

violett. Nach langsamem Erwärmen wird die Reaktionslösung kurzzeitig bei -78°C gerührt. Feinverteiltes LiCl läßt man über Nacht bei -92°C absitzen, die klare Lösung wird mit einem dünnen Teflonschlauch in eine abschmelzbare Glasampulle gedrückt. Im Hochvakuum bei -85°C wird auf 1/5 des ursprünglichen Volumens eingeengt, danach fällt durch Kühlen auf -115°C ein violetter Kristallpulver aus. $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, $[\text{D}_8]\text{THF}$, -90°C): $\delta = 1.19$.

[$\text{Bi}(\text{CH}_3)_4$]: Zu einer Suspension von 0.5 g (1.5 mmol) $\text{Bi}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}_2$ in 5 mL wasserfreiem THF gibt man bei -95°C langsam unter Argon soviel CH_3Li (ca. 1.8 M in Et_2O), bis die violette Farb der Reaktionslösung nach orange umschlägt und bestehen bleibt. Langsames Erwärmen auf -78°C , 30 min bei dieser Temperatur Röhren sowie Absitzen des feinverteilten LiCl über Nacht bei -92°C ergibt eine klare orangefarbene Lösung, die mit einem dünnen Teflonschlauch in eine abschmelzbare Glasampulle gedrückt wird. Einengen im Hochvakuum bei -65°C auf 1/10 des ursprünglichen Volumens und Abkühlen auf -92°C ergibt gelbe Kristalle.

Eingegangen am 29. November 1993 [Z 6520]

