

erste Pd-Alkyl-Zwischenstufe **5** wurde wie üblich gebildet, aber die zweiten Zwischenstufen **6a** und **6a'** traten nicht auf. Die Base konkurriert also unter diesen Bedingungen erfolgreich mit Pd-H. Eine katalytische Reaktion (5 mol-% Pd, Me₂NC₁₀H₆NMe₂, THF, 40 °C, 140 h) mit in situ hergestelltem **4a** führte lediglich zu **3** (78 % ee), aber Pd(OAc)₂ und BINAP lieferten unter gleichen Bedingungen sowohl **3** mit 86 % ee als auch (*R*)-**2** mit 55 % ee.^[13] Gemäß dem anfänglichen ¹H-NMR-Spektrum von **5a** treten Spuren (< 5 %) anderer Zwischenverbindungen unterhalb – 40 °C auf – während oder kurz nach der Bildung von **5a**. Diese könnten aus dem weniger begünstigten (*S,R*)-Diastereomer des ursprünglichen Pd-Ph-Additionsprodukts entstehen. Der ee-Wert von **3** (91 %, stöchiometrische Bedingungen, – 40 °C) belegt die Enantioselektivität des Alken-Additionsschrittes und korreliert gut mit dem ee-Wert (78 %), der mit **4a** als Katalysator erhalten wird.

Die starke Triebkraft zur Bildung einer α -Oxoalkyl-Palladium-Zwischenstufe ermöglicht eine zweite Route für die Katalyse unter Hayashi-Ozawa-Bedingungen, bei der das andere Enantiomer begünstigt wird und eine geringere Neigung zur doppelten Isomerisierung besteht.^[14] Dies kommt in der frühen asymmetrischen Heck-Chemie bei zwei konkurrierenden katalytischen Wegen mit gegensätzlicher Enantioselektivität vor.^[15] Eine parallele Studie der einfach isomerisierenden P-N-Palladium-Katalysatoren^[6, 16] wird aufschlußreich sein.

Experimentelles

Enantiomerenüberschüsse wurden gaschromatographisch ermittelt (CHIRAL-DEX-Silica-Säule, 25 m). NMR-Spektren wurden mit einem Bruker-AMX500-Spektrometer aufgenommen; für ¹H: 500 MHz, inverser Gradient bei tiefen Temperaturen; für ³¹P und ¹³C: 202 MHz bzw. 125 MHz, Breitbandentkopplung; TOCSY: MLEV-17-Spin-Lock (8.3 kHz), Mischungszeit 70 ms (eingeschlossen von „Trim-Pulsen“ von 2.5 ms); Untersuchung der Through-Space-Wechselwirkungen durch modifizierte eindimensionale Gradienten-ROESY(GROESY)-Messungen, wobei Signale vom Lösungsmittel und von **1** (Überschuß) unterdrückt wurden; Signalauswahl mit 25 ms-Gaussian-180°-Pulsen unter Anwendung eines Continuous-Wave-Spin-Locks (2.6 kHz) mit einer Relaxationsverzögerung und einer Mischungszeit von 4 s bzw. 300 ms; verwendete Gradienten: 14: – 6: – 20 % der maximalen Gradientenstärke (ca. 45 G cm⁻¹).

Herstellung von Proben für In-situ-NMR-Experimente: Silbertriflat (0.006 g, 0.002 mmol) wurde zu einer stark gerührten Lösung von [(*S*)-(BINAP)Pd(Ph)(I)] (**17**) (0.020 g, 0.02 mmol) in [D₈]THF (0.5 mL) gegeben. Es wurde weitere 10 min gerührt; während dessen bildete sich ein weißer Niederschlag. Die Suspension wurde kalt zentrifugiert und die schwach farbige Flüssigkeit schnell über eine Kanüle in ein 5-mm-NMR-Röhrchen bei – 78 °C überführt, das 10 μ L **1** (0.13 mmol, Überschuß) enthielt.

