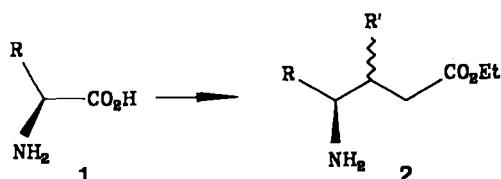


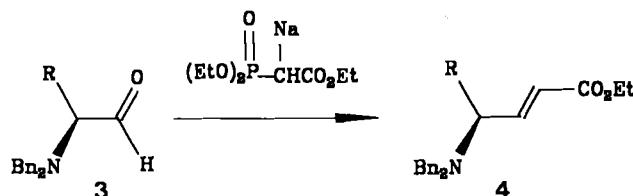
Stereoselektive Synthese von γ -Aminocarbonsäureestern **

Von Manfred T. Reetz* und Dirk Röhrig

Die stereoselektive Synthese von nicht-proteinogenen Aminosäuren ist wegen ihrer dokumentierten und ihrer potentiellen biologischen und pharmakologischen Aktivität von großer Bedeutung^[1]. Wir berichten über eine Methode, wonach α -Aminosäuren **1** in γ -Aminosäureester des Typs **2** mit einem neuen Stereozentrum überführt werden können. Dabei kann die selektive Entstehung der beiden möglichen Diastereomere **2** wahlweise gesteuert werden, und es tritt keine Racemisierung am ursprünglichen Stereozentrum der Aminosäuren **1** ein.



Im Mittelpunkt unserer Bemühungen stand die Vorstellung, daß optisch aktive α,β -ungesättigte Carbonsäureester **4** stereoselektive Michael-Additionen mit geeigneten Organo-kupferagentien eingehen könnten, sofern sie prochiral einheitlich erhältlich sind. Diese Voraussetzung ließ sich erfüllen, denn die Wittig-Horner-Olefinierung der aus den Aminosäuren **1** leicht zugänglichen *N,N*-dibenzylgeschützten Aldehyde **3**^[2] führte in guten Ausbeuten ausschließlich zu den *E*-konfigurierten Produkten **4**.



a: R = CH₃, (Ausbeute 73 %); b: R = PhCH₂, (79 %); c: R = Me₂CHCH₂, (82 %)

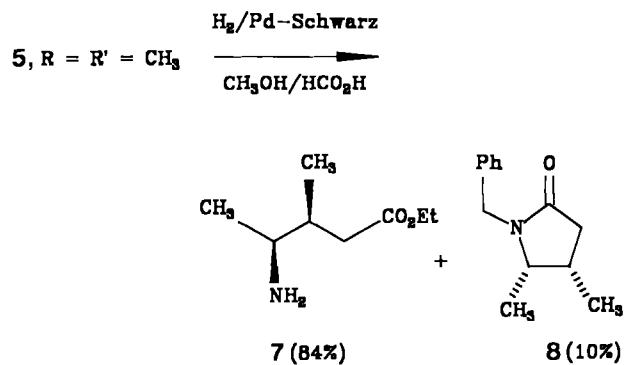
Die entscheidende Cuprataddition schlug zwar mit den Gilman-Agentien R₂CuLi fehl, in Gegenwart von Trimethylchlorsilan^[3] oder BF₃^[3] gelang jedoch die gewünschte 1,4-Addition mit guter Ausbeute^[4] und hoher Diastereoselektivität unter Bildung der *syn*-konfigurierten Addukte **5** (Tabelle 1). Neben den Kupferagentien ließ sich auch die Zinnverbindung (n-C₄H₉)₃SnLi glatt addieren. Entscheidend für die hohe Stereoselektivität sind die Natur und die

Zahl der Schutzgruppen am Stickstoff: Das mono-geschützte *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-Analagon von **4b** reagierte mit Cupraten unter Bildung von 3:1- bis 4:1-Diastereomerengemischen^[5].

