosäuren des Typs 6 entwickelt, die darin besteht, den Bis-lactimether 1 von cyclo(L-Val-Gly-) zu metallieren, das Metall-Derivat 2 mit Elektrophilen 3 umzusetzen und die Addukte 4 zu hydrolysieren^[1]. Bei der Hydrolyse werden (neben Methyl-L-valinat 5) die Aminosäureester 6 freigesetzt. Da sich die Umsetzung 2 + 3 \rightarrow 4 in der Regel mit sehr hoher Diastereoselektivität vollzieht^[1], sind die Aminosäureester 6 in vielen Fällen nahezu optisch rein^[1].



Es war nun von Interesse, das Edukt 1 so zu modifizieren, daß die Ring-CH₂-Gruppe ein kationisches Acceptorzentrum^[2] wird (siehe 7), an welchem Nucleophile diastereoselektiv eingeführt werden können. Da das Chlorid 8 ein Synthese-Äquivalent für 7 ist, versuchten wir dessen stereospezifische Synthese.

Als wir die Lösung der Lithiumverbindung 2, M = Li^[3], in Tetrahydrofuran (THF) bei -78°C zu einer Lösung von Hexachlorethan fügten, erhielten wir in ca. 90% Ausbeute ein 94:6-Gemisch der *cis/trans*-isomeren Chloride 8, wobei überraschenderweise das (2*S*,5*S*)-*cis*-Chlorid das Hauptdiastereomer ist^[4]. Da die Verbindung 8 relativ leicht epimerisiert und/oder HCl eliminiert, haben wir sie in situ unmittelbar nach der Bildung mit Nucleophilen umgesetzt^[5]. Diese reagieren nach S_N2 unter Inversion an C-2 zu den Verbindungen 9. Die Ausbeute ist allerdings nur bei „weichen“ Nucleophilen wie Thiolaten, Borhydriden, Wasser oder mesomeriestabilisierten Anionen CH-acider Verbindungen zufriedenstellend^[6].

Typisch ist z.B. die Umsetzung von 8 mit Natrium-dialkylmalonaten (in THF in Gegenwart von 5 Mol-% [18]Krone-6; 0°C), die zu den Produkten 10 mit überwiegender (2*R*)-Konfiguration führte (ca. 65% Ausbeute; (2*R*):(2*S*) = 25:1 für 10a, 32:1 für 10b und 60:1 für 10c)^[7]. Diese wurden mit zwei Äquivalenten 0.25 N Salzsäure oder bei 10c mit 0.1 N Salzsäure (bei Raumtemperatur in ca. 7 d) zu 5 und (R)- β -(Alkoxycarbonyl)asparagin-



a, R = CH₃; b, R = *i*-C₃H₇; c, R = *t*-C₄H₉

säure-diestern 11 hydrolysiert. Bei 11b und 11c haben wir 5 abdestilliert (Kugelrohrdestillation bei 0.005 Torr, Raumtemperatur) und 11b und 11c durch Niederdruckchromatographie^[8] in 63 bzw. 72% Ausbeute isoliert, und zwar jeweils mit *ee* > 95%^[9]. Bei 11a haben wir nach der Hydrolyse von 10a das Gemisch von 5 · HCl und 11a · HCl am Stickstoff acetyliert^[10], *N*-Acetyl-5 chromatographisch abgetrennt und (R)-*N*-Acetyl-11a erhalten. Diese Verbindung ist bereits in racemischer Form hergestellt worden^[11]. Für (optisch reines) (R)-*N*-Acetyl-11a fanden wir [α]_D²⁰ = -86.9 (*c* = 2.0, Methanol).

β -Carboxy-asparaginsäure (Asa) ist – vermutlich in der (S)-Form 12 – Bestandteil ribosomaler Bakterienproteine^[11]. Synthesen für die racemischen Triester von Asa waren bekannt^[11,12], doch gab es noch keine asymmetrische Synthese. – Mit dem Bis-lactimether von cyclo(-D-Val-Gly)^[13] erhält man die (S)-Enantiomere von 11.