Eingegangen am 5. November 1996 [Z9732]

Stichworte: Asymmetrische Synthesen • Heck-Reaktionen
NMR-Spektroskopie • Palladium

- [1] J. M. Brown, K. K. (Mimi) Hii, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 679–682; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 657–659. Für eine neuere Arbeit, in der die verwandten Pd-Alkyl-Zwischenstufen bei der Alken-CO-Copolymerisation beschrieben werden, siehe: F. C. Rix, M. Brookhart, P. S. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4746–4764.
- [2] Für neuere Übersichtsartikel siehe: A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473–2506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379–2411; W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2–7.
- [3] F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417–1419; F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1485–1488; F. Ozawa, Y. Kobatake, T. Hayashi, *ibid.* **1993**, *34*, 2505–2508.
- [4] R. C. Larock, W. H. Gong, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 407–408; S. Hillers, O. Reiser, *Synlett* **1995**, 153–154.
- [5] F. Ozawa, A. Kubo, Y. Matsumoto, T. Hayashi, E. Nishioka, K. Yanagi, K. Moriguchi, *Organometallics* **1993**, *12*, 4188–4196.
- [6] O. Loiseleur, P. Meier, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 218–220; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 200–202; A. Pfaltz, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 189–194.
- [7] [2-D]-**1** wurde hergestellt nach einer modifizierten Methode von: F. T. Oakes, J. F. Sebastian, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4959–4961. Die als Zwischenstufe auftretende Organolithium-Verbindung wurde durch Evakuierung und Waschen mit Pentan isoliert (Vorsicht!).

- [8] J. Stonehouse, P. Adell, J. Keeler, A. J. Shaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6037–6038; P. Adell, T. Parella, F. Sanchez-Ferrando, A. Virgili, *J. Magn. Res. B* **1995**, *108*, 77–80.
- [9] H. Adams, N. A. Bailey, P. Cahill, D. Rogers, M. J. Winter, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1986**, 2119–2126. Wir möchten Prof. A. Vasella (ETH, Zürich) für eine Diskussion über dieses Thema danken.
- [10] Die Methin-Protonen (H₂) der beiden diastereomeren Komplexe treten bei $\delta = 4.60$, $J_{\text{PH}} = 15.8$, $J_{\text{HH}} = 3.8$ Hz und $\delta = 5.14$, $J_{\text{PH}} = 17.5$, $J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz auf.
- [11] Dynamische NMR-Spektren wurden mit dem gNMR-Paket simuliert (Ivory-soft): Cherwell Scientific, The Magdalen Centre, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GA.
- [12] Für verwandte „fließende“ quadratisch-planare Hydride siehe: F. Cecconi, P. Innocenti, S. Midollini, S. Moneti, A. Vacca, J. A. Ramirez, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1991**, 1129–1134; A. R. Siedle, R. A. Newmark, W. B. Gleason, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 2005–2009.
- [13] Mit **4a** als Katalysator und Protonenschwamm wurde ein niedrigerer Umsatz als mit Pd(dba)₂/BINAP (dba, Dibenzylidenacetone, 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-on) oder Pd(OAc)₂/BINAP erzielt, aber mit 5 mol-% **4a** und NEt₃ in THF verlief die Reaktion in 21 h vollständig (100 % **3**, 75 % ee).
- [14] Der Effekt der Addition von OAc[–] wurde erforscht. Ohne andere Zusätze katalysierte **4b** die Arylierung in Gegenwart von NEt₃ oder Protonenschwamm und ergab **3** als alleiniges Produkt. Das Verhältnis der Produkte **3** zu **2** wurde kleiner mit steigenden Mengen an zugesetztem Tetra-*n*-butylammoniumacetat. Das umgekehrte Ergebnis wurde erzielt (97 % **2**), wenn das Acetat als Base in stöchiometrischen Mengen eingesetzt wurde.
- [15] A. Ashimori, T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6949–6951.
- [16] H. Doucet, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [17] Hergestellt nach folgenden Vorschriften: J. M. Brown, P. J. Guiry, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *220*, 249–60.

Asymmetrische Synthese von α -Methyl- α -amino-säuren durch diastereoselektive Alkylierung optisch aktiver 6-Isopropyl-3-methyl-2,3-dihydro-6H-1,4-oxazin-2-one**

Rafael Chinchilla, Larry R. Falvello, Nuria Galindo und Carmen Nájera*

Professor Dieter Seebach zum 60. Geburtstag gewidmet

Nicht-proteinogene Aminosäuren haben als solche außergewöhnliche pharmakologische und Konformationseigenschaften, aber auch Peptide, in die diese Aminosäuren eingebaut sind, zeigen interessante biologische Wirksamkeit. α -Methyl- α -amino-säuren bilden eine wichtige Untergruppe modifizierter Aminosäuren. Einige repräsentative Beispiele sind a) natürlich vorkommende α -Aminoisobutansäure (Aib) und (*R*)-2-Amino-2-methylbutansäure (D-Iva), Bausteine von Peptaibolen, mikrobiellen Peptidantibiotika, die Transmembran-Ionenkanäle bilden,^[1] b) (*S*)- α -Methyl-DOPA (Aldomet), ein Hemmstoff von DOPA-Decarboxylase, der ein bedeutender kommerzieller Blutdrucksenker ist,^[2] c) (*S*)- α -Methyltyrosin, das anstelle von Ty-