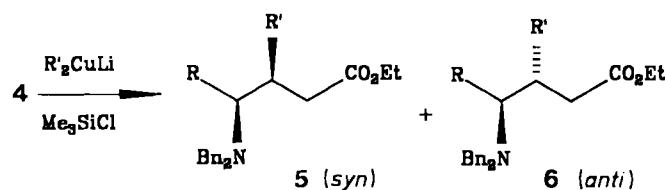
Tabelle 1. Diastereoselektive Michael-Additionen an α,β -ungesättigte Carbonsäureester **4**.

Ester	Agens	T [°C]/t [h]	Ausb. 5 [%]	<i>syn/anti</i> -Verhältnis 5:6
4a	(CH ₃) ₂ CuLi/Me ₃ SiCl	-78/20	80	94:6
4a	(n-C ₄ H ₉) ₂ CuLi/Me ₃ SiCl	-78/12	82	>95: <5
4a	(C ₆ H ₅) ₂ CuLi/Me ₃ SiCl	-78/16	80	95:5
4b	(CH ₃) ₂ CuLi/Me ₃ SiCl	-65/24	84	92:8
4b	(n-C ₄ H ₉) ₂ CuLi/Me ₃ SiCl	-78/16	80	>95: <5
4b	(CH ₂ =CH) ₂ CuLi/Me ₃ SiCl	-78/18	46	94:6
4b	(C ₆ H ₅) ₂ CuLi/Me ₃ SiCl	-78/16	78	95:5
4c	(C ₆ H ₅) ₂ CuLi/Me ₃ SiCl	-78/16	78	92:8
4c	(n-C ₄ H ₉) ₃ SnLi	-78/1	74	93:7
4c	(n-C ₄ H ₉) ₂ CuLi/Me ₃ SiCl	-78/12	81	>95: <5
4c	(CH ₂ =CH) ₂ CuLi/Me ₃ SiCl	-78/24	41	94:6
4c	(C ₆ H ₅) ₂ CuLi/Me ₃ SiCl	-78/16	80	>95: <5
4c	(CH ₃) ₂ CuLi/BF ₃ · OEt ₂	-78/12	71	>95: <5
4c	(n-C ₄ H ₉) ₂ CuLi/BF ₃ · OEt ₂	-78/12	70	93:7

Zur Zuordnung der relativen Konfiguration sowie zur Überprüfung der Enantiomerenreinheit wurden zunächst die Schutzgruppen der reinen Diastereomere **5** mit H₂/Pd-Schwarz^[2] entfernt. So ließ sich z. B. aus dem Addukt **5, R = R' = CH₃**, das freie Amin **7** neben dem mono-debenzylierten und cyclisierten Produkt **8** gewinnen. Anhand von NOE-Differenzspektren konnte eine *cis*-Anordnung der Reste im Lactam **8** bewiesen und so auf die *syn*-Konfiguration der Addukte **5** geschlossen werden. Das freie Amin wurde nach der Methode von Mosher et al.^[6] mit (+)-3,3-Tri fluor-2-methoxy-2-phenylpropionylchlorid in das entsprechende Amid überführt. Es zeigte im ¹H-, ¹³C- und im ¹⁹F-NMR-Spektrum einen einzigen Signalsatz – ein Beweis dafür, daß die Synthese und Reaktionen der α,β -ungesättigten Ester **4** racemisierungsfrei ablaufen^[7].

