

**1b**:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.94 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 6H, Ar-H4), 7.7 (m, br, 6H, NH), 7.25 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 6H, Ar-H6), 7.15 br. (t,  $J$  = 7.6 Hz, 6H, Ar-H5), 3.53 (m, br, 12H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.14 (s, 18H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.84 (m, br, 12H,  $\text{CH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 165.4 (C=O), 156 (Ar-C2), 134.3, 132.2, 131.6, 126.8, 124.6 (Ar-C1,3,4,5,6), 61.8 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 53.3 (NHC), 37.7 (NC); MS(FAB):  $m/z$  1091. Korrekte C,H-Analyse.  
**2b**:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.08 (m, br, 3H, NH), 8.01 (dd,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 3H, Ar-H4), 7.82 (dd,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 3H, Ar-H4), 7.47, 7.45 (dd, überlagert,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 6H, Ar-H6,6'), 7.22 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 3H, Ar-H5), 7.20 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 3H, Ar-H5'), 3.93 (s, 9H,  $\text{COOMe}$ ), 3.55 (m, br, 6H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ) 3.51 (s, 9H,  $\text{OMe}$ ), 3.47 (s, 9H,  $\text{OMe}$ ), 2.86 (m, br, 6H,  $\text{CH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.6 (HNC=O), 165.6 (OC=O), 157.4 (Ar-C2), 155.8 (Ar-C2'), 135.3, 134.7, 132.7, 131.5, 131.3, 131.2, 126.8, 125.4, 124.3, 123.6, (Ar-C1,3,4,5,6,1',3',4',5',6'), 61.8 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 61.5 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 53.5 (NHC), 52.3 ( $\text{CH}_3\text{OCO}$ ), 37.8 (NC); MS(FAB):  $m/z$  1041. Korrekte C,H-Analyse.

Eingegangen am 25. Juli 1990 [Z 4090]

CAS-Registry-Nummern:

**1a**, 131179-11-8; **1b**, 131179-12-9; **2b**, 131179-13-0; **3**, 105595-68-4; **4e**, 131179-14-1.

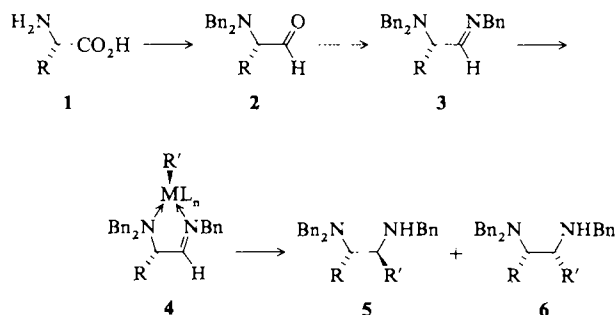
- [1] V. Braun, G. Winkelmann, *Prog. Clin. Biochem. Med.* 5 (1988) 67.
- [2] R. C. Hider, *Struct. Bonding (Berlin)* 58 (1984) 25.
- [3] A. E. Martell, W. F. Anderson, D. G. Badman (Hrsg.): *Development of Iron Chelators for Clinical Use*, Elsevier N. Holland, New York 1981.
- [4] A. E. Martell (Hrsg.): *Inorganic Chemistry in Biology and Medicine (A.C.S. Symp. Ser. 140)* (1980).
- [5] R. C. Brasch, H. J. Weinman, G. E. Webey, *AJR, Am. J. Roentgenol.* 142 (1984) 625.
- [6] E. D. Weinberg, *Physiol. Rev.* 64 (1984) 65.
- [7] P. Stutte, W. Kiggen, F. Vögtle, *Tetrahedron* 43 (1987) 2065.
- [8] K. N. Raymond, T. J. Mac Murry, T. M. Garrett, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 545, zit. Lit.
- [9] Y. Sun, A. E. Martell, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8023.
- [10] T. J. Mac Murry, S. J. Rodgers, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3451.
- [11] J. B. Dionis, H. B. Jenny, H. H. Peter, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 5623.

