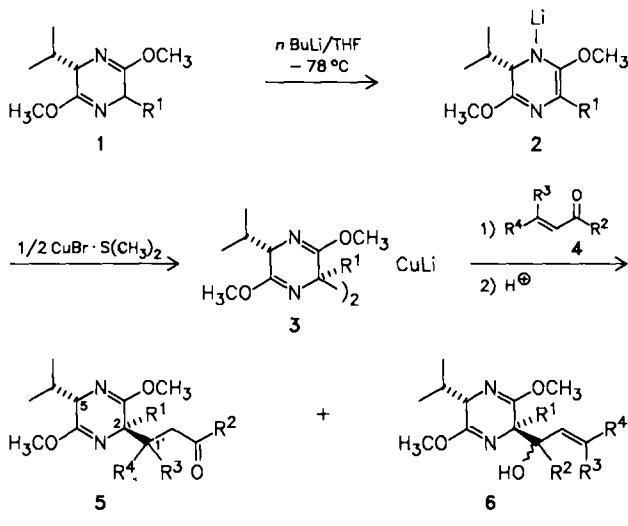


- [1] G. J. Kubas, C. J. Unkefer, B. I. Swanson, E. Fukushima, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 7000; b) R. H. Crabtree, M. Lavin, L. Bonnevier, *ibid.* **108** (1986) 4032; c) H. C. Clark, M. Hampden-Smith, *ibid.* **108** (1986) 3829; d) R. H. Morris, J. F. Sawyer, M. Shiralian, J. D. Zubkowski, *ibid.* **107** (1985) 5581; e) F. M. Conroy-Lewis, S. J. Simpson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 506; f) R. H. Crabtree, M. Lavin, *ibid.* **1985**, 1661.
- [2] L. F. Rhodes, K. G. Caulton, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 259.
- [3] T_1 , bestimmt durch ein Inversion/Recovery-Experiment bei 200 K und 360 MHz mit einer 180° - τ - 90° -Pulssequenz: 20 ms für $[\text{H}_2\text{Ir}(\text{PMe}_2\text{Ph})_3]\text{BF}_4$ in CD_2Cl_2 und 465 ms für $[\text{fac}-\text{H}_2\text{Ir}(\text{PMe}_2\text{Ph})_3]$ in $[\text{D}_8]\text{Toluol}$.
- [4] Alle Reaktionen wurden, soweit nicht anders vermerkt, bei 25°C und 1 atm durchgeführt. Gegenion in allen Fällen BF_4^- .
- [5] **2**: $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, 24°C , CD_2Cl_2): $\delta = 1.35$ (vt, $J(\text{PMe}) = 3$ Hz, 12H), 2.05 (d, $J(\text{PMe}) = 11$ Hz, 6H), 2.30 (br. m, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$, 4H), 2.45 (br. m, $\text{CH}_2=\text{CH}_2$, 4H), 7.5-8.0 (m, PPh); $^{13}\text{C}[\text{H}]$ -NMR der Ethylen-C-Atome (siehe auch Abb. 1): $\delta = 29.1$ (dd, $J(\text{C-C}) = 41$ Hz, $J(\text{P-C}) = 5$ Hz), 25.6 (dd, $J(\text{C-C}) = 41$ Hz, $J(\text{P-C}) = 12.5$ Hz); $^{31}\text{P}[\text{H}]$ -NMR (146 MHz, 24°C , CD_2Cl_2): $\delta = -42.0$ (d, $J(\text{P-P}) = 22$ Hz, 2P), -55.5 (t, $J(\text{P-P}) = 22$ Hz, 1P).
- [6] J. R. Sharpey, J. A. Osborn, *Acc. Chem. Res.* **6** (1973) 305.
- [7] Ein weiteres Beispiel für einen stereochemisch starren fünffach-koordinierten Metallkomplex mit nicht rotierenden Ethylen-Liganden ist $[\text{Os}(\text{PMe})_2(\text{C}_2\text{H}_4)_2(\text{CO})]$. Hierzu siehe: G.-Y. Kiel, J. Takats, F.-W. Grevens, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 2227.
