Asymmetrische Synthesen über heterocyclische Zwischenstufen, XVIII¹⁾**Zur enantioselektiven Synthese von (2*R*)-Serin-methylestern oder (2*R*)-Serinen ausgehend vom Bislactimether von cyclo-(*L*-Val-Gly-)**

Ulrich Schöllkopf*, Ulrich Groth, Martin-Reinhold Gull
und Joachim Nozulak

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

Eingegangen am 2. Februar 1983

Der lithiierte Bislactimether **8a** liefert mit Aldehyden oder Ketonen in guten Ausbeuten die Produkte **11** mit (3*R*)-Konfiguration. Die asymmetrischen Induktionen an C-3 (d.-e.-Werte von **11**) betragen bei Ketonen mehr als 95%, bei Aldehyden sind sie etwas geringer (Tabelle 1). Bei unsymmetrischen Ketonen oder Aldehyden wird auch C-3' zu einem Chiralitätszentrum. Bei den (3*R*)-Hauptdiastereomeren betragen die „Zweitinduktionen“ an C-3' ca. 4 bis ca. 87% (z.B. Benzaldehyd oder Isobutyraldehyd); vorzugsweise entstehen die (3*R*,3'*S*)-Epimeren (Tabelle 1). – Bei der sauren Hydrolyse der Addukte **11** erhält man (neben Methyl-*L*-valinat) die (2*R*)-Serin-methylester **26**, deren e.-e.-Werte an C-2 der asymmetrischen Induktion an C-3 von **11** entsprechen. – Die Dehydratisierung von **11** führt zu den „Hofmann-Olefinen“ **32** und/oder den „Saytzeff-Olefinen“ **33**, die verschiedenartig zu optisch aktiven Aminosäuren abwandelnbar sind.

Asymmetric Syntheses via Heterocyclic Intermediates, XVIII¹⁾. – On the Enantioselective Synthesis of (2*R*)-Serine Methyl Esters or (2*R*)-Serines Starting with the Bis(lactim) Ether of cyclo-(*L*-Val-Gly-)

The lithiated bis(lactim) ether **8a** furnishes with aldehydes and ketones in good yields the addition products **11** with (3*R*) configuration. The asymmetric inductions at C-3 of **11** (d.e. values) amount to more than 95% with ketones, with aldehydes they are somewhat smaller. With unsymmetrical ketones or aldehydes C-3' also becomes a chiral center. For the (3*R*)-major diastereomers the “second induction” at C-3' varies from about 4 to about 87% (for benzaldehyde or isobutyraldehyde, respectively), preferably the (3*R*,3'*S*) epimers are formed. – Acid hydrolysis of **11** yields (besides methyl *L*-valinate) the (2*R*)-serine methyl esters **26**. Their e.e. values correspond with the d.e. values of **11**. – Dehydration of **11** furnishes the “Hofmann olefins” **32** and/or the “Saytzeff olefins” **33** which can be transformed in various ways into optically active amino acids.

Optisch aktive, nicht proteinogene Aminosäuren verdienen in der reinen und angewandten bioorganischen Chemie Beachtung wegen ihrer nachgewiesenen oder möglichen biologischen Aktivität. Daher befassen wir uns seit einiger Zeit auf etwas breiterer Basis mit asymmetrischen Aminosäuren-Synthesen^{2,3)}.

Unser Konzept besteht darin, ausgehend von einer niederen Aminosäure und einem chiralen Hilfsreagens einen Heterocyclus aufzubauen, der a) neben der potentiellen

Aminogruppe CH-acid ist, damit hier (baseninduziert) diastereoselektiv ein Elektrophil angelagert werden kann und der b) zwei „Sollbruchstellen“ enthält, an denen er nach der Umsetzung hydrolysiert werden kann. Dabei werden die optisch aktive Aminosäure und das chirale Hilfsreagens freigesetzt.

Wie früher berichtet⁴⁾, erhält man (*R*)-Aminosäuren in sehr hoher optischer Reinheit, indem man den lithiierten Bislactimether **8a** von *cyclo*-(*L*-Val-Gly-) erst alkyliert und dann die Addukte an den „Sollbruchstellen“ – den beiden Lactimethergruppen – hydrolysiert.

Die vorliegende Mitteilung behandelt hauptsächlich die Umsetzung des lithiierten Bislactimethers **8a** mit Aldehyden und Ketonen **9** und die Hydrolyse der Carbonyl-Addukte vom Typ **11** zu *L*-Valin-methylester und optisch aktiven (*2R*)-Serin-methylestern **26**^{3b)}. Zum Vergleich haben wir auch den lithiierten Bislactimether **8b** von *cyclo*-(*L*-Leu-Gly-) in die Untersuchungen einbezogen und ihn mit Aceton und Cyclopentan umgesetzt.

Bislactimether 6

Die Synthese des Bislactimethers **6a** von *cyclo*-(*L*-Val-Gly-) ist bereits beschrieben⁴⁾. Analog haben wir den Bislactimether **6b** von *cyclo*-(*L*-Leu-Gly-) (**5**) hergestellt. Dazu wurde *L*-Leucin (**1**), der chirale Hilfsstoff, mit Phosgen in *L*-Leucin-NCA (**2**) umgewandelt (NCA = *N*-Carbonsäureanhydrid, Leuchs-Anhydrid) und dieses mit Glycinmethylester (**3**) zum Dipeptid **4** kondensiert. Dieses cyclisierte beim Erhitzen in Toluol zu *cyclo*-(*L*-Leu-Gly-) (**5**), welches mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat in den Bislactimether **6b** [(*3S*)-3,6-Dihydro-3-isobutyl-2,5-dimethoxy-pyrazin] übergeführt wurde.

Ebenso wie die Alkylierungen haben wir auch diese Studie mit den Bis(*methoxy*)-lactimethern **6** durchgeführt, obwohl die Bis(*ethoxy*)-lactimether (OEt statt OMe in **6**), die gleichartig reagieren⁵⁾, billiger und leichter zugänglich sind⁶⁾. Bei den Bis(*methoxy*)-lactimethern **6** sind aber die ¹H-NMR-Spektren übersichtlicher und außerdem sind e.e.-Werte (e.e. = enantiomeric excess) von Aminosäure-methylestern ¹H-NMR-spektroskopisch mit Verschiebungsreagenzien zuverlässiger bestimmbar als die der entsprechenden Ethylester. – Da uns interessierte, ob und wie die Größe der Alkoxygruppen der Bislactimether das Ausmaß der asymmetrischen Induktion beeinflusst, haben wir eine Reihe von Versuchen mit dem 3,6-Dihydro-2,5-diisopropoxy-3-isopropylpyrazin **7** durchgeführt. Diesen Bislactimether erhielten wir aus *cyclo*-(*L*-Val-Gly-) und Diisopropoxycarbenium-tetrafluoroborat.

Tab. 1. Dargestellte Carbonyladdukte 11 und 12

	R^2	R^3	Addukt 11		Addukt 12	
			Ausb.	$\approx$ d.e. (%) C-3	Ausb.	$\approx$ d.e. (%) C-3
a	CH_3	CH_3	98	$>95^b$	95	85
b	$-\text{[CH}_2\text{]}_4-$	CH_3	91	$>95^b$	92	85
c	C_6H_5	H	97	86	38	4
d	C_6H_5	H	77	89 (88 ^d)	66 (72 ^d)	66 (72 ^d)
e	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	H	96	89 (92 ^d , $>95^b, d$)	33 (56 ^d)	33 (56 ^d)
f	$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	H	96	94 ($>95^b, d$)	70 (90 ^d)	70 (90 ^d)
g	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	H	95	85	60	60
h	CH_3	H	95	85	95	85

a) Für die beiden (3*R*)-Hauptdiastereomeren aus (3*R*,3'*S*): (3*R*,3'*R*) errechnet. – b) $>95\%$ wird angenommen, wenn im NMR-Spektrum nur (3*R*)-Stereoisomere erkennbar sind. – c) THF statt Dimethoxyethan. – d) Beim Bis(isopropoxy)lactimether 7.