## Stereoselektive Synthese von vicinalen Diaminen\*\*

Von Manfred T. Reetz\*, Ralf Jaeger, Ralf Drewlies und Marcus Hübel

Obwohl vicinale Diamine eine synthetisch, biologisch und medizinisch bedeutsame Verbindungsklasse sind<sup>[1]</sup>, gibt es bislang kein allgemeines Verfahren zur diastereoselektiven Synthese dieser Verbindungen in enantiomerenreiner Form<sup>[1,2]</sup>. Wir berichten über zwei Methoden, wonach Aminosäuren **1** wahlweise in die Diamine **5** oder **9** mit je einem neuen stereogenen Zentrum überführt werden können.

Zur Darstellung der (*S,S*)-konfigurierten Diamine **5** wurden zunächst die aus Aminosäuren **1** leicht zugänglichen *N,N*-Dibenzylaminoaldehyde **2**<sup>[3]</sup> unter Standardbedingungen (Benzylamin/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{MgSO}_4$ , 0 °C, 4 h) in die entsprechenden *N*-Benzylaldehyde **3** umgewandelt (90–95 % Ausbeute). Da Grignard-artige Additionen an einfache aliphatische Aldimine wegen der konkurrierenden  $\alpha$ -Deprotonierung notoriously schwierig sind<sup>[4]</sup>, war nicht zu erwarten, daß solche C-C-Verknüpfungen im Falle der Aldimine **3** leicht sein würden. Tatsächlich versagte die Addition von  $\text{R}_2\text{CuLi}$  in Gegenwart von  $\text{BF}_3$ <sup>[4a]</sup> (<15 % Addukte) ebenso wie die von Grignard-Agentien in mehreren Lösungsmitteln und von Alkylolithium-Verbindungen in THF. In Ether addierten MeLi und *n*BuLi dagegen diastereoselektiv unter Bildung



Schema 1. Bn  $\leftrightarrow$   $\text{CH}_2\text{Ph}$ .

der Chelat-kontrollierten<sup>[5]</sup> Addukte **5** (Schema 1, Tabelle 1). Der Grund für die schlechte Ausbeute im Falle von MeLi blieb unklar und ließ uns die weniger basischen Organocer-Agentien<sup>[6]</sup> probieren. Tatsächlich führte die Kombination *n*BuLi/CeCl<sub>3</sub> zu akzeptablen Ergebnissen (Tabelle 1), nicht

Tabelle 1. Stereoselektive Additionen an die Aldimine **3**.

R	Reagents[a]	Ausb. [%]	5:6
Me	<i>n</i> BuLi	54	86: 14
Me	<i>n</i> BuLi/CeCl <sub>3</sub>	71	88: 12
Bn	MeLi	40	>95: <5
Bn	MeLi/CeCl <sub>3</sub>	28	>95: <5
Bn	3 MeLi/CeCl <sub>3</sub>	78	>95: <5
Bn	3 MeLi/LaCl <sub>3</sub>	63	>95: <5
Bn	3 MeLi/YbCl <sub>3</sub>	40	>95: <5
Bn	<i>n</i> BuLi	80	93: 7
Bn	<i>n</i> BuLi/CeCl <sub>3</sub>	84	93: 7
Me <sub>2</sub> CH	<i>n</i> BuLi	85	93: 7
Me <sub>2</sub> CH	<i>n</i> BuLi/CeCl <sub>3</sub>	80	89: 11
Me <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	<i>n</i> BuLi	77	82: 18
Me <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	<i>n</i> BuLi/CeCl <sub>3</sub>	86	82: 18
Me <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	<i>n</i> BuLi/LaCl <sub>3</sub>	83	83: 17
Bn <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<i>n</i> BuLi	76	87: 13

[a] Alle Reaktionen[14a] in Ether bei –78 °C, mit anschließendem Erwärmen auf Raumtemperatur.

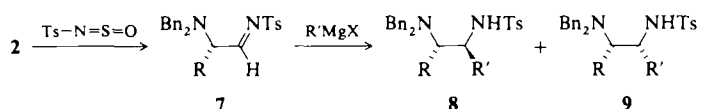
jedoch MeLi/CeCl<sub>3</sub>! Dieses Problem ließ sich durch Verwendung des reaktiveren Me<sub>3</sub>Ce lösen<sup>[7]</sup>. Organolithium- und Cer-Agentien addieren racemisierungsfrei.

