

- $C_5Me_4SiMe_2X')YH_2]_4 \cdot 2\text{thf}$  ( $X' = \text{Me, Ph}$ ). Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum läßt auf eine stark fluktuierende tetramere Struktur schließen, in der jeder Hydridoligand mit vier Yttriumatomen koppelt. K. C. Hultzsch, J. Okuda, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [11] a) Kristallabmessungen  $0.70 \times 0.28 \times 0.15$  mm, monoklin, Raumgruppe  $P2_1/n$  (Nr. 14),  $Z = 4$ ;  $a = 14.522(4)$ ,  $b = 16.575(4)$ ,  $c = 20.118(9)$  Å,  $\beta = 110.65(3)$ °,  $V = 4531(3)$  Å $^3$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.206$  g cm $^{-3}$ ,  $T = 293(2)$  K,  $3^\circ < \theta < 23^\circ$ ,  $(\lambda/\text{Mo}_K\alpha) = 0.71070$  Å,  $\mu = 2.631$  mm $^{-1}$ ), 12823 gemessene Reflexe, davon 6266 unabhängige ( $R_{\text{int.}} = 0.1073$ ), 3012 beobachtete Reflexe ( $I > 2\sigma(I)$ ), Lorentz-Polarisations- und empirische Absorptionskorrektur ( $\psi$ -Scans), Patterson- und Fourier-Synthesen (SHELXS-86 und SHELXL-93), 431 Parameter,  $R = 0.0509$ ,  $wR_2 = 0.0933$ , max./min. Restelektronendichte  $0.409/-0.384$  e Å $^{-3}$ . b) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-410087“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [12] a) W. J. Evans, J. H. Meadows, A. L. Wayda, W. E. Hunter, J. L. Atwood, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2008; b) W. J. Evans, D. K. Drummond, T. P. Hanusa, R. J. Doedens, *Organometallics* **1987**, *6*, 2279; c) J. P. Mitchell, S. Hajela, S. K. Brookhart, K. I. Hardcastle, L. M. Henling, J. E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1045; d) R. Duchateau, C. T. van Wee, A. Meetsma, P. T. van Duijnen, J. H. Teuben, *Organometallics* **1996**, *15*, 2279; e) W. P. Kretschmer, S. I. Troyanov, A. Meetsma, B. Hessen, J. H. Teuben, *Organometallics* **1998**, *17*, 284.
- [13] a) K. C. Hultzsch, T. P. Spaniol, J. Okuda, *Organometallics* **1997**, *16*, 4845; b) K. C. Hultzsch, T. P. Spaniol, J. Okuda, *Organometallics* **1998**, *17*, 485; c) Y. Mu, W. E. Piers, M.-A. MacDonald, M. J. Zaworotko, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 2233.
- [14] a) K. H. den Haan, Y. Wielstra, J. H. Teuben, *Organometallics* **1987**, *6*, 2053; b) M. Booij, B.-J. Deelman, R. Duchateau, D. S. Postma, A. Meetsma, J. H. Teuben, *Organometallics* **1993**, *12*, 3531.
- [15] Die koordinative Polymerisation von Acrylnitril wurde erstmals mit Eisen- und Nickelkomplexen beobachtet: a) A. Yamamoto, S. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5989; b) A. Yamamoto, K. Morifushi, S. Ikeda, T. Saito, Y. Uchida, A. Misono, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1878.
- [16] Die etwas breite Polydispersität könnte möglicherweise durch langsame Initiierung bei schnellem Kettenwachstum verursacht werden.
- [17] Über die Oxidation eines weiteren  $d^0$ -Komplexes,  $[\text{Cp}_2\text{ZrHCl}]$ , mit Tetracyanethylen (TCNE) wurde kürzlich berichtet: H. Kunkely, A. Vogler, *Transition Met. Chem.*, im Druck.  $d^2$ -Komplexe vom Typ  $[\text{Cp}_2\text{MH}_2]$  ( $M = \text{Mo, W}$ ) sind für ihre intensiv farbigen Charge-Transfer-Addukte mit Elektronenacceptoren bekannt: A. Nakamura, S. Otsuka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 3641.
- [18] Erste NMR-Experimente ergaben, daß die Reaktion von **4** mit einem Äquivalent Acrylnitril ein Tautomer des Keteniminatokomplexes  $[(\eta^5\text{-}\eta^1\text{-}C_5Me_4SiMe}_2\text{NCMe}_3)\text{Y}(\text{N}=\text{CHCH}=\text{CH}_2)]_2$  liefert:  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{Benzol}$ , 25°C):  $\delta = 0.79$  (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 1.28 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.86, 2.21 (s, 6 H, Ring- $\text{CH}_3$ ), 5.35 (d,  $^3J(\text{H,H})_{\text{trans}} = 16.8$  Hz, 1 H,  $\text{N}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 5.51 (d,  $^3J(\text{H,H})_{\text{cis}} = 9.8$  Hz, 1 H,  $\text{N}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 5.85 (m,  $\text{N}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 8.72 (dt,  $^3J(\text{H,H}) = 8.2$  Hz,  $^3J(\text{Y,H}) = 2.7$  Hz,  $\text{N}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{Benzol}$ , 25°C):  $\delta = 8.3$  ( $\text{NSiCH}_3$ ), 11.2, 14.2 (Ring- $\text{CH}_3$ ), 36.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 53.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 108.2 (Ring-C an Si gebunden), 123.2, 127.2 (Ring-C), 130.0 ( $\text{N}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 141.8 ( $\text{N}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 174.7 ( $\text{N}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ). Für ähnliche dimere Alkyldenamido-Ytrocene siehe: W. J. Evans, J. H. Meadows, W. E. Hunter, J. L. Atwood, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1291.