Diastereoselektive Addition von Ketonen und Aldehyden **9** an die lithiierten Bislactimether **8**

Bei der Umsetzung von Butyllithium (in Dimethoxyethan) werden die Bislactimether **6** erwartungsgemäß ausschließlich im Glycinteil lithiiert. Da die Anionen der Lithiumverbindungen **8** als Diazapentadienyl-Anionen hoch resonanzstabilisiert sind, dürften die Lithiumverbindungen **8** ionisch vorliegen und zwar als Ionenpaare. Eine „Zweitmetallierung“ am Chiralitätszentrum von **8** – diese wäre für das Projekt tödlich – ist nicht zu befürchten, weil dabei ein antiaromatisches 8π -Elektronensystem entstünde⁷⁾. Die Carbonylverbindungen **9** addieren sich in guten chemischen Ausbeuten (vgl. Tab. 1) zu den 3,6-Dihydro-3-(1-lithiooxyalkyl)pyrazinen **10**, die bei der Protonierung die (3*R*,6*S*)-3,6-Dihydro-3-(1-hydroxyalkyl)-6-isopropyl-2,5-dimethoxypyrazine (**11**) oder die 6-Isobutylvertreter **12** liefern. Die Ausbeuten an **11** oder **12** und die wichtigsten Angaben über die asymmetrischen Induktionen sind in Tab. 1 aufgeführt. Tab. 2 enthält zur weiteren Information die ¹H- oder ¹³C-NMR-spektroskopisch ermittelten Diastereomerenverhältnisse für die Addukte **11c–h**, welche in vier Diastereomeren auftreten können. Die Werte in Klammern beziehen sich auf die Versuche mit dem Bis(isopropoxy)lactimether **7**.

Tab. 2. Diastereomerenverhältnisse bei den Addukten **11c–h**^{a)}

11	(6 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,3' <i>S</i>)	(6 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,3' <i>R</i>)	(6 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,3' <i>S</i>)	(6 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,3' <i>R</i>)
c	2.2	1	– ^{b)}	– ^{b)}
d	16 (9.8)	13 (7.5)	1.2 (1.2)	1 (1)
e	44	9	2	1
f	35 (2.3)	18 (1)	2 (– ^{b)})	1 (– ^{b)})
g	55 (20)	10 (1)	1 (– ^{b)})	1 (– ^{b)})
h	19.3 (19.4)	4.7 (4.7)	1 (1.2)	1 (1)

^{a)} Werte in Klammern gelten für **7**. – ^{b)} (3*S*)-Diastereomere sind nicht nachweisbar.

Wie ein Vergleich von **11a** mit **12a** zeigt (vgl. Tab. 1), reagiert der lithiierte Bislactimether **8a** mit höherer Induktion als **8b**. Für die Anwendung des Verfahrens empfiehlt sich also der Bislactimether **6a**⁴⁾ von *cyclo*-(–L-Val-Gly–). Wir gehen davon aus, daß nicht nur Aceton und Acetophenon, sondern auch jedes andere Keton mit **8a** mit praktisch vollständiger asymmetrischer Induktion an C-3 reagiert.

Das aus **8a** mit Formaldehyd entstehende Addukt (**11**, $R^1 = R^2 = H$; d.e. ca. 80%) haben wir nicht näher untersucht. Für die asymmetrische Synthese von (*R*)-Serin (**14**) ist nämlich der Weg über das Addukt **13** günstiger⁸⁾, das man aus **8a** und (Chlormethyl)(benzyl)ether mit d.e. ca. 94% erhält⁸⁾.

Im allgemeinen haben wir sowohl die Lithiierung **6** → **8** als auch die Carbonyladdition **8** → **11** bei etwa –70°C vorgenommen. Bei einem Versuch mit Aceton und **6a** führten wir beide Reaktionen bei Raumtemperatur durch und erhielten **11a** ebenfalls

mit d.e. größer als 95%, wenngleich mit etwas geringerer Ausbeute (ca. 83%). Vermutlich kann man alle Carbonyladditionen ohne Einbuße an asymmetrischer Induktion bei Raumtemperatur durchführen, was bei größeren Ansätzen experimentell einfacher ist.

Zur Zeit erproben wir, wie die Natur des Kations in **8** das Ausmaß der Induktion beeinflusst. Als wir bei einem Versuch mit 4-Methoxybenzaldehyd das Lithiumkation in **8** durch das Tris(dimethylamino)titan-Kation [$^{\oplus}\text{Ti}(\text{NMe}_2)_3$] ersetzten, erhielten wir **11d** (4-OMe statt 4-H) mit d.e. an C-3 ca. 99.5% und an C-3' ca. 96% (durch Kapillar-GC ermittelt). Hier zeichnet sich ab, wie man sowohl die Diastereoseitendifferenzierung bezüglich des Anions⁹⁾ als auch die Enantioseitendifferenzierung bezüglich der Carbonylgruppe⁹⁾ noch verbessern kann.

Konfigurationszuordnung und Ausmaß der Induktion an C-3 von **11**

Die Carbonylverbindungen **9** addieren sich in *trans*-Stellung zur C-6-Isopropylgruppe, d.h. an C-3 von **11** wird (*R*)-Konfiguration induziert. Das Ausmaß dieser Diastereoseitendifferenzierung⁹⁾ bezüglich des heterocyclischen Anions ist sehr hoch (vgl. Tab. 1); mehr als 95% nehmen wir an, wenn im ^1H - und/oder im ^{13}C -NMR-Spektrum nur (*3R*)-Diastereomere erkennbar sind.

Bei den an C-3 Hydroxybenzyl-substituierten Addukten **11c** und **d** folgt die (*3R*)-Konfiguration aus den ^1H -NMR-Spektren. Offenbar nehmen diese Addukte eine „gefaltete“ Konformation¹⁰⁾ ein, wie das in **15** für die (*6S,3R*)-Hauptisomeren und in **16** für die (*6S,3S*)-Nebenisomeren dargestellt ist. Dadurch gerät in **15** das C-6-Wasserstoffatom in den abschirmenden Anisotropiebereich der Phenylgruppe und erfährt (verglichen mit **6**) eine Hochfeldverschiebung um ca. 0.7–0.9 ppm. Beim Acetophenon-Addukt **11c** fehlt im ^1H -NMR-Spektrum das C-6-Hochfeld-Dublett, weshalb wir hier d.e. größer als 95% annehmen. Außerdem haben wir **11c** mit Thionylchlorid/2,6-Lutidin dehydratisiert und aus dem entsprechenden „Hofmann-Olefin“ **32b** den (*R*)- β -Methylenphenylalanin-methylester (**34**) mit e.e. über 95% gewonnen¹¹⁾ (vgl. unten). – Im Spektrum des Rohprodukts des Benzaldehyd-Addukts **11d** ist demgegenüber das C-6-Hochfeld-Dublett erkennbar.

Bei den Addukten **11a, e–h** und **12a** und **b** bestimmten wir das Ausmaß der Induktion entweder ^1H -NMR-spektroskopisch mit $\text{Eu}(\text{fod})_3$ und/oder ^{13}C -NMR-spektroskopisch. Im ersteren Falle sind die Methylsingulets der Verbindungen für die Analyse geeignet, im zweiten die Signale der C-3'-Atome (vgl. experimentellen Teil). Auch hier nehmen wir d.e. größer als 95% an, wenn nur (*3R*)-Diastereomere erkennbar sind.

