

Thiazoliumsälze. Tatsächlich wird beim Dihydropyrimido-pyrimidin der Dihydropyrimidinring hydrolytisch leicht geöffnet<sup>[7]</sup>.

Wegen der geringen Basizität und Nucleophilie der NH<sub>2</sub>-Gruppe in TS<sup>⊖</sup> ist die Rückbildung von Thiamin aus TS<sup>⊖</sup> via YF<sup>⊖</sup> nicht möglich. Die Sequenz YF<sup>⊖</sup>→TS<sup>⊖</sup> ist deshalb irreversibel.

Eingegangen am 15. Dezember 1980,  
in geänderter Form am 29. Juli 1981 [Z 892]

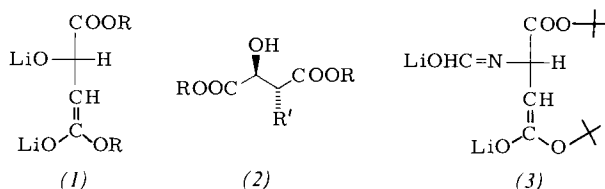
- [1] G. D. Maier, D. E. Metzler, J. Am. Chem. Soc. 79, 4386 (1957).  
[2] R. Hopmann, G. P. Brugnoli, B. Fol, J. Am. Chem. Soc., im Druck.  
[3] Zur Struktur vgl. Y. Asahi, E. Mizuta, Talanta 19, 567 (1972).  
[4] A. Watanabe, Y. Asahi, J. Pharm. Soc. 75, 1050 (1955); P. Haake, J. M. Duclos, Tetrahedron Lett. 1970, 461; Y. Asahi, M. Nagaoka, Chem. Pharm. Bull. 19, 1017 (1971); H. Nogami, J. Hasegawa, T. Rikihisa, ibid. 21, 858 (1973); J. M. Duclos, P. Haake, Biochemistry 13, 5358 (1974).  
[5] M. Eigen, Angew. Chem. 75, 489 (1963); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 3, 1 (1964).  
[6] C. Capellos, B. H. J. Bielski: Kinetik Systems, Wiley-Interscience, New York 1972, S. 119 ff.  
[7] R. Hopmann, B. Fol, noch unveröffentlicht.  
[8] A. M. Chauvet-Monges, Y. Martin-Borrel, A. Crevat, J. Fournier, Biochimie 56, 1269 (1974).  
[9] R. Hopmann, Ann. N. Y. Acad. Sci., im Druck.

### Alkylierung von Aminosäuren ohne Verlust der optischen Aktivität: α- und β-Alkylierung eines Asparaginsäure-Derivates

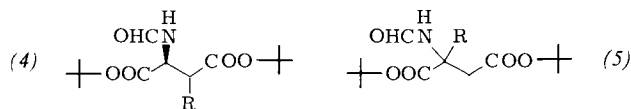
Von Dieter Seebach und Daniel Wasmuth<sup>[\*]</sup>

Professor Leopold Horner zum 70. Geburtstag gewidmet

Äpfelsäuremethyl- oder -ethylester wird durch zwei äquivalente Lithiumdiisopropylamid (LDA) zum Dilithium-Derivat (1) doppelt deprotoniert; dessen Umsetzung mit verschiedenartigen Elektrophilen führt zu erythro-konfigurierten Produkten (2)<sup>[1]</sup>.



Um diese α-Alkylierung β-heterosubstituierter Carbonylverbindungen auf Asparaginsäure zu übertragen, versuchen wir, den (S)- oder L-(+)-N-Formyl-asparaginsäure-di-tert-butylester<sup>[2]</sup> zu (3) doppelt zu deprotonieren. Während dies mit LDA nur sehr schlecht gelang, erhielten wir durch Einwirkung von Lithiumdiethylamid (THF, -78 °C, 2 h) und Alkylierung mit Iodmethan, Iodethan, Allylbromid, oder Benzylbromid (-78 °C, 12 h) jeweils ein Gemisch aus β- und α-substituiertem Asparaginsäure-Derivat (4) bzw. (5) im Verhältnis von ca. 7 : 2 und in Gesamtausbeuten zwischen 60 und 70%. Die Isomerenpaare (4)/(5) lassen sich