- [8] Kristallographische Daten für $[\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2(\text{PMe}_2\text{Ph})_3]\text{BF}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (-155°C): monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$, $a = 10.580(5)$, $b = 20.332(12)$, $c = 27.771(17)$ Å, $\beta = 93.84(3)$ °, $Z = 8$; 5950 Reflexe mit $F > 2.33\sigma(F)$; verfeinern bis $R(F) = 0.0693$. Zwei unabhängige Moleküle, statistisch identisch, pro Elementarzelle. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können vom Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW (England), unter Angabe der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [9] **3**: $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, -50°C , CD_2Cl_2): $\delta = -12.00$ (dt, $J_{\text{trans}}(\text{H-P}) = 93$, $J_{\text{cis}}(\text{H-P}) = 17$ Hz, 1H), -9.25 (dt, $J_{\text{cis}}(\text{H-P}) = 14.5$ Hz, 1H), 1.00 (vt, $J(\text{P-Me}) = 3$ Hz, 6H), 1.30 (d, $J(\text{P-Me}) = 9$ Hz, 6H), 1.80 (vt, $J(\text{P-Me}) = 3$ Hz, 6H), 2.85 (s, $\text{CH}_2=\text{CH}_2$, 4H), 7.0-8.0 (m, PPh); $^{31}\text{P}[\text{H}]$ -NMR (146 MHz, 24°C , CD_2Cl_2): $\delta = -35.6$ (d, $J(\text{P-P}) = 19$ Hz, 2P), -50.6 (t, $J(\text{P-P}) = 19$ Hz, 1P); $^{13}\text{C}[\text{H}]$ -NMR (74 MHz, -50°C , CD_2Cl_2): $\delta = 46.9$ (s, $^{13}\text{CH}_2 = ^{13}\text{CH}_2$).
- [10] Das Kation $[\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{p}_3]^+$ wurde mit MeCN und MeLi abgefangen (unveröffentlichte Ergebnisse). Es dürfte das Intermediat der Reaktion von $[\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{p}_3]^+$ und H_2 zu $[\text{IrH}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{p}_3]^+$ sein.
- [11] Ein anderer möglicher Mechanismus des D_2 -Einbaus in **3** wäre eine Addition von D_2 an **A**, gefolgt von einem H/D-Positionswchsel, Eliminierung von HD und anschließender β -Wasserstoff-Eliminierung unter Bildung von $[\text{D}_2]\text{3}$ [Gl. (d)]. Wir danken einem Gutachter für diesen Vorschlag.
- [12] **4**: $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, 24°C , CD_2Cl_2): $\delta = -27.75$ (dt, $J_{\text{cis}}(\text{H-P}) = 11.8$, $J_{\text{cis}}(\text{H-P}) = 17.8$ Hz, 1H), 1.20 (m, $\text{Ir}-\text{CH}_2$, 2H), 1.40 (überlappendes vt, P-Me , 12H), 1.50 (br. d, P-Me , 6H), 2.25 (m, $\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$, 2H), 3.65 (s, OMe , 3H), 7.5-8.0 (m, PPh); $^{31}\text{P}[\text{H}]$ -NMR (146 MHz, 24°C , CD_2Cl_2): $\delta = -21.0$ (d, $J(\text{P-P}) = 19$ Hz, 2P), -34.0 (t, $J(\text{P-P}) = 19$ Hz, 1P). IR (Nujol): $\tilde{\nu} = 2240$ (w, Ir-H), 1750 cm^{-1} (m, CO_2Me).
- [13] K. G. Caulton et al., unveröffentlicht.