## *N,N-Phthaloylaminosäuren als chirale Auxiliare in asymmetrischen Mannich-Reaktionen\*\**

Roland Müller, Helmut Goesmann und Herbert Waldmann\*

*Professor Janos Rétey zum 65. Geburtstag gewidmet*

Die Mannich-Reaktion ist eine der wichtigsten Reaktionen der organischen Synthese. Mit ihr können z. B.  $\beta$ -Aminoketone und  $\beta$ -Aminosäuren, die wertvolle Bausteine für die Synthese biologisch bedeutsamer Verbindungen<sup>[1]</sup> und deren Analoga sind (z. B.  $\beta$ -Peptide<sup>[2]</sup>), effizient hergestellt werden. Daher ist die Entwicklung von Methoden für die asymmetrische Variante dieser Reaktion von außerordentlichem Interesse für die organische Synthese, und diastereo-<sup>[3]</sup> sowie enantioselektive<sup>[3a, 4]</sup> Mannich-Reaktionen sind intensiv untersucht worden. Hier beschreiben wir Umsetzungen vom Typ der Mannich-Reaktion, die durch Verwendung von *N,N*-Phthaloyl(Pht)-Aminosäuren als chiralen Hilfsgruppen mit sehr hoher Stereoselektivität (Diastereomerenverhältnisse bis >99:1) durchgeführt werden können.

Beim Behandeln der Schiff-Basen **1** mit *N,N*-Phthaloylgeschützten Aminosäurechloriden<sup>[5]</sup> **2** und den Silylketenacetaten **5** oder **6** bei Raumtemperatur entstehen die *N*-acylierten  $\beta$ -Aminosäureester **7** und **8** in hohen Ausbeuten und mit hohen bis ausgezeichneten Diastereomerenverhältnissen (Schema 1, Tabelle 1). Die Reaktionen verlaufen vermutlich unter Angriff des Säurechlorids auf das Stickstoffatom der C-N-Doppelbindung und Bildung der *N*-Acyliminiumsalze **3**. Nachfolgend greift das Nucleophil **5** oder **6** am elektrophilen Kohlenstoffatom der C-N-Doppelbindung an. Wir nehmen an, daß die (*Z*)-Imine **1** in einer vorgelagerten Reaktion durch Addition und erneute Eliminierung eines Chlorids, d. h. unter zwischenzeitlicher Bildung von Chloralkylamiden **4**,<sup>[6]</sup> in die (*E*)-Iminiumsalze **3** umgewandelt werden. So werden ungünstige sterische Wechselwirkungen zwischen der Aminosäureseitenkette (oder der NPht-Gruppe) und dem Arylsubstituenten am Iminkohlenstoffatom vermieden (Schema 1).

