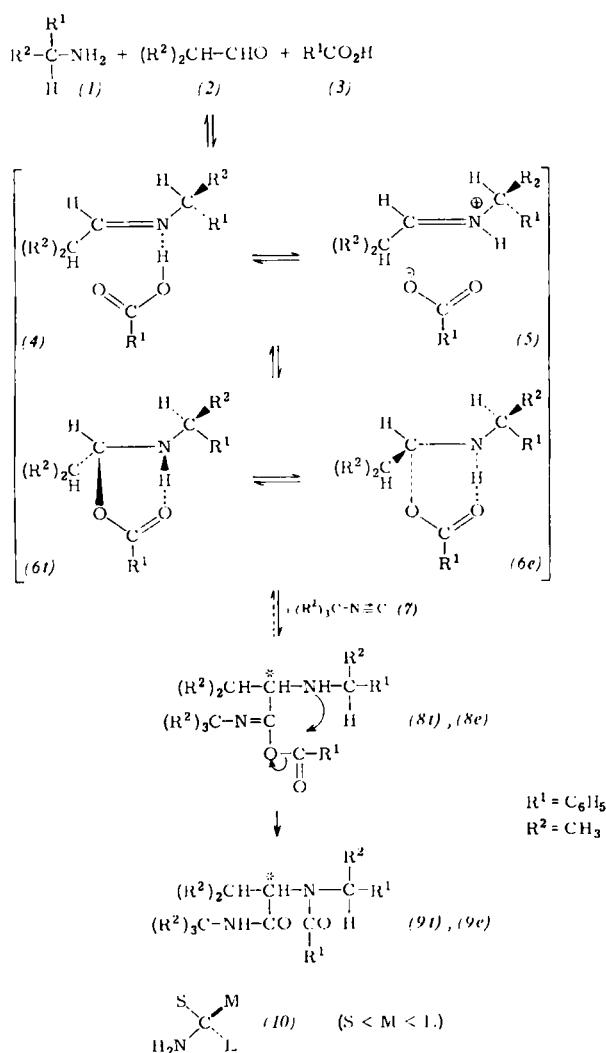


Asymmetrische 1.3-Induktion bei der α -Addition von Immonium-Ionen und Carboxylat-Anionen an Isonitrile

Von Doz. Dr. I. Ugi und Dipl.-Chem. K. Offermann

Wissenschaftliches Hauptlaboratorium
der Farbenfabriken Bayer A.G., Leverkusen,
und Institut für Organische Chemie
der Universität München

Im Hinblick auf asymmetrisch induzierte Peptid-Synthesen wurde der sterische Ablauf der α -Aminoalkylierung von Isonitrilen in Kombination mit Carbonsäuren [1, 2] studiert. Als Modell diente die Kondensation von L-(--)- α -Phenyläthylamin (1) mit Isobutyraldehyd (2), Benzoësäure (3) und tert. Butylisocyanid (7). Aus (1)–(3) entstehen reversibel die Zwischenstufen (4)–(6), die sich mit (7) zu α -Addukten (8t) und



(8e) vereinigen [3]. Aus (8t) entsteht durch O.N-Acylwanderung das L-Valin-Derivat (9t), aus (8e) entsprechend das D-Valin-Derivat (9e). Das Mengenverhältnis der diastereomeren Endprodukte (9t) und (9e) hängt von der Konzentration, der Temperatur und dem Lösungsmittel ab (Tabelle I).

In mäßig polaren Lösungsmitteln (a) [4] bilden sich aus (1)–(3) [5] über die Zwischenstufen (4) oder (5) die durch H-Brücken stabilisierten Diastereomeren (6t) und (6e). Da die O–C-Bindung bevorzugt an der sterisch weniger behinderten Seite der C=N-Doppelbindung geknüpft wird, entsteht mehr (6t) als (6e) (kinetische 1.3-Induktion [6]) und Q wird > 1 .

In Lösungsmitteln geringer Solvationsfähigkeit stellt sich nämlich das Gleichgewicht (6t) \rightleftharpoons (6e), das wegen der geringeren Konformationsspannung auf der Seite von (6e) liegt, nur langsam ein, so daß Q annähernd dem Verhältnis der Bildungsgeschwindigkeiten von (6t) und (6e) entspricht (a).