Wir postulieren die intermediären Chelate **4**, die bevorzugt von der weniger abgeschirmten Seite angegriffen werden. Dies steht im Gegensatz zu den Additionen von RLi und RLi/CeCl<sub>3</sub> an die entsprechenden Aldehyde **2**, die mit über 90 % Nicht-Chelat-Kontrolle reagieren<sup>[3]</sup>. Demnach sind  $\alpha$ -Aminoaldehyde des Typs **3** erheblich bessere Chelat-Bildner als die Aldehyde **2**. Zurückzuführen ist dies vermutlich auf die stärkere N-Metall-Bindung (vs. O-Metall) und die (*E*)-Konfiguration der C-N-Doppelbindung, die nur die günstige syn-Komplexierung ermöglicht.

Um die Richtung der Diastereoselektivität umzukehren, erschien es erforderlich, die Donor-Stärke der Stickstoffatome der  $\alpha$ -Aminoaldehyde so zu schwächen, daß eine effektive Chelatisierung ausbleibt. Dies wurde durch Ersatz der Benzylgruppe am Aldimin-Stickstoffatom durch den elektronenziehenden Tosylrest erreicht. Die *N*-Tosylderivate **7** ließen sich nach dem Weinreb-Verfahren<sup>[8]</sup> herstellen und in situ mit Grignard-Agentien umsetzen. Tatsächlich entstanden bevorzugt die nicht-Chelat-kontrollierten Addukte **9** (Schema 2, Tabelle 2). Dies steht in Einklang mit dem Felkin-Anh-Modell<sup>[5,9a]</sup> oder mit möglichen Grundzustandsphänomenen<sup>[9b]</sup>.

[\*] Prof. Dr. M. T. Reetz, Dipl.-Chem. R. Jaeger, R. Drewlies, Dipl.-Chem. M. Hübel  
 Fachbereich Chemie der Universität  
 Hans-Meerwein-Straße, W-3550 Marburg

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 260 und Leibniz-Programm) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

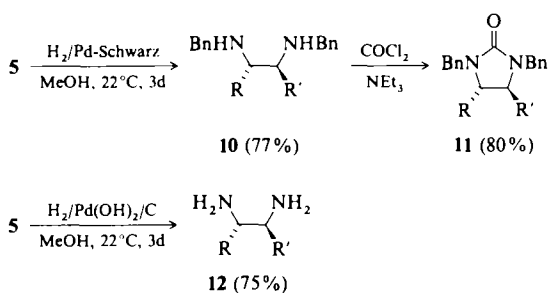


Schema 2.

Tabelle 2. Stereoselektive Additionen an die Aldimine 7.

R	Reagents	Ausb. [%]	8:9
Me	MeMgBr	90	11: 89
Me	EtMgBr	89	<5: >95
Me	nBuMgCl	76	15: 85
Me	PhMgCl	89	8: 92
Me	$\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$	85	6: 94
Me	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgCl}$	71	6: 94
Bn	MeMgBr	95	7: 93
Bn	EtMgBr	72	9: 91
Bn	nBuMgCl	71	10: 90
Bn	PhMgCl	82	6: 94
Bn	$\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$	79	6: 94
Bn	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgCl}$	86	<5: >95
Me <sub>2</sub> CH	MeMgBr	91	7: 93
Me <sub>2</sub> CH	EtMgBr	86	6: 94
Me <sub>2</sub> CH	nBuMgCl	61	6: 94
Me <sub>2</sub> CH	PhMgCl	88	<5: >95
Me <sub>2</sub> CH	$\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$	69	8: 92
Me <sub>2</sub> CH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgCl}$	57	8: 92
Me <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	MeMgBr	72	<5: >95
Me <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	EtMgBr	76	8: 92
Me <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	nBuMgCl	80	10: 90
Me <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	PhMgCl	70	6: 94
Me <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	$\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$	75	<5: >95

