

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

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

[9] ¹H-NMR-spektroskopisch ermittelt mit Eu(tfc)₃ (bis 40 Mol-% Verschiebung, aber keine Aufspaltung des OCH₃-Signals). 11b: Öl, ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.28 (d, CH(CH₃)₂), 1.84 (s, br, NH₂), 3.74 (s, OCH₃), 3.83 (d, OCCHCO), 3.05 (d, HC-N), 5.8 (h, CH(CH₃)₂); 11c: Fp = 63–64 °C; [α]_D²⁵ + 0.4 (c = 1.0, Methanol); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.48 (s, C(CH₃)₃), 2.0 (s, br, NH₂), 3.66 (s, OCH₃), 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 PCl₃ und *tert*-Butylalkohol^[5] liefert mit 90% Ausbeute das enantiomerenreine cyclische Phosphit (–)-3a^[6], das BF₃-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).

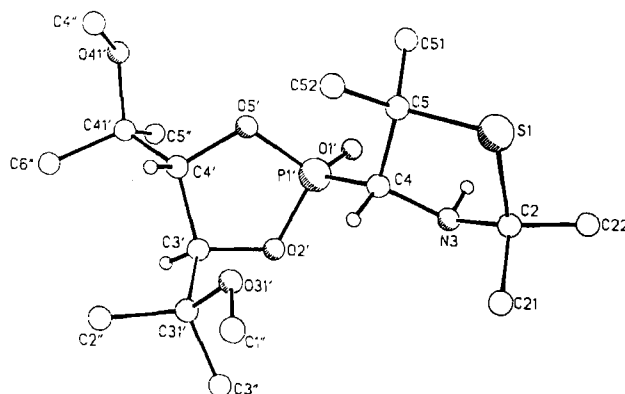


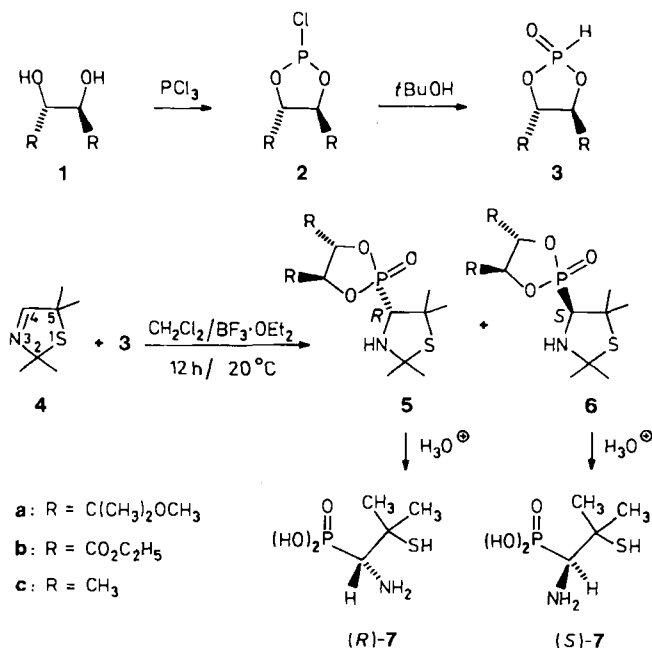
Abb. 1. Struktur von (–)-5a im Kristall.

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]) erhielten 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. MeMgBr/Et₂O/Rückfluß, 2 h (98%); 2) NaH/Tetrahydrofuran/CH₃I/Rückfluß, 24 h (90%); 3) CH₃OH/8 N H₂SO₄ (2 : 1), RT, 48 h (92%). Kp = 90 °C/0.01 Torr, [α]_D²⁰ – 8.5 (c = 1.55, CHCl₃); b) J. A. Musich, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 4865.

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

[6] (–)-3a: Kp = 160 °C/0.01 Torr; Fp = 51–52 °C; [α]_D²⁰ – 50.4 (c = 1.48, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.39, 4.25 (je dd, J(P,H) = 16 Hz, J(4,5) = 2.5 Hz, CH); 3.25, 3.22 (je s, OCH₃), 1.28, 1.27, 1.11 (je s, CH₃); ³¹P-NMR (CDCl₃, Standard H₃PO₄): 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(Et₂O) = 0.18; Fp = 126 °C; [α]_D²⁰ – 67.4 (c = 1.2, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.43, 4.29 (je s, CH), 3.92 (d, J(P,H) = 20 Hz, 4-H), 3.26, 3.24 (je s, OCH₃), 3.2 (br., NH), 1.69, 1.64, 1.55, 1.35, 1.31, 1.10 (je s, CH₃); ³¹P-NMR (CDCl₃): δ = 44.7; (+)-6a: R_F(Et₂O) = 0.27;

Fp = 118°C; $[\alpha]_D^{20}$ + 12.2 ($c = 1.7$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.55$ – 4.15 (m, CH), 3.61 (d, $J(\text{P,H}) = 18$ Hz, 4-H), 3.34 (br., NH), 3.23 (s, OCH_3), 1.69, 1.59, 1.55, 1.32, 1.11 (je s, CH_3); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 45.0$.