Eingegangen am 24. Juni,
veränderte Fassung am 3. Oktober 1985 [Z 1362]

- [1] Zusammenfassungen: U. Schöllkopf, *Pure Appl. Chem.* 55 (1983) 1799; *Chem. Scr.* 25 (1985) 105; in H. Prinzbach, G. Schill, J. Streith (Hrsg.): *Organic Synthesis: An Interdisciplinary Challenge*, Blackwell Scientific Publications, Oxford 1985, S. 101ff.
- [2] Achirale kationische Aminosäuresynthons siehe D. Ben-Ishai, S. Hirsch, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 955 und frühere Publikationen dieser Gruppe; T. Shono, *Tetrahedron* 40 (1984) 811; R. Kober, W. Hammes, W. Steglich, *Angew. Chem.* 94 (1982) 213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 203; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 542; C. G. Shin, Y. Sato, H. Ohmatsu, J. Yoshimura, *Bull. Soc. Chem. Pharm. Jpn.* 54 (1981) 1137; W. D. Bennet, M. J. O'Donnell, R. L. Polt, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 695; ein chirales kationisches Aminosäuresynthons siehe R. Kober, K. Papadopoulos, W. Miltz, D. Enders, W. Steglich, H. Reuter, H. Puff, *Tetrahedron* 41 (1985) 1693.
- [3] U. Schöllkopf, U. Groth, C. Deng, *Angew. Chem.* 93 (1981) 793; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 798.
- [4] Bei der Umsetzung von 2 mit 3 entsteht *trans*-4 als Hauptdiastereomer. Demnach vollziehen sich die Umsetzungen von 2 mit Elektrophilen und die Chlorierung nach unterschiedlichen Mechanismen. Für die Chlorierung ist ein radikalischer Verlauf wahrscheinlich, für die Umsetzung mit Elektrophilen ein polarer [1].
- [5] Typisches Experiment für die in-situ-Herstellung von 8: 0.92 g (5.0 mmol) 1 wurden nach Lit. [3] lithiiert; die Lösung von 2, M = Li, in THF wurde bei -78°C mit Stickstoff zur Lösung von 1.42 g (6.0 mmol) Hexachlorethan in 30 mL THF gedrückt. Bei einem Experiment wurde 8 isoliert und NMR-spektroskopisch charakterisiert [6].
- [6] H.-J. Neubauer, *Dissertation*, Universität Göttingen 1984.
- [7] Ermittelt durch Kapillar-GC (WCOT-Säule der Fa. Chrompack, 50 m, 210°C). – Wenn das Diastereomerenverhältnis von 10 von dem von 8 abweicht, beruht das wohl darauf, daß die Natrium-dialkylmalonate in

[*] Prof. Dr. U. Schöllkopf, Dr. H.-J. Neubauer,
Dipl.-Chem. M. Hauptreif
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

[**] Asymmetrische Synthesen über heterocyclische Zwischenstufen, 29. Mitteilung. – 28. Mitteilung: R. Gull, U. Schöllkopf, *Synthesis* 1985, 1052.

unterschiedlichem Ausmaß aus *trans*-8 (in Konkurrenz zur S_N -Reaktion) HCl eliminieren.

[8] Kieselgel 60; Ether/Ethanol = 50 : 1.

[9] $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch ermittelt mit $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ (bis 40 Mol-% Verschiebung, aber keine Aufspaltung des OCH_3 -Signals). 11b: Öl, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.28 (d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.84 (s, br, NH_2), 3.74 (s, OCH_3), 3.83 (d, OCCHCO), 3.05 (d, HC-N), 5.8 (h, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 11c: Fp = 63–64°C; $[\alpha]_D^{25} + 0.4$ (c = 1.0, Methanol); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.48 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.0 (s, br, NH_2), 3.66 (s, OCH_3), 3.75 (d, OCCHCO), 3.99 (d, HC-N). Beide Aminosäuretriestere wurden auch als Boc-Derivate isoliert, indem man nach der Hydrolyse das Gemisch von 5·HCl und 11·HCl mit Di(*tert*-butyl)dicarbonat in Dimethylformamid/Triethylamin umsetzte und die Boc-Derivate von 5 und 11 durch fraktionierende Kugelfrohrdestillation trennte.

[10] Acetanhydrid, Pyridin, etwas 4-Dimethylaminopyridin, Dichlormethan.

[11] M. R. Cristy, R. M. Barkley, T. H. Koch, J. J. van Buskirk, W. M. Kirsch, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 3935.

[12] D. H. Rich, M. K. Dhaon, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 1671; B. E. Henson, P. M. Gallop, P. V. Hauschka, *Tetrahedron* 37 (1981) 2561.

