

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 H₂/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_F-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 H₂/min; relative Retentionszeiten: 1.00 (2) und 1.10 (13)] getrennt.

[9] $\delta_C(\text{CHCl}_3) = 103.88$ ($J_{\text{CP}} = 295$ Hz); diese Werte wurden an einer gesättigten Lösung von Dichlorfluormethan in CDCl₃/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 ($\text{Fp} = -135^\circ\text{C}$) 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 [$\Sigma|\omega|_{\text{Zentralring}} = 237^\circ$] [10, 15]. Bei 1 ist dieser Effekt noch stärker ausgeprägt [$\Sigma|\omega|_{\text{Zentralring}} = 136^\circ$] [15].

[15] H. Dodziuk, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, im Druck; wir danken Frau Dr. Dodziuk für einen Vorabdruck ihrer Arbeit.

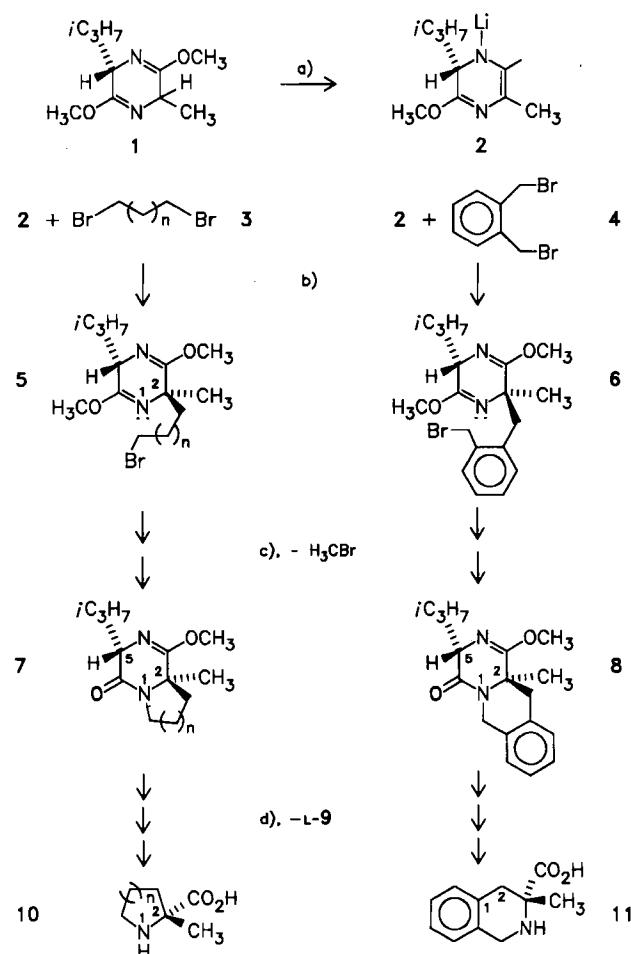
Asymmetrische Synthese cyclischer α -Aminosäuren nach der Bislactimether-Methode**

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

Optisch aktives α -Methylprolin 10a sowie seine Analoga 10b und 11 verdiensten Beachtung wegen ihrer potentiellen biologischen Aktivität als kompetitive Enzymhemmer^[2]. (S)- α -Methylprolin (ent-10a) wurde von Seebach et al.^[3] 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 variierbare asymmetrische Synthese von 2-Methyl-1-azacycloalkan-2-carbonsäuren des Typs 10 und 11 nach der Bislactimether-Methode^[4]. Dabei wird die cyclische Aminosäure erst im Zuge der Synthese durch diastereoselektive Alkylierung (2 + 3/4 → 5/6) aufgebaut.

Die Synthese geht aus von 1, dem kommerziell erhältlichen Bislactimether von *cyclo*-(L-Val-Ala) [oder *cyclo*-(D-Val-Ala)]^[5,6]. 1 wird zu 2 lithiiert, dieses mit dem Dihalogenid 3 oder 4 zur Zwischenstufe 5 bzw. 6 umgesetzt^[7] und daraus thermisch 7 bzw. 8 erhalten. 5 und 6 werden mit hoher asymmetrischer Induktion gebildet^[8]. Die Cyclisierung 5 → 7 bzw. 6 → 8 erfordert bei 5b und 6 Erhitzen in DMF in Gegenwart von Natriumiodid^[9], 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^[10,12]. Tabelle 1 enthält die ¹H-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]
(2R,5S):(2S,5S) ^[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'*-Dimethyl-2-imidazolidinon, 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, Einen im Vakuum, dann Erhitzen mit Propenoxid in Ethanol [10]. Die (unsystematische) Numerierung dient zur Konfigurationsangabe und zur Zuordnung der NMR-Signale.

