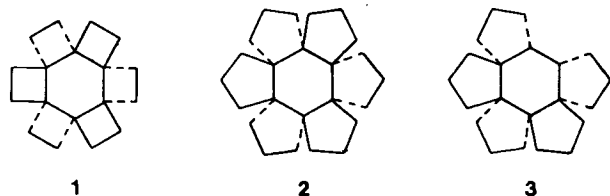


6.15 (t,  $J=9.3$  Hz; H5/7), 5.70 (t,  $J=9.3$  Hz; H6). – **2a** (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta=5.36$  (s; C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 4.31 (d,  $J=2.9$  Hz; H1/3), 5.30 (t,  $J=2.9$  Hz; H2), 3.65 (d,  $J=7.6$  Hz; H4/8), 4.63–4.76 (m; H5/6/7). – **2b** (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta=5.36$  (s; C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 4.31 (d,  $J=3.1$  Hz; H1/3), 5.23 (t,  $J=3.1$  Hz; H2), 3.75 (d,  $J=7.5$  Hz; H4/8), 4.66 (t,  $J=7.5$  Hz; H5/7), 4.88 (t,  $J=7.5$  Hz; H6). – **2c** (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 5.38 (s; C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 4.34 (d,  $J=3.1$  Hz; H1/3), 5.21 (t,  $J=3.1$  Hz; H2), 3.76 (d,  $J=7.6$  Hz; H4/8), 4.59 (t,  $J=7.6$  Hz; H5/7), 4.82 (t,  $J=7.6$  Hz; H6). – <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR-Daten (20.15 MHz, 25°C): **1** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta=74.4$  (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 84.3 (C1/3), 90.5 (C2), 101.2 (C4/8), 124.8 (C5/7), 118.6 (C6), 96.5 (C9/10). – **2b** (CDCl<sub>3</sub>): 227.6 (CO), 81.3 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 62.7 (C1/3), 85.9 (C2), 79.9 (C4/8), 73.8 (C5/7), 87.4 (C6), 87.8 (C9/10).

## Heptacyclo[19.3.0.0<sup>1,5</sup>.0<sup>5,9</sup>.0<sup>9,13</sup>.0<sup>13,17</sup>.0<sup>17,21</sup>]tetracosan (6.5]Coronan)\*\*

Von Detlef Wehle und Lutz Fitjer\*

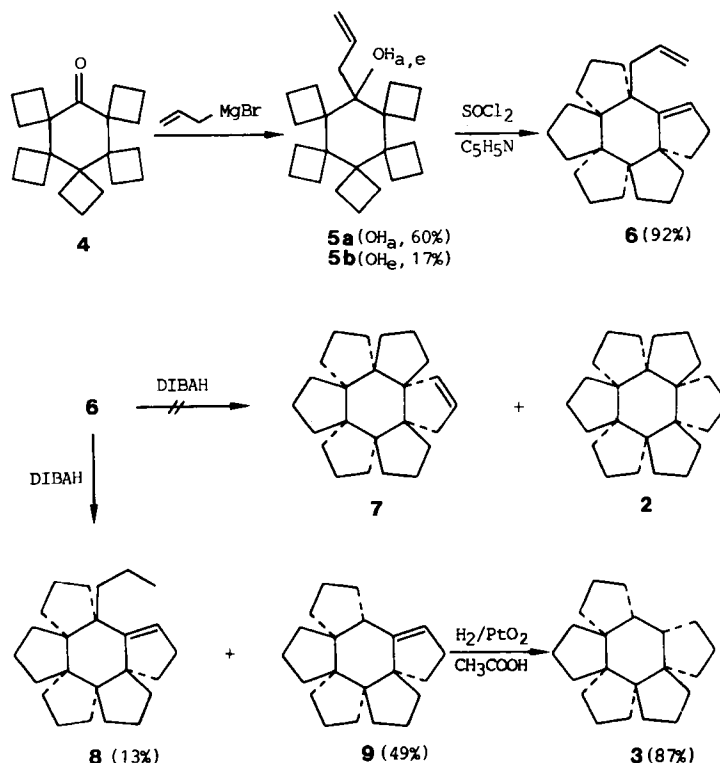
Polycyclische Kohlenwasserstoffe, bei denen ein Zentralring der Kantenzahl  $m$  ( $m=4, 6, 8 \dots$ ) mit  $m$  peripheren Ringen der Kantenzahl  $n$  ( $n=3, 4, 5 \dots$ ) so verknüpft ist, daß jede Kante des Zentralringes zugleich Kante eines peripheren Ringes ist ([ $m.n$ ]Coronane<sup>[1]</sup>) waren bisher nicht bekannt. Sie haben eine ungewöhnliche Topologie und lassen interessante chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften erwarten. Beispiele sind das [6.4]Coronan **1** und das [6.5]Coronan **2**, deren Synthese über Umlagerungskaskaden an Pentaspiranen möglich erschien<sup>[2,3]</sup>. Wir berichten hier über die Verwendung einer derartigen Kaskade zur Darstellung des Coronans **2** sowie seines unvollständigen Analogons **3**.