Synthesen nicht-proteinogener Aminosäuren nach der Bis-lactimether-Methode^[2] einen Zugang zu 1,4-Addukten des Typs **5** suchten, erprobten wir, ob und wie die Lithiumverbindungen **2** in Bislactimether-Cuprate überführbar sind. Obwohl zahlreiche Alkyl- und Alkenyl-Cuprate beschrieben sind^[3], kennt man nur wenige Azaenolat-Cuprate^[4] und keine heterocyclischen Azaenolat-Cuprate. Nach einigen mißglückten Versuchen mit solchen Cu^1 -Salzen, die sich zur Herstellung von Alkyl- und Alkenyl-Cupraten bewährt haben^[3], fanden wir, daß sich aus **2** und $\text{CuBr} \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ in Gegenwart von Dimethylsulfid die Bis-lactimether-Cuprate **3** erzeugen lassen.

Das Cuprat **3a** reagiert mit 2-Enonen **4** mit hoher 1,4-Selektivität, und auch die Diastereoseitendifferenzierung am Heterocyclus ist mit $> 100:1$ äußerst hoch (Tabelle 1), d.h. man erhält nahezu ausschließlich die (*2R,5S*)-Epimere der Addukte **5**, die Vorstufen der entsprechenden α -Amino- δ -oxo-carbonsäuren (Typ **14**).



1-3: a, $R^1 = \text{H}$; b, $R^1 = \text{CH}_3$
5, 6: $R^1 = \text{H}$

Tabelle 1. Ausbeuten und Konfigurationen der Michael-Addukte **5**, $R^1 = \text{H}$.

	R^2	R^3	R^4	Ausb.	(<i>2R,1'R</i>): (<i>2R,1'S</i>)	[a][b]	5 : 6	
a	$-(\text{CH}_2)_2-$	H	H	71	100	:	2	100 : ≤ 1
b	$-(\text{CH}_2)_3-$	H	H	71	100	:	6	100 : 3
c	$-(\text{CH}_2)_4-$	H	H	66	100	:	12	100 : ≤ 1
d	$-(\text{CH}_2)_2-$	CH_3	H	52	100	:	100	100 : 19
e	CH_3	H	Ph	62	83	:	100	100 : 6
f	CH_3	H	2-Furyl	60	100	:	64	100 : 22
g	CH_3	H	H	39	- [c]	- [c]	-	100 : 5

[a] Durch Kapillargaschromatographie und ^{13}C -NMR-Spektroskopie bestimmt. [b] (*2S*)-Epimere ≤ 1 . [c] (*2R*): (*2S*) $> 100:1$.

Enantio- und diastereoselektive Synthese von (*2R*)-2-Amino-5-oxocarbonsäure-methylestern aus Enonen und Bislactimether-Cupraten**

Von Ulrich Schöllkopf*, Dagmar Pettig, Edda Schulze, Michael Klinge, Ernst Egert*, Bernd Benecke und Mathias Noltemeyer

Professor Heinrich Nöth zum 60. Geburtstag gewidmet

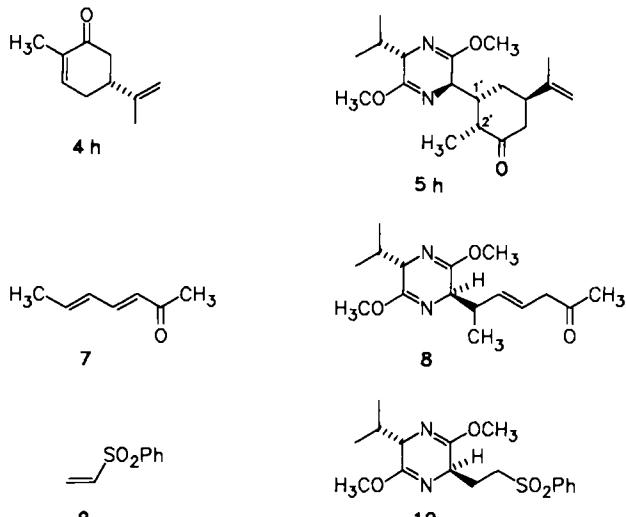
Lithiierte Bislactimether **2** reagieren mit Enonen zu 1,2- und 1,4-Addukten^[1]. Da wir bei unseren asymmetrischen