In einer ersten Reihe von Experimenten wurde unter Verwendung des Silylketenacetals **5** untersucht, welche Parameter die Stereoselektivität maßgeblich beeinflussen. Mit zunehmendem sterischem Anspruch der Aminosäureseitenkette nimmt die Stereoselektivität zu, d. h., Pht-*tert*-Leucin ist ein besseres Auxiliar als Pht-Alanin und Pht-Valin (Tabelle 1, Nr. 1–3). Wenn das Iminstickstoffatom einen aromatischen Substituenten aufweist, ist das Diastereomerenverhältnis höher als mit einer aliphatischen Gruppe. So wird das von Anilin abgeleitete **7c** mit einem Isomerenverhältnis von 93:7 gebildet (Tabelle 1, Nr. 3), während bei Verwendung des

[\*] Prof. H. Waldmann, Dipl.-Chem. R. Müller  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Richard-Willstätter-Allee 2, D-76128 Karlsruhe  
Fax: (+49) 721-608-425  
E-mail: waldmann@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de

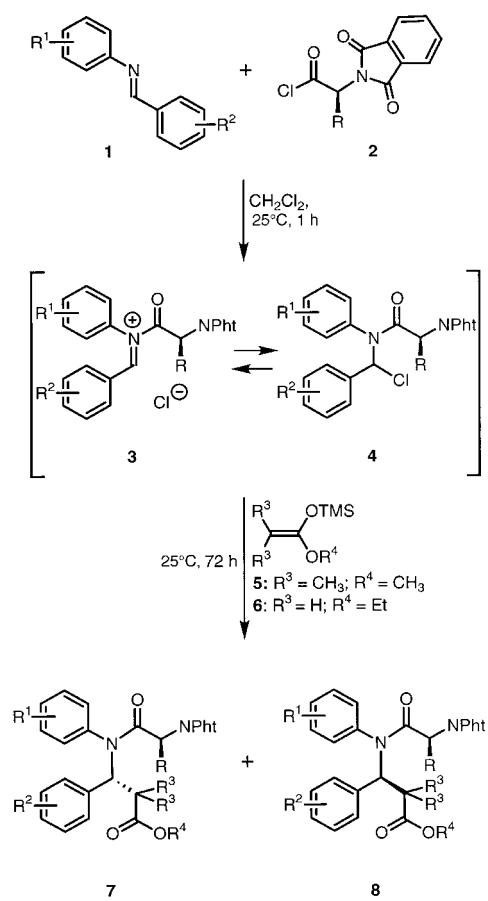
Dr. H. Goesmann  
Institut für Anorganische Chemie der Universität Karlsruhe

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Tabelle 1. Ergebnisse der Mannich-Reaktionen mit *N,N*-Phthaloylaminosäuren als chiralen Hilfsgruppen.

Nr.	7	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>	7:8 <sup>[b]</sup>
1	a	CH <sub>3</sub>	H	H	Me	Me	67	78:22
2	b	iPr	H	H	Me	Me	80	87:13
3	c	tBu	H	H	Me	Me	54	93:7
4	d	tBu	H	4-MeO	Me	Me	84	91:9
5	e	tBu	H	2-MeO	Me	Me	91	92:8
6	f	tBu	H	4-NMe <sub>2</sub>	Me	Me	91	91:9
7	g	tBu	H	4-Cl	Me	Me	44	92:8
8	h	tBu	H	2,4,6-Me <sub>3</sub>	Me	Me	46	>99:1
9	i	tBu	4-MeO	H	Me	Me	82	91:9
10	j	tBu	2-MeO, 6-Me	H	Me	Me	50 <sup>[c]</sup>	>99:1
11	k	tBu	2-MeO, 6-Me	4-MeO	Me	Me	75 <sup>[c]</sup>	>99:1
12	l	tBu	2-MeO, 6-Me	2-MeO	Me	Me	59 <sup>[c]</sup>	>99:1
13	m	tBu	2-MeO, 6-Me	4-Cl	Me	Me	17 <sup>[c]</sup>	>99:1
14	n	tBu	2-MeO, 6-Me	H	H	Et	34	97:3
15	o	tBu	2-MeO, 6-Me	4-MeO	H	Et	68	>99:1
16	p	tBu	2-MeO, 6-Me	2-MeO	H	Et	51	>99:1