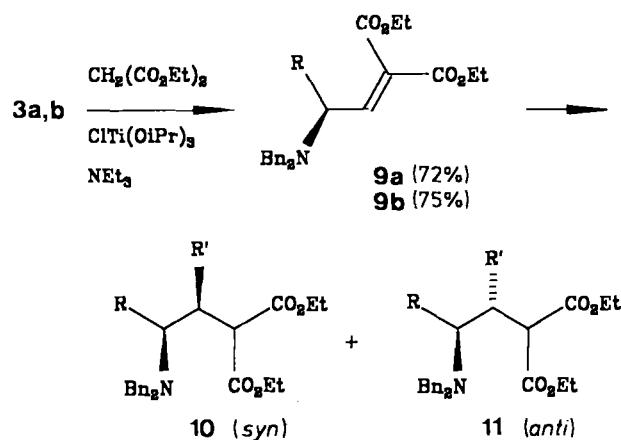


In der Hoffnung, die Richtung der Diastereoselektivität umkehren zu können^[8], wurden die Diester **9a,b** im Zuge einer titanvermittelten Knoevenagel-Kondensation^[9] aus den Aldehyden **3a,b** hergestellt^[10] und mit metallorganischen Agentien umgesetzt. Tatsächlich entstanden bei den Reaktionen mit R₂CuLi ungewöhnlich selektiv die *anti*-Addukte **11**^[11] (Tabelle 2). Da die Diester **9** deutlich bessere Michael-Aczeptoren sind als die Monoester **4**, war Trimethylchlorsilan als Additiv nicht erforderlich. Sogar Grignard-Agentien gingen die 1,4-Addition ein, wenngleich mit etwas geringerer Diastereoselektivität (Tabelle 2).



[*] Prof. Dr. M. T. Reetz, Dipl.-Chem. D. Röhrig
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 260) und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

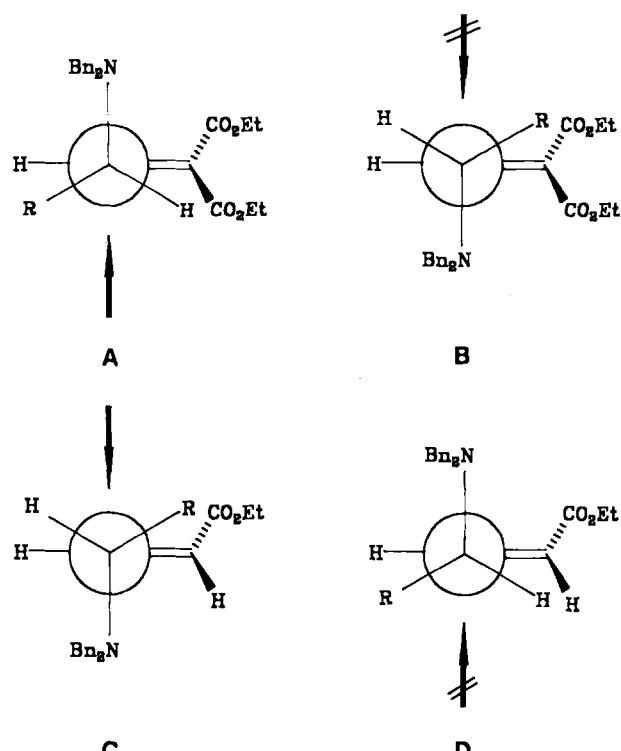


Was ist der Ursprung der Diastereoselektivität in den obigen Reaktionen? Bei den Diestern **9** spielt möglicherweise eine 1,3-Allylspannung^[12] die entscheidende Rolle. Danach

Tabelle 2. Diastereoselektive Michael-Additionen an die Diester **9**.

Ester	Agens	T [°C]/t [h]	Ausb. 11 [%]	syn/anti-Verhältnis
9a	(n-C ₄ H ₉) ₃ SnLi	-78/15	71	5:95
9a	(CH ₃) ₂ CuLi	-78/24	68	21:79
9b	(CH ₃) ₂ CuLi	-78/24	77	<5: >95
9b	(n-C ₄ H ₉) ₂ CuLi	-78/12	81	<5: >95
9b	(C ₆ H ₅) ₂ CuLi	-78/12	82	<5: >95
9b	CH ₃ MgBr	0/6	76	10:90
9b	C ₂ H ₅ MgBr	-35/12	71	6:94
9b	(n-C ₄ H ₉) ₃ SnLi	-78/1	79	<5: >95

wäre die Konformation **A** bevorzugt gegenüber **B**, denn die sterische Wechselwirkung zwischen dem Rest R und der *cis*-ständigen Estergruppe würde zu einer energetisch ungünstigen 1,3-Allylspannung führen. Die stereoselektive Bildung der *anti*-Addukte steht somit im Einklang mit einem antipe-