[*] Prof. Dr. U. Schöllkopf, Dr. D. Pettig, E. Schulze, M. Klinge
 Institut für Organische Chemie der Universität
 Tammanstraße 2, D-3400 Göttingen

Dr. E. Egert, B. Benecke, M. Noltemeyer
 Institut für Anorganische Chemie der Universität
 Tammanstraße 4, D-3400 Göttingen

[**] Asymmetrische Synthese über heterocyclische Zwischenstufen, 41. Mitteilung. - 40. Mitteilung: U. Schöllkopf, K.-O. Westphalen, J. Schröder, K. Horn, *Liebigs Ann. Chem.* 1988, im Druck.

Einfache cyclische Enone wie Cyclopentenon und Cyclohexenon (**4a** bzw. **4b**) reagieren zugleich auch mit sehr hoher Enantioseitendifferenzierung an der Doppelbindung. Von vier möglichen Diastereomeren entsteht praktisch jeweils nur das (*2R,5S,1'R*)-Isomer **5a** bzw. **5b**, d.h. zwei Stereozentren werden simultan hochselektiv aufgebaut. Die (*2R,1'R*)-Konfiguration wurde für **5b** durch eine Röntgenstrukturanalyse bewiesen. Cyclische Enone mit einem Substituenten in der 3-Position (wie z.B. **4d**) reagieren mit geringer Enantioseitendifferenzierung. Das gleiche gilt für konformativ flexible acyclische Enone mit 3-Substituenten (wie **4e** und **4f**)^[5].

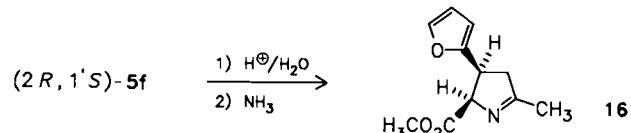
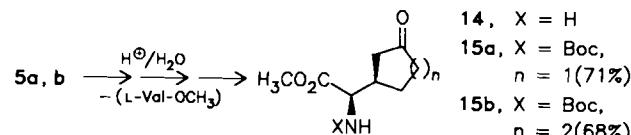


Bei der Umsetzung von **3a** mit $(-)$ -(*R*)-Carvon **4h** erhält man wegen günstiger doppelter Stereodifferenzierung (matched case) und wegen hochselektiver Protonierung an C-2' praktisch nur $(2R,1'R,2'R)$ -**5h**. Das Diastereomerenverhältnis beträgt ca. 100:3:2:1. Die Konstitution von **5h** wurde durch Röntgenstrukturanalyse bewiesen. Mit $(+)$ -(*S*)-Carvon (mismatched case) entstehen die Diastereomere im Verhältnis 10:5:1.5:1.5.

Da die Carbonylgruppe vielfältig abwandelbar ist, eröffnen die Verbindungen vom Typ **5** (oder **14**, vgl. unten) einen Zugang zu zahlreichen nicht-proteinogenen Aminosäuren, die in α - und zum Teil auch in β -Stellung (wie **14a** und **14b**) stereoisomerenrein sind. Mit dem Dienon **7** reagiert das Cuprat **3a** zum 1,6-Addukt **8** (neben ca. 10% 1,2-Addukt), und zwar wiederum mit äußerst hoher Diastereoselektivität; ^{13}C -NMR-spektroskopisch sind nur zwei Diastereomere im Verhältnis 10:1 nachweisbar. Beide haben die $(2R)$ -Konfiguration, während die $1'$ -Konfiguration noch ungeklärt ist. Auch Phenylvinylsulfon **9** reagiert mit **3a** hochdiastereospezifisch ($de > 98\%$) zu dem „Michael-Addukt“ **10**. Die Lithiumverbindung **2a** liefert demgegenüber mit **9** nur polymere Produkte.