[a] Alle  $\beta$ -Aminosäureester 7 und 8 wurden anhand ihrer 250- oder 400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektren ( $\text{CDCl}_3$ ) identifiziert und ergaben korrekte Elementaranalysen und/oder hochauflöste Massenspektren. [b] Aus den ungereinigten Reaktionsgemischen durch HPLC bestimmt. [c] 7j:  $[\alpha]_D^{22} = -79.9$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); 7k:  $[\alpha]_D^{22} = -98.5$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); 7l:  $[\alpha]_D^{22} = -103.4$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); 7m:  $[\alpha]_D^{22} = -87.9$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).



Schema 1. Asymmetrische Mannich-Reaktionen mit *N,N*-Phthaloylaminosäuren als chirale Hilfsgruppen.

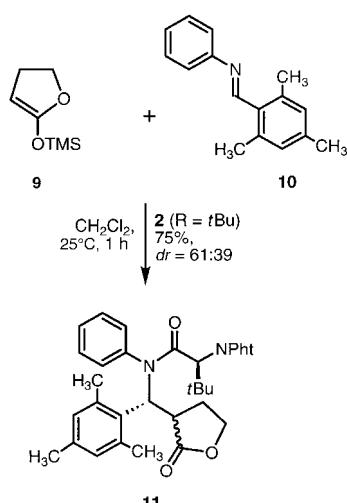
entsprechenden von Benzylamin abgeleiteten Imins die beiden Diastereomere nur im Verhältnis 83:17 entstehen. Besonders wichtig ist, daß die Stereoselektivität bei den Mannich-Reaktionen stark zunimmt, wenn entweder der an das Iminstickstoffatom oder der an das Kohlenstoffatom der C-N-Doppelbindung gebundene aromatische Rest *ortho*-

Substituenten enthält. Ist der aus dem Aldehyd stammende Phenylring *ortho*- oder *para*-substituiert, entstehen 7 und 8 in Verhältnissen von 91:9 bis 92:8 (Tabelle 1, Nr. 4–7), bei zwei *ortho*-Substituenten steigt das Diastereomerenverhältnis auf >99:1 (Tabelle 1, Nr. 8). Enthält der Anilinphenylring einen *para*-Methoxysubstituenten, werden die beiden Aminosäureester 7i und 8i im Verhältnis 91:9 erhalten (Tabelle 1, Nr. 9). Sind an den Anilinring jedoch zwei *ortho*-Substituenten geknüpft, entstehen die Mannich-Addukte durchgängig in diastereomerenreiner Form (Tabelle 1, Nr. 10–13; das zweite Diastereomer konnte weder durch 400-MHz-NMR-Spektroskopie noch durch HPLC detektiert werden). Nicht nur das von Benzaldehyd selbst abgeleitete Imin, sondern auch mehrere substituierte Schiff-Basen liefern die gewünschten Mannich-Addukte mit Diastereomerenverhältnissen von >99:1 (Tabelle 1, Nr. 11–13).

Die bei den diesen Umsetzungen festgestellte ausgezeichnete Diastereoselektivität ist nicht auf die Verwendung des Silylketenacetals 5 beschränkt; auch wenn das Nucleophil 6 eingesetzt wird, werden die gewünschten  $\beta$ -Aminosäurederivate mit nahezu vollständiger Diastereoselektion erhalten. Unsere Ergebnisse belegen, daß der sterische Verlauf der untersuchten Mannich-Reaktionen durch die Wahl des Anilineils der Schiff-Base hochselektiv gesteuert werden kann.

