

Die in Schema 1 zusammengefaßte Reaktionssequenz ist somit ein eindrucksvolles Beispiel für SET(„single-electron transfer“)-Reaktivität<sup>[11]</sup>: Die durch AlBr<sub>3</sub>-Entzug entstehenden Spezies 1-Br und 5-Br reagieren offenbar aufgrund von recht positiven Redoxpotentialen der Kationen und der leichten Oxidation von Bromid in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einer intramolekularen SET-Reaktion zu einem Radikalpaar; dabei sind sowohl cage-Produkte<sup>[11]</sup> (2 im Falle der Wolfram-Komplexe) als auch primäre (6, 7) wie sekundäre escape-Produkte (3) nachweisbar. Der Verbleib des escape-Teilchens Br<sup>0</sup> wird gegenwärtig untersucht. Die Verbindungen 6 und 7 sind unseres Wissens die ersten Komplexe, in denen ein Isocyanid-Radikal als Komplexligand fungiert<sup>[12]</sup>.

Eingegangen am 14. März 1986 [Z 1701]

- [1] H. Fischer, F. Seitz, J. Riede, J. Vogel, *Angew. Chem.* 97 (1985) 131; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 121.
- [2] H. Fischer, F. Seitz, J. Riede, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 537.
- [3] F. Seitz, H. Fischer, J. Riede, J. Vogel, *Organometallics*, im Druck.
- [4] Arbeitsvorschrift: 6: Zu 1.0 g (3.7 mmol) AlBr<sub>3</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gibt man bei -30°C 750 mg (1.5 mmol) 4 und röhrt 45 min bei Raumtemperatur. Nach Abkühlen auf -30°C fügt man 2 mL THF zu und röhrt 30 min bei 20°C. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand bei -20°C an SiO<sub>2</sub> chromatographiert. Der Komplex 6 wird mit Pentan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10:1) eluiert und aus Pentan umkristallisiert; violette Kristalle, Ausbeute 46%. IR (Hexan):  $\tilde{\nu}$ (CO) = 2084 (m), 1962 (vs), 1964 (m, sh) cm<sup>-1</sup>;  $\tilde{\nu}$ (CN) = 2148 cm<sup>-1</sup>. UV/VIS (Hexan):  $\lambda_{\text{max}} = 568$  ( $\lg \epsilon = 3.77$ ), 358 nm (4.17). MS:  $m/z$  468 ( $M^+$ ) und Peaks für  $[M-n(\text{CO})]^+$  ( $n=1, 2, 4$  und 5).
- [5] Vgl. A. Berndt in: *Landolt-Börnstein, Neue Serie, II/9b* 4, S. 342.
- [6] 6:  $P_1 = 1181.7(3)$ ,  $b = 1134.8(3)$ ,  $c = 1198.7(3)$  pm,  $\alpha = 71.23(2)^\circ$ ,  $\beta = 114.78(2)^\circ$ ,  $\gamma = 109.51(2)^\circ$ ,  $V = 1344 \cdot 10^6$  pm<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.26$  g · cm<sup>-3</sup>, Z = 2, 3035 Reflexe ( $I > 1.96 \sigma(I)$ ),  $R_1 = 0.056$  (Syntex P2<sub>1</sub>, MoK<sub>α</sub>). Der Kristall enthält stark fehlgeordnetes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Besetzungsfaktor  $\leq 0.5$ ). Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-51868, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [7] G. Christian, H. Stolzenberg, W. P. Fehlhammer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 184.
- [8] W. P. Fehlhammer, F. Degel, H. Stolzenberg, *Angew. Chem.* 93 (1981) 184; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 214.
- [9] H. Fischer, F. Seitz, J. Riede, *Chem. Ber.*, im Druck.
- [10] 7:  $\tilde{\nu}$ (CO) = 2088 (w), 1960 (sh), 1957 (vs) cm<sup>-1</sup>;  $\tilde{\nu}$ (CN) = 2153 (vw) cm<sup>-1</sup> (Hexan).
- [11] W. Kaim, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 32 (1984) 436; *Acc. Chem. Res.* 18 (1985) 160.
- [12] W. Kaim, *Coord. Chem. Rev.*, im Druck.