Bei dem Nebenisomeren **11d** [Typ **16** mit (6*S*,3*S*)-Konfiguration] ist offenbar eine der beiden diastereotopen Methylgruppen des Isopropylrestes nach „innen“ gedreht und liegt unter dem Phenylrest, weswegen sich die chemischen Verschiebungen der beiden Methylgruppen im ^1H -NMR-Spektrum um fast 1 ppm unterscheiden. Für die Konformation **16**, die man auf den ersten Blick für sterisch ungünstig halten würde, spricht auch die Kopplungskonstante $^3J_{6\text{-H}/6'\text{-H}}$ von 3 Hz, die nur mit einer *gauche*-Stellung der zwei Wasserstoffe vereinbar ist. $^5J_{6\text{-H}/3\text{-H}}$ beträgt ca. 3 Hz, was auf eine Bootform des Heterocyclus⁹ hinweist.

Konfigurationszuordnung und Ausmaß der Induktion an C-3' von **11**

Bei der Umsetzung von **8a** mit Aldehyden oder unsymmetrischen Ketonen wird auch C-3' zu einem Chiralitätszentrum. Im Prinzip können vier Diastereomere entstehen, wenngleich nicht in allen Fällen die beiden (3*S*)-Diastereomeren NMR-spektroskopisch nachweisbar sind (vgl. Tab. 2). Tab. 1 (Spalte 6) enthält die „Zweitinduktion“ an C-3' für die (3*R*)-Diastereomeren. Hier überwiegen die (3*R*,3'*S*)-Formen recht deutlich, abgesehen vom Benzaldehyd-Addukt **11d**, bei dem das Verhältnis fast 1 : 1 ist (vgl. Tab. 1 und 2). – Bei den beiden (3*S*)-Diastereomeren ist demgegenüber das (3*S*,3'*S*): (3*S*,3'*R*)-Verhältnis signifikant kleiner (vgl. Tab. 2); hier können wir auch nicht sicher sagen, welches Isomere überwiegt. Für die beiden (3*R*)-Isomeren konnten wir aber die Konfigurationen wahrscheinlich machen. Die Argumente seien kurz skizziert: Bei **11c** und **d** unterscheiden sich beim vorherrschenden Diastereomeren im ^1H -NMR-Spektrum die beiden Methoxygruppen um nur ca. 0.02 ppm, im Nebendiastereomeren aber um ca. 0.2 ppm. Infolgedessen handelt es sich bei den letzteren um (6*S*,3*R*,3'*R*)-**11c** oder **d**, weil hier eine intramolekulare Wasserstoffbrücke gemäß **17** anzunehmen ist, die N-4 positiviert und zur Entschirmung der C-5-Methoxygruppe führt. Dadurch erhöht sich hier (vgl. **17**) die Differenz der chemischen Verschiebungen der beiden Methoxygruppen. Bei (6*S*,3*R*,3'*S*)-**11c** oder **d** ist eine derartige intramolekulare Wasserstoffbrücke nicht möglich. – Bei **11e–h** bestimmte man das Ausmaß der Induktion an C-3' ^{13}C -NMR-spektroskopisch an den Signalen der C-3'-Atome. Für das Acetaldehyd-Addukt **11h** ergab sich die (6*S*,3*R*,3'*S*)-Vorzugskonfiguration wie folgt: Nach der Hydrolyse (vgl. experimenteller Teil) – erst mit 0.25 N HCl und dann mit halbkonzentrier-

17

{(6*S*,3*R*,3'*R*)-**11c**}

18

19

ter Salzsäure – isolierte man chromatographisch nach Abtrennung von L-Valin ein 2.3:1-Gemisch von (2*R*,3*S*)-Threonin und (2*R*,3*R*)-Allothreonin (27e). Die Konfiguration des ersteren ließ sich eindeutig zuordnen, weil sein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit dem von natürlichem L-Threonin [(2*S*,3*R*)] übereinstimmt. – Zur Bestimmung der Konfiguration an C-3' von 11e – g wurden die Europiumchelate herangezogen. Im Chelat 18 beispielsweise – aus (3*R*,6*S*,3'*S*)-11f und $\text{Eu}(\text{fod})_3$ entstanden – ist die *tert*-Butylgruppe relativ weit vom Europium entfernt und wird infolgedessen nur vergleichsweise wenig zu tiefem Feld verschoben; bei 10 mol-% $\text{Eu}(\text{fod})_3$ um ca. 0.18 ppm. Im Chelat 19 des (3*R*,6*S*,3'*R*)-Diastereomeren ist die *tert*-Butylgruppe hingegen dem Europium relativ nahe und erfährt deshalb eine vergleichsweise starke Tieffeldverschiebung; bei 10 mol-% $\text{Eu}(\text{fod})_3$ um ca. 0.9 ppm. Analoges gilt für die Europiumchelate von 11e und g.

Zur Deutung der asymmetrischen Induktion

Zur Induktion an C-3⁹)

Wir nehmen an, daß das Anion von 7 eben gebaut ist und daß 8a in Form von zwei diastereomeren Ionenpaaren 20 und 21 vorliegt, die miteinander im mobilen Gleichgewicht stehen. 20 wandelt sich in 21 um und vice versa, indem sich das Anion (im Solvenskäfig) um 180° dreht. Das Lithiumatom befindet sich nahe bei N-1, also dem Atom mit der höchsten Ladungsdichte. Das Gleichgewicht liegt weit auf der linken Seite, weil das Lithiumatom neben dem kleinen Wasserstoffatom günstiger untergebracht ist als neben der großen Isopropylgruppe. Für die Carbonyladdition postulieren wir die beiden Übergangszustände 22 und 23, die zu den (6*S*,3*R*)-Hauptdiastereomeren oder zu den (6*S*,3*S*)-Nebendiastereomeren führen. Der Übergangszustand 22 ist energetisch

günstiger als **23**. Beim letzteren befinden sich auf der „Unterseite“ des Anions die große Isopropylgruppe – wahrscheinlich mit einer nach „innen“ gedrehten Methylgruppe –, das Lithiumatom und die Carbonylverbindung, was zu beträchtlicher Spannung führt. Demgegenüber ist **22** vergleichsweise spannungsfrei; daher ist $k_{(6S,3R)} \gg k_{(6S,3S)}$. Dies sowie die Lage des Gleichgewichts $\mathbf{20} \rightleftharpoons \mathbf{21}$ erklären die relativ hohe Diastereoseitendifferenzierung bezüglich des Anions, d.h. die stark bevorzugte Bildung von (6*S*,3*R*)-**10**. Nimmt man – vereinfachend – eine Curtin-Hammett-Situation an, so ist das Diastereomerenverhältnis nur von der Differenz der Freien Enthalpien der beiden Übergangszustände **22** und **23** bestimmt. – Wir sind uns darüber im klaren, daß dieses Modell vom Reaktionsablauf nicht mehr sein kann als eine Arbeitshypothese. Wichtige Faktoren, etwa die Assoziation der Ionenpaare **8** und/oder die Koordination am Lithium, über die wir keine Informationen haben, werden nicht berücksichtigt. Vorbehaltlich einer experimentellen Prüfung nehmen wir an, daß das Diastereomerenverhältnis kinetisch bestimmt ist.

Zur Induktion an C-3'

Die Induktion an C-3', das heißt die Enantioseitendifferenzierung an der Carbonylgruppe, die man bei Aldehyden oder unsymmetrischen Ketonen beobachtet, ist kleiner als die Induktion an C-3. Sie ist erwartungsgemäß bei den (3*R*)- und den (3*S*)-Diastereomeren unterschiedlich groß (vgl. Tab. 2). Bei den (3*R*)-Diastereomeren, die sich über den energetisch günstigeren Übergangszustand **22** bilden, überwiegen die (3*R*,3'*S*)-Formen. Übernimmt man die heute akzeptierten mechanistischen Vorstellungen über die verwandte Aldol-Addition¹²⁾, so hat man (auf der Basis von **22**) die beiden Sessel-Übergangszustände **24** und **25** zu diskutieren, die (3'*S*)- oder (3'*R*)-konfiguriert sind.