[9] Eluiert mit Diethylether.

[10] (–)-**5a**: $\text{P}2_12_1$, $a = 1130.3(1)$, $b = 1212.5(1)$, $c = 1546.7(1)$ pm, $V = 2.120$ nm³, $Z = 4$, $\mu = 0.24$ mm^{–1} ($\text{MoK}\alpha$), 3870 gemessene Intensitäten (hkl und $\bar{h}\bar{k}\bar{l}$), $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$, 3461 symmetrie-unabhängige Reflexe mit $|F| > 3\sigma_F$ zur Strukturlösung (Patterson- und Fourier-Methoden) und -verfeinerung verwendet, Nicht-Wasserstoffatome anisotrop verfeinert, H-Atome durch Differenzelektronendichte-Bestimmung lokalisiert und mit einem „riding“-Modell verfeinert, $R = 0.036$ ($R_w = 0.038$, $w^{-1} = \sigma_F^2 + 0.0005 F^2$), Absolutkonfiguration durch η -Verfeinerung bestätigt. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-51585, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

[11] (R)-**7**: Zers.-P. = 221°C; $[\alpha]_D^{20} - 10.8$ ($c = 0.64$, 1 N NaOH); $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 3.21$ (d, $J(\text{P,H}) = 15$ Hz, CH), 1.49, 1.43 (je s, CH_3); $^{31}\text{P-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{CDCl}_3$): $\delta = 14.3$; (S)-**7**: Zers.-P. = 219°C; $[\alpha]_D^{20} + 10.0$ ($c = 0.72$, 1 N NaOH).

[12] **2c**: R. C. Anderson, M. J. Shapiro, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 1304.

[13] I. Hoppe, unveröffentlicht.

Nicht-induziert hochdiastereoselektive intramolekulare En-Reaktionen von 1,7-Dienen zu trans-1,2-disubstituierten Cyclohexanen**

Von Lutz F. Tietze* und Uwe Beifuß

Professor Hans Jürgen Bestmann

zum 60. Geburtstag gewidmet

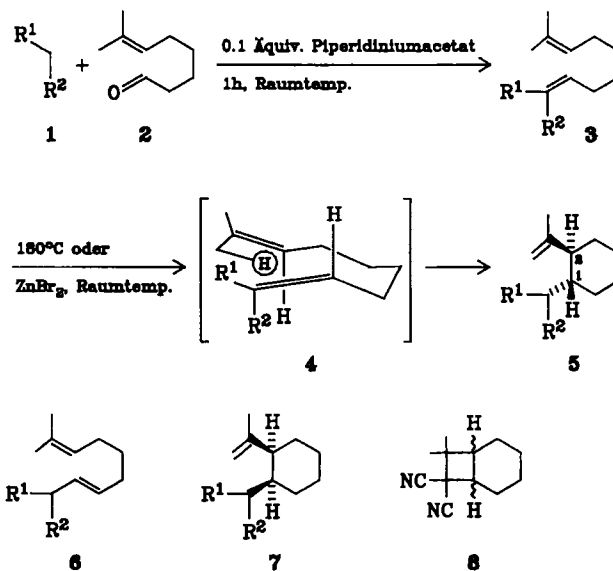
Die En-Reaktion ist als Verfahren zur C,C-Verknüpfung im Vergleich zur mechanistisch verwandten Diels-Alder-Reaktion von geringerer Bedeutung, da Stereoselektivität und Ausbeute häufig schlechter sind. Auch die weniger untersuchte intramolekulare Variante ergibt meist, insbesondere bei 1,7-Dienen, unbefriedigende Ergebnisse^[1]. Alkyliden- und Arylalkyliden-Derivate cyclischer 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen ergeben in Hetero-Diels-Alder-Reaktionen hochdiastereoselektiv enantiomerenreine oder racemische *trans*- oder *cis*-verknüpfte Dihydropyrane ($de > 95\%$)^[2]. Wir zeigen nun, daß Alkyliden-1,3-dicarbonyl- und analoge Verbindungen auch als sehr reaktive Enophile dienen können, wenn die Hetero-Diels-Alder-Reaktion vermieden wird; dies ist der Fall, wenn die C=C-Bindung Elektronenacceptor-Substituenten trägt, die keine Cycloadditionen eingehen. So lassen sich die Alkyliden-Derivate **3** von acyclischen 1,3-Dicarbonyl- und analogen Verbindungen in einer *nicht-induziert diastereoselektiven* En-Reaktion zu *trans*-substituierten Cyclohexan-Derivaten **rac-5** umsetzen^[3].