[*] Prof. Dr. C. Nájera, Dr. R. Chinchilla, Dipl.-Chem. N. Galindo
Departamento de Química Orgánica, Universidad de Alicante
Apartado 99, E-03080 Alicante (Spanien)
Telefax: Int. +6590 35 49
E-mail: cnajera@ua.es
Prof. Dr. L. R. Falvello[*]
Departamento de Química Inorgánica
Instituto de Ciencias de los Materiales de Aragón
Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza-CSIC
E-50009 Zaragoza (Spanien)

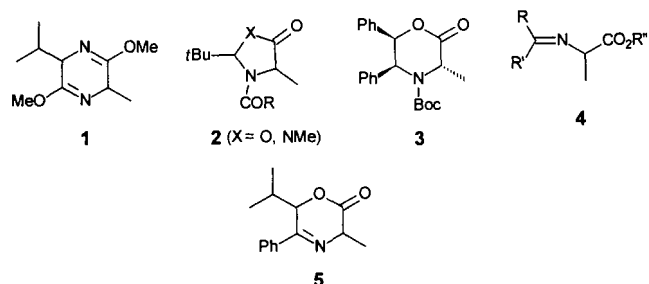
[*] Röntgenstrukturanalysen

[**] Diese Arbeit wurde vom DGICYT des spanischen Ministerio de Educación y Ciencia (MEC) (PB94-1515) und der Dirección General de Enseñanza Superior (PB95-0792) unterstützt. N. G. und R. C. danken dem MEC bzw. der Universidad de Alicante für Stipendien.

rosin 4 in Angiotensin II zu einem gegen chymotryptischen Abbau resistenten Peptid führt,^[3] sowie d) (*R*)- α -Methylasparaginsäure,^[4] (*R*)- und (*S*)-2-Methylglutaminsäure^[4b] und (*R*)- und (*S*)- α -Methylserin,^[5] die zur Stabilisierung von β -Turn- und α -Helixkonformationen in kurzen Peptiden verwendet werden können.

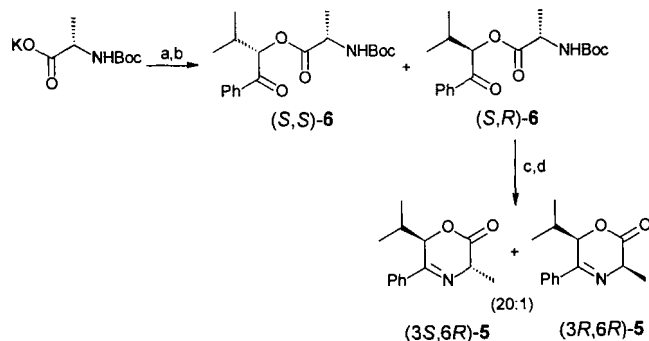
Einen direkten Zugang zu enantiomerenreinen α -Methyl- α -aminosäuren ermöglicht die α -Alkylierung von chiralen Alanin-Anion-Äquivalenten.^[6] Die wichtigsten unter ihnen sind cyclische Derivate wie Schöllkopfs Bislactimether **1**, Seebachs Oxazolidinone und Imidazolidinone **2** und Williams Diphenyloxazinone **3**. Durch Enolisierung mit starken Basen bei niedriger Temperatur und Umsetzung mit Elektrophilen sind entsprechende Aminosäurederivate hoch diastereoselektiv erhalten worden. Wünschenswert ist ein noch leichter enolisierbares chirales Alaninderivat. Von Aminosäureestern **4** abgeleitete Imine sind dank der hohen Acidität ihrer α -Wasserstoffatome einzigartige Substrate für die Alkylierung unter Fest-Flüssig-Phasentransferkatalyse (PTK)^[7] und die Pd-katalysierte Allylierung unter neutralen Bedingungen^[8] bei Raumtemperatur.^[9] Bislang sind chirale Iminoester^[10] (bis zu 55% *ee*), aus Cinchona-Alkaloiden gewonnene quartäre Ammoniumsalze^[11] (bis zu 66% *ee*) und auch ein von einem Sultam abgeleitetes Glycinimin-Synthion^[12] (bis zu 99.5% *de*) zur asymmetrischen Synthese von Aminosäuren unter PTK-Alkylierungsbedingungen eingesetzt worden.