Man kann nun argumentieren¹²⁾, daß z. B. bei der Aldehyd-Addition die Übergangszustände **24** deshalb energieärmer sind als die Übergangszustände **25**, weil die bei **25** bestehende 1,3-diaxiale Abstoßung zwischen R und OMe stärker ist als die 1,2-Abstoßung zwischen R und H in **24**. Offenbar sind die Verhältnisse aber komplizierter. In dieses einfache Bild passen zwar Acetaldehyd und Isobutyraldehyd – mit zunehmender Größe von R steigt der (3*R*,3'*S*)-Anteil an – nicht aber Pivalaldehyd, bei dem der (3*R*,3'*S*)-Anteil höher sein sollte (vgl. Tab. 2). Das ca. 1 : 1-Verhältnis bei der Benzaldehyd-Addition (vgl. Tab. 1 und 2) ist mit diesem Modell überhaupt nicht deutbar. Phenyl „wirkt“ hier offenbar kleiner als Methyl. Außerdem verändert sich bei der Addition von Pivalaldehyd das (3*R*,3'*S*):(3*R*,3'*R*)-Verhältnis praktisch nicht, wenn man die Methoxygruppen des Bislactimethers gegen Isopropoxygruppen austauscht (vgl.

Tab. 2). Auf der Basis von **24** und **25** hätte man eine Zunahme des Verhältnisses erwartet. Möglicherweise vollziehen sich – je nach Aldehyd – die Additionen auch über Boot-Übergangszustände. Ferner ist zu bedenken, daß das Energieniveau der Übergangszustände noch durch Koordination von Solvensmolekülen am Lithium oder durch Assoziationsphänomene beeinflusst wird.

Wenn die Enantioseitendifferenzierung für die beiden (3*S*)-Diastereomeren, die sich über **23** bilden, in jedem Falle geringer ist (vgl. Tab. 2, Spalte 4 und 5), so wohl deshalb, weil die Übergangszustände **23** generell weniger kompakt sind als die Übergangszustände **22**. Man darf annehmen, daß in **23** die Carbonylverbindung etwas nach „unten“ ausweichen wird, weil dadurch die Spannung nachläßt.

Hydrolyse der Addukte **11** (oder **12**) zu den (2*R*)-Serin-methylestern **26** oder den (2*R*)-Serinen **27**

Die Carbonyl-Addukte **11** (oder **12**) sind – wie analoge Lactimether – an den Iminoethergruppen mit verdünnter Salzsäure hydrolysierbar (0.1–0.25 N HCl, zwei Äquivalente, Raumtemperatur). Dabei werden L-Valin-methylester (oder L-Leucin-methylester) und die (2*R*)-Serin-methylester **26** freigesetzt. Nebenprodukte der Hydrolyse sind die entsprechenden 2,5-Diketopiperazine **28**, die Dipeptide **29** und **30** sowie die Schiffschen Basen **31**, die nach Retro-Aldol-Spaltung von **26** (oder **11**) und Kondensation der Komponenten entstehen. Abgesehen von der Hydrolyse von **11a** zu (*R*)- β -Hydroxyvalin¹³⁾ (**27a**) haben wir die Hydrolysebedingungen bisher nicht optimiert. Es ist jedoch sicher vorteilhaft, bei Raumtemperatur zu hydrolysieren, weil bei höheren Temperaturen der Anteil an Diketopiperazinen des Typs **28** ansteigt.

Bei den (2*R*)-Serin-methylestern **26** entspricht das Diastereomerenverhältnis nicht genau dem, das man aufgrund der Zusammensetzung der Addukte **11** (vgl. Tab. 2) erwarten würde. Die einzelnen Diastereomeren von **11** werden unterschiedlich schnell (oder glatt) hydrolysiert.

Bei der Abtrennung von L-Valin-methylester ist zu berücksichtigen, daß die Serin-methylester **26** zur Retro-Aldol-Spaltung tendieren. Für die destillative Trennung empfiehlt sich daher die schonende Kugelrohrdestillation im Vakuum. Auch beim Stehenlassen erleiden die Serinester **26** mehr oder minder leicht Retro-Aldol-Spaltung, wobei letztendlich Schiffsche Basen vom Typ **31** entstehen. Stabiler sind die Serine **27**, die man durch weitere Hydrolyse erhält. Daher muß man im Einzelfalle prüfen, ob man auf der Stufe der Aminosäureester (L-Val-OMe + **26**) destillativ oder auf der Stufe der Aminosäuren (L-Val + **27**) chromatographisch trennt. Soweit geprüft (vgl. experimentellen Teil), gelingt die chromatographische Trennung an Silicagel (1 at, Kieselgel 60, 0.04–0.065 mm) mit Methanol/Chloroform/konz. Ammoniak (10:10:1) oder Butanol/Aceton/konz. Ammoniak (10:10:1), wobei Valin jeweils rasch eluiert wird. Bei größeren Ansätzen empfiehlt es sich, den relativ flüchtigen Valin-methylester bei 30°C und 0.1 Torr größtenteils abzudestillieren und erst dann mit der Isolierung von **26** zu beginnen.

Nach diesen allgemeinen Vorbemerkungen seien die Resultate unserer Hydrolyseversuche kurz geschildert. Abgesehen vom Versuch mit **11h** konnten wir L-Valin-methyl-

ester und die Serinester **26** durch Kugelrohrdestillation trennen, wenngleich nicht in jedem Falle vollständig.

Aus **11a** erhielten wir – wie in einer Kurzmitteilung¹³⁾ bereits beschrieben – optisch reines (*R*)-(-)- β -Hydroxyvalin (**27a**) $[\alpha]_D^{20} = -11.3^\circ$ ($c = 2.0$ in 5 N HCl). – Aus **12a** gewannen wir **27a** mit e.e. ca. 85%, was mit dem d.-e.-Wert von **12a** übereinstimmt. – Analog erhielten wir aus **12b** den (*R*)-1-(Hydroxycyclopentyl)glycin-methylester (**26b**) mit e.e. ebenfalls ca. 85%. – Aus **11f** erhielten wir ein ca. 18:12:1:1-Gemisch von (2*R*,3*S*):(2*R*,3*R*):(2*S*,3*R*):(2*S*,3*S*)-**26c** [¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt mit Eu(hfc)₃ an den Signalen der Methoxy- und *tert*-Butylgruppen]. – Die Hydrolyse von **11g** lieferte ein 70:25:2:1-Gemisch von (2*R*,3*S*):(2*R*,3*R*):(2*S*,3*R*):(2*S*,3*S*)-**27d** [¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt mit Eu(hfc)₃ an den Signalen der Methoxygruppen]. – Bei **11h** isolierten wir, nach chromatographischer Abtrennung von Valin ein 2.3:1-Gemisch von (2*R*,3*S*)-Threonin und (2*R*,3*R*)-Allothreonin (**27e**). Das erstere, dessen ¹H-NMR-Spektrum identisch war mit dem von L-Threonin [(2*S*,3*R*)], dürfte zu etwa 85–90% enantiomerenrein sein (vgl. Tab. 2). – Die Hydrolyse von **11c**, **11d** und **11e** haben wir nicht erprobt. Die von **11e** sollte glatt gelingen – analog etwa der von **11g** oder **f** –, während bei der von **11c** und **11d** mit einer Retro-Aldol-Spaltung zu rechnen ist.