Zur Synthese von **2** haben wir zwei Möglichkeiten geprüft. Erstens: Addition von Allylmagnesiumbromid an **4**<sup>[3]</sup>, Umlagerung des zu erwartenden Homoallylalkohols **5a** (OH<sub>axial</sub>) zu **6** und Cyclisierung mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH)<sup>[4]</sup> zu **2** und/oder **7** (siehe Schema 1). Zweitens: Hydrozirconierung<sup>[5]</sup> und anschließende Bromierung<sup>[5]</sup> von **6** zu **10** und Cyclisierung mit Tri-*n*-butylzinnhydrid<sup>[6]</sup> zu **2** (siehe Schema 2). Dies führte nicht nur zur Synthese von **2** und **3**, sondern auch zu einigen überraschenden Befunden.

So lieferte bereits die Addition von Allylmagnesiumbromid an **4**<sup>[3]</sup> nicht nur den Homoallylalkohol **5a** (Fp=145°C), sondern auch dessen Konformationsisomer **5b** (Fp=154–156°C) mit äquatorialer OH-Gruppe. Beide Alkohole zeichnen sich durch so hohe Inversionsbarrieren aus [ $\Delta G_{413}^\ddagger=134.9$  kJ/mol (**5a**) und 136.9 kJ/mol (**5b**)<sup>[7]</sup>], daß sie getrennt manipuliert werden können. Zur Umlagerung haben wir wegen der für 1,2-Verschiebungen günstigen antiperiplanaren Stellung der Hydroxygruppe und der

axialen Bindungen der benachbarten Cyclobutanringe den Homoallylalkohol **5a** eingesetzt. Reaktion mit Thionylchlorid in Pyridin lieferte das erwartete<sup>[3]</sup> hexacyclische Dien **6** (Fp=189–196°C)<sup>[8a]</sup>, dessen Cyclisierung mit DIBALH versucht wurde. Erst bei 160°C und unter Einsatz von sechs Moläquivalenten DIBALH ging die Reaktion über eine bereits bei 80°C beobachtete bloße Addition des Hydrids an die Vinylgruppe und damit eine Bildung von **8** (glasartiger Feststoff)<sup>[8a]</sup> hinaus, aber auch dann lieferten GC/MS-Analysen keinerlei Hinweise auf eine Cyclisierung unter Bildung von **2** und/oder **7**. Vielmehr bestand das Reaktionsgemisch nach 72 h bei 160°C aus 49% **8** und 26% **9** (Fp=24–27°C)<sup>[8a]</sup>, und nach 11 d bei 160°C aus 13% **8** und sogar 49% **9**. Der Mechanismus der Fragmentierung bedarf noch der Klärung.



Schema 1.