In einem weiteren Experiment haben wir das Silylketenacetal 9 in der Mannich-Reaktion eingesetzt (Schema 2). Erneut verlief die Addition des C-Nucleophils 9 an die C-N-Doppelbindung ausschließlich von einer Seite des Iminiumintermediats (>99:1). Das Diastereomerenverhältnis ist jedoch nur mäßig.

In den asymmetrischen Mannich-Reaktionen wurden die besten Resultate ohne Zusatz einer Lewis-Säure erhalten. Wurde dem Reaktionsgemisch z.B. eine Titan-, Zinn- oder Borverbindung zugefügt, konnten die gewünschten Mannich-Addukte nicht isoliert werden. Absenken der Reaktionstemperatur erniedrigte zwar die Reaktionsgeschwindigkeit, die Stereoselektivität stieg jedoch nicht an. Die Verwendung der Phthaloylschutzgruppe scheint essentiell zu sein; mit Z-ge-



Schema 2. Asymmetrische Mannich-Reaktion der Schiff-Base **10** mit dem Silyketenacetal **9** und *N*-Pht-*t*Leu (**2**;  $\text{R} = \text{tBu}$ ) als chiraler Hilfsgruppe. TMS = Trimethylsilyl.

schütztem Prolin als chiraler Hilfsgruppe war die Stereoselektivität niedrig ( $\text{Z} = \text{Benzoyloxycarbonyl}$ ). Darüber hinaus neigen *N,N*-Phthaloylaminosäurechloride nicht zur Racemisierung.<sup>[5]</sup>

Die relative Konfiguration der Hauptdiastereomere **7** wurde durch eine Kristallstrukturanalyse des Mannich-Addukts **7h** bestimmt.<sup>[7]</sup> Da **7h** eine (*S*)- $\alpha$ -Aminosäure enthält, konnte die Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums im  $\beta$ -Aminosäureteil eindeutig ermittelt werden.

Als Erklärung der hohen Stereoselektivität bei diesen Mannich-Reaktionen nehmen wir an, daß bevorzugt der Übergangszustand **A** durchlaufen wird (Abb. 1). Hier sind die beiden Doppelbindungen der Acyliminiumstruktur (*E*)-trans-orientiert. In dieser Anordnung kommt das stereogene

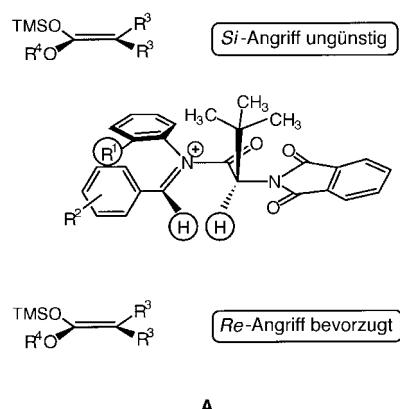
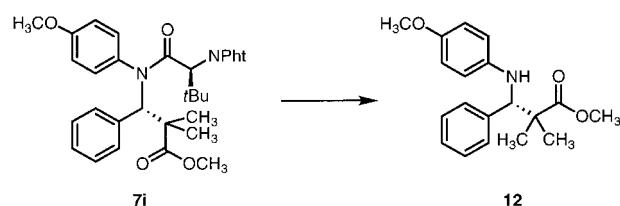


Abbildung 1. Möglicher Übergangszustand der Mannich-Reaktion.

Zentrum der Aminosäure dem Iminkohlenstoffatom näher als in der analogen (*E*)-*cis*-Anordnung. Dies erklärt den starken Einfluß des sterischen Anspruchs der Aminosäureseitenkette auf die Stereoselektivität. In Analogie zur bevorzugten Konfiguration  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Amide<sup>[8]</sup> sind ferner die beiden Wasserstoffatome an der Imin-C-N-Doppelbindung und am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom der Aminosäure

zueinander ausgerichtet. In der entsprechenden (*Z*)-*trans*-Anordnung würde eine ungünstigere Wechselwirkung zwischen dem Aminosäure- $\alpha$ -Wasserstoffatom und dem an das Imin-Kohlenstoffatom gebundenen Arylrest auftreten. In **A** kommen sich die beiden aromatischen Ringe sehr nahe. Um ungünstige sterische Wechselwirkungen zu minimieren, könnte eine der beiden Phenylgruppen daher von der anderen weggedreht werden und eine Konformation annehmen, in der der aromatische Ring rechtwinklig zur  $\text{C}=\text{N}$ -Gruppe angeordnet ist. Dieser Effekt sollte besonders ausgeprägt sein, wenn die *N*-Arylgruppe *ortho*-Substituenten enthält, die aus sterischen und elektronischen Gründen vom Sauerstoffatom der Carbonylgruppe abgewandt wären.