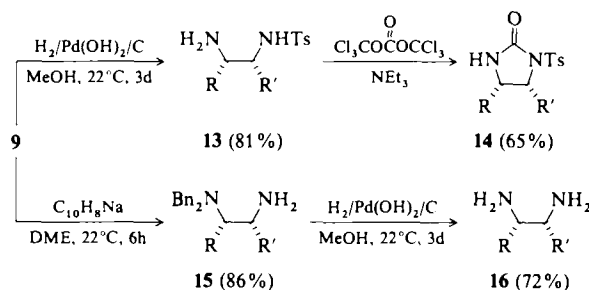
Die Zuordnung der Konfiguration der Addukte 5 wurde möglich durch selektive Schutzgruppenabspaltung aus 5 mit  $\text{H}_2/\text{Pd-Schwarz}^{[3]}$  zu 10, gefolgt von Cyclisierung zum Harnstoff-Derivat 11 (Schema 3). Das NOE-Differenzspektrum ließ auf eine *trans*-Anordnung der zwei Alkylreste an den stereogenen Zentren schließen. Die vollständige Debenzylierung, z. B. zum freien Diamin 12, gelang mit dem Pearlman-Katalysator nach der Methode von Yoshida et al.<sup>[10]</sup>



Schema 3. 10, 11: R = Bn, R' = nBu; 12: R = Me<sub>2</sub>CH, R' = nBu.

(Schema 3). 12 wurde an beiden Aminogruppen mit einem Überschuß von (+)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionylchlorid nach Mosher et al.<sup>[11]</sup> acyliert. Das bis-acylierte Addukt zeigte im <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- und <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum einen einzigen Signalsatz – ein Beweis dafür, daß Synthese und Reaktion des Aldimins racemisierungsfrei ablaufen (*ee* ≥ 98%). Auch aus den *N*-Tosylaminen 9 konnten selektiv die Schutzgruppen abgespalten werden. So wurde z. B. 9 (R = Bn; R' = Me) mit dem Pearlman-Katalysator in 13 überführt und anschließend zum Harnstoff-Derivat 14 mit *cis*-ständigen Resten an den stereogenen Zentren cyclisiert

(Schema 4). 13 wurde mit der Mosher-Methode<sup>[11]</sup> an der  $\text{NH}_2$ -Gruppe acyliert und erwies sich ebenfalls als optisch rein (*ee* ≥ 98%). Die Tosylgruppe in 9 konnte mit Naphthalinnatrium (Dimethoxyethan (DME), 6 h, 22 °C)<sup>[12]</sup> oder mit Natrium in flüssigem Ammoniak (−40 °C, 4 h)<sup>[13]</sup> selektiv entfernt werden (80–85% Ausbeuten), wobei 15 entstand. Das freie Amin 16 ließ sich durch Debenzylierung herstellen. Eine regioselective Schutzgruppenabspaltung dieser Art ist für weitere Reaktionen an dem einen oder dem anderen Stickstoffatom von Bedeutung.



Schema 4. R = Bn, R' = Me.

Die Reaktionen zur Darstellung der vicinalen Diamine 5 und 12 sowie 9 und 16 sind stereoselektiv, racemisierungsfrei und einfach durchzuführen<sup>[14]</sup>. Da viele Aminosäuren auch in der (*R*)-Form zugänglich sind<sup>[15]</sup>, können die spiegelbildlichen vicinalen Diamine ebenfalls hergestellt werden.

Eingegangen am 6. September 1990 [Z 4169]