- [1] G. Wittig, K. Clauß, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1952**, 578, 136–146.
- [2] D. Hellwinkel, G. Kilthau, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 705, 66–75.
- [3] D. Hellwinkel, M. Bach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 720, 198–200.
- [4] A. Schmuck, J. Buschmann, J. Fuchs, K. Seppelt, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 1206–1207; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1180–1182.
- [5] A. Schmuck, K. Seppelt, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 803–808.
- [6] A. Schmuck, P. Pykkö, K. Seppelt, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 211–213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 213–215.
- [7] A. Schmuck, D. Leopold, S. Wallenauer, K. Seppelt, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 761–766.
- [8] S. Wallenauer, D. Leopold, K. Seppelt, *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 3948–3951.
- [9] R. Dötzer, *3rd Int. Symp. Organometal. Chem.*, München, 1967, Abstract, S. 196; *Gmelin, Bi-Ergänzungsband zur 8. Auflage*, 1977, 47, 14.
- [10] J. D. Duncan, F. G. Thomas, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1967**, 29, 869–890.
- [11] A. E. Borisov, M. A. Osipova, A. N. Nesmeyanov, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1963**, 1570–1579.
- [12] C. Pulham, A. Haaland, A. Hammel, K. Rypdal, H. P. Verne, H. V. Volden, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1534–1537; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1464–1467.
- [13] S. Wallenauer, D. Leopold, K. Seppelt, noch unveröffentlicht.
- [14] K.-H. Mitschke, H. Schmidbaur, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 3645–3651.
- [15] Kristallstrukturanalysen: Enraf-Nonius-CAD-4-Diffraktometer, MoK_{α} -Strahlung, Graphitmonochromator, Direkte Methoden, volle Matrix: $\text{Bi}(\text{CH}_3)_4\text{CF}_3\text{SO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$: $a = 940.9(3)$, $b = 737.3(1)$, $c = 1086.8(3)$ pm, $\beta = 110.96(2)^{\circ}$, $V = 704.1 \times 10^6$ pm 3 , P_2/m , $Z = 2$, $T = -143^{\circ}\text{C}$, 4388 gemessene Reflexe ergeben 2191 unabhängige, davon 1271 mit $F \geq 3\sigma(F)$, 88 Parameter, $R = 0.047$, $R_w = 0.038$. Es existiert noch eine zweite Kristallform mit $a = 1241.9(4)$, $b = 1066.8(3)$, $c = 1112.1(3)$ pm, $\beta = 111.32(2)^{\circ}$, $V = 1372.7 \times 10^6$ pm 3 , P_2/c , mit einer etwas anderen interionischen Anordnung. – $\text{Bi}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}_2 \cdot (\text{CH}_3)_2\text{CO}$: $a = 975.91(2)$, $b = 1402.46(3)$, $c = 977.01(2)$ pm, $\beta = 119.90(2)^{\circ}$, $V = 1159 \times 10^6$ pm 3 , P_2/c , $Z = -143^{\circ}\text{C}$, 3822 gemessene Reflexe ergeben 2829 unabhängige Reflexe, davon 2609 mit $F \geq 3\sigma(F)$, 106 Parameter, $R = 0.027$, $R_w = 0.025$. – $\text{Bi}(\text{CH}_3)_3$: $a = 662.5(2)$, $b = 1112.5(3)$, $c = 1131.7(2)$ pm, $V = 834.2(2) \times 10^6$ pm 3 , *Cenni* (Nr. 63), $Z = 4$, $T = -163^{\circ}\text{C}$. 1325 gemessene Reflexe ergeben 935 unabhängige Reflexe, davon 665 mit $F \geq 3\sigma(F)$, 27 Parameter, $R = 0.055$, $R_w = 0.036$. $[\text{Li}(\text{thf})_4] [\text{Bi}(\text{CH}_3)_6]$: $a = 1790.9(10)$, $b = 857.1(3)$, $c = 1265.9(7)$ pm, $\beta = 134.68(4)^{\circ}$, $V = 1382.7(2) \times 10^6$ pm 3 , *C2/m*, $Z = 2$, $T = -143^{\circ}\text{C}$. 2047 gemessene Reflexe ergeben 1963 unabhängige Reflexe, davon 1711 mit $F \geq 3\sigma(F)$, 117 Parameter, $R = 0.061$, $R_w = 0.051$. Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-57940 angefordert werden.
- [16] Berechnung unter der Annahme, daß die Wechselwirkungskonstanten zwischen Valenz- und Deformationsschwingungen $g^1 - g^{\text{II}} = 0$ ist. Dies gilt allgemein bei schwerem Zentralatom als eine gute Näherung.
- [17] Für die Pb-C-Valenzkraftkonstanten von $\text{Pb}(\text{CH}_3)_4$ werden in der Literatur je nach verwendeten Näherungsverfahren Werte von 178–195 Nm $^{-1}$ angegeben: H. Siebert, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1952**, 268, 177–190; *ibid.* **1952**, 271, 75; F. Watari, *Spectrochim Acta Part A* **1978**, 34, 1239–1244; J. R. Durig, G. Nagarajan, *Monatsh. Chem.* **1969**, 100, 1948–1959; K. Shimizu, *Nippon Kagaku Zasshi* **1956**, 77, 1284–1287; N. K. Sanyal, D. N. Verma, L. Dixit, *Spectrosc. Lett.* **1976**, 9, 697–713.
- [18] G. Wittig, K. Clauß, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1952**, 577, 26–39.
- [19] L. Ahmed, J. A. Morrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7911–7913.
- [20] P. G. Marx, G. S. Girolami, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4114–4116.
- [21] A. Haaland, A. Hammel, K. Rypdal, H. V. Holden, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4547–4549.

Synthese ungesättigter Aminosäuren durch [3,3]-sigmatrope Umlagerung chelatverbrückter Glycinesterolate**