Aus den Mannich-Addukten **7** kann das chirale Auxiliar durch ein einfaches Zwei-Schritt-Verfahren entfernt werden. Wie in Schema 3 für **7i** gezeigt, wird dabei zunächst die



Schema 3. Abspaltung des chiralen Auxiliars aus dem Mannich-Addukt **7i**. Bedingungen: 1)  $\text{NaBH}_4$ ,  $i\text{PrOH}/\text{H}_2\text{O}$  7/1, dann währ.  $\text{HCl}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 97%; 2)  $\text{PhNCS}$ , Raumtemperatur, dann  $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1/5, erhitzt, 84 %.

Phthaloylgruppe durch partielle Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  in einem 2-Propanol/Wasser-Gemisch und nachfolgende saure Hydrolyse abgespalten.<sup>[9]</sup> Mit dem dabei erhaltenen am Stickstoffatom ungeschützten Aminosäureamid wird dann ein Edman-Abbau<sup>[10]</sup> durchgeführt, wobei der gewünschte *N*-arylierte  $\beta$ -Aminosäureester in hoher Ausbeute erhalten wird. Die in den Mannich-Addukten **7** enthaltene Alkoxy-substituierte Arylgruppe kann durch Oxidation z. B. mit Cerammoniumnitrat<sup>[11]</sup> abgespalten werden. So wurde von **7j** die Phthaloylgruppe nach diesem Zwei-Schritt-Verfahren entfernt, und die *ortho*-Methoxy-substituierte *N*-Arylgruppe wurde dann durch Behandeln mit Cerammoniumnitrat abgespalten. Der gewünschte am Stickstoffatom ungeschützte  $\beta$ -Aminosäureester entstand dabei in 52 % Ausbeute. Sein spezifischer Drehwert ( $[\alpha]_D^{22} = +34.7$ ;  $c = 0.21$ , 1 M  $\text{HCl}$ ) stimmt sehr gut mit dem Literaturwert überein ( $[\alpha]_D^{20} = +34.6$ ;  $c = 0.17$ , 1 M  $\text{HCl}$ )<sup>[4c]</sup> und belegt zusätzlich die absolute Konfiguration der Mannich-Addukte **7**.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß der sterische Verlauf von Mannich-Reaktionen mit *N,N*-Phthaloylaminosäuren effizient gesteuert werden kann. Mit diesem Verfahren können chirale  $\beta$ -Aminosäureester mit ausgezeichneter Stereoselektivität aufgebaut werden.

#### Experimentelles

Zu einer Lösung von 1 mmol des Imins in 2 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gibt man tropfenweise bei  $0^\circ\text{C}$  eine Lösung von 1.2 mmol *N*-Pht-*tert*-Leucinchlorid in 3 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch erneut auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt, und 1.5 mmol des Silyketenacetals werden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 72 h bei Raumtemperatur gerührt und nach Zugabe von 10 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit 10 mL einer

10proz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Die Produkte werden durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester-Gemischen isoliert. Für Ausbeuten und Diatereomerenvorhältnisse siehe Tabelle 1.