riplanaren Angriff^[13], wie in Konformation **A** angedeutet. Bei den Monoestern **4** fällt die 1,3-Allylspannung weniger ins Gewicht (geringere Wechselwirkung zwischen R und H in Konformation **C**), während die 1,2-Allylspannung^[14] in Konformation **D** (Wechselwirkung zwischen R und H) an Bedeutung gewinnt und dominiert. Im Rahmen dieser Vorstellungen sollten die *Z*-konfigurierten Analoga der Ester **4** zu den *anti*-Addukten führen. Die Tatsache, daß nur 40:60-Diastereomerengemische beobachtet wurden, deutet auf eine mögliche *Z/E*-Isomerisierung während der Cuprataddition hin.

Wie auch immer die theoretische Basis sein mag^[15], homochirale Michael-Acceptoren des Typs **4** und **9** mit *N,N*-Dibenzylaminoresten am Chiralitätszentrum eröffnen neue Methoden für die stereoselektive Synthese von Aminoverbindungen mit zusätzlichen funktionellen Gruppen. Erste Versuche zeigen, daß die entsprechenden α,β -ungesättigten Ketone und Sulfone ebenfalls leicht zugänglich sind. Somit erweitert sich die Nutzung des „chiral pool“ der α -Aminosäuren.

Eingegangen am 12. Juli 1989 [Z 3432]

CAS-Registry-Nummern:

- 5** (R=R'=CH₃), 123725-89-3; **5** (R=CH₃, R'=n-C₄H₉), 123725-90-6; **5** (R=CH₃, R'=C₆H₅), 123725-91-7; **5** (R=PhCH₂, R'=CH₃), 123725-92-8; **5** (R=PhCH₂, R'=n-C₄H₉), 123725-93-9; **5** (R=PhCH₂, R'=CH=CH), 123725-94-0; **5** (R=PhCH₂, R'=C₆H₅), 123725-95-1; **5** (R=Me₂CHCH₂, R'=CH₃), 123725-96-2; **5** (R=Me₂CHCH₂, R'=n-C₄H₉), 123725-97-3; **5** (R=Me₂CHCH₂, R'=CH₂=CH), 123725-98-4; **5** (R=Me₂CHCH₂, R'=Ph), 123725-99-5; **10** (R=R'=CH₃), 123726-09-0; **11** (R=CH₃, R'=n-C₄H₉), 123726-03-4; **11** (R=R'=CH₃), 123726-04-5; **11** (R=PhCH₂, R'=CH₃), 123726-05-6; **11** (R=PhCH₂, R'=n-C₄H₉), 123726-06-7; **11** (R=PhCH₂, R'=Ph), 123726-07-8; **11** (R=PhCH₂, R'=C₆H₅), 123726-08-9.

[1] Siehe beispielsweise U. Schöllkopf, B. Hupfeld, S. Küper, E. Egert, M. Dyrbusch, *Angew. Chem.* 100 (1988) 438; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 433; H. Kunz, W. Pflengle, *Tetrahedron* 44 (1988) 5487; T. Bretschneider, W. Miltz, P. Münter, W. Steglich, *ibid.* 44 (1988) 5403; W. Oppolzer, R. Moretti, *ibid.* 44 (1988) 5525; D. A. Evans, T. C. Britton, R. L. Dorow, J. F. Dellaria, *ibid.* 44 (1988) 5525; F. Fitzi, D. Seebach, *ibid.* 44 (1988) 5277; P. J. Sinclair, D. Zhai, J. Reibenspies, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 1103; S. Ikegami, H. Uchiyama, T. Hayama, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron* 44 (1988) 5333.

[2] M. T. Reetz, M. W. Drewes, A. Schmitz, *Angew. Chem.* 99 (1987) 1186; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 1141.