[13] Bislactimether vom Typ 1 mit L- und D-Valin als induzierende Zentren sind bei Merck-Schuchardt erhältlich.

Asymmetrische Addition eines chiralen cyclischen Phosphits an ein cyclisches Imin – Synthese der Phosphonsäure-Analoga von D- und L-Penicillamin**

Von Inga Hoppe*, Ulrich Schöllkopf, Martin Nieger und Ernst Egert*

Professor Hans Musso zum 60. Geburtstag gewidmet

α -Aminophosphonsäuren^[1], die Phosphonsäure-Analoga der α -Aminocarbonsäuren, sind wegen ihrer potentiellen biologischen Aktivität von Interesse. Bisher kennt man nur wenige asymmetrische Synthesen für diese Verbindungsklasse^[2]. So ist beispielsweise das Analogon 7 von Penicillamin (erhalten durch Addition achiraler Phosphorsäure-Derivate an 2,5-Dihydro-2,2,5,5-tetramethylthi-

azol 4) nur als Racemat beschrieben^[3]. Wir berichten hier über ein Verfahren, das beide Enantiomere, (*R*)-7 und (*S*)-7, zugänglich macht.

Die Umsetzung des Diols^[4] 1a (dargestellt aus (*R,R*)-2,3-Isopropyliden-weinsäurediethylester) mit PCl_3 und *tert*-Butylalkohol^[5] liefert mit 90% Ausbeute das enantiomerenreine cyclische Phosphit (–)-3a^[6], das BF_3 -katalysiert an 4^[7] addiert wird. Dabei fallen die Diastereomere (–)-5a^[8] und (+)-6a^[8] im Verhältnis 2 : 1 an (Ausbeute 82%), die an Kieselgel leicht trennbar sind^[9]. Für das Überschuß-Diastereomer (–)-5a wurde durch eine Röntgen-Strukturanalyse^[10] die (4*R*)-Konfiguration ermittelt (Abb. 1).

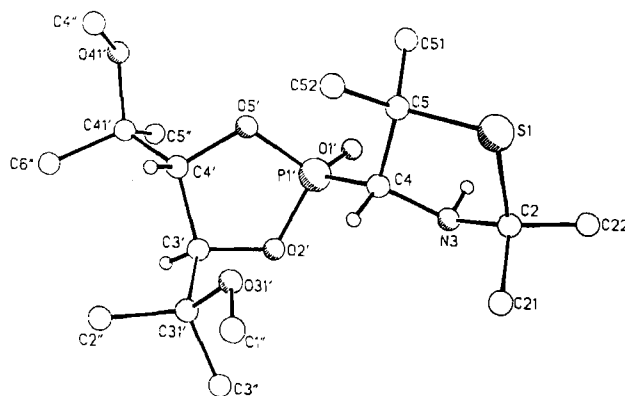


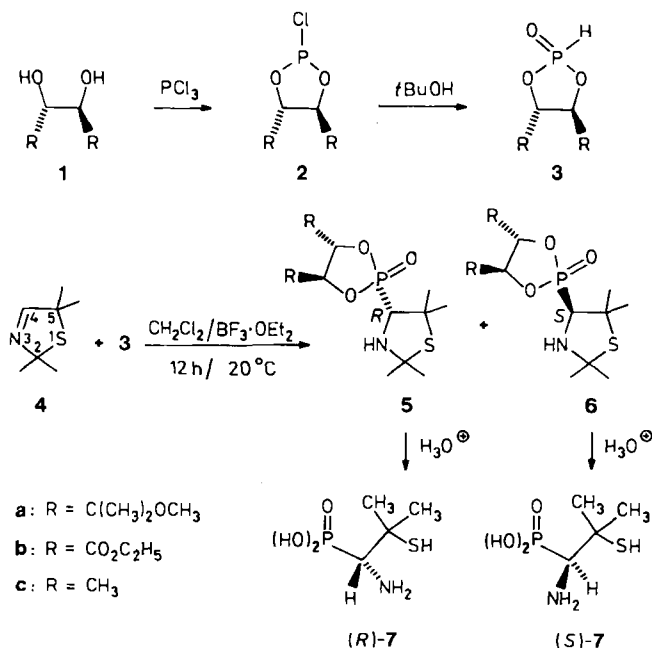
Abb. 1. Struktur von (–)-5a im Kristall.