Auf der Suche nach iminischen Alaninderivaten richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf die 2,3-Dihydro-6*H*-1,4-oxazin-2-one **5**,^[13] und zwar aus folgenden Gründen: a) Diese Verbin-



dungen sind cyclische Imine eines Alaninesters, der sich von einem aromatischen Keton ableitet; der Phenylrest sollte die leichte Bildung eines besonders stabilisierten Enolats begünstigen; b) sie haben ein stereogenes Zentrum in 6-Stellung, das während der Alkylierung des planaren Enolats zur Übertragung seiner Chiralität in die 3-Stellung verwendet werden kann; c) sie können einfach hydrolysiert werden (dieser letzte Schritt ist bei α,α -dialkylierten α -Aminosäurederivaten sehr schwierig);^[14] d) sie können einfach unter Verwendung von Alanin aus dem chiralen Pool enantiomerenrein hergestellt werden. Wir beschreiben hier die diastereoselektive Alkylierung dieser Oxazinone unter sehr milden Bedingungen und ihre Hydrolyse zu den entsprechenden α -Methyl- α -aminosäuren.

Die chiralen Oxazinone **5** wurden durch Umsetzen von α -Bromisovalerophenon mit dem Kaliumsalz von *N*-Boc-L-alanin in Dimethylformamid (DMF) erhalten.^[15] Dabei entstanden die Ester **6** im Diastereomerenverhältnis von etwa 1:1. Sie ließen sich flashchromatographisch trennen und wurden mit jeweils 31% Ausbeute isoliert. Die Boc-Gruppe des Esters (*S,R*)-**6** wurde mit HCl(g) in EtOAc abgespalten und das entstandene Hydrochlorid mit Triethylamin in Gegenwart von Molekularsieb freigesetzt; die Oxazinone **5** konnten in 70% Ausbeute isoliert werden (Schema 1). Diese Verbindungen wurden aufgrund der



Schema 1. a) PhCOCHBrPr , DMF, RT, 1 d. b) Flashchromatographie an Kieselgel. c) HCl(g), EtOAc, 1 h. d) Et_3N , CH_2Cl_2 , Molekularsieb 4 Å; Filtrieren durch Florisil.

leichten Epimerisierung des stereogenen C-3-Zentrums als Gemisch von *cis/trans*-Diastereomeren im Verhältnis von ca. 1:20 erhalten. Die Konfiguration an C-3 ist für die Diastereoselektivität der Alkylierung allerdings irrelevant, da dieses Kohlenstoffatom nach der Deprotonierung Teil des planaren Enolats wird. Umkristallisieren lieferte reines *trans*-Diastereomer (*3S,6R*)-**5**. Seine relative Konfiguration wurde durch Kern-Overhauser-Effekt (NOE)-Experimente und eine Röntgenstrukturanalyse ermittelt (Abb. 1). Auch nach Kraftfeld-Rechnun-

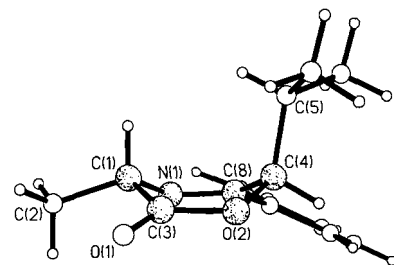


Abb. 1. Struktur von (*3S,6R*)-**5** im Kristall [18].

gen^[16] bevorzugen diese 3,6-substituierten Oxazinone **5** eine Quasi-Boot-Konformation mit der Isopropylgruppe in axialer Stellung. Für das Enolat wurde die gleiche Anordnung der Isopropylgruppe vorhergesagt. Dadurch kann eine Seite des Enolats wirksam blockiert werden, und Elektrophile sollten die 3-Position bevorzugt von der *anti*-Seite her angreifen (eine 1,4-Induktion).