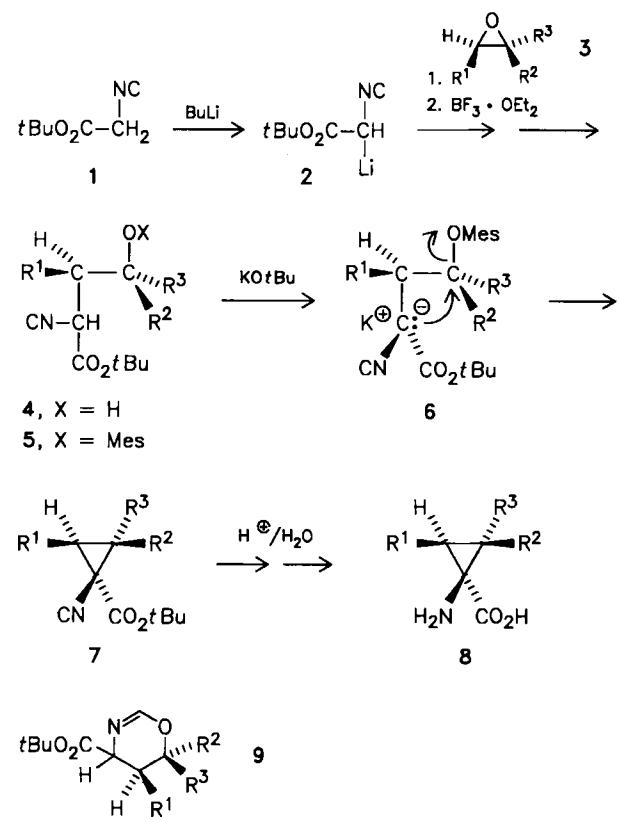
### Einfache Synthese von 1-Amino-1-cyclopropancarbonsäuren aus Isocyanessigsäure-tert-butylester und Epoxiden; Synthese von 5,6-Dihydro-4H-1,3-oxazin-4-carbonsäureestern

Von Ulrich Schöllkopf\*, Bernd Hupfeld und Reinhold Gull

1-Amino-1-cyclopropancarbonsäuren 8 verdienen Beachtung wegen ihrer nachgewiesenen oder möglichen biologischen Aktivität<sup>[1]</sup>. Zwar gibt es schon Synthesen für diese Klasse von Verbindungen<sup>[1,2]</sup>, doch fehlt es noch an Möglichkeiten zur relativ einfachen, billigen und ergiebigen Darstellung. Wir beschreiben hier eine Synthese, die von Isocyanessigsäure-tert-butylester 1 und von (wohlfeilen) Epoxiden 3 ausgeht<sup>[3]</sup>. Der lithiierte Ester 2 reagiert mit den Epoxiden 3 in Gegenwart von Bor trifluorid-

Ether<sup>[4]</sup> zu den *tert*-Butyl-4-hydroxy-2-isocyanalkanoaten 4. Die Substitution findet unter Inversion der Konfiguration am weniger gehinderten Kohlenstoffatom des Epoxids statt. Anschließend werden die Verbindungen 4 zu 5 mesyliert. Die Mesylate lassen sich baseninduziert zu den 1-Isocyan-1-cyclopropancarbonsäure-*tert*-butylestern 7 cyclisieren. Wegen des beträchtlichen Größenunterschieds zwischen der Isocyan- und der *tert*-Butoxycarbonylgruppe vollzieht sich diese über das Anion von 6 verlaufende Cyclisierung hoch-diastereoselektiv. So bildet sich z. B. aus Cyclohexenoxid 3e nahezu ausschließlich der Ester 7e mit *endo*-ständiger Isocyanangruppe. Die Umwandlung der Isocyan-*tert*-butylester 7 in die Aminosäuren 8 gelingt in guten Ausbeuten durch Erhitzen von 7 mit konzentrierter Salzsäure. Das ist ein besonderer Vorteil dieses Verfahrens, weil die Hydrolyse von 1-Amino-1-cyclopropancarbonsäureestern, der letzte Schritt der meisten bekannten Synthesen für 8<sup>[1,2]</sup>, wegen der leichten Öffnung des Cyclopropanrings oft problematisch ist.