Die Hydrolyse von (–)-5a (48proz. HBr oder conc. HCl, Rückfluß^[3b]) ergibt zu 52% (*R*)-(–)-7^[11], das L-Penicillamin entspricht, während aus (+)-6a das Enantiomer (*S*)-(+)-7 zu 48% gewonnen wird.

Mit den Phosphiten 3b (aus (*R,R*)-Weinsäurediethylester) oder 3c (aus (*R,R*)-2,3-Butandiol^[12]) erzielten wir nur unbefriedigende Ergebnisse, weil sich die Addukte 5b und 6b sowie 5c und 6c bei der chromatographischen Trennung weitgehend zersetzen.

Das chirale Phosphit (–)-3a ist lagerbeständig. Man kann es vielfältig an prochirale C=N- oder C=O-Gruppen addieren^[13], so daß sich ein allgemeiner Zugang zu optisch aktiven α -Amino- und α -Hydroxyphosphonsäuren eröffnet.

Eingegangen am 5. August,
veränderte Fassung am 29. August 1985 [Z 1412]



[*] Dr. I. Hoppe, Prof. Dr. U. Schöllkopf
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

Dr. E. Egert, cand. chem. M. Nieger
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Tammannstraße 4, D-3400 Göttingen

[**] Asymmetrische Synthesen von α -Aminophosphonsäuren, 2. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Frau B. Lüer für engagierte experimentelle Mitarbeit. – 1. Mitteilung: [2b].

[1] E. K. Baylis, C. D. Campbell, J. G. Dingwall, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 2845; dort frühere Literatur.

[2] a) W. F. Gilmore, H. A. McBride, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 4361; A. Kotynski, W. J. Stec, *J. Chem. Res. (S)* 1978, 41; A. Vasella, R. Voelffray, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 1953; b) U. Schöllkopf, I. Hoppe, A. Thiele, *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 555.

[3] a) K. J. M. Andrews, Eur. Pat. 33919 (1981), Hoffmann-La Roche; *Chem. Abstr.* 96 (1982) 52498 r; b) K. Drauz, H. G. Koban, J. Martens, W. Schwarze, *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 448.

[4] a) 1a aus (*R,R*)-2,3-Isopropyliden-weinsäurediethylester [4b]: 1) 5 Äquiv. $\text{MeMgBr}/\text{Et}_2\text{O}/\text{Rückfluß}$, 2 h (98%); 2) $\text{NaH}/\text{Tetrahydrofuran}/\text{CH}_3\text{I}/\text{Rückfluß}$, 24 h (90%); 3) $\text{CH}_3\text{OH}/8\text{N H}_2\text{SO}_4$ (2 : 1), RT, 48 h (92%). $\text{Kp} = 90^\circ\text{C}/0.01$ Torr, $[\alpha]_D^{25} - 8.5$ (c = 1.55, CHCl_3); b) J. A. Musich, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 4865.

[5] A. Zwierzak, *Can. J. Chem.* 45 (1967) 2501.

[6] (–)-3a: $\text{Kp} = 160^\circ\text{C}/0.01$ Torr; $\text{Fp} = 51\text{--}52^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} - 50.4$ (c = 1.48, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 4.39, 4.25 (je dd, $J(\text{P,H}) = 16$ Hz, $J(4,5) = 2.5$ Hz, CH); 3.25, 3.22 (je s, OCH_3), 1.28, 1.27, 1.11 (je s, CH_3); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , Standard H_3PO_4): δ = 25.4.

[7] F. Asinger, W. Schäfer, G. Herkelmann, H. Römgen, B. D. Reintges, G. Scharein, A. Wegerhoff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 672 (1964) 156.

[8] (–)-5a: $R_F(\text{Et}_2\text{O}) = 0.18$; $\text{Fp} = 126^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} - 67.4$ (c = 1.2, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 4.43, 4.29 (je s, CH), 3.92 (d, $J(\text{P,H}) = 20$ Hz, 4-H), 3.26, 3.24 (je s, OCH_3), 3.2 (br., NH), 1.69, 1.64, 1.55, 1.35, 1.31, 1.10 (je s, CH_3); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): δ = 44.7; (+)-6a: $R_F(\text{Et}_2\text{O}) = 0.27$;