Erwartungsgemäß sind die Cuprate des Typs **3** auch alkylierbar. So erhält man aus **3a** und **3b** mit Ethyl-3-brompropionat **11a** und 3-Brompropionitril **11b** in zufriedenstellenden Ausbeuten und mit einem bemerkenswert hohen *de*-Wert von $\approx 98\%$ die Alkylierungsprodukte $(2R,5S)$ -**12a, b** bzw. $(2R,1'S)$ -**13a, b**, die Vorstufen der entsprechenden (*R*)-Glutaminsäurederivate sind. Die Lithiumverbindungen **2a** und **2b** reagieren mit dem Brompropionat **11a**^[7] nicht nur unter Alkylierung, sondern auch unter Eliminierung. Acrylonitril reagiert mit der Lithiumverbindung **2a** unter Polymerisation. Die Cuprate **3** sind also den Lithiumverbindungen **2** bei der Alkylierung der Bislactimether dann vorzuziehen, wenn das Alkylierungsmittel basenabil ist oder wenn sehr hohe *de*-Werte angestrebt werden.

Die Hydrolyse der Addukte **5a** und **5b** (zwei Äquivalente 0.25 N HCl, Raumtemperatur, 20 h), liefert (neben L-Val-OMe) die diastereomeren- und enantiomerenreinen $(2R,3R)$ -Aminosäure-methylester **14**. Diese sind thermola-



bil und lassen sich deshalb nicht destillativ vom L-Valinmethylester abtrennen. Die Trennung gelingt aber glatt chromatographisch auf der Stufe der *N*-Boc-Derivate **15a, b**. Die Hydrolyse von $(2R,1'S)$ -**5f** führt demgegenüber erwartungsgemäß zum $(2R,3S)$ -3-(2'-Furyl)-3,4-dihydro-5-methyl-2*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester **16**, dessen C=N-Bindung so regiostabil ist, daß er durch Destillation gereinigt werden kann.

Arbeitsvorschrift

5 (8, 10): 1.00 g (5.45 mmol) **1a** [8] werden mit *n*-Butyllithium in THF (10 mL) bei -70°C metalliert (10 min). Die Lösung von **2a** wird dann durch einen Teflonschlauch zur Lösung von 0.56 g (2.73 mmol) CuBr-S(CH₃)₂; [9] und 5 mL S(CH₃)₂ in THF (10 mL) getropft. Nach 0.5 h bei -30°C werden bei -70°C 5.45 mmol **4** (bzw. **7, 9**) in THF (5 mL) zugegeben und 4–16 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von 0.33 g (5.45 mmol) Eisessig läßt man aufwärmen und gießt die Mischung auf ca. 20 g Kieselgel 60 (0.05–0.2 mm, 70–270 mesh ASTM; 200 \times 60 mm²-Säule) und eluiert mit ca. 500 mL Ether. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird destilliert (Kugelrohrdestillation) oder chromatographiert. – **5a:** Kp = 110°C/0.05 Torr, Fp = 60–61°C; **5b:** Kp = 150°C/0.05 Torr, Fp = 95–97°C; **5c:** Kp = 115°C/0.05 Torr, Fp = 71–72°C; **5d:** Kp = 110°C/0.05 Torr, R_f = 0.16, Ether/Pentan (1:3); **5e:** (2*R*,1'*R*)-**5e:** R_f = 0.20, (2*R*,1'*S*)-**5e:** R_f = 0.14, Essigester/Pentan (1:6); **5f:** (2*R*,1'*R*)-**5f:** R_f = 0.07, (2*R*,1'*S*)-**5f:** R_f = 0.04, Ether/Pentan (1:6); **5g:** Kp = 120°C/0.01 Torr; **5h:** Kp = 120°C/0.05 Torr, Fp = 76–77°C; **8:** R_f = 0.05, Ether/Pentan (1:8); **10:** R_f = 0.15, Ether/Pentan (1:3).