Aus den Verbindungen 4 sind durch Erwärmen mit Kupfer(I)-oxid in Toluol die 5,6-Dihydro-4H-1,3-oxazin-4-carbonsäure-*tert*-butylester 9 erhältlich, die als Ausgangsmaterialien für Totalsynthesen von Strukturvarianten der Cephalosporine interessieren. Diese Variante der Synthese gelingt ebenso gut mit Isocyanessigsäure-methylester statt 1, während für die Synthese von 7 der *tert*-Butylester 1



3-9	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	7, 8		Ausbeuten [%] [c]	
				trans : cis	4		
a	H	H	H	—	54	80	63
b	H	CH <sub>3</sub>	H	6.5 : 1	66	77	66
c	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	6.5 : 1	76	85	33
d	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	—	72	84	66
e	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	—	> 95 : 5	80	90	67

[a] Bezogen auf CO<sub>2</sub>tBu und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>. [b] Racemate; ein Enantiomer gezeichnet. [c] Ausbeuten bezogen auf 1, 4, 5, 7 bzw. 4.

[\*] Prof. Dr. U. Schöllkopf, Dipl.-Chem. B. Hupfeld, Dr. R. Gull

Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

vorteilhafter ist. – Als Beispiel beschreiben wir die Synthese von *endo*-7-Amino-bicyclo[4.1.0]heptan-7-carbonsäure **8e**.

### Arbeitsvorschrift

**4e:** Zur Lösung von 1.41 g (10.0 mmol) **1** [5] in 20 mL Tetrahydrofuran (THF) tropft man bei  $-78^{\circ}\text{C}$  10.5 mmol *n*-Butyllithium (6.6 mL einer 1.6 N Lösung in Hexan). Man führt 10 min bei dieser Temperatur, versetzt mit 1.03 g (10.5 mmol) **3e** und tropft dann 1.3 mL (10.5 mmol) Borotrifluorid-Ether zu. Nach 10 min Rühren bei dieser Temperatur fügt man 20 mL Phosphatpuffer (pH 7) zu und läßt auf Raumtemperatur kommen. Man zieht das Solvens im Vakuum ab und schüttelt den Rückstand mit 20 mL Wasser und 40 mL Ether, trennt die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase zweimal mit je 40 mL Ether, trocknet die Extrakte über  $\text{MgSO}_4$ , zieht das Solvens im Vakuum ab und reinigt **4e** durch Kugelrohrdestillation.  $K_p = 90\text{--}95^{\circ}\text{C}/0.01$  Torr, Ausbeute 1.91 g (80%). IR (Film):  $\bar{\nu} = 1740$  (CO), 2130 (NC), 3200–3600 (OH)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.20\text{--}2.20$  (m, Cyclohexyl-H), 1.51 (s,  $\text{C}_4\text{H}_9$ ), 2.40 (OH), 3.40–3.70 (m, CH und CHOH), 2.40 (d, CH–NC).

**5e:** Zur Lösung von 1.25 g (5.0 mmol) **4e** und 7.5 mL Triethylamin in 20 mL wasserfreiem Dichlormethan tropft man bei  $-10^{\circ}\text{C}$  0.63 g (5.5 mmol) Mesylchlorid. Man röhrt 30 min bei  $-5^{\circ}\text{C}$ , gießt auf 30 mL Wasser/Eis und trennt die Phasen. Die organische Phase wird mit 10proz. Salzsäure, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ - und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und dann über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Solvens wird im Vakuum abgezogen und **5e** (1.47 g, 90%) ohne Reinigung weiterverwendet.

**7e:** Zur Suspension von 0.37 g (3.3 mmol) **KOtBu** in 20 mL THF tropft man bei  $-78^{\circ}\text{C}$  die Lösung von 0.98 g (3.0 mmol) **5e** in 10 mL THF und führt 2 h bei dieser Temperatur. Man läßt auf  $-20^{\circ}\text{C}$  kommen, gibt 20 mL Phosphatpuffer (pH 7) zu, läßt auf Raumtemperatur kommen und zieht das Solvens im Vakuum ab. Den Rückstand schüttelt man mit 20 mL Wasser und 40 mL Ether, trennt die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase noch zweimal mit je 40 mL Ether. Die Etherlösung wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Solvens im Vakuum abgezogen und das rohe **7e** durch Kugelrohrdestillation gereinigt.  $K_p = 75\text{--}80^{\circ}\text{C}/0.01$  Torr, Ausbeute 0.44 g (67%). **7e** erstarrt beim Stehen;  $F_p = 62\text{--}63^{\circ}\text{C}$ . IR (KBr):  $\bar{\nu} = 1730$  (CO), 2120  $\text{cm}^{-1}$  (NC).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.20\text{--}2.10$  (m, Cyclohexyl-H), 1.49 (s,  $\text{C}_4\text{H}_9$ ).