**7k:** Schmp. 146°C;  $[\alpha]_D^{25} = -98.5$  ( $c = 0.5$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.65$  (s, 3H;  $\text{CH}_3$ , Anisidin), 1.11 (s, 3H;  $t\text{Bu}$ ), 1.16 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.54 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 3.60 (s, 3H;  $\text{OCH}_3$ ), 3.67 (s, 3H;  $\text{OCH}_3$ ), 3.95 (s, 3H;  $\text{OCH}_3$ ), 4.34 (s, 1H;  $\alpha\text{-H}$ ,  $t\text{Leu}$ ), 6.08 (d,  $^3J = 8$  Hz, 1H;  $\text{o-H}$ , Aryl), 6.44 (s, 1H;  $\beta\text{-H}$ ), 6.50 (d,  $^3J = 8$  Hz, 2H;  $m\text{-H}$ , Aryl), 6.71–6.75 (br., 2H; 3- und 5-H, Anisidin), 6.86 (d,  $^3J = 8$  Hz, 1H;  $\text{o-H}$ , Aryl), 7.08 (dd,  $^3J_1 = 3J_2 = 8$  Hz, 1H; 4-H, Anisidin), 7.51 (d,  $^3J = 7$  Hz, 1H;  $\text{o-H}$ , Pht), 7.61 (ddd,  $^3J_1 = 3J_2 = 7$  Hz,  $^4J = 1$  Hz, 1H;  $m\text{-H}$ , Pht), 7.65 (ddd,  $^3J_1 = 3J_2 = 7$  Hz,  $^4J = 1$  Hz, 1H;  $m\text{-H}$ , Pht), 7.74 (d,  $^3J = 7$  Hz, 1H;  $\text{o-H}$ , Pht);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.57$  (( $\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 21.34 (( $\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 24.40 ( $\text{CH}_3$ , Anisidin), 27.86 (3 C,  $t\text{Bu}$ ), 37.32 (( $\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 50.14 ( $t\text{Bu}$ ), 51.69 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.69 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.92 ( $\text{OCH}_3$ ), 58.41 ( $\beta\text{-CH}$ ), 65.52 ( $\alpha\text{CH}$ ,  $t\text{Leu}$ ), 109.50 (3 C, Anisidin), 112.27 ( $m\text{-C}$ , Aryl), 122.36 (5-C, Anisidin), 122.71 ( $\text{o-C}$ , Pht), 122.95 ( $\text{o-C}$ , Pht), 127.11 (1-C, Anisidin), 128.29 (6-C, Anisidin), 129.12 ( $\text{o-C}$ , Aryl), 130.68 (1-C, Aryl), 132.29 (C, Pht), 133.53 ( $m\text{-C}$ , Pht), 133.85 (4-C, Anisidin), 141.07 (C, Pht), 155.87 ( $p\text{-C}$ , Aryl), 158.74 (4-C, Anisidin), 166.27 (C(O),  $t\text{Leu}$ ), 167.47 (2 C, C(O), Pht), 177.21 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); HR-MS: ber. für  $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7$ ;  $[M^+]$ : 600.2836; gef.: 600.2823; Elementaranalyse: ber. für  $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7$ ; C 69.98, H 6.71, N 4.66; gef.: C 69.86, H 6.72, N 4.83.

Eingegangen am 5. Juni,

ergänzte Fassung am 30. September 1998 [Z11953]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 184–187

**Stichwörter:** Aminosäuren • Asymmetrische Synthesen • Chirale Auxiliare • Mannich-Reaktionen

- [1] a) M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1096–1122; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044–1070; b) E. F. Kleinmann in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 893–952.
- [2] a) S. Krauthäuser, L. A. Christianson, D. R. Powell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11719–11720; b) D. Seebach, M. Overhand, F. N. M. Kühnle, D. Martioni, L. Oberer, U. Hommel, H. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 913–941.
- [3] a) D. Enders, D. Ward, J. Arden, G. Raabe, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1059–1062; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 981–984; b) M. Arend, N. Risch, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2861–2864; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2861; c) H. Frauenrath, T. Arenz, G. Raabe, M. Zorn, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 74–76; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 83; d) D. A. Evans, F. Urpi, T. C. Somers, J. S. Clark, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215–8216; e) W. Oppolzer, R. Moretti, S. Thomi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5603–5606; f) D. Seebach, C. Betschart, M. Schiess, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1593–1597; g) N. Risch, A. Esser, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, *233*–237; h) K. Broadley, S. G. Davies, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1743–1744; i) W. Oppolzer, P. Schneider, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1817–1820; j) C. Gennari, I. Venturini, G. Gislon, G. Schimperna, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 227–230; k) H. Kunz, W. Pfengle, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1041–1042; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1067–1068; l) H. Kunz, D. Schanzenbach, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1042–1043; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1068–1069; m) H. Waldmann, M. Braun, M. Dräger, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1445–1447; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1468–1471; n) H. Waldmann, M. Braun, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4444–4451.
- [4] a) E. J. Corey, C. P. Decicco, R. C. Newbold, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5287–5290; b) K. Ishihara, M. Miyata, K. Hattori, T. Tada, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10520–10524; c) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153–7154; d) E. Hagiwara, A. Fujii, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2474–2475.
- [5] a) J. Sheehan, D. W. Chapman, R. W. Roth, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3822–3825; b) C. R. McArthur, P. M. Worster, A. U. Okon, *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 311–318.

