

1b: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 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, CH_2N), 3.14 (s, 18H, CH_3O), 2.84 (m, br, 12H, CH_2N); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, 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 (CH_3O), 53.3 (NHC), 37.7 (NC); MS(FAB): m/z 1091. Korrekte C,H-Analyse.

2b: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 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, COOME), 3.55 (m, br, 6H, CH_2N), 3.51 (s, 9H, OMe), 3.47 (s, 9H, COO), 2.86 (m, br, 6H, CH_2N); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, 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 (CH_3O), 61.5 (CH_3O), 53.5 (NHC), 52.3 (CH_3OCO), 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.

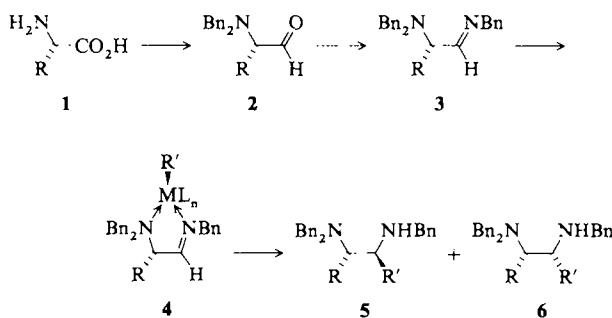
- [1] V. Braun, G. Winkelmann, *Prog. Clin. Biochem. Med.* 5 (1988) 67.
- [2] R. C. Hider, *Struct. Bonding (Berlin)* 58 (1984) 25.
- [3] A. E. Martell, W. F. Anderson, D. G. Badman (Hrsg.): *Development of Iron Chelators for Clinical Use*, Elsevier N. Holland, New York 1981.
- [4] A. E. Martell (Hrsg.): *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^[1], gibt es bislang kein allgemeines Verfahren zur diastereoselektiven Synthese dieser Verbindungen in enantiomerenreiner Form^[1, 2]. 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^[3] unter Standardbedingungen (Benzylamin/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MgSO}_4$, 0 °C, 4 h) in die entsprechenden *N*-Benzylaldimine 3 umgewandelt (90–95 % Ausbeute). Da Grignard-artige Additionen an einfache aliphatische Aldimine wegen der konkurrierenden α -Deprotonierung notorisch schwierig sind^[4], war nicht zu erwarten, daß solche C-C-Verknüpfungen im Falle der Aldimine 3 leicht sein würden. Tatsächlich versagte die Addition von R_2CuLi in Gegenwart von BF_3 ^[4g] (< 15 % Addukte) ebenso wie die von Grignard-Agentien in mehreren Lösungsmitteln und von Alkylolithium-Verbindungen in THF. In Ether addierten MeLi und $n\text{BuLi}$ dagegen diastereoselektiv unter Bildung



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

der Chelat-kontrollierten^[5] 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^[6] probieren. Tatsächlich führte die Kombination $n\text{BuLi}/\text{CeCl}_3$ zu akzeptablen Ergebnissen (Tabelle 1), nicht

Tabelle 1. Stereoselektive Additionen an die Aldimine 3.

R	Reagens [a]	Ausb. [%]	5:6
Me	$n\text{BuLi}$	54	86: 14
Me	$n\text{BuLi}/\text{CeCl}_3$	71	88: 12
Bn	MeLi	40	>95: <5
Bn	$\text{MeLi}/\text{CeCl}_3$	28	>95: <5
Bn	3 $\text{MeLi}/\text{CeCl}_3$	78	>95: <5
Bn	3 $\text{MeLi}/\text{LaCl}_3$	63	>95: <5
Bn	3 $\text{MeLi}/\text{YbCl}_3$	40	>95: <5
Bn	$n\text{BuLi}$	80	93: 7
Bn	$n\text{BuLi}/\text{CeCl}_3$	84	93: 7
Me_2CH	$n\text{BuLi}$	85	93: 7
Me_2CH	$n\text{BuLi}/\text{CeCl}_3$	80	89: 11
Me_2CHCH_2	$n\text{BuLi}$	77	82: 18
Me_2CHCH_2	$n\text{BuLi}/\text{CeCl}_3$	86	82: 18
Me_2CHCH_2	$n\text{BuLi}/\text{LaCl}_3$	83	83: 17
$\text{Bn}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3$	$n\text{BuLi}$	76	87: 13

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

jedoch $\text{MeLi}/\text{CeCl}_3$! Dieses Problem ließ sich durch Verwendung des reaktiveren Me_3Ce lösen^[7]. Organolithium- und Cer-Agentien addieren racemisierungsfrei.