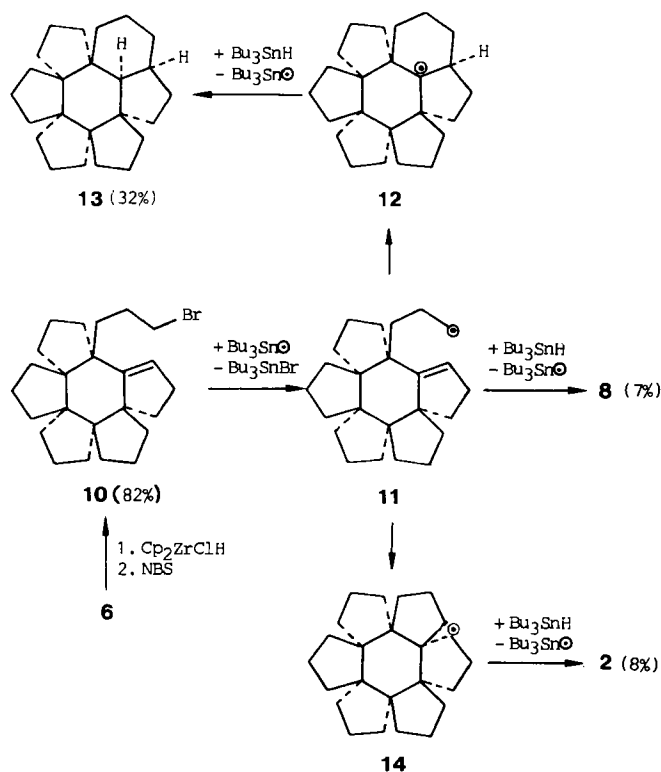
**9** wurde gaschromatographisch abgetrennt und über Platindioxid in Eisessig zu **3** (glasartiger Feststoff)<sup>[8a]</sup> hydriert. Dieses unvollständige [6.5]Coronan haben wir im Hinblick auf die für **2** zu erwartenden Eigenschaften untersucht. Sein <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (50.3 MHz, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[9]</sup> zeigt selbst bei –78°C lediglich elf Linien [ $\delta=21.50, 21.81, 23.21, 30.23, 37.14, 38.29, 39.55, 45.42$  (C<sub>sek.</sub>), 48.57 (C<sub>tert.</sub>), 53.27, 55.98 (C<sub>quart.</sub>)], die nur mit einer schnell invertierenden Spezies in all-*cis*-Konfiguration (effektive Symmetrie: C<sub>s</sub>) zu vereinbaren sind. Bei –130°C finden sich dann 21 Linien [ $\delta=20.35, 20.84, 21.81, 22.20, 25.52, 28.94, 31.60, 35.46, 36.60, 37.37, 37.63, 39.26, 40.49, 45.45, 45.82, 47.58, 50.49, 52.21, 53.26, 55.51, 55.83$ ], die auf eine fixierte Konformation in C<sub>1</sub>-Symmetrie zurückzuführen sind. Um welche von fünf denkbaren Konformationen (eine Sessel-, zwei Twistboot- sowie zwei Wannenkonformationen) es sich hier handelt, muß offenbleiben, wenngleich Kraftfeldrechnungen<sup>[10]</sup> auf eine abgeflachte Sesselkonformation ( $\Sigma|\omega|_{\text{Zentralring}}=245^\circ$ ) deuten. Zur Abschätzung der Inversionsbarriere haben wir die Koaleszenz der Resonanzlinien der quartären Kohlenstoffatome bei  $\delta=52.21$  und

[\*] Prof. Dr. L. Fitjer, Dipl.-Chem. D. Wehle  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

[\*\*] Polyspirane, 12. Mitteilung, Umlagerungskaskaden, 7. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Projekte Fi 191/6-3/7-2) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. D. W. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Promotionsstipendium. – 11. bzw. 6. Mitteilung: L. Fitjer, M. Majewski, A. Kanschik, E. Egert, G. M. Sheldrick, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 3603.

53.26 herangezogen. Aus der Frequenzdifferenz ( $\Delta\nu=52.7$  Hz) und der Koaleszenztemperatur ( $-115\pm5^\circ\text{C}$ ) folgt mit der Gutowsky-Holm-Beziehung und der Eyring-Gleichung für die Freie Enthalpie der Aktivierung mit  $\Delta G_{153}^\ddagger=31.1\pm1.1$  kJ/mol ein extrem niedriger Wert. Es erschien danach als sicher, daß auch das [6.5]Coronan **2** durch eine ähnlich niedrige Inversionsbarriere ausgezeichnet sein würde.