Zur Dehydratisierung der Addukte **11**

Die Dehydratisierung der Verbindungen **11**, die zu den „Hofmann-Olefinen“ vom Typ **32** und/oder zu den „Saytzeff-Olefinen“ vom Typ **33** führt, haben wir zwar noch nicht systematisch erprobt, doch können wir bereits über einige Resultate berichten. Aus dem Aceton-Addukt **11a** erhielten wir (in Toluol) mit Thionylchlorid/Pyridin

(1:2) ein 71:29-Gemisch von **32a** und **33a**, während mit einem größeren Überschuß von Pyridin nahezu ausschließlich **33a** entstand. In Spuren ist noch das Pyrazinderivat **35** als Produkt der Aromatisierung von **11a** nachweisbar. Die saure Hydrolyse von **33a** ergab neben Methyl-L-valinat den Dehydrovalin-methylester **36**. Die beiden Ester ließen sich chromatographisch trennen. Diese Darstellung von **36** ist allerdings umständlicher als die schon bekannten Synthesen¹⁴⁾, doch könnte das Verfahren für die Darstellung anderer Dehydroamino-säure-methylester mit freier Aminogruppe vorteilhaft sein. Die katalytische Hydrierung von **33a** ergab den Bislactimether **37** von *cyclo*-(L-Val-L-Val-) mit d.e. ca. 60%.

Das Acetophenon-Addukt **11c** lieferte – wie schon kurz berichtet¹¹⁾ – mit Thionylchlorid/2,6-Lutidin ein 80:20-Gemisch von **32b** und **33b**, aus dem wir optisch reinen (*R*)- β -(Methylen)phenylalanin-methylester (**34**) gewannen. Die Verbindung ist bereits früher in racemischer Form dargestellt worden¹²⁾. Unsere Synthese liefert unmittelbar die optisch reine Verbindung.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *BASF AG*, Ludwigshafen, für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil

Abkürzungen

Eu(fod)₃ = Tris(6,6,7,7,8,8,8-heptafluor-2,2-dimethyl-3,5-octandionato)europium-(III)

Eu(hfc)₃ = Tris[3-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyryl-*d*-campherato)europium-(III)]

NCA = *N*-Carbonsäureanhydrid (Leuchs Anhydrid)

d.e. = diastereomeric excess

e.e. = enantiomeric excess

Darstellung des Bislactimethers (3S)-3,6-Dihydro-3-isobutyl-2,5-dimethoxy-pyrazin (6b) sowie des analogen 2,5-Diethoxyderivats. – 1) *L*-Leu-NCA (**2**): In die Suspension von 19.7 g (0.15 mol) *L*-Leucin (**1**) in 250 ml THF leitete man bei 40°C einen kräftigen Phosgen-Strom ein, bis **1** in Lösung gegangen war (ca. 30 min). Man spülte 1 h mit trockenem Stickstoff und destillierte das THF

i. Vak. ab. Zur vollständigen Entfernung des Chlorwasserstoffs wurde der Rückstand in wenig THF aufgenommen und das Solvens wiederum i. Vak. abdestilliert. **2** wurde 30 min bei 40°C i. Vak. getrocknet und sofort weiter verarbeitet. – IR (KBr): ν = 3350 (NH), 1820 und 1760 ($\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 1670 cm^{-1} (NH–C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.99 und 1.01 [2 d, J = 6 Hz; 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.59–2.11 (m; 3H, CH_2CH), 4.29–4.44 (m, nach D_2O -Austausch dd; δ = 4.38, J = 6 und 9 Hz; 1H, α -H), 7.24 (br. s; 1H, NH).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (157.2) Ber. C 53.50 H 7.05 Gef. C 53.55 H 7.06

2) (3S)-3-Isobutyl-2,5-piperazindion (5) [= *cyclo*-(L-Leu-Gly-)]: Im 1-l-Dreihalskolben wurden 18.8 g (0.15 mol) Glycinmethylester-hydrochlorid, 35.4 g (0.35 mol) Triethylamin und 200 ml Chloroform vorgelegt und auf –75°C gekühlt. Unter kräftigem mechanischem Rühren wurde bei –70°C bis –60°C die Lösung von 0.15 mol **2** [siehe unter 1)] in 150 ml THF zugetropft. Man rührte 3 h bei –70°C und 30 min bei Raumtemp., saugte vom Triethylamin-hydrochlorid ab, entfernte das Solvens i. Vak. bei 40°C Badtemp. und nahm den Rückstand in 700 ml Toluol auf. Die Lösung erhitze man 12 h unter intensivem mechanischem Rühren (viskos!) unter Rückfluß. Man kühlte auf 0°C, saugte ab und wusch das rohe **5** auf der Nutsche mehrfach mit Ether. Zur Reinigung kann man aus Wasser umkristallisieren; 20.2 g (79%) **5**, Schmp. 243°C.

3) Bislactimether 6b: Die Suspension von 5.1 g (30 mmol) **5** [siehe unter 2)] und 11.1 g (75 mmol) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat in 100 ml Methylenchlorid wurde insgesamt 3 d bei Raumtemp. intensiv gerührt oder geschüttelt [nach 24stdg. Rührenlassen gab man weitere 4.4 g (30 mmol) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat hinzu]. Man versetzte mit einer Lösung aus 14.0 g (90 mmol) $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ und 53.4 g (0.3 mol) $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 300 ml Wasser, trennte die organische Phase ab und extrahierte die wäßrige Phase dreimal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit MgSO_4 und arbeitete wie üblich auf; 5.5 g (93%) **6b** mit Sdp. 91°C/8–12 Torr; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = 93.8° (c = 1.5, EtOH). – IR (Film): ν = 1690 cm^{-1} (N=C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.95 und 0.98 [2 d, J = 7 Hz; 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.30–1.99 (m; 3H, CH_2CH), 3.68 und 3.70 (2 s; 6H, 2- und 5-OCH₃), 3.99–4.22 (m; 3H, CH_2 und 3-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 22.20 und 23.24 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 24.55 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 43.72 (CHCH_2), 46.27 (6-CH₂), 52.26 und 52.38 (2- und 5-OCH₃), 54.37 (3-CH), 161.74 und 165.77 (C=N). $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (198.3) Ber. C 60.58 H 9.15 Gef. C 60.58 H 9.15

(3S)-2,5-Diethoxy-3,6-dihydro-3-isobutylpyrazin (6b, OEt statt OMe): Zur Lösung von 5.7 g (30 mmol) Triethyloxonium-tetrafluoroborat in 20 ml Methylenchlorid gab man unter kräftigem Rühren 1.7 g (10 mmol) *cyclo*-(L-Leu-Gly-) **5**. Nach 16 h arbeitete man auf wie voranstehend beschrieben; 2.2 g (97%) **6b** (OEt statt OMe) mit Sdp. 100–110°C/8–12 Torr (Kugelrohrapparat). – $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = 72.1° (c = 1.0, EtOH). – IR (Film): ν = 1690 cm^{-1} (N=C).

$\text{C}_{12}\text{N}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (226.3) Ber. C 63.69 H 9.80 Gef. C 63.69 H 9.88

Experimente mit dem Bislactimether 6b

Reaktion mit Aceton: (3R,6S)-3,6-Dihydro-3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-6-isobutyl-2,5-dimethoxy-pyrazin (12a): Zur Lösung von 0.69 g (3.5 mmol) **6b** in 8 ml Dimethoxyethan gab man bei –70°C 4 mmol *n*-Butyllithium (2.5 ml einer 1.6 N Lösung in Hexan) und tropfte anschließend eine auf –70°C vorgekühlte Lösung von 0.23 g (4 mmol) Aceton in 3 ml Dimethoxyethan zu. Nach 20 min fügte man die Lösung von 0.24 g (4 mmol) Eisessig in 3 ml Dimethoxyethan hinzu, ließ auf Raumtemp. kommen, entfernte das Solvens i. Vak., nahm den Rückstand in wenig Ether auf, schüttelte mit 10 ml Wasser aus und extrahierte die wäßrige Phase 2–3mal mit Ether. Die vereinigten Etherlösungen wurden mit MgSO_4 getrocknet und wie üblich aufgearbeitet; 0.85 g (95%) **12a** mit Sdp. 75–85°C/0.1 Torr (Kugelrohrapparat); d.e. $\approx$ 85% ($^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopisch ermittelt). – IR (Film): ν = 1690 (C=N), 3350–3600 cm^{-1} (OH). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