(a), R = H; (b), R = CH<sub>3</sub>; (c), R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; (d), R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>;  
(e), R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

[\*] Prof. Dr. D. Seebach, Dipl. sc. nat. D. Wasmuth  
Laboratorium für Organische Chemie  
der Eidgenössischen Technischen Hochschule  
ETH-Zentrum, Universitätsstraße 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

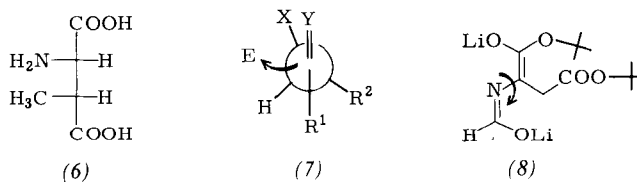
chromatographisch (Silicagel, Diethylether/Pentan) trennen. Die β-alkylierten α-Aminosäureester (4b)-(4e) sind nach ihrem chromatographischen Verhalten, ihrem Schmelzpunkt und/oder spezifischem Drehwert sowie <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren diastereomeren- und enantiomerenrein, liegen in Lösung aber – wie das Edukt (4a) selbst – in zwei rotameren Formen vor<sup>[3]</sup>. – Zu unserer Überraschung sind auch die α-alkylierten α-Aminosäureester (5b)-(5e) optisch aktiv. Durch fraktionierende Kristallisation konnte bei (5c)-(5e) ein Enantiomer angereichert werden; aus den so maximal erreichbaren Drehwerten und aus <sup>1</sup>H-NMR-Messungen mit chiralem Verschiebungsreagens Eu(tfc)<sub>3</sub> schließen wir auf einen Enantiomerenüberschuß von ca. 60% in den ursprünglich gebildeten Estern (5). – In Tabelle 1 sind einige charakteristische Daten der Verbindungen (4) und (5) angegeben.

Tabelle 1. Charakteristische physikalische Daten der umkristallisierten oder destillierten, analysenreinen β- und α-alkylierten Asparaginsäure-Derivate (4) bzw. (5). Außer bei (5b) sind die spezifischen Drehungen der Produkte (5) nach Abtrennung des racemischen Anteils angegeben.

Verbindung	Kp [°C/Torr][a] Fp [°C]	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (c. CHCl <sub>3</sub> )
(4a)=(5a)	130/0.01	+44.4 (1.14)
(4b)	84-85	+16.8 (1.22)
(5b)	140/0.01	-15.3 (1.27) [b]
(4c)	150/0.005	+1.0 (1.36)
(5c)	150/0.01	-17.0 (1.07)
(4d)	140/0.005	+24.6 (1.05)
(5d)	77-78	+17.2 (1.00)
(4e)	102-103	+43.0 (1.45)
(5e)	106	+61.1 (1.05)

[a] Luftbadtemperatur bei Kugelrohrdestillation. [b] Ohne Enantiomerenanreicherung, nach Chromatographie (farbloses Öl).

Die Konfiguration des Methyl-Derivats (4b) haben wir bewiesen: Hydrolyse der tert-Butylester- und der Formamidgruppe liefert erythro- und der Formamidgruppe liefert erythro- (2S,3R)-3-Methylasparaginsäure (6) ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +38.7 (c=1.83, 5 N HCl; Lit. <sup>[4]</sup> [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +35 (c=2, 5 N HCl)). Wir nehmen an, daß alle Alkylierungsprodukte (4) erythro-konfiguriert sind; dies läßt sich mit der von uns für andere Reaktionen aufgestellten Regel<sup>[1a,5]</sup> erklären (vgl. (7), R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=CO<sub>2</sub>tBu,