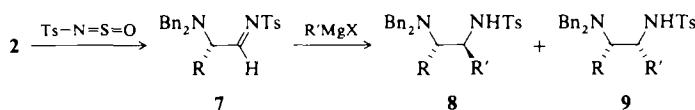
Wir postulieren die intermediären Chelate 4, die bevorzugt von der weniger abgeschirmten Seite angegriffen werden. Dies steht im Gegensatz zu den Additionen von RLi und RLi/CeCl_3 an die entsprechenden Aldehyde 2, die mit über 90 % Nicht-Chelat-Kontrolle reagieren^[3]. Demnach sind α -Aminoaldimine des 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*-Komplexbildung ermöglicht.

Um die Richtung der Diastereoselektivität umzukehren, erschien es erforderlich, die Donor-Stärke der Stickstoffatome der α -Aminoaldimine 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^[8] 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^[5, 9a] oder mit möglichen Grundzustandsphänomenen^[9b].

[*] 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.

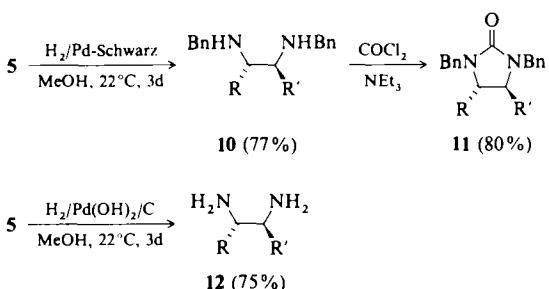


Schema 2.

Tabelle 2. Stereoselektive Additionen an die Aldimine 7.

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

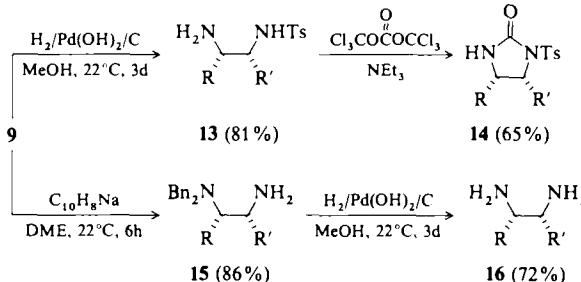
Die Zuordnung der Konfiguration der Addukte **5** wurde möglich durch selektive Schutzgruppenabspaltung aus **5** mit H₂/Pd-Schwarz^[3] zu **10**, gefolgt von Cyclisierung zum Harnstoff-Derivat **11** (Schema 3). Das NOE-Differenzspektrum ließ auf eine *trans*-Anordnung der zwei Alkylreste an den stereogenen Zentren schließen. Die vollständige Debenzylierung, z. B. zum freien Diamin **12**, gelang mit dem Pearlman-Katalysator nach der Methode von Yoshida et al.^[10]



Schema 3. **10**, **11**: R = Bn, R' = nBu; **12**: R = Me₂CH, 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.^[11] acyliert. Das bis-acylierte Addukt zeigte im ¹H-, ¹³C- und ¹⁹F-NMR-Spektrum einen einzigen Signalsatz – ein Beweis dafür, daß Synthese und Reaktion des Aldimins racemisierungsfrei ablaufen (ee \geq 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^[11] an der NH₂-Gruppe acyliert und erwies sich ebenfalls als optisch rein (ee \geq 98%). Die Tosylgruppe in **9** konnte mit Naphthalinnatrium (Dimethoxyethan (DME), 6 h, 22 °C)^[12] oder mit Natrium in flüssigem Ammoniak (-40 °C, 4 h)^[13] selektiv entfernt werden (80–85% Ausbeuten), wobei **15** entstand. Das freie Amin **16** ließ sich durch Debenzylierung herstellen. Eine regioselektive 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^[14]. Da viele Aminosäuren auch in der (*R*)-Form zugänglich sind^[15], können die spiegelbildlichen vicinalen Diamine ebenfalls hergestellt werden.