$\delta = 0.93$ und 0.96 [2 d, $J = 6$ Hz; 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.15 und 1.31 [2 s; 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{O}$], $1.10-2.10$ (m; 3H, CHCH_2), 3.70 und 3.71 (2 s; 6H, 2- und 5- OCH_3), 3.83 (s; 1H, OH), 3.93 (d, $^3J = 3$ Hz; 1H, 3-H), $3.98-4.20$ (m; 1H, 6-H). – ^{13}C -NMR (CDCl_3); (3R,6S): $\delta = 22.13$ und 23.20 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 24.41 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 25.55 und 26.41 [$(\text{CH}_3)_2-\text{C}-\text{O}$], 43.33 (CHCH_2), 52.33 (2- und 5- OCH_3), 54.65 (6-CH), 63.85 (3-CH), 72.92 (C–O), 161.22 und 165.38 (C=N). – (3S,6S): $\delta = 21.70$ und 23.37 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 24.85 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 26.14 und 26.91 [$(\text{CH}_3)_2-\text{C}-\text{O}$], 44.66 (CHCH_2), 52.33 (2- und 5- OCH_3), 55.22 (6-CH), 64.24 (3-CH), 72.12 (C–O), 161.22 und 164.86 (C=N).

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (256.3) Ber. C 60.91 H 9.44 Gef. C 61.08 H 9.43

Reaktion mit Cyclopentanon: (3R,6S)-3,6-Dihydro-3-(1-hydroxycyclopentyl)-6-isobutyl-2,5-dimethoxy-pyrazin (**12b**): Zur Lösung von 0.30 g (1.5 mmol) **6b** in 3 ml Dimethoxyethan gab man bei -70°C 1.1 ml einer 1.6 N Butyllithiumlösung in Hexan (1.8 mmol) und tropfte die auf -70°C vorgekühlte Lösung von 0.14 g (1.8 mmol) Cyclopentanon in 2 ml Dimethoxyethan hinzu. Nach 30 min neutralisierte man mit einer Lösung von 0.11 g (1.8 mmol) Eisessig in 2 ml Dimethoxyethan und arbeitete wie voranstehend beschrieben auf; 0.39 g (92%) **12b**, Sdp. $110-120^\circ\text{C}/0.1$ Torr (Kugelrohrapparat); d.e. $\approx 85\%$ (auf der Stufe des Esters **26b** bestimmt). – IR (Film): $\nu = 1685$ (C=N), $3300-3600$ cm^{-1} (OH). – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.92$ und 0.94 [2 d, $J = 6$ Hz; 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], $1.20-2.20$ (m; 11H, C_5H_8 und CHCH_2), 3.13 (s; 1H, OH), 3.68 und 3.71 (2 s; 6H, 2- und 5- OCH_3), $3.99-4.17$ (m; 2H, 3- und 6-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (282.4) Ber. C 63.80 H 9.28 Gef. C 63.67 H 9.37

Hydrolyse der Carbonyl-Addukte 12a und b. – (R)- β -Hydroxyvalin-methylester (**26a**) und (R)- β -Hydroxyvalin (**27a**): Zur Suspension von 0.82 g (3.2 mmol) **12a** in 25 ml Wasser fügte man 25.6 ml (6.4 mmol) 0.25 N HCl und rührte 30 min bei Raumtemp. Man destillierte das Wasser i. Vak. ab ($40-60^\circ\text{C}$ Badtemp.), nahm den Rückstand in wenig Wasser auf, überschichtete mit 10 ml Ether und gab unter kräftigem Rühren konz. Ammoniak bis $\text{pH} = 8-10$ hinzu. Man trennte die Etherphase ab, sättigte die wäßrige Phase mit Natriumchlorid und extrahierte 5mal mit Ether. Die vereinigten Etherphasen trocknete man mit MgSO_4 . Man verdampfte den Ether i. Vak., entfernte L-Leucin-methylester bei $30^\circ\text{C}/0.1$ Torr und erhielt 0.23 g (49%) rohes **26a**, das nur geringfügig verunreinigt war; e.e. $\approx 85\%$ [^1H -NMR-spektroskopisch ermittelt mit $\text{Eu}(\text{hfc})_3$]. – IR (Film): $\nu = 1735$ (C=O), $3200-3600$ cm^{-1} (NH_2 und OH). – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.12$ und 1.29 (2 s; 6H, CH_3), 2.10 und 2.50 (br.; 3H, NH_2 und OH), 3.32 (s; 1H, α -H), 3.74 (s; 3H, OCH_3).

(R)- β -Hydroxyvalin (**27a**): 0.12 g (0.82 mmol) **26a** erhitzte man mit 10 ml 3 N HCl 1 h unter Rückfluß. Man entfernte die überschüssige Salzsäure i. Vak., nahm den Rückstand in wenig Wasser auf, gab 0.2 g Silberoxid zu, rührte 10 min und filtrierte. Das Filtrat wurde mit Schwefelwasserstoff gesättigt und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Man filtrierte, entfernte das Wasser i. Vak., trocknete 2 h über P_4O_{10} und erhielt 70 mg (64%) **27a**. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.8^\circ$ ($c = 0.95$, 5 N HCl) (Lit.¹⁷⁾ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 10.0^\circ$ ($c = 2.0$, 5 N HCl) für (S)-**27a**). – ^1H -NMR (D_2O): $\delta = 1.36$ und 1.51 (2 s; 6H, CH_3), 3.62 (s; 1H, α -H). Das ^1H -NMR-Spektrum stimmt mit dem eines authentischen Präparats¹³⁾ überein.

(R)-1-(1-Hydroxycyclopentyl)glycin-methylester (**26b**): 0.31 g (1.1 mmol) **12b** wurden in 9 ml Wasser suspendiert und mit 8.8 ml (2.2 mmol) 0.25 N HCl 30 min bei Raumtemp. gerührt. Man arbeitete wie voranstehend beschrieben auf; 0.10 g (53%) **26b**; R:S $\approx 12.5:1$; e.e. $\approx 85\%$ [^1H -NMR-spektroskopisch ermittelt mit $\text{Eu}(\text{hfc})_3$]. – IR (Film): $\nu = 1740$ (C=O), $3200-3500$ cm^{-1} (NH_2 und OH). – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.48-1.94$ (m; 8H, C_5H_8), $1.80-2.20$ (br.; 3H, NH_2 und OH), 3.45 (s; 1H, α -H), 3.75 (s; 3H, OCH_3).

Experimente mit dem Bislactimether 6a⁴⁾

Carbonyl-Addukte 11 des Bislactimethers 6a⁴⁾. – *Allgemeine Arbeitsvorschrift:* Zur Lösung von 0.74 g (4 mmol) **6a** in 8 ml Dimethoxyethan tropfte man (Injektionsspritze) bei -70°C 4.2 mmol *n*-Butyllithium (2.7 ml einer 1.55 N Lösung in Hexan). Man rührte ca. 10 min bei dieser Temp. und fügte die Lösung von 4.2 mmol Carbonylverbindung **9** in 5 ml Dimethoxyethan zu. Nach 1–4 h neutralisierte man mit einer Lösung von 0.25 g (4.2 mmol) Eisessig in 2 ml Dimethoxyethan und erwärmte auf Raumtemp. Man entfernte das Solvens i. Vak., nahm den Rückstand in 10–15 ml Ether auf, schüttelte mit etwa 20 ml Wasser aus und extrahierte die wäßrige Phase noch 2mal mit je 10 ml Ether. Die vereinigten Etherlösungen trocknete man mit MgSO_4 , beseitigte den Ether i. Vak. und destillierte. Das Diastereomerenverhältnis bestimmte man ^{13}C -NMR-spektroskopisch an den Signalen von C-3, C-6 und C-3' und/oder ^1H -NMR-spektroskopisch mit $\text{Eu}(\text{fod})_3$ an den Signalen der Methylgruppen.

