

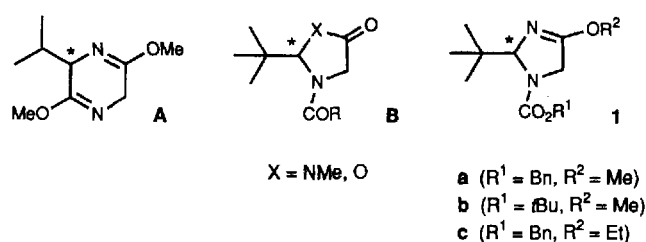
Prog. NMR Spectrosc. 1976, 10, 41–81; c) R. J. Abraham, K. A. McLauchlan, J. Mol. Phys. 1962, 5, 513–523.

- [16] Für *rac*-4 wurde im Kristall die „invertierte“ Konformation der Ethanobrücke mit pseudo-äquatorialem H_{ethano} (pro-S-H) gefunden (Abb. 2a). Die Annahme dieser Konformation der Ethanobrücke führt – bei quantitativ natürlich etwas abweichenden Abstandsdaten – eindeutig zum selben Ergebnis.
- [17] A. DeMarco, M. Llinas, K. Wüthrich, Biopolymers 1978, 17, 2727–2742.
- [18] J. Keeler, D. Neuhaus, J. Titman, Chem. Phys. Lett. 1988, 146, 545–548.
- [19] Die in reinem CDCl_3 beobachtete ^1H -NMR-Linienverbreiterung des Ni^{II} -Komplexes *rac*-4 deutet auf beginnende Assoziation/oktaedrische Koordination auch in diesem wenig polaren Lösungsmittel hin.
- [20] a) H. Kessler, G. Zimmermann, H. Förster, J. Engel, G. Oepen, W. S. Sheldrick, Angew. Chem. 1981, 93, 1085–1086; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1981, 20, 1053–1054; b) H. Kessler, J. W. Bats, J. Lautz, A. Müller, Liebigs Ann. Chem. 1989, 913–928; c) N. B. Perry, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, Magn. Reson. Chem. 1989, 27, 624–627; d) M. Billeter, A. D. Kline, W. Braun, R. Huber, K. Wüthrich, J. Mol. Biol. 1989, 206, 677–687; e) E. T. Baldwin, I. T. Weber, R. S. Charles, J.-C. Xuan, E. Appella, M. Yamada, K. Matsushima, B. F. P. Edwards, G. M. Clore, A. M. Gronenborn, A. Wlodawer, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991, 88, 502–506.

(R)- und (S)-4-Alkoxy-2-tert-butyl-2,5-dihydroimidazol-1-carbonsäureester – neue chirale Glycinderivate für die Aminosäuresynthese**

Von Stefan Blank und Dieter Seebach*

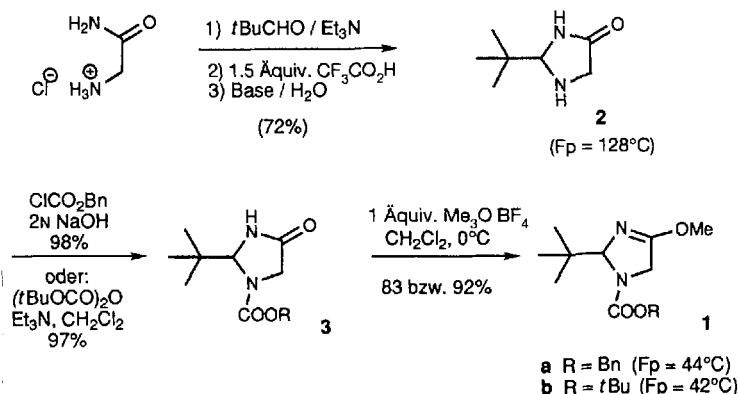
Für die Synthese nichtproteinogener α -Aminosäuren gibt es eine Reihe von chiralen Glycinderivaten mit elektrophiler, radikalischer oder nucleophiler Reaktivität. Fast alle enthalten einen chiralen Baustein, einen Hilfsstoff, der bei ihrer Herstellung eingeführt und nach Gebrauch wieder abgetrennt, zurückgewonnen, verworfen oder zerstört wird^[1]; als Prototyp dieser chiralen Glycinderivate sei der aus Valin zugängliche Schöllkopfsche „Bislactimether“ **A** genannt^[1,2]. Ein andersartiger Zugang wird bei den heterocyclischen Glycinderivaten **B** gewählt^[1,3], und zwar die Racematspaltung über die Bildung diastereoisomerer Salze oder die auf chiralen Säulen, mit Rückführung des nicht benötigten Enantiomers^[4]. Nachteilig sind hier die vor allem bei den Imidazolidinonen (aus **B**, $X = \text{NMe}$) notwendigen drastischen Hydrolysebedingungen zur Freisetzung der Aminosäuren^[3,4].