Wir haben dann die Synthese von **2** auf dem zweiten oben skizzierten Weg (Schema 2) versucht. Hierzu wurde das Dien **6** zunächst mit Zirconocenchlorid-hydrid<sup>[5]</sup> hydrozirconiert und anschließend mit *N*-Bromsuccinimid (NBS)<sup>[5]</sup> bromiert. Chromatographie an Kieselgel in Hexan lieferte reines **10** (Fp= $35-37^\circ\text{C}$ )<sup>[8a]</sup>. Zur Cyclisierung erhitzte man eine benzolische Lösung von **10** mit 2.0 Äquivalenten Tri-*n*-butylzinnhydrid und 0.2 Äquivalenten Azobisisobutyronitril 38 h auf  $80^\circ\text{C}$ . Dabei entstanden unter vollständigem Verbrauch von **10** mindestens acht Produkte, darunter als Hauptprodukt das heptacyclische **13** (Fp= $164^\circ\text{C}$ )<sup>[8a]</sup> sowie als Nebenprodukte das schon bekannte **8** und das gesuchte [6.5]Coronan **2** (Fp= $222-224^\circ\text{C}$ )<sup>[8a]</sup>. Eine Trennung gelang durch kombinierte Säulen- und Gaschromatographie<sup>[8b]</sup>.



Schema 2.

Die Strukturzuordnung von **13** gründet sich auf die verfügbaren spektroskopischen Daten<sup>[8a]</sup>, insbesondere auf Zahl, Lage und Multiplizität der Signale im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum. Die Konfiguration ergibt sich aus dem Umstand, daß das Radikal **11** die Doppelbindung nur von der angegebenen Seite her angreifen kann und so gebildetes **12** konfiguratativ stabil sein sollte. Daß **13** als Produkt eines nach Baldwin<sup>[11]</sup> ungünstigen *endo-trig*-Ringschlusses bevorzugt entsteht, überrascht hier nicht<sup>[12]</sup>.

Struktur und Konfiguration der Titelverbindung **2** ließen sich zweifelsfrei klären. Hier zeigt das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (50.3 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) bei  $20^\circ\text{C}$  lediglich drei Li-

nien bei  $\delta=21.24$ ,  $40.07$  ( $\text{C}_{\text{sek.}}$ ) und  $56.80$  ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ), die nur mit einer schnell invertierenden Spezies in *all-cis*-Konfiguration (effektive Symmetrie:  $D_{3d}$ ) zu vereinbaren sind. Für  $^{13}\text{C}$ -NMR-Tiefemperaturmessungen waren wir wegen der außerordentlich geringen Löslichkeit von **2**<sup>[13]</sup> auf  $[\text{D}_2]\text{Dichlormethan}$  als Lösungsmittel angewiesen. Ab  $-80^\circ\text{C}$  begann sich die Linie bei  $\delta=40.07$  deutlich zu verbreitern, ehe sie bei  $-94^\circ\text{C}$ , der tiefsten in  $[\text{D}_2]\text{Dichlormethan}$  erreichbaren Meßtemperatur, bereits die fünffache Halbwertsbreite (12 Hz) der weiterhin scharfen Linien bei  $\delta=21.24$  und  $56.80$  aufwies. Wir sind daher sicher, daß dieses Signal bei noch tieferer Temperatur in zwei Resonanzlinien aufspalten wird, wie es für eine fixierte Sesselkonformation zu erwarten ist. Für die zugehörige Inversionsbarriere ergibt sich selbst bei vorsichtigster Abschätzung von Koaleszenztemperatur ( $-100^\circ\text{C}$ ) und Frequenzdifferenz (20 Hz) mit  $\Delta G_{173}^\ddagger=36$  kJ/mol der erwartet niedrige Wert.

Als interessantestes Ergebnis werten wir den Befund, daß **5a** und **5b** durch extrem hohe, **2** und **3** dagegen durch extrem niedrige Inversionsbarrieren ausgezeichnet sind. Hierin kommt zum Ausdruck, daß ein Wechsel von einer Spiroanellierung wie in **5a,b** zu einer Kantenanellierung wie in **2** und **3** von einer Abflachung des Zentralringes im Grundzustand<sup>[14]</sup> und von einer Verminderung der 1,2-Wechselwirkungen im Übergangszustand begleitet ist. Beide Effekte sollten im [6.4]Coronan **1** noch stärker sein<sup>[14]</sup>. Wir erwarten daher für **1** eine verglichen mit **2** nochmals verringerte Inversionsbarriere.