(3R,6S)-3,6-Dihydro-3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-6-isopropyl-2,5-dimethoxypyrazin (11a): Eingesetzt wurden 0.26 g (4.4 mmol) Aceton; aufgearbeitet wurde nach 2 h; 0.95 g (98%) **11a** mit Sdp. $75-85^{\circ}\text{C}/0.05$ Torr (Kugelrohrapparat). Im ^{13}C -NMR- und im ^1H -NMR-Spektrum [$\text{Eu}(\text{fod})_3$] war nur ein Diastereomer nachweisbar; d.e. $>95\%$. – IR (Film): $\nu = 1690$ (N=C), $3100-3500\text{ cm}^{-1}$ (OH). – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.74$ und 1.09 [2 d, $J = 7$ Hz; 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.17 und 1.33 [2 s; 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{OH}$], 2.33 [dsept, $J = 3$ und 7 Hz; 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.60–4.00 (br.; 1H, OH), 3.75 und 3.77 (2 s; 6H, 2- und 5-OCH₃), 3.96 (dd, $J = 3$ Hz, $^5J = 3$ Hz; 1H, 6-H), 4.00 (d, $^5J = 3$ Hz; 1H, 3-H). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 16.45$ und 18.96 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 25.31 und 26.27 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{OH}$], 31.53 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 52.28 und 52.50 (2- und 5-OCH₃), 60.99 (6-CH), 63.85 (3-CH), 72.88 (C–OH), 161.78 und 164.21 (C=N).

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (242.3) Ber. C 59.48 H 9.15 Gef. C 59.60 H 9.15

(3R,6S,3'S)- und (3R,6S,3'R)-3,6-Dihydro-3-(1-hydroxy-1-phenylethyl)-6-isopropyl-2,5-dimethoxypyrazin (11c): Eingesetzt wurden 0.50 g (4.2 mmol) Acetophenon; aufgearbeitet wurde nach 4 h; 1.1 g (91%) **11c** mit Sdp. $140-150^{\circ}\text{C}/0.1$ Torr (Kugelrohrapparat); (3R,6S,3'S):(3R,6S,3'R) ca. 2.2:1. Die (3S,6S,3'R)- und (3S,6S,3'S)-Diastereomeren waren im ^1H -NMR-Spektrum nicht erkennbar; d.e. an C-3 $>95\%$ wie durch Überführung in enantiomerenreines **34** bestätigt¹¹⁾. – IR (Film): $\nu = 1695$ (N=C), $3300-3500\text{ cm}^{-1}$ (OH). – (3R,6S,3'S)-**11c**: ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.56$ und 0.92 [2 d, $J = 7$ Hz; 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.79 (s; 3H, CH₃), 2.12 (dsept, $J = 3$ und 7 Hz; 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.04 (dd, $J = 5$ Hz, $^5J = 3$ Hz; 1H, 6-H), 3.65 und 3.73 (2 s; 6H, 2- und 5-OCH₃), 4.21 (d, $^5J = 3$ Hz; 1H, 3-H), 4.61 (s; 1H, OH), 7.14–7.34 (m; 5H, C₆H₅). – (3R,6S,3'R)-**11c**: ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.61$ und 0.94 [2 d, $J = 7$ Hz; 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.67 (s; 3H, CH₃), 2.12 [dsept, $J = 3$ und 7 Hz; 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.39 (dd, $J = 3$ Hz, $^5J = 3$ Hz; 1H, 6-H), 3.56 und 3.76 (2 s; 6H, 2- und 5-OCH₃), 4.25 (d, $^5J = 3$ Hz; 1H, 3-H), 4.37 (s; 1H, OH), 7.14–7.34 (m; 5H, C₆H₅).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (304.4) Ber. C 67.08 H 7.95 Gef. C 67.22 H 7.84

(3R,6S,3'S)- und (3R,6S,3'R)-3,6-Dihydro-3-(1-hydroxy-1-phenylmethyl)-6-isopropyl-2,5-dimethoxypyrazin (11d): Eingesetzt wurden 0.32 g (1.7 mmol) **6a** und 0.20 g (1.9 mmol) Benzaldehyd; aufgearbeitet wurde nach 3 h; 0.48 g (97%) **11d** mit Sdp. $120-130^{\circ}\text{C}/0.01$ Torr (Kugelrohrapparat); (3R,6S,3'S):(3R,6S,3'R):(3S,6S,3'S):(3S,6S,3'R) ca. 16:13:1:1. – IR (Film): $\nu = 1690$ (N=C), $3100-3500\text{ cm}^{-1}$ (OH). – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.39$ und 1.32 [2 d, $J = 6$ Hz; 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, (3S)-Diastereomere], 0.68, 0.72, 0.98 und 1.04 [4 d, $J = 6$ Hz; 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, beide (3R)-Diastereomere]. – (3R,6S,3'S)- und (3R,6S,3'R)-**11d**: $\delta = 2.19$ [dsept, $J = 3$ und 6 Hz; 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.36 und 3.81 (2 dd, $J = 3$ Hz, $^5J = 3$ Hz; 2H, 6-H), 4.31 und

4.53 (2 dd, $J = 3$ Hz, $^5J = 3$ Hz; 2H, 3-H), 4.68 und 5.24 (2 s; 2H, OH), 5.14 und 5.18 (2 d, $J = 3$ Hz; 2H, CH – O).

$C_{16}H_{22}N_2O_3$ (290.4) Ber. C 66.19 H 7.64 Gef. C 66.05 H 7.51

(3*R*,6*S*,3'*S*)- und (3*R*,6*S*,3'*R*)-3,6-Dihydro-3-(1-hydroxy-2-phenylethyl)-6-isopropyl-2,5-dimethoxypyrazin (**11e**): Eingesetzt wurden 0.37 g (2 mmol) **6a** und 0.26 g (2.2 mmol) Phenylacetaldehyd; aufgearbeitet wurde nach 8 h; 0.47 g (77%) **11e** mit Sdp. 150–160°C/0.1 Torr (Kugelhrohrapparat); (3*R*,6*S*,3'*S*):(3*R*,6*S*,3'*R*):(3*S*,6*S*,3'*S*):(3*S*,6*S*,3'*R*) ca. 44:9:2:1; ^{13}C -NMR- und 1H -NMR-spektroskopisch mit Eu(fod)₃ ermittelt; setzte man bei **11e** THF als Solvens ein, so erhielt man **11e** mit (3*R*,3'*S*):(3*R*,3'*R*):(3*S*,3'*S*):(3*S*,3'*R*) ca. 41:6:2:1. – IR (Film): $\nu = 1690$ (N=C), 3100–3500 cm^{-1} (OH). – 1H -NMR (CDCl₃): $\delta = 0.73$ [d, $J = 7$ Hz; 3H, CH(CH₃)₂], 3*R*,3'*R*], 0.71 und 1.04 [2 d, $J = 7$ Hz; 6H, CH(CH₃)₂], 2.10–2.60 (br., 1H, OH), 2.25 [dsept, $J = 3$ und 7 Hz; 1H, CH(CH₃)₂], 2.90 und 3.08 (AB-Teil eines ABX-Systems, $J_{AB} = 13$ Hz, $J_{AX} = 6$ Hz, $J_{BX} = 7$ Hz; 2H, CH₂), 3.67 und 3.72 (2 s; 6H, 2- und 5-OCH₃], 3*R*,3'*R*), 3.70 und 3.75 (2 s; 6H, 2- und 5-OCH₃], 3*R*,3'*S*), 3.96 und 3.98 (2 dd, $J = 3$ Hz, $^5J = 3$ Hz; 2H, 3- und 6-CH), 4.24 (br. d des X-Teils eines ABX-Systems, $J_{AX} = 6$ Hz, $J_{BX} = 7$ Hz, $J = 3$ Hz; 1H, CHOH), 7.10–7.40 (m; 5H, C₆H₅). – (3*R*,6*S*,3'*S*)-**11e**: ^{13}C -NMR (CDCl₃): $\delta = 16.84$ und 10.93 [CH(CH₃)₂], 32.02 [CH(CH₃)₂], 40.13 (CH₂), 52.61 (OCH₃), 58.18 und 61.01 (3- und 6-CH), 73.27 (CH – OH), 126.27, 128.41, 129.45 und 138.72 (C₆H₅), 162.11 und 165.73 (N=C). – (3*R*,6*S*,3'*R*)-**11e**: ^{13}C -NMR (CDCl₃): $\delta = 14.32$ und 20.60 [CH(CH₃)₂], 32.24 [CH(CH₃)₂], 39.02 (CH₂), 52.61 (OCH₃), 59.49 und 61.06 (3- und 6-CH), 72.58 (CH – OH), 126.11, 128.19, 129.41 und 138.30 (C₆H₅), 161.90 und 165.10 (N=C). – Das Diastereomerenverhältnis bestimmte man an den ^{13}C – O-Signalen: $\delta = 73.27$ (3*R*,6*S*,3'*S*), 72.58 (3*R*,6*S*,3'*R*), 73.02 (3*S*,6*S*,3'*S*), 72.70 (3*S*,6*S*,3'*R*).