Mit den (R)- und (S)-Alkoxydihydroimidazolcarbonsäureestern **1** stellen wir jetzt Verbindungen vor, die nach den bisherigen Erfahrungen bezüglich Zugänglichkeit des Edukts^[5], Stabilität, Reaktivität und Selektivität des Li-Derivats sowie Hydrolysierbarkeit alle Vorteile bisher einge-

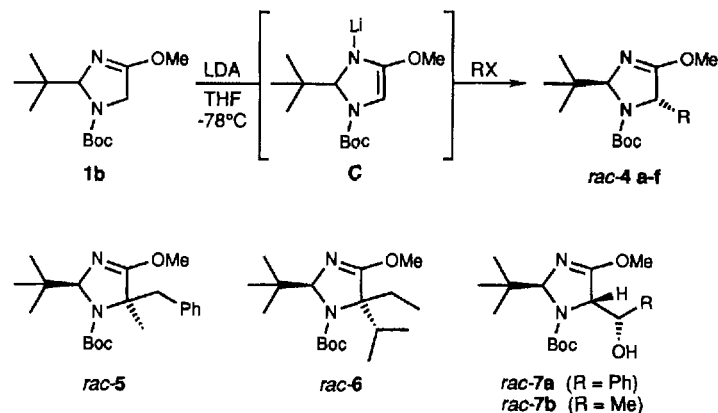
setzter Reagentien in sich vereinigen. Alle Vorversuche wurden zunächst mit racemischen Materialien durchgeführt.

Die Herstellung der Dihydroimidazole ist in Schema 1 skizziert: Aus käuflichem Glycinamid-Hydrochlorid erhält man^[4] das Imidazolidinon **2**, das nach Einführung der Schutzgruppe mit Meerwein-Salz O-alkyliert wird.



Schema 1. Herstellung der 2-tert-Butyl-4-methoxy-2,5-dihydroimidazol-1-carbonsäurebenzyl- und -tert-butylester **1a** bzw. **1b**.

Die mit dem Boc-geschützten Dihydroimidazol **1b** bisher durchgeführten Reaktionen sind in Schema 2 und in Tabelle 1 zusammengestellt. Das Enolat **C** des cyclischen Imi-



Schema 2. Umsetzungen des Glycinderivates **1b** mit Elektrophilen (es ist jeweils nur ein Enantiomer gezeigt). Die gelbe Lösung der Li-Verbindung **C** entfärbt sich titrationsartig nach Zugabe eines Äquivalents des Elektrophils. Boc = tert-Butoxycarbonyl. Spezifizierung der Verbindungen **4** in Tabelle 1.

sets wird mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) in THF bei -78°C erzeugt und reagiert mit Alkylhalogeniden in guten Ausbeuten und so hohen Selektivitäten ($>99:1$), daß man im 300 MHz- ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts kein zweites Diastereoisomer entdeckt. Die *trans*-Konfiguration

Tabelle 1. Alkylierungen von **1b** mit Alkylhalogeniden. Laut NMR-Analyse wird nur ein Diastereoisomer gebildet. Die angegebenen Ausbeuten (in %) beziehen sich auf chromatographisch gereinigte (SiO_2 , Pentan/Ether) Proben.

Prod.	RX	Ausb.	Prod.	RX	Ausb.
4a	CH_3I	99	4e	PhCH_2Br	81
4b	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$	92	4f	$\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	30
4c	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{Br}$	93	5 [a]	CH_3I	98
4d	$(\text{CH}_3)_2\text{CHI}$	92	6 [b]	$(\text{CH}_3)_2\text{CHI}$	62

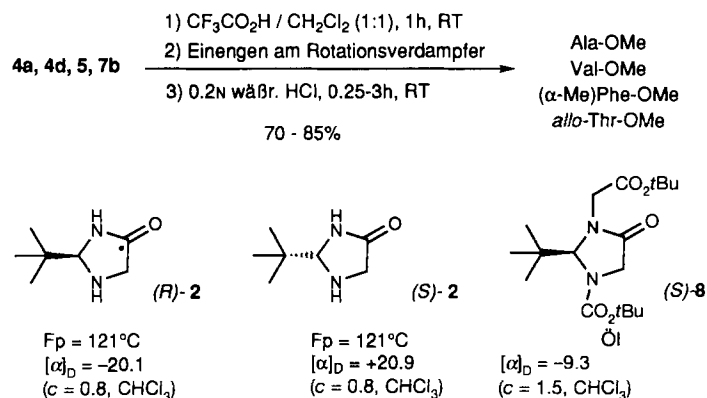
[a] Hergestellt aus **4e**. [b] Hergestellt aus **4b**.