- [6] W. N. Speckamp, H. Hiemstra, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367–4416.
- [7] Die kristallographischen Daten (ohne Struktur faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-101780“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [8] H. Waldmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 671–680, zit. Lit.
- [9] J. O. Osby, M. G. Martin, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2093–2096.
- [10] W. J. Mc Gahren, J. H. Martin, G. O. Morton, R. T. Hargreaves, R. A. Leese, F. M. Lovell, G. A. Ellestad, E. O'Brien, J. S. E. Holker, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1671–1684.
- [11] D. R. Kronenthal, C. Y. Han, M. K. Taylor, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2765–2768.

## Synthese von Mono- und Di(oxopyri)porphyrinen durch Ringerweiterung mit Diazomethan\*\*

Andrei N. Kozyrev, James L. Alderfer, Thomas J. Dougherty und Ravindra K. Pandey\*

Das letzte Jahrzehnt brachte ein wachsendes Interesse an der Synthese neuer porphyrinoider aromatischer Verbindungen mit sich. Über eine große Zahl dieser makrocyclischen Strukturen, die „expandierten Porphyrine“ eingeschlossen, wurde kürzlich berichtet.<sup>[1]</sup> Das Interesse an cyclischen Poly-pyrrolsystemen und deren Heteroanaloga beruht auf ihrer möglichen praktischen Anwendung als Photosensibilisatoren in der photodynamischen Krebstherapie, als hochselektive Katalysatoren und als organische elektrische Leiter.<sup>[1]</sup>

Die einfachsten bekannten expandierten Porphyrine sind die zuerst von Callot und Mitarbeitern beschriebenen Homoporphyrine, die ein zusätzliches Kohlenstoffatom in ihrer Struktur enthalten.<sup>[2]</sup> Homoporphyrine, die in der *meso*-Position erweitert sind, sind nichtaromatisch und instabil; die verwandten Metallkomplexe haben sich hingegen als durchaus stabil erwiesen.<sup>[3]</sup> Die Insertion einer Carbonylgruppe zwischen die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Pyrrol-Kohlenstoffatome führte zu stabilen und vollständig aromatischen Homoporphyrinen mit einer Pyridineinheit. Über die erste Synthese dieses Porphyrintyps mit einem Pyridinring wurde 1993 von Bonnett und Mitarbeitern berichtet.<sup>[4]</sup> Später beschrieb Lash<sup>[5]</sup> die Synthese einer ähnlichen Semichinonverbindung, „Oxyben-

[\*] Dr. R. K. Pandey, Dr. A. N. Kozyrev, Dr. T. J. Dougherty  
Chemistry Section, Photodynamic Therapy Center  
Department of Radiation Biology, Roswell Park Cancer Institute  
Buffalo, NY 14263 (USA)  
Fax: (+1) 716-845-8920  
E-mail: pdctr@sc3101.med.buffalo.edu

Dr. J. L. Alderfer  
Molecular and Cellular Biophysics, Roswell Park Cancer Institute  
Buffalo, NY 14263 (USA)

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch Forschungsstipendien der Mallinckrodt Medical Inc., St. Louis (USA), der National Institutes of Health (NIH; CA 55791) und der Oncologic Foundation of Buffalo, USA, unterstützt. Wir danken für die Unterstützung der NMR-Einrichtung durch die NIH (CA 16056).