Eingegangen am 29. September,  
veränderte Fassung am 17. November 1986 [Z 1941/1942]

- [1] L. Fitjer, D. Wehle, *Angew. Chem.* 91 (1979) 927; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 868. Kürzlich wurde vorgeschlagen [J. A. Marshall, J. C. Peterson, L. Lebiada, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 6006], [m,n]Coronane als Glieder einer umfassender definierten Familie der Perannulane aufzufassen; das [6.5]Coronan wäre danach als *all-cis*-[3.3.3.3.3]Hexannulan zu bezeichnen.
- [2] L. Fitjer, D. Wehle, M. Noltemeyer, E. Egert, G. M. Sheldrick, *Chem. Ber.* 117 (1984) 203.
- [3] L. Fitjer, M. Giersig, W. Clegg, N. Schormann, G. M. Sheldrick, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5351.
- [4] Eine durch DIBAH bewirkte Spiroalkylierung zu einem Derivat des Spiro[4.4]nonan ist bekannt: P. W. Chum, S. E. Wilson, *Tetrahedron Lett.* 17 (1976) 1257. Eigene Versuche mit 1-(3-Butenyl)cyclopenten führten bei Verwendung von DIBAH im Überschuß in hohen Ausbeuten zu Spiro[4.4]nonan selbst: L. Fitjer, D. Wehle, unveröffentlicht.
- [5] J. Schwarz, J. A. Labinger, *Angew. Chem.* 88 (1976) 402; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 333.
- [6] A. L. J. Beckwith, K. U. Ingold in P. de Mayo (Hrsg.): *Rearrangements in Ground and Excited States*, Vol. 1, Academic Press, New York 1980, S. 161.
- [7] D. Wehle, L. Fitjer, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5843.
- [8] a) Alle neuen Verbindungen (**2**, **3**, **6**, **8**, **9**, **10** und **13**) gaben korrekte Elementaranalysenwerte und/oder hochaufgelöste Massenspektren. Die IR-,  $^1\text{H}$ -NMR- und massenspektroskopischen Daten stehen mit den angegebenen Strukturen in Einklang.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten: **2** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=21.16$ ,  $40.30$  ( $\text{C}_{\text{sek.}}$ ),  $57.33$  ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); **3** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $-39^\circ\text{C}$ ):  $\delta=21.70$ ,  $21.83$ ,  $23.27$ ,  $30.17$ ,  $37.58$ ,  $38.49$ ,  $39.80$ ,  $45.11$  ( $\text{C}_{\text{sek.}}$ ),  $47.90$  ( $\text{C}_{\text{tert.}}$ ),  $53.52$ ,  $56.05$  ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); **6** ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta=21.38$  (Koinzidenz zweier Signale),  $21.69$ ,  $24.07$ ,  $29.44$ ,  $36.71$ ,  $37.14$ ,  $38.25$ ,  $39.37$ ,  $39.45$ ,  $39.61$ ,  $40.09$ ,  $40.21$ ,  $40.73$ ,  $42.09$  ( $\text{C}_{\text{sek.}}$ ),  $48.57$ ,  $57.09$ ,  $58.40$ ,  $58.58$ ,  $59.11$  ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ),  $115.75$  ( $\text{C}_{\text{sek.}}$ ),  $125.10$ ,  $137.17$  ( $\text{C}_{\text{tert.}}$ ),  $150.66$  ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); **8** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=14.80$  ( $\text{C}_{\text{prim.}}$ ),  $18.90$ ,  $21.20$ ,  $21.26$ ,  $21.44$ ,  $23.64$ ,  $29.17$ ,  $36.39$ ,  $36.62$ ,  $38.07$ ,  $39.03$ ,  $39.25$ ,  $39.48$ ,  $39.69$ ,  $39.71$ ,  $39.99$ ,  $40.38$  ( $\text{C}_{\text{sek.}}$ ),  $49.25$ ,  $56.88$ ,  $58.17$ ,  $58.42$ ,  $58.89$  ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ),  $124.16$  ( $\text{C}_{\text{tert.}}$ ),  $150.38$  ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); **9** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=21.00$ ,  $21.21$ ,  $21.67$ ,  $23.28$ ,  $26.05$ ,  $29.99$ ,  $34.11$ ,  $37.64$ ,  $37.73$  (Koinzidenz zweier Signale),  $38.18$ ,  $38.42$ ,  $39.28$ ,  $40.02$  ( $\text{C}_{\text{sek.}}$ ),  $41.73$  ( $\text{C}_{\text{tert.}}$ ),  $56.86$ ,  $56.98$ ,  $58.84$ ,  $60.04$  ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ),  $119.80$  ( $\text{C}_{\text{tert.}}$ ),  $150.60$  ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); **10** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=21.14$  (Koinzidenz zweier Signale),  $21.44$ ,  $23.58$ ,  $29.20$ ,  $29.57$ ,  $34.94$ ,  $36.27$ ,  $36.40$ ,  $36.86$ ,  $38.16$ ,  $39.01$ ,  $39.34$ ,  $39.56$  (Koinzidenz zweier Signale),  $39.63$ ,  $40.38$  ( $\text{C}_{\text{sek.}}$ ),  $48.76$ ,  $56.97$ ,  $58.18$ ,  $58.61$ ,  $58.98$  ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ),  $124.96$  ( $\text{C}_{\text{tert.}}$ ),  $149.88$  ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); **13** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=21.36$ ,  $21.51$ ,  $21.57$ ,  $22.04$ ,  $23.89$ ,  $28.68$ ,  $30.38$ ,  $31.47$ ,  $32.95$ ,  $34.88$ ,  $36.33$ ,  $37.11$ ,  $37.15$ ,  $38.54$ ,  $38.94$ ,  $39.00$ ,  $39.28$ ,  $40.72$  ( $\text{C}_{\text{sek.}}$ ),  $46.43$  ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ),  $47.12$  ( $\text{C}_{\text{tert.}}$ ),  $53.86$ ,  $57.69$ ,  $59.36$ ,  $59.52$  ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); b)