[*] Prof. Dr. D. Seebach, Dr. S. Blank
 Laboratorium für Organische Chemie der
 Eidgenössischen Technischen Hochschule
 ETH-Zentrum
 Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)
 Telefax: Int. +1/262-0529

[**] Teil der Doktorarbeit von S. Blank, Dissertation Nr. 10193, ETH Zürich, 1993. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie (Doktorandenstipendium für S. B.) gefördert.

der Produkte wurde durch NOE-Messungen (NOE = Kern-Overhauser-Effekt) sowie für **4f** durch eine Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen. Bemerkenswert sind die auf eine hohe Nucleophilie des Lithiumderivats **C** hinweisenden Reaktionen mit Isopropyljodid (92 %, **4d**) und *p*-Nitrobenzylbromid (30 %, **4f**). Auch Zweitalkylierungen gelingen glatt (\rightarrow **5**, **6**), wie insbesondere die Umsetzung der ethylierten Verbindung **4b** mit Isopropyljodid mit 62 % Ausbeute verdeutlicht^[6]. Schließlich addiert sich das Li-Imidazolin **C** an Benzaldehyd (\rightarrow **7a**) und Acetaldehyd (\rightarrow **7b**) unter bevorzugter Bildung eines der vier möglichen Stereoisomere (35:1 bzw. 7.6:1, laut NMR-Analyse); dabei entstehen wieder die gezeigten *trans*-konfigurierten Produkte, von denen **7b** mit *allo*-Threonin korreliert wurde. Mit den *Z*-geschützten Alkoxydihydroimidazolen **Z-1a** und **Z-1c** wurden ähnliche Resultate erhalten (*Z* = Benzyloxycarbonyl).

Die Hydrolyse der Dihydroimidazole zu den α -Aminosäuremethylestern ist wie erwartet sehr einfach (Schema 3) und liefert direkt NMR-spektroskopisch reine Produkte. Die verwendeten milden Hydrolysebedingungen sollten auch die Herstellung vieler empfindlicher Aminosäurederivate ermöglichen, welche uns bisher nicht zugänglich waren (z.B. solche mit Doppelbindungen, Dreiringen und anderen säurelabilen Gruppen in der Seitenkette oder auch die racemisierungsfreudigen Arylglycine).



Schema 3. Überführung der Dihydroimidazole **4a,d, 5** und **7b** in die entsprechenden α -Aminosäuremethylester. RT = Raumtemperatur.

Um die Alkoxyverbindungen **1a** und **1b** in enantiomerenreiner Form herzustellen, wurde mit dem stabilen Imidazolidinon **2** eine Racematspaltung durch Kristallisation diastereoisomerer Salze vorgenommen (Schema 3), wofür sich Camphersulfonsäure (CSS), die in beiden Enantiomeren verfügbar ist^[7a], bisher als am besten geeignet erwies^[7b]. Ein Vorversuch mit enantiomerenangereichertem (*S*)-**1b**^[7c] von 87 % *ee* ergab nach Isopropylierung und Hydrolyse L-Valinmethylester von 81 % *ee*. Weitere Untersuchungen mit enantiomerenreinem Material sind im Gange.

Durch die Verfügbarkeit der Imidazolidinone **2** und **3** wurde nun außerdem der Glycylglycin-Baustein **8** in enantiomerenreiner Form zugänglich^[8a], dessen Nützlichkeit an racemischem Material bereits demonstriert worden war^[8b].

Eingegangen am 24. Juni 1993 [Z 6166]

[1] Eine auch heute noch aktuelle Übersicht gibt: R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon, Oxford, 1989.

[2] U. Schöllkopf, *Asymmetric syntheses via heterocyclic intermediates in Organic Synthesis, an interdisciplinary Challenge*; 5th IUPAC Symposium on Organic Synthesis (Hrsg.: J. Streith, H. Prinzbach, G. Schill), Blackwell,

Oxford, 1985, S. 101–112; K. Busch, U. M. Groth, W. Kühnle, U. Schöllkopf, *Tetrahedron* 1992, 48, 5607–5618.

[3] Neuere Diskussionen mit Vergleich der verschiedenen Heterocyclen **B**: K. Suzuki, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* 1992, 51–61; D. Seebach, T. Gees, F. Schuler, *ibid.* 1993, 785.