Die Überführung des Esters (*S,S*)-**6** in die entsprechenden Oxazinone **5** lieferte ein *cis/trans*-Diastereomerenmisch im Verhältnis von etwa 1:2.5. Überraschenderweise ist der Drehwert des *trans*-Derivats deutlich niedriger als der des entsprechenden Enantiomers (*3S,6R*)-**5**. Der Grund liegt in einer zusätzlichen Epimerisierung an C-6. Sie verhindert die Verwendung des Enolats der Oxazinone (*6S*)-**5** als enantiomeres Gegenstück zum Enolat aus (*6R*)-**5**. Als alternativer Syntheseweg konnte der Ausgangsester (*S,R*)-**6** durch Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)-katalysierte Veresterung von (*R*)- α -Hydroxyisovalerophenon^[17] und *N*-Boc-L-alanin hergestellt werden. Dadurch ließ sich die chromatographische Trennung vermeiden.

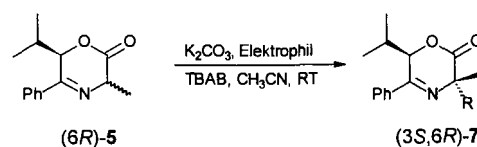


Tabelle 1. Alkylierung des Oxazinons (6*R*)-**5** unter Fest-Flüssig-Phasentransferkatalyse.

Elektrophil	R	Produkt	<i>t</i> [h]	Ausb. [%] [a]	Diastereomerenverh. [b]
CH ₂ =CHCH ₂ I	CH ₂ =CHCH ₂	7a	24	62	96:4
HC≡CCH ₂ Br	HC≡CCH ₂	7b	12	70	> 98:2
PhCH ₂ Br	PhCH ₂	7c	8	75	> 98:2
EtO ₂ CCH ₂ I	EtO ₂ CCH ₂	7d	24	60	95:5
(<i>E</i>)-MeO ₂ CCH=CHCH ₂ Br	(<i>E</i>)-MeO ₂ CCH=CHCH ₂	7e	12	68	92:8
(CH ₂ O) _n	HOCH ₂	7f	12	63	80:20
CH ₂ =CHCO ₂ Me	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	7g	12	60	95:5

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt nach Flashchromatographie (Kieselgel); teilweise Zersetzung. [b] Ermittelt durch NMR-spektroskopische (300 MHz) und gaschromatographische Analyse des Rohprodukts.

Die Reaktion der Oxazinone (6*R*)-**5** mit Elektrophilen, wie aktivierten Alkylhalogeniden, Paraformaldehyd und Acrylsäuremethylester, in Gegenwart von K₂CO₃ (3 Äquiv.) und Tetra-*n*-butylammoniumbromid (TBAB, 0.1 Äquiv.) in Acetonitril bei Raumtemperatur lieferte die Oxazinone **7** im allgemeinen in guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten (Tabelle 1). Die erwartete relative Konfiguration dieser Heterocyclen wurde im Fall von (3*S*,6*R*)-**7a** durch NOE-Experimente und im Fall von (3*S*,6*R*)-**7b** durch Röntgenstrukturanalyse^[18] (Abb. 2) bestätigt.

Die Reaktion des Oxazinons (6*R*)-**5** mit allylischen Carbonaten unter Verwendung von [Pd(PPh₃)₄] (5 Mol-%) und 1,2-Bis(diphenylphos-

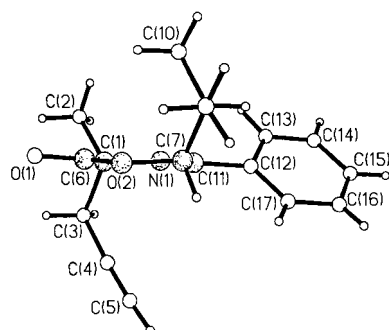
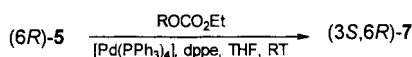


Abb. 2. Struktur von (3*S*,6*R*)-**7b** im Kristall [18].

phino)ethan (dppe, 5 Mol-%) als Katalysator in THF verlief glatt bei Raumtemperatur. In der Regel war die Substitution zu den entsprechenden Verbindungen **7** regio- und hochdiastereoselektiv (Tabelle 2). Bei unsymmetrisch substituierten Carbonaten fand der Angriff auf die (η³-Allyl)palladium-Komplexe bevorzugt (Nr. 3, 4, 5 und 6) oder ausschließlich (Nr. 7) am weniger substituierten Ende statt. Die Doppelbindung im Allylrest R war bei den Oxazinonen **7i**–**7l** immer (*E*)-konfiguriert.