[3] Me₃SiCl-beschleunigte Cupratadditionen: E. J. Corey, N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 6015; A. Alexakis, J. Berian, Y. Besace, *ibid.* 27 (1986) 1047; Y. Horiguchi, S. Matsuzawa, E. Nakamura, I. Kuwajima, *ibid.* 27 (1986) 4029; BF₃-beschleunigte Additionen: Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* 98 (1986) 945; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 947.

[4] 5 mmol des jeweiligen Organocuprates in 20 mL THF werden bei den angegebenen Temperaturen mit 1.1 mmol Chlortrimethylsilan und unmittelbar danach mit 1 mmol des jeweiligen α,β -ungesättigten Esters in 2 mL THF versetzt. Die Mischung wird über den angegebenen Zeitraum gerührt und anschließend vorsichtig in konzentrierte Ammoniumchloridlösung gegossen. Nach 15 min kräftigem Rühren wird mit Ether extrahiert, die organische Phase abgetrennt und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen der Solventien werden ölige Produkte erhalten, die durch Flashchromatographie über Kieselgel gereinigt werden (Essigester/Petrolether). Erste Versuche mit nur 2.2 mmol des Cuprates lieferten die gleichen Ergebnisse. Zur Entfernung der Schutzgruppe von **5a** werden etwa 200 mg mit 50 mg Pd-Schwarz in 10 mL wasserfreiem Methanol und 2 mL Ameisensäure versetzt und unter 1 atm Wasserstoff hydriert. Der Reaktionsverlauf wird dünnenschichtchromatographisch verfolgt. Nach beendeter Reaktion wird vom Katalysator dekantiert und filtriert. Der Rückstand wird mit Methanol gewaschen, und die vereinigten Filtrate werden eingeeignet. Die Mischung von **7** und **8** wird säulenchromatographisch über Kieselgel getrennt. Erste Versuche mit dem Pearlman-Katalysator Pd(OH)₂ (vgl. K. Yoshida, S. Nakajima, T. Wakamatsu, Y. Ban, M. Shibasaki, *Heterocycles* 27 (1988) 1167) an den Addukten **5**, **6** und **10**, **11** weisen auf einen einheitlicheren Reaktionsverlauf hin.

[5] Da racemisches Phenylalanin als Ausgangsverbindung verwendet wurde, ist nicht klar, ob die Wittig-Olefinierung des entsprechenden Boc-geschützten Aldehyds racemisierungsfrei verläuft. Boc-geschützte α -Aminaldehyde sind konfigurativer deutlich instabiler als die von uns erstmals hergestellten *N,N*-Dibenzylanaloga [2].

[6] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 2543.

[7] Kontrollversuche mit racemischen Ausgangsverbindungen ergaben (racemische) Addukte, deren NMR-Spektren nach der Mosher-Acylierung [6] einen doppelten Satz von Signalen zeigten.