In extrem polaren Lösungsmitteln wie Äthylenglykol (b) oder in Methanol bei niedriger Konzentration (d) oder erhöhter Temperatur (g) wird Q durch den sterischen Ablauf der α -Addition von (7) an (5) [2] und bei sehr rascher Einstellung des Gleichgewichtes (6t) \rightleftharpoons (6e) über (4) oder (5) auch durch das *Curtin-Hammett-Prinzip* [7] bestimmt. Die Verhältnisse ähneln damit denen in Chloroform.

Tabelle I. Mengenverhältnis $Q = (9t):(9e)$ bei verschiedenen Reaktionsbedingungen.

	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Konzentration von (1)–(4) [Mol/kg]	Q	Bildung von (8) überwiegend aus
(a)	Chloroform	0	0,63	1,41	(6t), (4)
(b)	Äthylenglykol	0	0,88	1,82	(5)
(c)	Methanol	-40	0,97	0,48	(6e)
(d)	Methanol	0	0,15	2,57	(5)
(e)	Methanol	0	0,97	1,01	(5), (6e)
(f)	Methanol	0	1,80	0,67	(6e)
(g)	Methanol	+60	0,97	1,63	(5)
(h)	Äthanol	0	0,97	0,47	(6e)
(i)	Tetramethylharnstoff	0	0,88	0,44	(6e)

In Lösungsmitteln, in denen sich das Gleichgewicht (6t) \rightleftharpoons (6e) mit mittlerer Geschwindigkeit einstellt, und die Dissoziation zu (5) nur eine geringe Rolle spielt [(c), (f), (h), (i)], ist die Lage dieses Gleichgewichtes für den sterischen Verlauf der Gesamtreaktion maßgebend (thermodynamische 1.3-Induktion; $Q < 1$). Der Einfluß der Lösungsmittel auf H-Brückengleichgewichte kann sich hier auf Q auswirken.

Die Möglichkeit, daß sich auch Unterschiede in der Geschwindigkeit der O.N-Acylwanderung auf Q auswirken, kann nicht ausgeschlossen werden, wenngleich es unwahrscheinlich ist, daß sich (8t) und (8e) mit der hierfür notwendigen Geschwindigkeit [sei es durch Spaltung zu (7) + (4)–(6) oder über L- α -Phenyläthylamino-isopropyl-keten-tert. butylimin und (3)] ineinander umwandeln [2].

Aus einem primären Amin der Konfiguration (10) entsteht also bei der Kondensation mit einem Aldehyd, einer Carbonsäure und einem Isonitril durch kinetisch kontrollierte asymmetrische 1.3-Induktion überwiegend das Derivat einer L- α -Aminosäure, während die thermodynamisch kontrollierte asymmetrische 1.3-Induktion zur bevorzugten Bildung eines D- α -Aminosäure-Derivates führt.

Eingegangen am 13. August 1963 [Z 566]

[1] I. Ugi u. C. Steinbrückner, Chem. Ber. 94, 2802 (1961).

[2] I. Ugi, Angew. Chem. 74, 9 (1962); Angew. Chem. internat. Ed. 1, 8 (1962).

[3] Als threo-Formen (1) werden diejenigen Diastereoisomeren von (6), (8) und (9) bezeichnet, die bei direkter Verknüpfung der beiden Asymmetriezentren threo-Formen wären. Analoges gilt für die erythro-Formen (e).

[4] Über weitere Zusammenhänge zwischen Reaktionsbedingungen und asymmetrischer Induktion berichten I. Ugi und K. Offermann demnächst in Liebigs Ann. Chem.; H. Herlinger, H. Walz und I. Ugi werden in Kürze die Ergebnisse physikalisch-chemischer Untersuchungen der Addukte aus Carbonsäuren und Schiff-Basen veröffentlichen.

[5] Vgl. H. Hellmann u. G. Opitz: α -Aminoalkylierung. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1960.

[6] Vgl. die Regeln von Cram und Prelog [7] über kinetisch kontrollierte 1.2- und 1.4-induzierte asymmetrische Synthesen.

[7] Vgl. E. L. Eliel: Stereochemistry of Carbon Compounds. McGraw-Hill Book Co., Inc., New York 1962.