Tabelle 1. δ (¹H)-Werte von 5, 7, 8, 10 und 11 aus 200 MHz-Spektren.

5a: (CDCl ₃) 0.71 und 1.10 (2d, $J = 7$ Hz, 6H; CH(CH ₃) ₂), 1.38 (s, 3H; 2-CH ₃), 1.50–2.05 (m, 4H; 2-(CH ₂) ₂ CH ₂ Br), 2.10–2.45 (d sept, $J = 3$ und 7 Hz, 1H; CH(CH ₃) ₂), 3.35 (t, $J = 6$ Hz, 2H; CH ₂ Br), 3.62 und 3.65 (2s, 6H; 3- und 6-OCH ₃), 3.96 (d, $J = 3$ Hz, 1H; 5-H)
5b: (CDCl ₃) 0.69 und 1.09 (2d, $J = 7$ Hz, 6H; CH(CH ₃) ₂), 1.34 (s, 3H; 2-CH ₃), 1.48–2.00 (m, 6H; 2-(CH ₂) ₂ CH ₂ Br), 2.10–2.45 (d sept, $J = 3$ und 7 Hz, 1H; CH(CH ₃) ₂), 3.34 (t, $J = 6$ Hz, 2H; CH ₂ Br), 3.68 (s, 6H; 3- und 6-OCH ₃), 3.97 (d, $J = 3$ Hz, 1H; 5-H)
7a: (CDCl ₃) 0.97 und 1.15 (2d, $J = 7$ Hz, 6H; CH(CH ₃) ₂), 1.40 (s, 3H; 2-CH ₃), 1.75–2.40 (m, 5H; CH ₂ CH ₂ CH ₂ N und CH(CH ₃) ₂), 3.20–3.51 (m, 1H; N-CHH), 3.75 (s, 3H; OCH ₃), 3.80–4.11 (m, 1H; N-CHH), 3.91 (d, $J = 3$ Hz, 1H; 5-H)
7b: (CDCl ₃) 0.97 und 1.15 (2d, $J = 7$ Hz, 6H; CH(CH ₃) ₂), 1.40 (s, 3H; 2-CH ₃), 1.75–2.40 (m, 5H; CH ₂ CH ₂ CH ₂ N und CH(CH ₃) ₂), 3.20–3.51 (m, 1H; N-CHH), 3.75 (s, 3H; OCH ₃), 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].

7b: (CDCl₃) 0.70 und 1.08 (2d, *J*=7 Hz, 6H; CH(CH₃)₂, 1.22-1.84 und 1.96-2.08 (m, 6H; (CH₂)₂CH₂N), 1.49 (s, 3H; 2-CH₃), 2.47 (d sept, *J*=3.5 und 7 Hz, 1H; CH(CH₃)₂), 2.70 (ddd, ²*J*=³*J*_{trans}=13.5 Hz, ³*J*_{gauche}=3 Hz, 1H; N-CHH), 3.68 (s, 3H; OCH₃), 4.00 (d, *J*=3.5 Hz, 1H; 5-H), 4.65-4.78 (m, 1H; N-CHH)

8: (CDCl₃) 0.77 und 1.15 (2d, *J*=7 Hz, 6H; CH(CH₃)₂), 1.45 (s, 3H; 2-CH₃), 2.57 (d sept, *J*=3 und 7 Hz, 1H; CH(CH₃)₂), 3.10 (breit, 2H; 2-CH₂), 3.81 (s, 3H; OCH₃), 4.09 (d, *J*=3 Hz, 1H; 5-H), 4.17 und 5.56 (AB, *J*=18 Hz, 2H; N-CH₂), 7.05-7.25 (m, 4H; Aryl-H)

10a: (D₂O) 1.60 (s, 3H; 2-CH₃), 1.80-2.50 (m, 4H; 3-H und 4-H), 3.25-3.50 (m, 2H; N-CH₂)

10b: (D₂O) 1.18-2.18 (m, 6H; (CH₂)₂CH₂N), 1.35 (s, 3H; 2-CH₃), 2.95-3.16 (m, 2H; N-CH₂)