- [8] Bei Cupratadditionen in der alkoxyanalogen Reihe $[\text{OCH}_2\text{Ph}]$ anstelle von $\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$ in den Verbindungen **4** und **9** bewirkt der Übergang von den Mono- zu den Diestern eine Umkehrung der Diastereoselektivität, allerdings ist die Richtung der Stereoselektivität jeweils anders als bei unseren Versuchen: Y. Yamamoto, S. Nishii, T. Ikuba, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 464; siehe auch [15].
- [9] M. T. Reetz, R. Peter, M. von Itzstein, *Chem. Ber.* 120 (1987) 121.
- [10] Die Knoevenagel-Kondensation liefert die Isopropylidester [9], die mit EtOH/NaOEt umgesetzt wurden.
- [11] Die Zuordnung wurde durch verseifende Decarboxylierung getroffen, die zu den Produkten **6** führte, ferner durch eine Röntgenstrukturanalyse (Dr. K. Harms) des Primärradduktes **11**, $\text{R} = \text{PhCH}_2$, $\text{R}' = \text{CH}_3$. Letzteres wurde mit $\text{H}_2/\text{Pd-Schwarz}$ [2] debenzyliert (85% Ausbeute) und das entsprechende primäre Amin mit dem „Mosher-Chlorid“ [6] in das Amid überführt. Die übliche Analyse ergab einen *ee*-Wert von >98%.
- [12] F. Johnson, *Chem. Rev.* 68 (1968) 375; R. W. Hoffmann, *Synthesis*, im Druck.
- [13] K. N. Houk, M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, Y.-D. Wu, F. K. Brown, D. C. Spellmeyer, J. T. Metz, Y. Li, R. J. Loncharich, *Science (Washington DC)* 237 (1986) 1108.
- [14] 1,2-Allylspannung als steuerndes Element bei der stereoselektiven Epoxidierung von Allyalkoholen: A. Narula, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 5579.
- [15] Im Falle von nucleophilen Additionen an aktivierte Olefine mit *Alkoxyresten* am allylischen Stereozentrum [8, 13] wurden sterische und elektronische Faktoren sowie gelegentlich Chelateffekte diskutiert, siehe beispielsweise M. Larcheveque, G. Tarnagian, Y. Petit, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 31; W. R. Roush, B. M. Lesur, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 2231; J. Mulzer, M. Kappert, *Angew. Chem.* 95 (1983) 60; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 63; M. Isobe, Y. Ichikawa, Y. Funabashi, S. Mio, T. Goto, *Tetrahedron* 42 (1986) 2863; M. Hirama, T. Iwakuma, S. Ito, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1523.

Kupfer(I)-induzierte Bildung einer „organischen“ Sandwich-Struktur – strukturelle Voraussetzungen für eine Lumineszenz von Zweikernkomplexen $[(\mu\text{-Bipyrimidin})\{\text{Cu}(\text{PR}_3)_2\}_2]\text{X}_2^{**}$

Von Conny Vogler, Hans-Dieter Hausen, Wolfgang Kaim*, Stephan Kohlmann, Horst E. A. Kramer und Jochen Rieker

Schwache inter- oder intramolekulare Wechselwirkungen können insbesondere bei geeigneter Molekül-„Architektur“ in der Summe zu supramolekularen Strukturen und damit zu Gebilden mit spezifischer Funktionalität führen^[1]. Wir berichten hier über ein System, das offenbar aufgrund solcher Wechselwirkungen im Festkörper eine starke Lumineszenz aus einem MLCT(Metall-Ligand-Charge-Transfer)-angeregten Zustand aufweist.

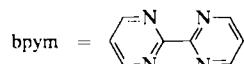
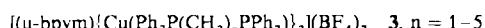
Die Verbindungen **1–3** gehören zu den homodinuclearen Komplexen des Brückenliganden 2,2'-Bipyrimidin (bpym)^[2]



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ (**a**), C_6D_5 (**b**), $\text{o-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ (**c**), $\text{m-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ (**d**), $\text{p-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ (**e**), C_6F_5 (**f**), $\text{p-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ (**g**), $\text{p-C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (**h**)



$\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R} = \text{p-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{CH}_3$



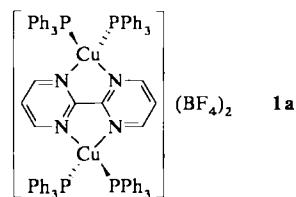
und lassen sich konventionell^[3] synthetisieren. **1a** weist bei $\lambda_{\text{max}} = 438 \text{ nm}$ (sh, $\lg \epsilon \approx 3.5$) eine langwellige MLCT-Ab-

[*] Prof. Dr. W. Kaim, Dipl.-Chem. C. Vogler, Dr. H.-D. Hausen, Dr. S. Kohlmann

Institut für Anorganische Chemie der Universität Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Prof. Dr. H. E. A. Kramer, Dr. J. Rieker
Institut für Physikalische Chemie der Universität Stuttgart

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Volkswagen-Stiftung gefördert.



sorption – $d^{10}(\text{Cu}) \rightarrow \pi_1^*(\text{bpym})$ – auf (siehe Abb. 1); $\pi_1^*(\text{bpym})$, das LUMO von **1a**, lässt sich auch elektrochemisch populieren ($E_{\text{red}} = -0.66 \text{ V}$ gegen SCE in Dichlormethan) und das gebildete Radikal anion absorptions-^[4a] sowie ESR-spektroskopisch identifizieren^[4b].