X=NCHOLi, Y=C(OLi)(O-tBu)). – Aus der α-Alkylierung des N-Formyl-asparaginsäureesters folgt, daß sich neben dem gewünschten Enolat (3) auch das Dilithium-Derivat (8) gebildet haben muß. Ob (8), das man als 6-Atom-8-Elektronen-π-System auffassen kann<sup>[6]</sup>, aufgrund axialer Chiralität – siehe die durch einen Pfeil hervorgehobene Bindung –, oder aber weil es mit dem chiralen (3) gemischte Aggregate<sup>[7]</sup> bildet, zu optisch aktiven α-Alkylierungsprodukten führt, muß durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Falls die zuerst genannte Deutung sich als richtig erweisen sollte, könnten auch einfache Aminosäuren über Derivate vom Typ (8) (R statt CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-tBu) ohne Racemisierung alkylierbar sein<sup>[8]</sup>.

Eingegangen am 19. Juni 1981 [Z 894]

[1] a) D. Seebach, D. Wasmuth, Helv. Chim. Acta 63, 197 (1980); M. Züger, T. Weller, D. Seebach, ibid. 63, 2005 (1980); b) vgl. auch G. Fräter, ibid.

62, 2825, 2829 (1979); *ibid.* 63, 1383 (1980); *Tetrahedron Lett.* 1981, 425.

- [2] Die Verbindung wurde durch Formylierung des käuflichen Dibenzolsulfimid(DBSI)-Salzes von L-Asparaginsäure-di-*tert*-butylester mit  $\text{CH}_3\text{—CO—O—CHO}$  (*L. I. Krimen, Org. Synth.* 50, 1 (1970)) erhalten.
- [3] Das Verhältnis (>9:1) der Rotamere ist aus den NMR-Spektren bestimmbar; es bleibt nach Reinigungsschritten wie Chromatographie, Destillation oder Umkristallisation unverändert. Vermutlich handelt es sich um konformative Diastereomerie an der N—CHO-Formamidgruppe.
- [4] *M. Bodanzky, G. G. Marconi, J. Antibiot.* 23, 238 (1970); *H. A. Barker, R. D. Smyth, R. M. Wilson, H. Weissbach, J. Biol. Chem.* 234, 320 (1959).
- [5] *D. Seebach, A. K. Beck, F. Lehr, T. Weller, E. W. Colvin, Angew. Chem.* 93, 422 (1981); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20, 397 (1981).
- [6] Siehe die im Abschnitt *Redoxumpolung* der folgenden Übersicht zitierte Literatur: *D. Seebach, Angew. Chem.* 91, 259 (1979); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18, 239 (1979); vgl. auch die Diskussion in *D. Seebach, W. Wykypiel, W. Lubosch, H.-O. Kalinowski, Helv. Chim. Acta* 61, 3100 (1978); *B. W. Metcalf, P. Casara, J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 119.
- [7] Aggregatbildung von Enolaten in Lösung: *L. M. Jackman, B. C. Lange, Tetrahedron* 33, 2737 (1977).
- [8] Kürzlich wurde berichtet, daß die Alkylierung von Benzaltryptophansäureester ohne Verlust der optischen Aktivität gelingt: *M. F. Braña, M. Garrido, M. L. López, A. M. Sanz, J. Heterocycl. Chem.* 17, 829 (1980).

### Synthese von Dithiapropellanen mit anellierten Benzolringen – Vorstufen für Moleküle mit Benzol-Dewarbenzol-Struktur<sup>[\*\*]</sup>

Von Klaus Weinges, Peter Günther, Wolfgang Kasel, Georg Hubertus und Petra Günther<sup>[\*]</sup>

Professor Karl Freudenberg zum 95. Geburtstag gewidmet

Seit einigen Jahren untersuchen wir das thermische und photochemische Verhalten der über die Dithiapropellane (1a) hergestellten 1,4-Polymethylen-Dewarbenzol-Derivate (5)<sup>[1–3]</sup>. Die Grenze ihrer thermischen Valenzisomerisierung ist bei der Umwandlung von 1,4-Hexamethylen-Dewarbenzol (5), n=6, zu [6]Paracyclophan (1,4-Hexamethylenbenzol) erreicht<sup>[4]</sup>; [5]Paracyclophan läßt sich auf diesem Weg nicht mehr aus (5), n=5, herstellen<sup>[5]</sup>.