11: (D₂O) 1.40 (s, 3H; 3-CH₃), 2.85 und 3.18 (AB, *J*=16 Hz, 2H; 2-H), 4.12 und 4.37 (AB, *J*=18 Hz, 2H; N-CH₂), 6.95-7.25 (m, 4H; Aryl-H)

Eingegangen am 7. Mai,
veränderte Fassung am 29. September 1986 [Z 1765]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

CAS-Registry-Nummern:

1: 81136-86-9 / 3a: 109-64-8 / 3b: 110-52-1 / 4: 91-13-4 / 5a: 105141-57-9 / 5b: 104739-04-0 / 6: 105141-58-0 / 7a: 104739-12-0 / 7b: 105141-59-1 / 8: 105141-60-4 / 9: 12-18-4 / 10a: 63399-77-9 / 10b: 105141-61-5 / 11: 105226-66-2.

- [1] U. Schöllkopf, U. Busse, R. Hinrichs, R. Lonsky, *Liebigs Ann. Chem.* 1987, im Druck.
- [2] G. C. Barrett, *Amino-Acids Pept. Proteins* 10 (1979) 11.
- [3] D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W. B. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 5390.
- [4] Übersichten über die Bislactimether-Methode zur asymmetrischen Synthese von Aminosäuren: U. Schöllkopf in J. Streith, H. Prinzbach, G. Schill (Hrsg.): *Organic Synthesis: An Interdisciplinary Challenge*, Blackwell, Oxford 1985, S. 101; U. Schöllkopf, *Pure Appl. Chem.* 55 (1983) 1799; *Chem. Scr.* 25 (1985) 105.
- [5] 1 und ent-1 sind bei Merck-Schuchardt, Hohenbrunn, erhältlich.
- [6] Synthese von 1: U. Schöllkopf, U. Groth, K. O. Westphalen, C. Deng, *Synthesis* 1981, 969.
- [7] Aufarbeitung: Das Solvens und überschüssiges 3/4 werden im Vakuum entfernt, der Rückstand wird in Ether aufgenommen und DMEU durch Waschen mit Wasser entfernt. 5a: K_p=90°C/0.01 Torr (cyclisiert dabei zu 7a); 5b: K_p=120°C/0.05 Torr; 6: Ohne Reinigung zu 8 umgesetzt.
- [8] Durch Kapillar-Gaschromatographie bestimmt: Quarzsäule, CPSil 5 CB, 0.22 mm, 50 m, H₂ als Trägergas; Carlo-Erba-Fraktovac. 2300.
- [9] Aufarbeitung: Das Solvens wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ether aufgenommen und die Etherphase dreimal mit Wasser gewaschen. 7b: Durch Niederdruckchromatographie gereinigt (Kieselgel, Ether, R_f=0.45); F_p=53-55°C; 8: Durch Destillation gereinigt; K_p=170°C/0.05 Torr.
- [10] (R)-10a: L-9 fällt aus Ethanol aus. 10a wird aus Methanol/Ether umgefällt; Ausbeute 81%; F_p=330°C (Zers.); [α]_D²⁰=+75.3 (c=1.0 g/100 mL, Methanol); Literaturwert: [α]_D²⁰=+77.8 (c=1.0 g/100 mL, Methanol)
- [11] (R)-10b und (R)-11: Das Gemisch aus 9 und 10 bzw. 9 und 11 wird durch Niederdruckchromatographie getrennt (20 g Kieselgel pro 1.0 mmol Gemisch. Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak=30/10/1; R_f-Werte gelten für DC); 10b: R_f=0.12; Ausbeute 74%; [α]_D²⁰=+7.7 (c=1.0 g/100 mL, 6N HCl); F_p>330°C; 11: R_f=0.33; Ausbeute 73%; [α]_D²⁰=+31.6 (c=1.0 g/100 mL, 6N HCl); F_p=327°C (Zers.).
- [11] C. G. Overberger, Y. S. Yong, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* 15 (1977) 1413.
- [12] Von allen beschriebenen Verbindungen wurden korrekte CH-Analysen erhalten.