- a) Vicinale Diamine als Liganden bei metallinduzierten stereoselektiven Reaktionen: E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* 62 (1990) 1209; K. Tomioka, M. Nakajima, Y. Iitaka, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 573; T. Mukaiyama, *Tetrahedron* 37 (1981) 4111; W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobson, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 2801; M. Tokles, J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 3951; b) als Naturstoffe: I. Uchida, N. Shigematsu, M. Ezaki, M. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.* 33 (1985) 3053; E. Atherton, J. Meienhofer, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 354 (1973) 689; H. Kohn, N. Zein, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 4105; M. Marx, F. Marti, J. Reisdorff, R. Sandmeier, S. Clark, *ibid.* 99 (1977) 6754; c) in chemotherapeutischen *cis*-Platin-Analoga: S. J. Lippard, *Pure Appl. Chem.* 59 (1987) 731; A. Pasini, F. Zunino, *Angew. Chem.* 99 (1987) 632; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 615; J. Reedijk, *Pure Appl. Chem.* 59 (1987) 181; d) als Liganden in Technetium-99-Chelatverbindungen für Tumor-Kontrastmittel: S. Kasina, A. R. Fritzberg, D. L. Johnson, D. Eshima, *J. Med. Chem.* 29 (1986) 1933.
- a) Darstellung von racemischen vicinalen Diaminen: H. Kohn, S.-H. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 4106; P. N. Becker, R. G. Bergmann, *Organometallics* 2 (1983) 787; A. O. Chong, K. Oshima, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 3420; E. J. Roskamp, S. F. Pedersen, *ibid.* 109 (1987) 3153; E. J. Enholm, D. C. Forbes, D. P. Holub, *Synth. Commun.* 20 (1990) 981; P. Mangeney, A. Tejero, A. Alexakis, F. Grosjean, J. Normant, *Synthesis* 1988, 255; D. S. Jones, A. Srinivasan, S. Kasina, A. R. Fritzberg, D. W. Wilkening, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 1940; W. Chamchaang, A. R. Pinhas, *ibid.* 55 (1990) 2531; J. Altmann, M. Grinberg, M. Wilchek, *Liebigs Ann. Chem.* 1990, 339; H. Natsugari, R. R. Whittle, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 7867; C. Betschart, B. Schmidt, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988) 1999; G. Buono, C. Triantaphylides, G. Pfeiffer, F. Petit, *Synthesis* 1982, 1030; K. Osowska-Pacewicz, A. Zwierzak, *Synthesis* 1990, 505; b) spezielle optisch aktive vicinale Diamine: J. Zhu, J.-C. Quirion, H.-P. Hussion, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 5137; E. Bruni, G. Cardillo, M. Orena, S. Sandri, C. Tomasini, *ibid.* 30 (1989) 1679.
- M. T. Reetz, M. W. Drewes, A. Schmitz, *Angew. Chem.* 99 (1987) 1186; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 1141.
- a) G. Stork, J. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 2178; b) R. W. Layer, *Chem. Rev.* 63 (1963) 489; c) J. Huet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1964, 952; d) D. Mea-Jacheest, A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1968, 4571; e) A. Hosomi, H. Araki, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 2081; f) F. E. Scully, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 1515; g) M. Wada, K. Sakurai, K. Akiba, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1079; h) J. Yamada, H. Sato, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 5611.