Die Variation der Alkylierungsbedingungen führte zu folgenden Ergebnissen: Das Lithiumenolat des Oxazinons (3*S*,6*R*)-**5** reagierte mit Essigsäureallylester unter Palladium-katalysierter Substitution bei –60 °C in 45 % Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 96:4 zum entsprechenden substituierten Allylderivat **7a**. Außerdem wurden mit (3*S*,6*R*)-**5** bei der Synthese von **7a** und **7c** die Standard-Tieftemperatur-Alkylierungen mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) als Base durchgeführt;

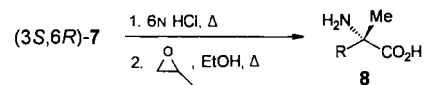
Tabelle 2. Pd⁰-katalysierte Allylierung des Oxazinons (6*R*)-**5**.

Nr.	Carbonat	R	Produkt	<i>t</i> [h]	Ausb. [%] [a]	Diastereomerenverh. [b]
1			7a	2	60	> 98:2
2			7h	2	65	> 98:2
3			7i	2	53 [c]	91:9
4			7j	3	65 [d]	92:8
5			7j	3	60 [d]	92:8
6			7k	3	56 [e]	85:15
7			7l	3	53	94:6

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt nach Flashchromatographie (Kieselgel); teilweise Zersetzung. [b] Ermittelt durch NMR-spektroskopische (300 MHz) und gaschromatographische Analyse des Rohprodukts. [c] 28 % des anderen Regioisomers wurden ebenfalls erhalten (NMR). [d] 13 % des anderen Regioisomers wurden ebenfalls erhalten (NMR). [e] 21 % des anderen Regioisomers wurden ebenfalls erhalten (NMR).

dabei konnten keine Verbesserungen der Ausbeute oder Diastereoselektivität erreicht werden.

Repräsentative alkylierte Oxazinone **7** wurden mit 6 *N* wässriger HCl bei 150 °C (Druckrohr) hydrolysiert. Die erhaltenen Hydrochloride wurden durch Umsetzen mit Propylenoxid in Ethanol in die entsprechenden optisch aktiven (*S*)-α-Methyl-α-aminosäuren **8** überführt (Tabelle 3). Die *ee*-Werte dieser Aminosäuren stimmten gut mit den entsprechenden *de*-Werten von (3*S*,6*R*)-**7** überein.



Im Falle des Allylderivats **7a**, das durch PTK-Alkylierung erhalten wurde (Tabelle 1), wurde eine andere, mildere Abspaltungsmethode verwendet, die sich besonders zur Isolierung von säureempfindlichen Aminosäuren eignet. Die Imingruppe wurde 1 h bei Raumtemperatur mit 2 *N* HCl in THF hydrolysiert und die Estergruppe 6 h ebenfalls bei Raumtemperatur mit

Tabelle 3. Synthese von α -Methyl- α -aminosäuren **8** durch Hydrolyse von Oxazinonen (3*S*,6*R*)-7.

R	Pro- dukt	Ausb. [%] [a]	$[\alpha]_D^{25}$ (H ₂ O)	{Literaturwert}	ee [%] [b]
PhCH ₂	8c	80	-21.5 (c = 1)	{-22.0 (c = 1) [c]}	98
HO ₂ CCH ₂	8d	78	+49.1 (c = 1)	{-52.9 [d]}	92
HOCH ₂	8f	75	+3.7 (c = 1)	{+6.3 (c = 1) [e]}	58
HO ₂ C(CH ₂) ₂	8g	70	+22.1 (c = 2.7) [f]	{+23.7 (c = 4) [f][g]}	90

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Bestimmt durch Vergleich mit $[\alpha]$ -Werten aus der Literatur. [c] Siehe Lit. [19]. [d] (*R*)-Enantiomer. Siehe Lit. [20]. [e] Siehe Lit. [21]. [f] Gemessen bei 436 nm in 6 N HCl. Siehe Lit. [20]. [g] $\geq 97\%$ ee.

LiOH (3 Äquiv.) in THF/H₂O. Anschließend Dowex-Chromatographie lieferte (*S*)- α -Allylalanine in 57% Ausbeute und 93% ee.^[22]

Wir haben eine einfache Methode zur Synthese von optisch aktiven (*S*)- α -Methyl- α -aminosäuren durch Alkylierung oder Allylierung von substituierten 2,3-Dihydro-6*H*-1,4-oxazin-2-onen unter Fest-Flüssig-Phasentransferbedingungen bzw. Palladium-Katalyse und anschließende Hydrolyse gefunden. Diese Methode zeichnet sich durch leichte Herstellung der Ausgangsmaterialien aus käuflichen Verbindungen und sehr milde Reaktionsbedingungen aus. Die verwendeten Heterocyclen könnten auch zur asymmetrischen Synthese anderer α -Aminosäuren dienen.