Nach der bewährten Synthesemethode<sup>[2]</sup> für die 1,4-Polymethylen-Dewarbenzol-Derivate (5), nach der vor kurzem auch Pterodactyladien erhalten werden konnte<sup>[6]</sup>, stellen wir nun die Kohlenwasserstoffe (6)–(8) mit Benzol-Dewarbenzol-Struktur her. Als Edukte verwendeten wir die Dithiapropellane (2a)–(4a) (Tabelle 1). Arbeiten von *Jamrozik*<sup>[7a]</sup> und *Ripoll*<sup>[8]</sup>, die die Dioxapropellane (2c) bzw. (4c) beschreiben, veranlassen uns, vorläufige Ergebnisse zu publizieren, obwohl die Untersuchungen nicht abgeschlossen sind.

Wir fanden, daß das aus (2a) erhaltene 3,4-Benzol[4.2.2]propella-7,9-dien (6) bis 120°C stabil ist, während bei Bestrahlung ein Isomerisierungsprodukt noch unbekannter Konstitution entsteht. An dieser photochemischen Reaktion muß der Benzolring beteiligt sein, da <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch keine Arenprotonen mehr nachzuweisen sind.

Die Valenzisomerisierung des aus (3a) herstellbaren Dewarbenzol-Derivats (7) interessiert wegen des Cyclooctadienrings im Zusammenhang mit der erwähnten Valenzisomerisierung von (5), n=6, zu [6]Paracyclophan. Außerdem sind die Diheteropropellane (3) chiral, wie auch aus dem <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von (3a) (siehe Tabelle 1) hervorgeht. Die vorliegenden Racemformen müßten sich

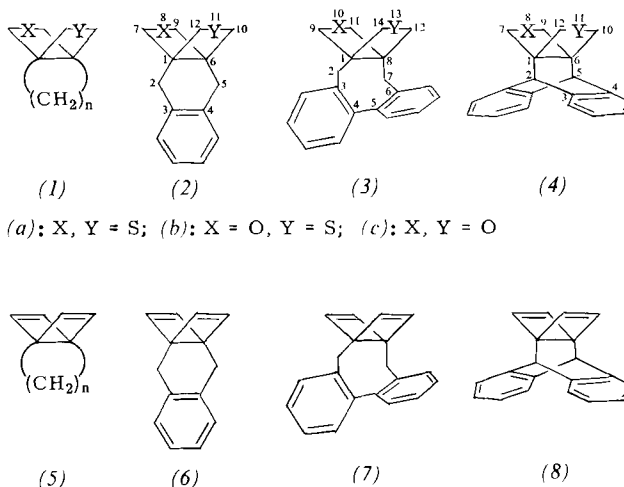
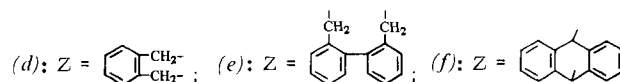
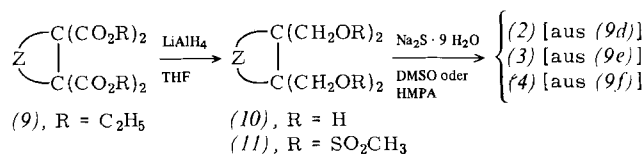


Tabelle 1. Einige physikalische Daten von (2a), (3a) und (4a).