Uli Kazmaier*

Professor Ulrich Schmidt zum 70. Geburtstag gewidmet

Der Synthese γ, δ -ungesättigter Aminosäuren wird seit geraumer Zeit großes Interesse entgegengebracht. So zeigen einige dieser auch natürlich vorkommenden Aminosäuren^[1] ausgeprägte antibiotische Aktivität und können als Enzyminhibitoren eingesetzt werden^[2]. Vom Synthesestandpunkt aus sind diese ungesättigten Aminosäuren ebenfalls hochinteressant, da durch Funktionalisierung der Doppelbindung leicht komplexe Verbindungen aufgebaut werden können^[3]. Bereits 1975 beschrieben Steglich et al. die thermische Claisen-Umlagerung von *N*-Benzoyl- α -aminosäureallylestern unter dehydratisierenden Bedingungen über ein intermedier gebildetes 5-Allyloxazol^[4]. Da die [3,3]-sigmatrope Umlagerung hoch diastereoselektiv erfolgt, fand diese elegante Methode zahlreiche Anwendungen, vor allem zur Synthese α -alkylierter Aminosäuren^[5]. 1982 untersuchten Bartlett et al. eingehend die Ireland-Claisen-Umlagerung^[6] *N*-acylierter Glycinallylester^[7]. Sie fanden bei der Umlagerung von Crotylestern teilweise sehr hohe Diastereoselektivitäten. Die beobachtete *syn*-Selektivität läßt sich durch eine bevorzugte Bildung des (*E*)-Lithiumenolats und dessen Chelatisierung durch die α -ständige anionische Acylamidgruppe erklären. Ähnliche chelatverbrückte Enolate wurden auch bei sigmatropen Umlagerungen α -Alkoxy-substituierter Allylester postuliert^[8]. Eine interessante asymmetrische Borenolat-Variante der Claisen-Umlagerung wurde 1991 von Corey und Lee beschrieben^[9].

Während sich die bisher beschriebenen Verfahren zur Esterenolat-Claisen-Umlagerung von α -Aminosäureallylestern der Ireland'schen Silyketenacetal-Variante bedienen^[10], möchten wir nun eine Umlagerung chelatverbrückter Metallenolate beschreiben. Versuche, lithiierte Glycinallylester direkt umzulagern, scheiterten, da die erwünschte Umlagerung erst bei Temperaturen einsetzt, bei denen sich die Lithiumenolate zersetzen. Durch Zugabe von Salzen chelatisierbarer Metalle zur Lösung des Lithiumenolats erhält man jedoch stabile Glycinolat-Chelate, welche zersetzungsfrei auf Raumtemperatur erwärmt werden können^[11]. Zwar bilden Kupfer(II)- und Nickel(II)-Salze sehr stabile Chelate mit Aminosäuren und Peptiden^[12], die entsprechenden Enolate sind jedoch nicht reaktiv genug, um die Umlagerung einzugehen.

Wir haben nun den Einfluß einer Reihe von Metallsalzen auf die Ausbeute und die Diastereoselektivität der Umlagerung von *N*-Benzoyloxycarbonylglycincrotylester **1** in **2** untersucht und interessante Resultate erhalten (Tabelle 1). Die besten Ergebnisse sowohl hinsichtlich der Ausbeute als auch hinsichtlich der Selektivität werden bei Zusatz von Zink(II)-chlorid erhalten. Erwärmte man eine Lösung des Zinkenolats (Nr. 1) von -78°C auf Raumtemperatur, so setzt die Umlagerung bei -20°C ein und ist nach 3 h bei Raumtemperatur beendet. Bei der Umsetzung mit Tetraisopropylorthotitanat (Nr. 5) wird der eingesetzte Crotylester teilweise gespalten oder auch Titan(IV)-katalysiert umgesetzt^[13], was zu geringerer Ausbeute führt. Ansonsten sind

[*] Dr. U. Kazmaier

Organisch-chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 270, D-69120 Heidelberg
Telefax: Int. + 6221/564205

[**] Reaktionen chelatisierter Enolate. 1. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Herrn Prof. G. Helmchen danke ich für die großzügige Unterstützung.

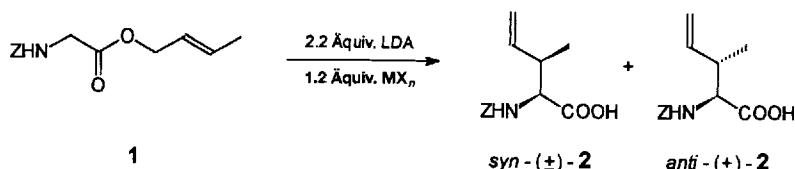


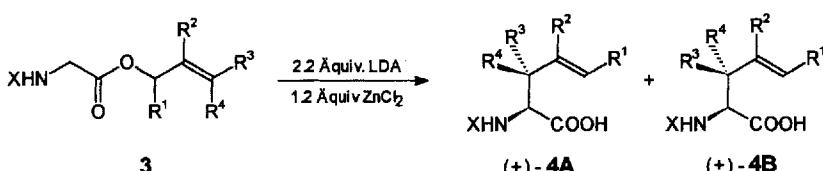
Tabelle 1. Umlagerung von *N*-Benzylloxycarbonyl-glycin-crotylester **1** nach Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) in Gegenwart von Metallsalzen MX_n .