Experimentelles

PTK-Alkylierung von (6*S*)-**5**: Ein heterogenes Gemisch von (6*S*)-**5** (231 mg, 1 mmol), Tetra-*n*-butylammoniumbromid (33 mg, 0.1 mmol), fein gemahlenem technischem Kaliumcarbonat (400 mg, 3 mmol) und dem entsprechenden Elektrophil (1.5 mmol) in Acetonitril (3 mL) wurde bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz (GC) gerührt (siehe Tabelle 1). Das Gemisch wurde durch eine Kieselgelschicht filtriert, das Lösungsmittel verdampft (15 Torr) und der Rückstand durch Flashchromatographie (Kieselgel) gereinigt.

Pd-katalysierte Allylierung von (6*S*)-**5**: Zu einer Lösung des Oxazinons (6*S*)-**5** (116 mg, 0.5 mmol) und dem entsprechenden allylischen Carbonat (0.5 mmol) in wasserfreiem THF (1 mL) wurde eine Lösung von [Pd(PPh₃)₄] (29 mg, 0.025 mmol) und dppe (28 mg, 0.07 mmol) in wasserfreiem THF (0.5 mL) gegeben. Es wurde bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt (siehe Tabelle 2), das Lösungsmittel wurde verdampft (15 Torr) und der Rückstand durch Flashchromatographie (Kieselgel) gereinigt.

Eingegangen am 20. November 1996 [Z 9798]

Stichworte: Aminosäuren • asymmetrische Alkylierung • Dihydrooxazinone • α -Methyl- α -aminosäuren • Palladium • Phasentransferkatalyse

- [1] G. Jung, H. Brückner, H. Schmidt, *Structure and Activity of Natural Peptides* (Hrsg.: W. Woelter, G. Weitzel), de Gruyter, Berlin, 1981.
- [2] S. Stinson, *Chem. Eng. News* 1992, 70, Nr. 39, S. 46–79.
- [3] A. Khosla, K. Stachowiak, R. R. Sunby, F. G. Bumpus, F. Pirion, K. Lintner, S. Fermandjian, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1981, 78, 757–760.
- [4] a) K.-H. Altmann, E. Altmann, M. Mutter, *Helv. Chim. Acta* 1992, 75, 1198–1210; b) D. Obrecht, U. Bohdal, J. Daly, C. Lehmann, P. Schönholzer, K. Müller, *Tetrahedron* 1995, 51, 10883–10900.
- [5] D. Obrecht, M. Altöfner, C. Lehmann, P. Schönholzer, K. Müller, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 4080–4086.
- [6] Neuere Übersichtsartikel siehe zum Beispiel: a) R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active Amino Acids*, Pergamon Press, Oxford, 1989; b) H. Heimgartner, *Angew. Chem.* 1991, 103, 271–297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 238–264; c) R. O. Duthaler, *Tetrahedron* 1994, 50, 1540–1650; d) D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* 1996, 108, 2880–2921; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 2708–2748.
- [7] Siehe zum Beispiel: a) M. J. O'Donnell, J. M. Boniece, S. E. Earp, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2641–2644; b) M. J. O'Donnell, R. L. Polt, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 2663–2666; c) M. J. O'Donnell, B. LeClef, D. B. Rusterholtz, L. Ghosez, J.-P. Antoine, M. Navarro, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 4259–4262; d) L. Ghosez, J.-P. Antoine, E. Deffense, M. Navarro, V. Libert, M. J. O'Donnell, W. A.