Schwefelpentafluoridcyanat, F₅S-O-C≡N**

Von Arno Schmuck und Konrad Seppelt*

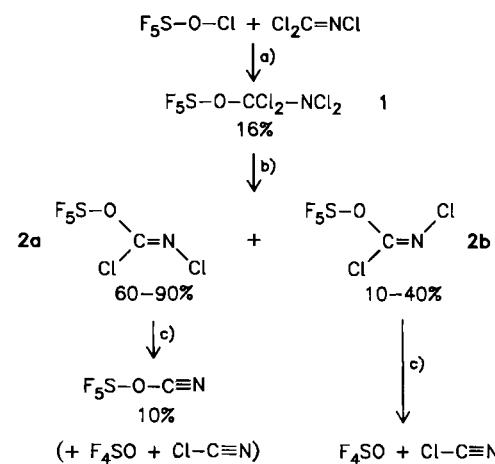
Schwefelpentafluoridisocyanat, F₅S-N=C=O, ist seit langem bekannt und chemisch und strukturell unter-

[*] Prof. Dr. K. Seppelt, Dipl.-Chem. A. Schmuck
Institut für Anorganische und Analytische Chemie
der Freien Universität
Fabeckstraße 34-36, D-1000 Berlin 33

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Herrn Prof. Dr. F. Seel (Saarbrücken/München) danken wir für die Überlassung seiner Cady-Codestillationsapparatur.

sucht^[1-3]. Die analogen Tellurverbindungen F₅Te-N=C=O konnte auf drei Wegen dargestellt werden; bei zwei davon lagert sich das intermediär gebildete Cyanat sofort in das Isocyanat um^[4,5]. Eine dieser Reaktionen, auf Selen übertragen, blieb jedoch beim Cyanat F₅Se-O-C≡N stehen, welches erst nach komplizierten physikalischen Untersuchungen als solches identifiziert wurde^[5,6].

Wir konnten nun die Reihe der Isomere F₅S-N=C=O, F₅Se-O-C≡N und F₅Te-N=C=O um F₅S-O-C≡N erweitern (Schema 1). F₅S-O-Cl^[7] reagiert mit Cl₂C=NCl^[8] („Cyantrichlorid“) zu 1, das spontan Chlor abgibt; mit Quecksilber können die Isomere 2a und 2b erhalten werden, die gaschromatographisch an einer 2-m-Halocarbon-säule auf Chromosorb trennbar sind. Die Isomere lassen sich anhand der Kernresonanzdaten in Analogie zu den Isomeren von F₅S-O-CF=NCI zuordnen.



Schema 1. a) Umsetzung in C₂F₄Cl₂ (Frigen 114) bei -120 bis -70°C; b) Hg, -20°C, 4 h Rühren; c) Hg, 25°C, Ultraschall.

Nur das (Z)-Isomer 2a liefert bei weiterer Chloreliminierung mit Quecksilber bei Raumtemperatur das gesuchte F₅S-O-C≡N als farblose, bei 5°C siedende Flüssigkeit in 10% Ausbeute. Das Produkt ist immer mit Cl-C≡N verunreinigt, von dem es sich auch durch Codestillation nur schwer abtrennen läßt.

Die Unterscheidung des Cyanats F₅S-O-C≡N und des Isocyanats F₅S-N=C=O beruht auf zwei Beobachtungen: 1. Wie F₅Se-O-C≡N (1104 cm⁻¹) hat F₅S-O-C≡N eine starke IR-Frequenz bei $\tilde{\nu}$ =1111 cm⁻¹, die ν (CO) zugeordnet wird und für Cyanate typisch ist^[9]. 2. Die ¹⁴N-NMR-Spektren von F₅S-O-C≡N und F₅Se-O-C≡N^[6] stimmen hinsichtlich chemischer Verschiebung und Halbwertsbreite praktisch überein (δ =-194 bzw. -189.2; $\nu_{1/2}$ =57 bzw. 60 Hz) und unterscheiden sich stark von denen des F₅S-N=C=O^[6] und F₅Te-N=C=O^[6] (δ =-271.8 bzw. -303.9; $\nu_{1/2}$ =120 bzw. 160 Hz). Physikalische Daten von 1, 2a, 2b und F₅S-O-C≡N sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Das komplizierte Herstellungsverfahren ließ sich nicht vereinfachen. F₅S-O-Cl reagiert mit Cl-C≡N zu 3^[10], aus dem mit Zink in zwei Stufen 4a und 4b^[11] (ca. 1.3:1) erhalten werden. Sie ergeben bei 250°C mit Zink außer Spuren F₅S-N=C=O nur Zersetzungprodukte (Schema 2).

Wir entnehmen diesen Befunden, daß sich F₅S-O-C≡N erst bei hoher Temperatur unter gleichzeitiger Zersetzung auch in F₅S-N=C=O umlagert. Von den