Nr.	MX_n	Ausbeute [%]	Diastereomerenverhältnis $syn-(\pm)-2:anti-(\pm)-2$
1	$ZnCl_2$	90	95:5
2	$CoCl_2$	78	93:7
3	$MgCl_2$	85	91:9
4	$Al(OiPr)_3$	75	90:10
5	$Ti(OiPr)_4$	50	90:10
6	Me_2SiCl_2	50	85:15
7	Me_3SiCl	60	83:17

die Metallenolate den Silylketenacetalen (Nr. 6 und 7) sowohl in der Reaktivität als auch in der Selektivität deutlich überlegen.

Die Triebkraft für die beschleunigte Umlagerung der Metallenolate ist wahrscheinlich die Umwandlung des energiereichen Esterenolats in ein chelatverbrücktes stabilisiertes Carboxylat. Ersetzt man das acide Amidproton im Crotylester **1** durch eine Methylgruppe, so entfällt diese Chelatisierung, und es wird keine Umlagerung beobachtet. Dasselbe gilt für *N*-Phthaloylglycinallylester.

Wegen des guten Ergebnisses mit Zink(II)-chlorid untersuchten wir mit diesem System eingehend den Einfluß der Substituenten an der Doppelbindung, der Olefinkonfiguration sowie der N-Schutzgruppe auf die Ausbeute und die Diastereoselektivität der Umlagerung (Schema 1), da bei Silylketenacetalen die Selektivität ganz entscheidend von diesen Parametern abhängt.^[7] Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt.



Schema 1. $ZnCl_2$ -katalysierte Umlagerungen von Glycinestrenolaten. X, R^1-R^4 siehe Tabelle 2.

Tabelle 2. Einfluß des Substitutionsmusters, der Olefinkonfiguration und der N-Schutzgruppe von **3** auf Ausbeute und Diastereoselektivität der Umlagerung in **4**.

Nr.	X [a]	3 R^1	R^2	R^3	R^4	Ausbeute [%]	Diastereomerenverhältnis $(\pm)-4A:(\pm)-4B$
1	Z	H	H	H	H	88	—
2	Z	H	CH_3	H	H	78	—
3	Z	H	H	C_3H_7	H	76	95:5
4	Z	CH_3	H	CH_3	H	88	93:7
5	Z	C_2H_5	H	CH_3	H	98	95:5
6	Z	C_2H_5	H	H	C_4H_9	73	95:5
7	Boc	CH_3	H	CH_3	H	84	96:4
8	Boc	H	H	C_3H_7	H	78	96:4
9	TFA	H	H	C_3H_7	H	79	95:5
10	TFA	C_2H_5	H	H	C_4H_9	65	94:6
11	Z	H	H	H	$CH_2OTBDPS$	75	98.5:1.5

[a] Z = Benzylloxycarbonyl, Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl, TFA = Trifluoracetyl.
[b] TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

Alle substituierten Allylester **3** zeigen eine hohe simpele Diastereoselektivität (93–96 % *ds*), wobei aus *trans*-substituierten Allylestern (Nr. 3–5, 7–9) bevorzugt die *syn*-Produkte, aus *cis*-substituierten Allylestern (Nr. 6, 10) die *anti*-Produkte gebildet werden.

Dies läßt sich anhand eines sesselförmigen Übergangszustandes erklären, wie er für [3,3]-sigmatrope Umlagerungen acyclischer Systeme allgemein postuliert wird^[14]. Auffallend ist die besonders hohe Diastereoselektivität bei der Umlagerung des Silyloxy-substituierten *cis*-Allylesterns (Nr. 11). Ursache hierfür könnte eine Stabilisierung des sesselförmigen Übergangszustandes durch Koordination des Silyloxy-Substituenten an das chelatisierte Zink sein. Weitere Untersuchungen hierzu sind im Gange.