- Bruder, K. Willey, K. Wojciechowski, *ibid.* 1982, 23, 4255–4258; e) M. J. O'Donnell, K. Wojciechowski, L. Ghosez, M. Navarro, F. Sainte, J.-P. Antoine, *Synthesis* 1984, 313–315; f) M. J. O'Donnell, D. B. Rusterholtz, *Synth. Commun.* 1989, 19, 1157–1165; g) C. Alvarez-Ibarra, A. G. Csáky, M. Maroto, M. L. Quiroga, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 6700–6705; h) A. López, M. Moreno-Mañas, R. Pleixats, A. Rögans, J. Ezquerro, C. Pedregal, *Tetrahedron* 1996, 52, 8365–8386.
- [8] J.-P. Genet, S. Juge, S. Achi, S. Mallart, J. Ruiz Montes, G. Levif, *Tetrahedron* 1988, 44, 5263–5275.
 - [9] W. N. Jacobsen, K. Knuth, B. LeClef, R. L. Polt, F. G. Bordwell, S. R. Mrozack, T. A. Cripe, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 8520–8525.
 - [10] K.-J. Fasth, G. Antoni, B. Långström, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1988, 3081–3084.
 - [11] a) M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 2353–2355; b) C. M. Gasparski, M. J. Miller, *Tetrahedron* 1991, 47, 5367–5378; c) K. B. Lipkowitz, M. W. Cavanaugh, B. Baker, M. J. O'Donnell, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 5181–5192; d) B. Imperiali, S. L. Fisher, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 757–759; e) M. J. O'Donnell, S. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry* 1992, 3, 591–594; f) B. Imperiali, T. J. Prins, S. L. Fisher, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1613–1616; g) M. J. O'Donnell, S. Wu, J. Huffman, *Tetrahedron* 1994, 50, 4507–4518.
 - [12] a) W. Oppolzer, R. Moretti, S. Thomi, *Tetrahedron Lett.* 1989, 29, 6009–6010; b) W. Oppolzer, R. Moretti, C. Zhon, *Helv. Chim. Acta* 1994, 77, 2363–2380.
 - [13] Heterocyclen, die sich von 2-Hydroxyypinan-3-on ableiten, sind mit starken Basen (*n*BuLi, KOrBu) deprotoniert worden: A. El Achgar, M. Boumzebra, M.-L. Roumestant, P. Viallefont, *Tetrahedron* 1988, 44, 5319–5332.
 - [14] A. Studer, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* 1995, 217–222.
 - [15] a) G. Schulz, W. Steglich, *Chem. Ber.* 1977, 110, 3615–3623; b) V. Caplar, F. Kajfez, D. Kolbah, V. Sunjic, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 1355–1360.
 - [16] Für diese Berechnungen wurden PCModel für Windows von Serena Software und Hyperchem von Hypercube verwendet.
 - [17] Dieses Hydroxyketon kann in einer sechsstufigen Synthese aus (*R*)-Valin oder durch enzymatische Hydrolyse von α -Acetoxyisovalerophenon hergestellt werden: H. Ohta, M. Ikemoto, H. Ii, Y. Okamoto, G. Tsuchihashi, *Chem. Lett.* 1986, 1169–1172.
 - [18] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur(en) wurden als "supplementary publication no. CCDC-179-168" beim Cambridge Crystallographic Data Center hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. +1223/336-033; E-mail: deposit@chemcrs.cam.ac.uk).
 - [19] C. Catiuela, M. D. Diaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994, 5, 261–268.
 - [20] *Dictionary of Organic Compounds*, Chapman and Hall, New York, 1982.
 - [21] F. Acher, R. Azerad, *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, 5, 731–744.
 - [22] Bestimmt durch Vergleich mit dem Literaturwert für $[\alpha]$. Gemessen für **7a**·HCl: $[\alpha]_D^{25}$ –13.4 (c = 1.3 in D₂O). Literatur: $[\alpha]_D$ –14.4 (c = 1.3 in D₂O); Y. N. Belokon, N. I. Chernoglazova, C. A. Kochetkov, N. S. Garbalinskaya, V. M. Belikov, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 171–172.

Selektivität bei der Cyclisierung von Kationen: unterschiedliche Strukturen protonierter Cyclopropane und die Kontrolle der Selektivität durch katalytische Antikörper**

Jeheeun K. Lee und Kendall N. Houk*

Kationische Cyclisierungen dienen in der Natur als Ausgangspunkt für selektive Stoffwechselwege zu komplexen Steroiden und Terpenen,^[1] und biomimetische Varianten dieser Reaktionen werden erfolgreich zur Synthese von Steroiden eingesetzt.^[2]

* Prof. Dr. K. N. Houk, Dr. J. K. Lee
Department of Chemistry and Biochemistry, University of California
Los Angeles, CA 90095-1569 (USA)
Telefax: Int. + 310/206-1843
E-mail: houk@chem.ucla.edu

** Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation und den National Institutes of Health (Postdoc-Stipendium für J. K. L., 1F32GM17460-01) gefördert. Die Autoren danken dem National Center for Supercomputing Applications für die Unterstützung bei den Rechnungen.