- [5] a) Übersicht über Chelat- und nicht-Chelat-kontrollierte Reaktionen von chiralen Alkoxy-carbonyl-Verbindungen: M. T. Reetz, *Angew. Chem.* 96 (1984) 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 556. b) Additionen an  $\alpha$ -Alkoxyhydrazone und Imine: D. A. Claremon, P. K. Lumma, B. T. Philipps, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 8265; R. D. Clark, Jahangir, M. Souchet, J. R. Kern, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 930.
- [6] a) T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamija, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 4392; b) S. E. Denmark, T. Weber, D. Piotrowski, *ibid.* 109 (1987) 2224.
- [7] Dargestellt aus drei Äquivalenten MeLi und einem Äquivalent  $\text{CeCl}_3$ . Über die Struktur von Organocervverbindungen ist praktisch nichts bekannt. Wir danken Prof. S. E. Denmark, University of Illinois, Urbana, für ausführliche Diskussionen.
- [8] J. Siko, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 393.
- [9] a) N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.* 88 (1980) 145; b) M. T. Reetz, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 1607.
- [10] K. Yoshida, S. Nakajima, T. Wakamatsu, Y. Ban, M. Shibasaki, *Heterocycles* 27 (1988) 1167.
- [11] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 2543.
- [12] P. Wriede, L. B. Gortler, A. Waring, A. Battisti, S. Bank, W. D. Closson, S. Ji, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 5311.
- [13] R. C. Roemmle, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 2367.
- [14] a) Allgemeine Vorschrift für Additionen an 3: Die Lösung von 1 mmol eines Aldimins 3 in 10 mL wasserfreiem Ether wird unter Schutzgas mit 1.3 mmol eines Alkyl-Lithium-Agens bei  $-78^\circ\text{C}$  behandelt. Nach 1 h wird auf Raumtemperatur erwärmt und 1–2 h gerührt, im Falle des Aldimins aus Ornithin ( $\text{R} = \text{Bn}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3$ ) 4 d. Wäßrige Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 2:1) ergibt die Diamine 5 (Tabelle 1); b) allgemeine Vorschrift für Additionen an 7: Zur Lösung von 600 mg (2.8 mmol) *N*-Sulfinyl-*p*-toluolsulfonamid [8] in 10 mL wasserfreiem Dichlormethan werden 2 mmol eines Aldehyds 2 in 2 mL Dichlormethan bei Raumtemperatur unter Inertgas gegeben. Es wird 2–3 h gerührt (Ausnahme: 7 ( $\text{R} = \text{Me}_2\text{CH}$ ), 48 h) und dann 6 mmol einer Grignard-Verbindung bei  $22-30^\circ\text{C}$  zugegeben. Nach 1 h wird mit 50 mL gesättigter NaCl-Lösung aufgearbeitet und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedunstet. Chromatographie über Kieselgel (Petrolether/Essigester 2:1) liefert die Addukte 9 (Tabelle 2); c) allgemeine Vorschrift für die einfache Debenzylierung von 5: Pd-Schwarz (ca. 50–100 mg) gibt man zu einer Lösung von 20 mL Methanol und 1 mL Ameisensäure. Ein Diamin 5 (0.5–2 mmol) wird in wenig Methanol (2–5 mL) gelöst und zu der obigen Lösung getropft. Die Lösung wird unter 1 atm  $\text{H}_2$  bei Raumtemperatur 1–3 d gerührt. Nach Abfiltrieren von Pd-Schwarz und Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man in 75–85% Ausbeute die Diamine 10; d) allgemeine Vorschrift für die dreifache Debenzylierung von 5: Der Katalysator [10]  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  wird vor Gebrauch 24 h bei  $60^\circ\text{C}$  über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet. Zur Lösung eines Diamins 5 (0.5–2 mmol) in wasserfreiem Methanol gibt man 50–100 mg  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  und läßt die Mischung unter 1 atm  $\text{H}_2$  bei Raumtemperatur 3 d rühren. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Celite und Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man in Ausbeuten von 70 bis über 90% vollständig debenzilierte Diamine 12.
- [15] R. M. Williams: *Synthesis of Optically Active Alpha-Amino Acids*, Pergamon, Oxford 1989.

## Enzymatische Synthese chiraler $\text{C}_4$ -Bausteine aus *meso*-Weinsäure

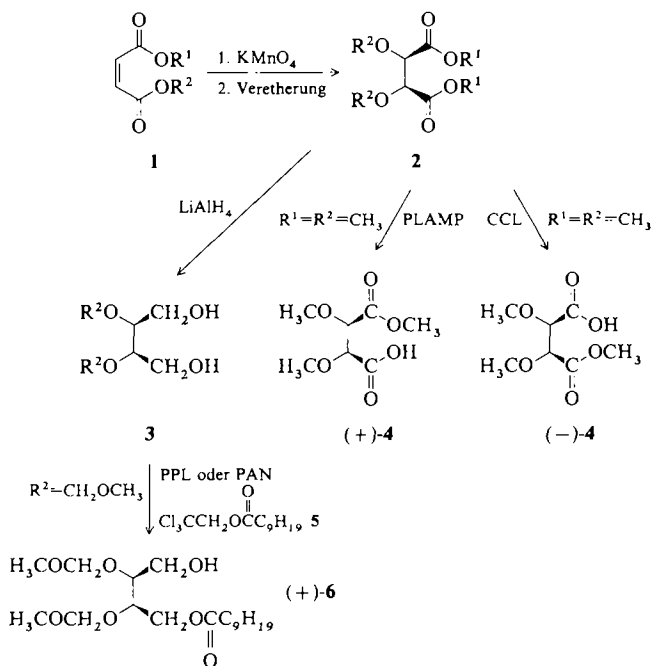
Von Hans Jürgen Bestmann\* und Ulrich Christian Philipp

Die Verwendung optisch aktiver (*R,R*)- und (*S,S*)-Weinsäure als chirale Ausgangsverbindung für mannigfaltige Synthese ist vielfach belegt<sup>[1]</sup>. Dagegen ist die Überführung von *meso*-Weinsäure in chirale Bausteine, sieht man von einer frühen Racematspaltung des Monomethylesters mit Strychnin (ohne Bestimmung der absoluten Konfiguration)<sup>[2]</sup> sowie einer enzymatischen Hydrolyse des Dimethylesters zum Monomethylester mit mäßigem *ee*-Wert (48%)<sup>[3]</sup> ab, bisher ein ungelöstes Problem.