[4] Der nicht kovalent gebundene chirale „Hilfsstoff“ ist in diesem Fall eine wohlfeile Carbonsäure oder die zur Chromatographie verwendete stationäre Phase. – R. Fitz, D. Seebach, *Tetrahedron* 1988, 44, 5277–5292 (dort Fußnoten 16, 17, 25); D. Seebach, S. G. Müller, U. Gysel, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* 1988, 71, 1303–1318; D. Blaser, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* 1991, 1067–1078; W. Müller, D. A. Lowe, H. Neijt, S. Urwyler, P. L. Herrling, D. Blaser, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 1992, 75, 855–864.

[5] Die Verfügbarkeit von Pivalaldehyd ist jetzt durch eine Produktion der Firma Shell Chemie gesichert.

[6] Die *cis*-Konfiguration von Benzyl- und *tert*-Butylgruppe in **5** ist durch eine Röntgenstrukturanalyse gesichert.

[7] a) (1*S*)-CSS kostet im Labormaßstab hergestellt ca. 80 DM pro mol, das (1*R*)-Isomer ca. 200 DM pro mol. b) Die *ul*-Salze sind in Aceton/MeOH schwerer löslich; aus dem Kristallisat und aus der Mutterlauge erhielten wir nach je zwei Umkristallisationen je ca. 20 % Ausbeute an ≥ 98 % enantiomerenreinem (*S*)- bzw. (*R*)-**2**. c) Eine Röntgenstrukturanalyse von (*R*)-**2** (*S*)-CSS liegt vor.

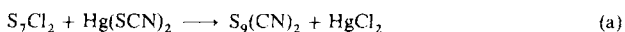
[8] a) Die Umsetzung von **3** mit Bromessigsäureestern verläuft quantitativ; b) R. Polt, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 1987, 70, 1930–1936; *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 2622–2632.

Dicyannonasulfan $\text{S}_9(\text{CN})_2$ – eine unverzweigte Kette aus 13 Atomen**

Von Ralf Steudel*, Klaus Bergemann, Jürgen Buschmann und Peter Luger

Acyclische Polysulfane $\text{X-S}_n\text{-X}$ bilden homologe Reihen^[1–7]. Sowohl $^1\text{H-NMR}$ -Spektren^[2] als auch HPLC-Analysen^[1, 3, 7] belegen, daß *n* Werte bis mindestens 35 annehmen kann. In reiner Form wurden jedoch nur derartige Verbindungen mit bis zu elf S-Atomen isoliert^[4] und Strukturbestimmungen bis nur an Sulfanen mit bis zu sechs S-Atomen in der Kette durchgeführt^[1, 5]. Dies resultiert aus den Schwierigkeiten, längere acyclische Sulfane zu reinigen und zu kristallisieren, da derartige Verbindungen thermisch labil sind und wegen der vielen möglichen Torsionsisomere dazu neigen, Öle, honigartige Massen oder mikrokristalline Pulver zu bilden. Wir berichten hier über die erstmalige Synthese von Dicyannonasulfan $\text{S}_9(\text{CN})_2$ sowie über seine Kristall- und Molekülstruktur, die zeigt, daß ein kettenförmiges Molekül aus 13 Atomen vorliegt.

$\text{S}_9(\text{CN})_2$ wurde in Analogie zur Synthese der kurzkettigen Glieder $\text{S}_n(\text{CN})_2$ ($n = 3–8$)^[6] aus S_7Cl_2 ^[7] und $\text{Hg}(\text{SCN})_2$ hergestellt [Gl. (a)]. Es bildet monokline Kristalle, die bei



36–38 °C schmelzen, sich bei 20 °C innerhalb von 24 h zu einem roten Polymer zersetzen, aber bei –50 °C unzersetzt gelagert werden können. Die bei –110 °C ausgeführte Röntgenstrukturanalyse^[8] ergab, daß die $\text{S}_9(\text{CN})_2$ -Moleküle C_1 -symmetrisch sind. Die terminalen SCN-Gruppen stehen na-

[*] Prof. Dr. R. Steudel, Dipl.-Chem. K. Bergemann
Institut für Anorganische und Analytische Chemie
der Technischen Universität
Straße des 17. Juni 135, Sekr. C2, D-10623 Berlin
Telefax: Int. + 30/3142-65 19

Dr. J. Buschmann, Prof. Dr. P. Luger
Institut für Kristallographie der Freien Universität
Takustraße 6, D-14195 Berlin

[**] Schwefelverbindungen, 171. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und dem Graduiertenkolleg Freie Universität – Technische Universität Berlin gefördert. – 170. Mitteilung: [1].