(2a): Fp = 108°C (Methanol); <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 7.08, 7.16 (2 m, 4 arom. H), 2.90 (s, H-2,5), AB-Signal (δ <sub>A</sub> = 2.96, δ <sub>B</sub> = 2.69, J = 8 Hz, H-7,9,10,12); <sup>13</sup> C-NMR (75.46 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 135.17 (s, C-3,4), 128.46, 126.69 (2 d, tert. arom. C), 60.57 (s, C-1,6), 43.74 (t, C-7,9,10,12), 37.72 (t, C-2,5); MS: m/z 248 (M <sup>+</sup> , ber. 248.0693, gef. 248.0686), 201 (C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> S), 181 (C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ), 167 (C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> ), 155 (C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> ), 141 (C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> ), 128 (C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ), 115 (C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> ), 97 (C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> S)
(3a): Fp = 203°C (2-Propanol); <sup>1</sup> H-NMR (90 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 7.3 (m, 8 arom. H), AB-Signal (δ <sub>A</sub> = 3.51, δ <sub>B</sub> = 2.63, J = 11.1 Hz, 4 H, H-9,11,12,14), AB-Signal (δ <sub>A</sub> = 2.93, δ <sub>B</sub> = 2.80, J = 11.5 Hz, 4 H, H-9,11,12,14), AB-Signal (δ <sub>A</sub> = 2.80, δ <sub>B</sub> = 2.59, J = 14.2 Hz, 4 H, H-2,7); <sup>13</sup> C-NMR (75.46 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 140.85 (s, C-4,5), 136.81 (s, C-3,6), 132.14, 130.40, 127.33, 126.91 (4 d, tert. arom. C), 58.44 (s, C-1,8), 44.65, 37.29 (2 t, C-9,11,12,14), 39.54 (t, C-2,7); MS: m/z 324 (M <sup>+</sup> , ber. 324.1006, gef. 324.1002), 179 (C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ), 165 (C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> ), 97 (C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> S)
(4a): Fp = 242–243°C (2-Propanol); <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 7.23 (m, 4 arom. H), 7.12 (m, 4 arom. H), 4.07 (s, H-2,5), AB-Signal (δ <sub>A</sub> = 2.81, δ <sub>B</sub> = 2.71, J = 11.7 Hz, H-7,9,10,12); <sup>13</sup> C-NMR (75.46 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 125.12, 126.28 (2 d, arom. C), 142.12 (s, C-3',4',3,4), 70.49 (s, C-1,6), 54.79 (s, C-2,5), 45.47 (t, C-7,9,10,12); MS: m/z 322 (M <sup>+</sup> , ber. 322.0845, gef. 322.0853), 178 (C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> ), 97 (C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> S)

in Enantiomere trennen lassen, die nach Modellbetrachtungen stabil zu sein scheinen, so daß aus den Enantiomeren von (3a) die ersten chiralen 1,4-überbrückten Dewarbenzol-Derivate (7) erhältlich sein sollten; jedoch blieben erste Versuche zur Racematspaltung von (3a–c) an acetylierter Cellulose<sup>[9]</sup> bisher noch erfolglos. Das Dewarbenzol-Derivat (8) ist schon auf anderem Weg hergestellt worden und soll bis ca. 700°C stabil sein<sup>[10]</sup>. Sein photochemisches Verhalten wurde nicht untersucht.

Die wichtigsten Zwischenprodukte bei der Synthese der Dithiapropellane (2a), (3a) und (4a) sind die 1,1,2,2-Cycloalkantetracarbonsäure-tetraethylester (9), die jeweils auf verschiedenen Wegen hergestellt werden müssen<sup>[1,2b]</sup>.



[\*] Prof. Dr. K. Weinges, Dipl.-Chem. P. Günther, Dipl.-Chem. W. Kasel, Dipl.-Chem. G. Hubertus, Petra Günther  
Organisch-chemisches Institut der Universität  
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg 1

[\*\*] Kondensierte Ringsysteme, 14. Mitteilung. – 13. Mitteilung: [3b].

Die Ester (9d) und (9e) werden durch Kondensation des Dinatrium- bzw. Dikaliumsalzes von 1,1,2,2-Ethantetracarbonsäure-tetraethylester mit den entsprechenden