Wir haben ausgehend von Maleinsäureestern 1 mit Kaliumpermanganat in wäßriger Lösung isomerenfreie *meso*-Weinsäureester hergestellt, die OH-Gruppen in unterschiedlichster Weise geschützt und die so erhaltenen Verbindungen

2 einem Screening mit mehreren Enzymen unterzogen. Von den Ergebnissen beschreiben wir hier nur die günstigsten<sup>[4]</sup>.

*meso*-Dimethoxybernsteinsäuredimethylester 2 ( $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$ ) wird von Schweineleber-Esterase, eingesetzt als Schweineleber-Aceton-Puder (PLAMP)<sup>[5,6]</sup> in 0.1 N Phosphatpuffer bei pH = 7 unter Zusatz von 20% Methanol, mit einem *ee*-Wert von 90.5% und einer chemischen Ausbeute  $> 90\%$  an der pro-*S*-Estergruppe zu (+)-4 verseift<sup>[7]</sup>. Dagegen greift Lipase aus *Candida cylindracea* (CCL, Sigma Typ VII), ohne Zusatz von Methanol, die pro-*R*-Estergruppe an. Man erhält (–)-4 mit einem *ee*-Wert von 92.5% in einer Ausbeute von  $> 90\%$ . Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von (+)-4 und (–)-4 erfolgte durch Anwendung des Freudenbergschen Verschiebungssatzes<sup>[8]</sup> durch Vergleich der Veränderung der molaren Drehwerte beim Übergang von (*R,R*)-2,3-Dimethoxybernsteinsäuredimethylester zum korrespondierenden (*R,R*)-Monoester mit dem Vorzeichen der Drehwerte von (+)-4 und (–)-4. Die *ee*-Werte wurden durch Gaschromatographie der diastereoisomeren (*S*)-1-Phenylethylamide bestimmt, die aus (+)-4 und (–)-4 sowie (*S*)-1-Phenylethylamin mit Propanphosphonsäureanhydrid und *N*-Methylmorpholin<sup>[9]</sup> in Methylenchlorid hergestellt wurden.



Wir haben weiterhin die Diester 2 mit Lithiumaluminiumhydrid in die Diol 3 überführt und wiederum ein Screening – in diesem Fall der enzymatischen Monoacylierung – durchgeführt, bei dem folgendes günstigstes Ergebnis erzielt wurde: Mit der leicht abspaltbaren acetalischen Methoxymethyl-Schutzgruppe in 3 ( $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$ ) erhält man katalysiert durch PPL oder Pankreatin aus Schweinepankreas (PAN, Fluka) mit 2,2,2-Trichlorethyldecanoylat 5 eine Acylierung der pro-*R*- $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe zu (+)-6<sup>[10]</sup>. Der *ee*-Wert beträgt 95% und die chemische Ausbeute 90%. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von (+)-6 erfolgte durch Überführung in D-(–)-Erythrose in drei Schritten: (+)-6 wurde mit Pyridiniumdichromat (PDC) zum Aldehyd 7 umgesetzt (bräunliches Öl), der ohne weitere Reinigung mit PPL bei pH = 7 in Phosphatpuffer zum Diastereoisomerenmischung von 8 verseift wurde (farblose Flüssigkeit, gereinigt durch Chromatographie an Kieselgel 60, mit Petrolether/Ether 1:1,  $[\alpha]_D = +9.00$ ,  $c = 1.3$ , in  $\text{CHCl}_3$ ). Aus 8

[\*] Prof. Dr. H. J. Bestmann, Dr. U. C. Philipp  
Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg  
Henkestraße 42, W-8520 Erlangen