Überraschend ist die starke Lumineszenz von **1a** · $\text{CH}_3\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ im Festkörper (Abb. 1), die so intensiv weder in Lösung (Abb. 1) noch nach Anionen-Austausch

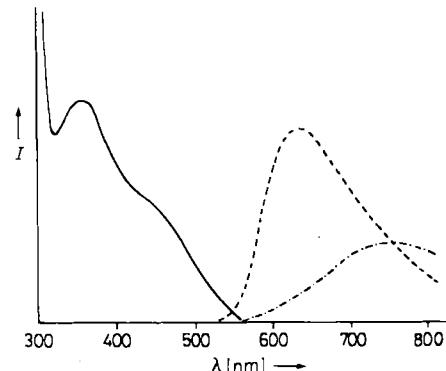


Abb. 1. **1a** : Absorptionsspektrum in CHCl_3 (—; $\lambda_{\text{max}} = 357, 438 \text{ nm}$ (sh)) sowie Emissionsspektren im Festkörper (----; $\lambda_{\text{max}} = 630 \text{ nm}$) und ca. 10^{-4} M in CHCl_3 (—·—; $\lambda_{\text{max}} = 758 \text{ nm}$), Anregung mit $\lambda = 436 \text{ nm}$. Intensitäten nicht maßstäblich.

($\text{BF}_4^{\ominus} \rightarrow \text{PF}_6^{\ominus}, \text{ClO}_4^{\ominus}$) oder bei Verwendung der meisten anderen einzähnigen Phosphanliganden PR_3 , **1c–h**, **2** auftritt. Lediglich die Komplexe **1b**^[5] und **1d** sowie das Arsen-Analogon von **1a** zeigen ähnliche Lumineszenz; von den Komplexen **3** mit zweizähnigen Chelatliganden luminesziert nur der mit dem 1,5-Bis(diphenylphosphino)pentan-Liganden ($n = 5$) im Festkörper.

Von einkernigen Komplexen $[\text{LCu}(\text{PPh}_3)_2]^{\oplus}$, $\text{L} = 2,2'$ -Bipyridin-, 9,10-Phenanthrolin-Derivate und ähnliche Liganden, ist Lumineszenz bekannt^[3], während zweikernige bpym-Komplexe von d^6 -konfigurierten Metallzentren nicht (Re^{II} ^[2b]) oder nur sehr schwach emittieren (Ru^{II} ^[2c], Mo^{0} ^[2a]).

Die Kristallstrukturanalyse von **1a** (Abb. 2)^[6] lässt die speziellen Voraussetzungen für Festkörper-Lumineszenz erkennen. Zunächst fallen die intra- (562.2 pm)^[7] wie intermolekular ($\geq 953.3 \text{ pm}$) wesentlich größeren Metall-Metall-Abstände als in lumineszierenden Kupfer(I)-halogenid-Clustern^[8] auf. Der Raum über dem bpym-Brückenliganden von **1a** ist jedoch gerade so groß, daß jeweils ein (Donor)-Phenylring eines Triphenylphosphanliganden eine π -Wechselwirkung mit dem π -Acceptor-Heterocylus bpym eingehen kann. Dies bedingt allerdings eine erhebliche Änderung der Koordinationsgeometrie am Kupfer. Die Winkel zwischen der bpym-Ebene und den Cu-P-Bindungen betragen 98.0° für die der π -Koordination „zugewandte“ und 139.4° für die von ihr „abgewandte“ Seite. Die Winkel zwischen den besten Ebenen der „organischen“ Sandwich-Struktur, Phenyl/bpym/Phenyl, betragen ca. 14° ; der kürzeste Atom-Atom-Abstand zwischen den Sandwich-Ringen wird mit nur