**8e:** Bei  $5^{\circ}\text{C}$  gibt man zu 20 mL konz. Salzsäure 0.44 g (2.0 mmol) **7e**, erhitzt 2 h unter Rühren und Rückfluß, läßt auf  $50^{\circ}\text{C}$  kommen und zieht die Salzsäure im Vakuum ab. Das zurückbleibende **8e**-Hydrochlorid wird bei  $60^{\circ}\text{C}/10$  Torr getrocknet, in 10 mL wasserfreiem Ethanol gelöst und mit 2 mL Epoxypipran 3 h unter Rückfluß erhitzt. **8e** fällt analysenrein aus und wird abgesaugt.  $F_p = 185^{\circ}\text{C}$  (Zers.). Ausbeute 0.21 g (68%). IR (KBr):  $\bar{\nu} = 1580, 1690$  (C=O), 2800–3200  $\text{cm}^{-1}$  (NH<sub>2</sub>).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 0.90\text{--}1.51$  und 1.50–1.70 (m, Cyclohexyl-H), 1.72–2.10 (m, H-1 und H-6).

Eingegangen am 25. März 1986 [Z 1715]

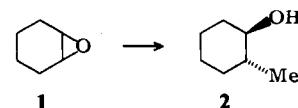
- [1] a) K. Shiraishi, K. Konoma, H. Sato, A. Ichihara, K. Sakamura, N. Nishiyama, R. Sakai, *Agric. Biol. Chem.* **43** (1979) 1753; D. H. Rich, J. P. Tam, *Synthesis* **1978**, 46; I. Arenal, M. Bernabé, E. F. Alvarez, A. M. Gibello, *An. Quim. C79* (1983) 65; C. Walsh, R. A. Pascal, M. Johnston, R. Raines, D. Dikskit, A. Krantz, M. Homma, *Biochemistry* **20** (1981) 7509; M. C. Pirrung, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 7207; b) M. C. Pirrung, G. M. McGeehan, *Angew. Chem.* **97** (1985) 1074; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24** (1985) 1044.
- [2] U. Schöllkopf, R. Harms, D. Hoppe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 611; I. Arenal, M. Bernabé, E. Fernandez-Alvarez, M. L. Izquierdo, S. Penades, *J. Heterocycl. Chem.* **20** (1983) 607; S. W. King, J. M. Riordan, E. M. Holt, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 3270; H. Kimura, C. H. Stammer, *ibid.* **48** (1983) 2440; B. Gallenkamp, R. Schröder, K. Luerssen, *Eur. Pat.-Anm.* 30287 (1979); *Chem. Abstr.* **95** (1981) 150043s; J. E. Baldwin, R. M. Adlington, B. J. Rawlings, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 481; M. L. Izquierdo, I. Arenal, M. Bernabé, *Tetrahedron* **40** (1985) 215; U. Schöllkopf, M. Hauptreif, J. Dippel, M. Niger, E. Egert, *Angew. Chem.* **98** (1986) 187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 192.
- [3] Nach Abschluß unserer Untersuchungen berichteten M. C. Pirrung und G. M. McGeehan in einer Fußnote (*J. Org. Chem.*, im Druck) in [1b] über eine analoge Synthese von 1-Amino-2-alkylcyclopropancarbonsäuren aus 1,2-Dibromalkanen und Isocyanessigsäure-methylester. Der Vorteil unseres Verfahrens liegt darin, daß Epoxide (z. B. Cycloalkenoxyde) meist besser verfügbare sind als vicinale Dibromide. Obendrein dürfen sekundäre vicinale Dibromalkane oder -cycloalkane mit deprotonierten Isocyanessigsäureestern vorwiegend nach E<sub>2</sub> reagieren.
- [4] In Abwesenheit von  $\text{BF}_3$ -Ether reagiert **2** nicht mit **3** (vgl. U. Schöllkopf, R. Jentsch, K. Madawinata, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 2105).
- [5] Aus *N*-Formylglycin-*tert*-butylester (I. Ugi, W. Betz, U. Fetzer, K. Offermann, *Chem. Ber.* **94** (1961) 2814) durch Wasserabspaltung nach R. Obricht, R. Hermann, I. Ugi, *Synthesis* **1985**, 400, dargestellt.