Präparative Gaschromatographie auf Säule A [0.6 m x 1/4" Allglassystem, 12% FFAP auf Chromosorb W AW/DMCS, 60/80 mesh, 210 °C, 200 mL H<sub>2</sub>/min; relative Retentionszeiten: 0.76, 0.87, 1.00 (8), 1.11, 1.75, 2.00, 2.45 (2/13), 3.53] lieferte reines 8 sowie ein verunreinigtes Gemisch aus 2 und 13. Dieses Gemisch wurde an Kieselgel (0.1–0.2 mm) in Hexan gereinigt [*R<sub>F</sub>*-Wert: 0.61 (2/13)] und anschließend auf Säule B [1.8 m x 1/4" Allglassystem, 2% GE SE30 auf Chromosorb W AW/DMCS, 60/80 mesh, 200 °C, 130 mL H<sub>2</sub>/min; relative Retentionszeiten: 1.00 (2) und 1.10 (13)] getrennt.

- [9]  $\delta_C(\text{CHCl}_3) = 103.88$  ( $J_{C-1} = 295$  Hz); diese Werte wurden an einer gesättigten Lösung von Dichlorfluormethan in CDCl<sub>3</sub>/TMS (95:5 v/v) bestimmt.
- [10] Programm MM2: N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1977) 8127; D. Wehle, L. Fitjer, unveröffentlicht.
- [11] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 734.
- [12] Auch bei dem in Substitutionsmuster und Stereochemie mit 10 vergleichbaren 7-Brom-3-methyl-*trans*-2-hepten wird überwiegend ein *endo-trig*-Ringschluß beobachtet: M. Julia, C. Decoins, M. Baillarge, B. Jaquet, D. Uguen, F. A. Groeger, *Tetrahedron* 31 (1975) 1737.
- [13] 1.5 mg 2 in 500 µL Dichlorfluormethan (*F<sub>p</sub>* = –135 °C) hielten sich nur bis 0 °C in Lösung; bei –40 °C war 2 bereits weitgehend ausgefallen.
- [14] Nach Kraftfeldrechnungen (MM2) hat 2 eine deutlich abgeflachte Sesselkonformation [ $\Sigma|\omega|_{\text{Zentrallring}} = 237^\circ$ ] [10, 15]. Bei 1 ist dieser Effekt noch stärker ausgeprägt [ $\Sigma|\omega|_{\text{Zentrallring}} = 136^\circ$ ] [15].
- [15] H. Dodziuk, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* im Druck; wir danken Frau Dr. Dodziuk für einen Vorabdruck ihrer Arbeit.