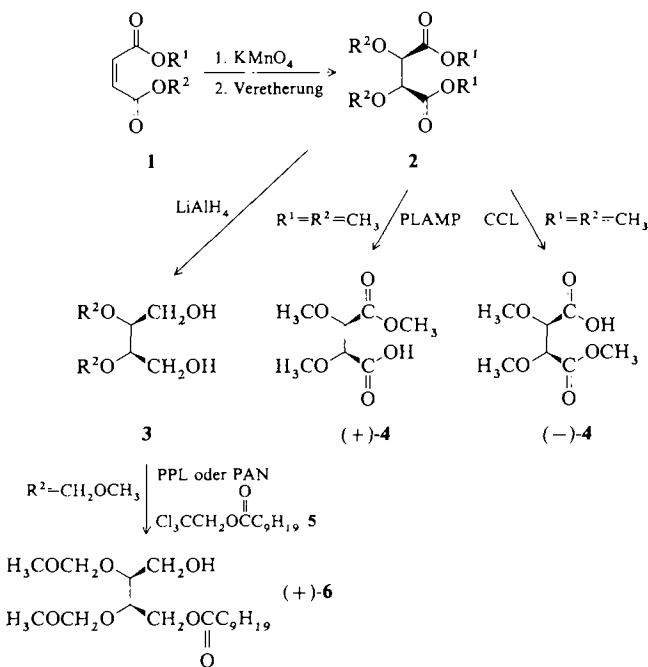
Eingegangen am 6. September 1990 [Z 4169]

- [1] 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.
- [2] 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. Schmid, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988) 1999; G. Buono, C. Triantaphylides, G. Pfeiffer, F. Petit, *Synthesis* 1982, 1030; K. Osowska-Pacewka, A. Zwierzak, *Synthesis* 1990, 505; b) speziell optisch aktive vicinale Diamine: J. Zhu, J.-C. Quirion, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 5137; E. Bruni, G. Cardillo, M. Orena, S. Sandri, C. Tomasini, *ibid.* 30 (1989) 1679.
- [3] M. T. Reetz, M. W. Drewes, A. Schmitz, *Angew. Chem.* 99 (1987) 1186; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 1141.
- [4] a) G. Stork, S. 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 Alkoxykarbonyl-Verbindungen: M. T. Reetz, *Angew. Chem.* 96 (1984) 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 556. b) Additionen an α -Alkoxyhydrazone und Imine: D. A. Claremon, P. K. Lumma, B. T. Philipp, *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 CeCl_3 . Über die Struktur von Organocerverbindungen 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 Alkyllithium-Agens bei -78°C behandelt. Nach 1 h wird auf Raumtemperatur erwärmt und 1–2 h gerührt, im Falle des Aldimins aus Ornithin ($\text{R} \leftarrow \text{Bn}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3$) 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 ($\text{R} \leftarrow \text{Me}_2\text{CH}$), 48 h) und dann 6 mmol einer Grignard-Verbindung bei $22\text{--}30^\circ\text{C}$ zugegeben. Nach 1 h wird mit 50 mL gesättigter NaCl-Lösung aufgearbeitet und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingeengt. 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 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°C über P_2O_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 H_2 bei Raumtemperatur 3 d röhren. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Celite und Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man in Ausbeuten von 70 bis über 90% vollständig debenzylierte Diamine 12.
- [15] R. M. Williams: *Synthesis of Optically Active Alpha-Amino Acids*, Pergamon, Oxford 1989.

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

meso-Dimethoxybernsteinsäuredimethylester 2 ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$) wird von Schweineleber-Esterase, eingesetzt als Schweineleber-Aceton-Puder (PLAMP)^[5, 6] in 0.1 N Phosphatpuffer bei $\text{pH} = 7$ 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^[17]. 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 Freudenberg'schen Verschiebungssatzes^[8] 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^[9] in Methylenechlorid hergestellt wurden.



Wir haben weiterhin die Diester 2 mit Lithiumaluminiumhydrid in die Diole 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-Trichlorethyldecanoat 5 eine Acylierung der pro-*R*- CH_2OH -Gruppe zu (+)-6^[10]. 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 $\text{pH} = 7$ in Phosphatpuffer zum Diastereoisomergemisch 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 CHCl_3). Aus 8

Enzymatische Synthese chiraler 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^[11]. 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)^[22] sowie einer enzymatischen Hydrolyse des Dimethylesters zum Monomethylester mit mäßigem *ee*-Wert (48%)^[3] 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

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