### Alkylierung von Epoxiden mit neuen Organoyttrium- und Organolanthanoid-Reagentien\*\*

Von Ishita Mukerji, Andrea L. Wayda\*, Gary Dabbagh und Steven H. Bertz\*

Wir berichten über eine neue Klasse von Organoyttrium- und -lanthanoid-Reagentien, die sich aus Organolithium- oder Grignard-Verbindungen und Yttrium- bzw. Lanthanoidtris(isopropoxiden) oder -tris[bis(trimethylsilyl)amido] herstellen und zur Alkylierung von Epoxiden nutzen lassen, wobei Ausbeuten und Regiochemie die Reaktion synthetisch interessant machen. Besondere Beachtung verdient der Befund, daß die Regioselektivität der Alkylierung von Styroloid und Butadienmonoxid mit diesen Reagentien komplementär zu der ist, die bei Organocupraten – gegenwärtig die Standardreagentien zur Alkylierung von Epoxiden – erhalten wird. An C-C-Verknüpfungsreaktionen mit Organolanthanoid-Reagentien wurde bisher nur die Alkylierung von Carbonylverbindungen mit  $\text{RYbI}^{[1a]}$ ,  $\text{RX/Sml}_2^{[1b]}$  und  $\text{RX/Ce(Hg)}$  oder  $\text{RLi/CeCl}_3^{[1c]}$  bekannt.

Die Tris(isopropoxide)  $\text{M(OiPr)}_3^{[2]}$  und Tris[bis(trimethylsilyl)amide]  $\text{M[N(SiMe)}_3]_2^{[3]}$  sind einfach herzustellen und zu handhaben (Standard-Trockenboxtechniken). Aus ihnen erhält man mit einem Äquivalent  $\text{RLi}$  oder  $\text{RMgBr}$  bei  $-78^{\circ}\text{C}$  das Reagens, zu dem dann ein Äquivalent des Epoxids gegeben wird. Die Reaktion findet beim Erwärmen auf  $25^{\circ}\text{C}$  statt. Erste Experimente mit Cyclohexenoxid **1** ergaben, daß Ether als Lösungsmittel viel besser geeignet ist als Pentan oder Tetrahydrofuran (THF), so daß alle Reaktionen darin ausgeführt wurden.



Aus Cyclohexenoxid **1** und den Reagentien<sup>[4]</sup> aus  $\text{MeLi}$  und  $\text{Sm[N(SiMe)}_3]_2$  oder  $\text{Y[N(SiMe)}_3]_2$  entstand nach 2 h bei Raumtemperatur in 100 bzw. 97% Ausbeute *trans*-2-Methylcyclohexanol **2**. Unter fast gleichen Bedingungen – lediglich die Reaktionszeit wurde auf 23 h verlängert – wurde mit den Reagentien aus den entsprechenden Isopropoxiden 52 bzw. 80% **2** erhalten. Bei der Umsetzung von **1** mit  $\text{MeLi}$  oder  $\text{MeLi/Al(OiPr)}_3$  war die Ausbeute an **2** extrem gering. Bei keiner der Reaktionen konnte *cis*-2-Methylcyclohexanol nachgewiesen werden (Kapillargas-chromatographie (KGC)).

Bei unsymmetrischen Epoxiden wie Styroloid **3** sind zwei Produkte möglich: Methylierung kann zu 2-Phenyl-1-propanol **4a** oder 1-Phenyl-1-propanol **5a** und Butylierung zu 2-Phenyl-1-hexanol **4b** oder 1-Phenyl-1-hexanol **5b** führen. Bezuglich des Verhältnisses **4a/5a** erwiesen sich als beste Reagentien  $\text{MeLi/Sm[N(SiMe)}_3]_2$  und  $\text{MeLi/Y[N(SiMe)}_3]_2$ : Nach 2 h bei  $25^{\circ}\text{C}$  waren 71 bzw. 73% **4a** und nur 0.7 bzw. <0.1% **5a** entstanden. Das beste Butylierungsergebnis wurde mit  $\text{BuMgBr/Y[N(SiMe)}_3]_2$  (Molverhältnis 2:1) erzielt: 80% **4b** und <0.1% **5b** (2 h,  $25^{\circ}\text{C}$ ).

Zum Vergleich: Organokupfer-Reagentien greifen **3** bevorzugt an der sterisch weniger abgeschirmten Position an,

[\*] Dr. S. H. Bertz, Dr. A. L. Wayda, I. Mukerji, G. Dabbagh  
AT & T Bell Laboratories  
Murray Hill, NJ 07974 (USA)

[\*\*] Wir danken S. M. Vincent für Röntgen-Fluoreszenzanalysen.