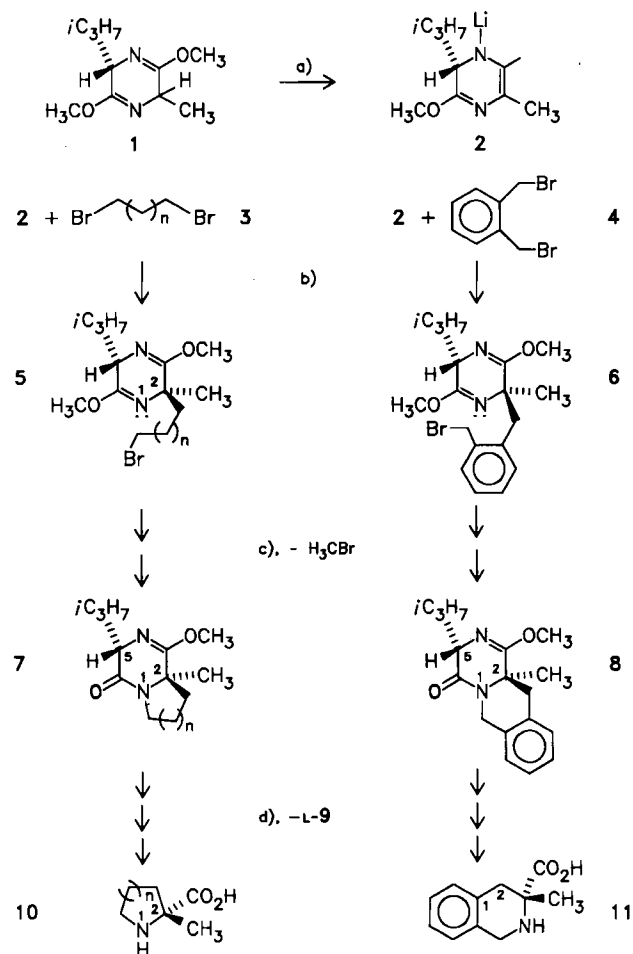
## Asymmetrische Synthese cyclischer $\alpha$ -Aminosäuren nach der Bislactimether-Methode\*\*

Von Ulrich Schöllkopf\*, Rolf Hinrichs und Ralph Lonsky  
Professor Gerhard Quinkert zum 60. Geburtstag gewidmet

Optisch aktives  $\alpha$ -Methylprolin 10a sowie seine Analoga 10b und 11 verdienen Beachtung wegen ihrer potentiellen biologischen Aktivität als kompetitive Enzymhemmer<sup>[2]</sup>. (*S*)- $\alpha$ -Methylprolin (*ent*-10a) wurde von Seebach et al.<sup>[3]</sup> aus natürlichem L-Prolin in einer asymmetrischen Synthese hergestellt. Diese Synthese, obwohl geschickt konzipiert, hat den Nachteil, daß sie nicht ohne weiteres auf Ringhomologe übertragbar ist, weil Homologe des Prolins im „chiral pool“ der Natur fehlen. Wir berichten nun über eine in relativ weiten Grenzen veränderbare asymmetrische Synthese von 2-Methyl-1-azacycloalkan-2-carbonsäuren des Typs 10 und 11 nach der Bislactimether-Methode<sup>[4]</sup>. Dabei wird die cyclische Aminosäure erst im Zuge der Synthese durch diastereoselektive Alkylierung (2 + 3/4  $\rightarrow$  5/6) aufgebaut.