Experimentelles

2: Zu einer Lösung von 5.6 mL (40 mmol) Diisopropylamin in 30 mL wasserfreiem THF gibt man bei -20°C unter Argon 20 mL (33 mmol) einer 1.65 M Lösung von Butyllithium in Hexan. Man röhrt 20 min, kühlt auf -78°C ab und gibt eine Lösung von 3.95 g (15 mmol) **1** in 15 mL THF zu. Nach 5 min setzt man eine Lösung von 2.32 g (17 mmol) Zinkchlorid in 20 mL THF zu und läßt langsam auf Raumtemperatur kommen. Die blaßgelbe klare Lösung wird mit 1 N Salzsäure hydrolysiert und das organische Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Ether gelöst und mit 1 N Salzsäure gewaschen. Danach wird die Etherphase zweimal mit 1 N Natronlauge ausgeschüttet. Die vereinigten wässrigen Phasen werden angesäuert und zweimal mit Ether ausgeschüttet. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und dem Einengen der Lösung erhält man 3.55 g (90 %) **2** als weißen Feststoff. Umkristallisieren aus Ether/Petrolether ergibt 3.08 g (78 %) diastereomerenreines *syn*-(\pm)-**2**, farblose Nadeln, Schmp. 81–82 °C.

Eingegangen am 27. Oktober 1993 [Z 6454]

- [1] K. Katagiri, K. Tori, Y. Kimura, T. Yoshida, T. Nagasaki, H. Minato, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 1149; U. Cramer, A. G. Rehfeldt, F. Spener, *Biochemistry* **1980**, *19*, 3074; S. Tsubotani, Y. Funabashi, M. Takamoto, S. Hakoda, S. Harada, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8079.
- [2] R. L. Dennis, W. J. Plant, C. G. Skinner, G. L. Sutherland, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2362; J. Edelson, J. D. Fissekis, C. G. Skinner, W. Shive, *ibid.* **1958**, *80*, 2698; P. Shannon, P. Marcotte, S. Coppersmith, C. Walsh, *Biochemistry* **1979**, *18*, 3917; S. Santoso, T. Kemmer, W. Trowitzsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 658.
- [3] P. A. Bartlett, D. J. Tanzella, J. F. Barstow, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 619; Y. Ohfune, N. Kurokawa, *ibid.* **1985**, *26*, 5307; N. Kurokawa, Y. Ohfune, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6041; Q. B. Broxterman, B. Kaptein, J. Kampfuis, H. E. Schoemaker, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6286.
- [4] B. Kübel, G. Höfle, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 64; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 58; N. Engel, B. Kübel, W. Steglich, *ibid.* **1977**, *89*, 408 bzw. **1977**, *16*, 394.
- [5] J. Fischer, C. Kilpert, U. Klein, W. Steglich, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2063; K. Burger, K. Geith, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 860; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 848; A. L. Castelhano, S. Horne, G. J. Taylor, R. Billedeau, A. Krantz, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5451; L. Colombo, G. Casiraghi, A. Pittalis, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3897; M. W. Holladay, A. M. Nadzam, *ibid.* **1991**, *56*, 3900.
- [6] R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868.
- [7] P. A. Bartlett, J. F. Barstow, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3933.
- [8] S. D. Burke, W. F. Fobare, G. J. Pacofsky, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5221; M. Uchikawa, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4581; H. Uchiyama, M. Kawano, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1987**, 351; T. J. Gould, M. Balestra, M. D. Wittman, J. A. Gary, L. T. Rossano, J. Kallmerten, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3889; H.-J. Altenbach in *Organic Synthesis Highlights* (Hrsg.: J. Mulzer, H.-J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn, H.-U. Reissig), VCH, Weinheim, **1991**, S. 116.
- [9] E. J. Corey, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4026.
- [10] H. Baumann, R. O. Duthaler, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1025.
- [11] Imin-Kondensationen chelatverbrückter Glycinestrenolate: F. H. van der Steen, H. Kleijn, G. J. P. Britovsek, J. T. B. H. Jastrzebski, G. van Koten, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3906.
- [12] H. Sigel, B. Martin, *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 385.
- [13] D. Seebach, E. Hungerbühler, R. Naeff, P. Schnurrenberger, B. Weidmann, M. Züger, *Synthesis* **1982**, 138; M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, 1.
- [14] P. Wipf in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 827, zit. Lit.