N-Boc-Aminosäureester **15:** 3.0 mmol **5a** bzw. **5c** werden 20 h mit 24 mL (6.0 mmol) 0.25 N HCl kräftig gerührt. Nach Abziehen des Solvens im Vakuum gibt man zum Rückstand (Hydrochloride der Aminosäureester) 20 mL CHCl₃, 1.8 g NaCl und 1.53 g (7.0 mmol) Boc-Anhydrid und versetzt dann mit 8 mL einer gesättigten NaHCO₃-Lösung. Man erwärmt 3 h unter Rückfluß, trennt die Phasen, extrahiert die wäßrige Phase noch zweimal mit je 20 mL Ether, trocknet über MgSO₄ und zieht das Solvens im Vakuum ab. Man chromatographiert an ca. 70 g Kieselgel (Kieselgel 60, 500 \times 15 mm²-Säule, Ether/Pentan (1:1)). – **15a:** R_f = 0.13, Fp = 104–105°C; **15b:** R_f = 0.18, Fp = 85–86°C.

Von allen Verbindungen wurden korrekte C,H-Analysen erhalten.

Eingegangen am 20. April 1988 [Z 2712]

- [1] D. Pettig, *Diplomarbeit*, Universität Göttingen 1984.
- [2] U. Schöllkopf, *Pure Appl. Chem.* 55 (1983) 1799; *Chem. Scr.* 25 (1985) 105; U. Schöllkopf in J. Streith, H. Prinzbach, G. Schill (Hrsg.): *Organic Synthesis: An Interdisciplinary Challenge*, Blackwell, Oxford 1985, S. 101.
- [3] G. H. Posner, *Org. React. N. Y.* 19 (1972) 1; *ibid.* 22 (1975) 253; J. F. Normant, *Synthesis* 1973, 63; H. O. House, W. L. Respess, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* 31 (1966) 3128; *Gmelin: Handbook of Inorganic Chemistry, Cu, Organocopper Compounds, Part 2*, Springer, Berlin 1983.
- [4] a) E. J. Corey, D. Enders, *Tetrahedron Lett.* 1976, 11; b) *Chem. Ber.* 111 (1978) 1362; c) K. Yamamoto, M. Iijima, Y. Ogimura, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3711; d) K. Yamamoto, M. Kanoh, N. Yamamoto, J. Tsuji, *ibid.* 28 (1987) 6347.
- [5] Wir führen die hohe Enantioseitendifferenzierung bei **4a** und **4b** auf die starre „transoide“ Enon-Anordnung zurück. Die Verhältnisse sind analog zur Michael-Addition an Acrylsäureester [6]. Beim „transoid“ fixierten 5,6-Dihydropyran-2-on beträgt die Enantioseitendifferenzierung an der Doppelbindung >90%, beim offenkettigen, flexiblen Crotonsäure-methylester aber nur ca. 50%.
- [6] U. Schöllkopf, D. Pettig, *Synthesis* 1986, 737.
- [7] Zur Alkylierung von **2b** siehe: U. Schöllkopf, K.-O. Westphalen, U. Groth, C. Deng, *Synthesis* 1981, 969; U. Schöllkopf, U. Busse, R. Lonsky, R. Hinrichs, *Liebigs Ann. Chem.* 1986, 2150.
- [8] U. Schöllkopf, U. Groth, C. Deng, *Angew. Chem.* 93 (1981) 791; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 798; **1a** und **1b** sowie *ent*-**1a** und *ent*-**1b** sind kommerziell erhältlich.
- [9] CuBr-S(CH₃)₂ wird umkristallisiert: G. H. Posner: *An Introduction to Synthesis Using Organocupper Reagents*, Wiley, New York 1980.