Mit dem Begriff *nicht-induziert diastereoselektiv* bezeichnen wir Reaktionen, bei denen aus einem achiralen Edukt in achiraler Umgebung bevorzugt eines von mehreren möglichen diastereomeren chiralen (racemischen) Produkten entsteht. Für Transformationen, die unter dem Einfluß eines oder mehrerer Chiralitätselemente im Molekül ablaufen, wird der Begriff *induziert diastereoselektiv* verwendet. Diese Unterscheidung ist sinnvoll, da häufig in einer Umsetzung beide Typen (*nicht-induziert* und *induziert*) nebeneinander mit unterschiedlichen *de*-Werten gefunden werden^[4].

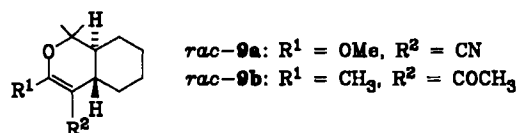
[*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dipl.-Chem. U. Beifuß
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Studienstiftung des Deutschen Volkes (Stipendium für U. B.) unterstützt. Dr. Pape, BASF AG, Ludwigshafen, danken wir für 5-Formylpentansäuremethylester.

Die Edukte **3** können sehr einfach durch Knoevenagel-Kondensation von **1** mit dem Aldehyd **2**^[5] in Gegenwart von Piperidiniumacetat (20°C, 1 h) nahezu quantitativ erhalten werden. Erhitzen von **3a–3c** in siedendem *o*-Dichlorbenzol (180°C) führt zu den *trans*-verknüpften En-Produkten *rac-5a–5c*^[6]; der Anteil an *cis*-1,2-disubstituierten Cyclohexan-Derivaten *rac-7a–7c* beträgt maximal 8% (Tabelle 1). Als Konformation des Übergangszustandes^[7] der En-Reaktion zu *rac-5* nehmen wir **4** an.



a, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Me}$; **b**, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CN}$;
c, $\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{CN}$; **d**, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{COMe}$



In Gegenwart von Lewis-Säuren^[1c] verläuft die Reaktion bei niedrigerer Temperatur: Mit ZnBr_2 (1.1 Äquivalente) erhält man bereits bei 20°C innerhalb von 15–45 min quantitativen Umsatz. Als Nebenprodukte werden bei der Umsetzung von **3a** 4% des Isomerisierungsprodukts **6a** und bei der von **3b** 14% eines Gemisches der isomeren Bicyclooctane *rac-8* gefunden. Bei **3c** bildet sich Lewis-Säure-katalysiert bevorzugt das Diels-Alder-Addukt *rac-9a* (60%), während das En-Produkt *rac-5c* nur zu 29% erhalten wird. Der Anteil an *cis*-substituierten Cyclohexan-Derivaten liegt immer unter 1%, bei **3a** konnte kein *cis*-verknüpft En-Produkt nachgewiesen werden. Anders verhält sich die Alkyliden-Verbindung **3d**. Hier wird sowohl bei der thermischen als auch der Lewis-Säure-katalysierten Reaktion das Diels-Alder-Addukt *rac-9b*, nicht aber die entsprechende En-Verbindung gebildet^[8] (Tabelle 1).

Tabelle 1. Thermische und Lewis-Säure-katalysierte Umsetzungen von **3a–3d**.

Edukt	Hauptprodukt (Ausbeute [%]) [a]	Selektivität 5 : 7 [b]	Produkte (Ausbeute [%]) [a]	Selektivität 5 : 7 [b]
	180°C		ZnBr_2 , Raumtemp.	
3a	<i>rac-5a</i> (73)	99 : 1	<i>rac-5a</i> (88) 6a (4)	> 99 : 1
3b	<i>rac-5b</i> (71)	92 : 8	<i>rac-5b</i> (68) <i>rac-8</i> (14)	> 99 : 1
3c	<i>rac-5c</i> (89)	96 : 4	<i>rac-5c</i> (29) <i>rac-9a</i> (60)	> 99 : 1
3d	<i>rac-9b</i> (80)	—	<i>rac-9b</i> (89)	—

[a] Ausbeute an isolierten Produkten. [b] Das Diastereomenverhältnis 5 : 7 wurde durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie, HPLC und GC-MS der Rohgemische bestimmt.