Die Synthese geht aus von 1, dem kommerziell erhältlichen Bislactimether von *cyclo*-(L-Val-Ala) [oder *cyclo*-(D-Val-Ala)]<sup>[5,6]</sup>. 1 wird zu 2 lithiiert, dieses mit dem Dihalogenuid 3 oder 4 zur Zwischenstufe 5 bzw. 6 umgesetzt<sup>[7]</sup> und daraus thermisch 7 bzw. 8 erhalten. 5 und 6 werden mit hoher asymmetrischer Induktion gebildet<sup>[8]</sup>. Die Cyclisierung 5  $\rightarrow$  7 bzw. 6  $\rightarrow$  8 erfordert bei 5b und 6 Erhitzen in DMF in Gegenwart von Natriumiodid<sup>[9]</sup>, während 5a bereits beim Destillieren cyclisiert. Die Verbindungen 7 und 8 werden durch Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure zu Valin 9 und der (*R*)-2-Methyl-1-azacycloalkan-2-carbonsäure 10 bzw. 11 hydrolysiert. Aus dem Gemisch der Aminosäure-Hydrobromide, das nach Entfernen der überschüssigen Bromwasserstoffsäure im Vakuum zurückbleibt, werden durch kurzes Erhitzen (15 min) in Ethanol mit Propenoxid die Aminosäuren freigesetzt. 9 trennt man von den Zielmolekülen 10 bzw. 11 *lege artis* entweder

chromatographisch oder durch Kristallisation ab<sup>[10,12]</sup>. Tabelle 1 enthält die <sup>1</sup>H-NMR-Daten von 5, 7, 8, 10 und 11.



3, 5, 7, 10: a, n = 1: b, n = 2

|  | 7a    | 7b       | 8        |
|--|-------|----------|----------|
| Ausbeute [%]   | 81[a] | 76[b]    | 75[a]    |
| (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ):(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )[8] | 97:3  | 97.5:2.5 | 98.5:1.5 |

[a] Bezogen auf 1. [b] Bezogen auf 5b.

Schema 1. Synthese cyclischer Aminosäuren. a) BuLi, Tetrahydrofuran (THF), –78 °C, 2 Äquivalente *N,N'*-Dimethyl-2-imidazolidinon (*N,N'*-Dimethylethylenharnstoff, DMEU). b) 3.0 Äquivalente 3 oder 4, 12 h bei –78 °C, dann Erwärmen auf Raumtemperatur [7]. c) 7a: Destillieren von 5a; 7b und 8: Dimethylformamid (DMF), 1 Äquivalent NaI, Rückfluß 2 h bzw. 1 h [9]. d) 20 mL konz. HBr (2.0 mmol), Rückfluß 18 h bei 7a, b, 40 h bei 8, Einengen im Vakuum, dann Erhitzen mit Propenoxid in Ethanol [10]. Die (unsystematische) Numerierung dient zur Konfigurationsangabe und zur Zuordnung der NMR-Signale.

Tabelle 1.  $\delta(^1\text{H})$ -Werte von 5, 7, 8, 10 und 11 aus 200 MHz-Spektren.

5a: (CDCl<sub>3</sub>) 0.71 und 1.10 (2d, *J* = 7 Hz, 6H; CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.38 (s, 3H; 2-CH<sub>3</sub>), 1.50–2.05 (m, 4H; 2-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 2.10–2.45 (d sept, *J* = 3 und 7 Hz, 1H; CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.35 (t, *J* = 6 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>Br), 3.62 und 3.65 (2s, 6H; 3- und 6-OCH<sub>3</sub>), 3.96 (d, *J* = 3 Hz, 1H; 5-H)

5b: (CDCl<sub>3</sub>) 0.69 und 1.09 (2d, *J* = 7 Hz, 6H; CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.34 (s, 3H; 2-CH<sub>3</sub>), 1.48–2.00 (m, 6H; 2-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 2.10–2.45 (d sept, *J* = 3 und 7 Hz; 1H; CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.34 (t, *J* = 6 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>Br), 3.68 (s, 6H; 3- und 6-OCH<sub>3</sub>), 3.97 (d, *J* = 3 Hz, 1H; 5-H)

7a: (CDCl<sub>3</sub>) 0.97 und 1.15 (2d, *J* = 7 Hz, 6H; CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.40 (s, 3H; 2-CH<sub>3</sub>), 1.75–2.40 (m, 5H; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N und CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.20–3.51 (m, 1H; N-CHH), 3.75 (s, 3H; OCH<sub>3</sub>), 3.80–4.11 (m, 1H; N-CHH), 3.91 (d, *J* = 3 Hz, 1H; 5-H)

[\*] Prof. Dr. U. Schöllkopf, Dipl.-Chem. R. Hinrichs, Dr. R. Lonsky  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

[\*\*] Asymmetrische Synthesen über heterocyclische Zwischenstufen, 32. Mitteilung. – 31. Mitteilung: [1].