$C_{17}H_{24}N_2O_3$ (304.4) Ber. C 67.08 H 7.95 Gef. C 67.21 H 8.06

(3*R*,6*S*,3'*S*)- und (3*R*,6*S*,3'*R*)-3,6-Dihydro-3-(1-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-6-isopropyl-2,5-dimethoxypyrazin (**11f**): Eingesetzt wurden 0.37 g (2 mmol) **6a** und 0.19 g (2.2 mmol) Pivalaldehyd; aufgearbeitet wurde nach 4 h; 0.52 g (96%) **11f** mit Sdp. 100–110°C/0.2 Torr (Kugelhrohrapparat); (3*R*,6*S*,3'*S*):(3*R*,6*S*,3'*R*):(3*S*,6*S*,3'*S*):(3*S*,6*S*,3'*R*) ca. 35:18:2:1; ^{13}C -NMR- und 1H -NMR-spektroskopisch mit Eu(fod)₃ ermittelt; setzte man bei **11f** THF als Solvens ein, so erhielt man **11f** mit (3*R*,3'*S*):(3*R*,3'*R*):(3*S*,3'*S*):(3*S*,3'*R*) ca. 58:16:2:1. – IR (Film): $\nu = 1690$ (N=C), 3100–3400 cm^{-1} (OH). – 1H -NMR (CDCl₃): $\delta = 0.73$ und 1.10 [2 d, $J = 7$ Hz; 6H, CH(CH₃)₂], 3*R*,3'*R*], 0.78 und 1.08 [2 d, $J = 7$ Hz; 6H, CH(CH₃)₂], 3*R*,3'*S*], 0.96 [s; 9H, C(CH₃)₃], 3*R*,3'*R*], 1.10 [s; 9H, C(CH₃)₃], 3*R*,3'*S*], 2.30 [dsept, $J = 3$ und 7 Hz; 1H, CH(CH₃)₂], 3.70–3.80 (br.; 1H, OH), 3.71 und 3.75 (2 s; 6H, 2- und 5-OCH₃], 3*R*,3'*S*), 3.73 und 3.74 (2 s; 6H, 2- und 5-OCH₃], 3*R*,3'*R*), 4.04 (dd, $J = 3$ Hz, $^5J = 3$ Hz; 2H, 3- und 6-CH), 4.22 (br. d, $J = 3$ Hz; 1H, CHOH). – (3*R*,6*S*,3'*S*)-**11f**: ^{13}C -NMR (CDCl₃): $\delta = 16.91$ und 19.10 [CH(CH₃)₂], 26.85 [C(CH₃)₃], 31.96 [CH(CH₃)₂], 35.51 [C(CH₃)₃], 52.61 und 52.68 (OCH₃), 56.26 und 60.51 (3- und 6-CH), 77.75 (CH – OH), 162.71 und 165.80 (N=C). – (3*R*,6*S*,3'*R*)-**11f**: ^{13}C -NMR (CDCl₃): $\delta = 16.49$ und 19.11 [CH(CH₃)₂], 26.99 [C(CH₃)₃], 31.50 [CH(CH₃)₂], 36.31 [C(CH₃)₃], 51.97 und 52.47 (OCH₃), 59.66 und 60.80 (3- und 6-CH), 78.60 (CH – OH), 162.09 und 163.69 (N=C). – Das Diastereomerenverhältnis bestimmte man mit Hilfe der Integrale der C(CH₃)₃- und der CH(CH₃)₂-Signale: $\delta = 26.85$, 31.96 (3*R*,6*S*,3'*S*), 26.99, 31.50 (3*R*,6*S*,3'*R*), 26.32, 32.42 (3*S*,6*S*,3'*S*), 27.14, 32.03 (3*S*,6*S*,3'*R*).

$C_{14}H_{26}N_2O_3$ (270.4) Ber. C 62.19 H 9.69 Gef. C 62.20 H 9.71

(3*R*,6*S*,3'*S*)- und (3*R*,6*S*,3'*R*)-3,6-Dihydro-3-(1-hydroxy-2-methylpropyl)-6-isopropyl-2,5-dimethoxypyrazin (**11g**): Eingesetzt wurden 0.56 g (3 mmol) **6a** und 0.24 g (3.3 mmol) Isobutyraldehyd; aufgearbeitet wurde nach 3 h; 0.74 g (96%) **11g** mit Sdp. 95–105°C/0.1 Torr (Kugelhrohr-

apparat); (3*R*,6*S*,3'*S*):(3*R*,6*S*,3'*R*):(3*S*,6*S*,3'*S*):(3*S*,6*S*,3'*R*) ca. 55:6–10:1:1; ¹³C-NMR- und ¹H-NMR-spektroskopisch mit Eu(fod)₃ ermittelt. – IR (Film): ν = 1695 (N=C), 3200–3500 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.74 und 1.02 [2 d, *J* = 7 Hz; 6H, 6-CH(CH₃)₂], 1.07 [d, *J* = 7 Hz; 6H, CHCH(CH₃)₂], 1.60–1.80 (br.; 1H, OH), 2.02 [dsept, *J* = 2 und 7 Hz; 1H, CHCH(CH₃)₂], 2.29 [dsept, *J* = 3 und 7 Hz; 1H, 6-CH(CH₃)₂], 3.50–3.80 (br.; m; 1H, CH–OH), 3.72 und 3.75 (2 s; 6H, 2- und 5-OCH₃), 4.01 (dd, *J* = 3 Hz, ⁵*J* = 3 Hz; 1H, 6-H), 4.21 (dd, *J* = 2 Hz, ⁵*J* = 3 Hz; 1H, 3-H). – Das Diastereomerenverhältnis bestimmte man an den ¹³C–O-Signalen: δ = 77.59 (3*R*,6*S*,3'*S*), 77.50 (3*R*,6*S*,3'*R*), 77.96 (3*S*,6*S*,3'*S*), 77.32 (3*S*,6*S*,3'*R*). Etwas störend sind hier die Signale von CDCl₃ und CHCl₃.

C₁₃H₂₄N₂O₃ (256.3) Ber. C 60.91 H 9.44 Gef. C 61.00 H 9.33

(3*R*,6*S*,3'*S*)- und (3*R*,6*S*,3'*R*)-3,6-Dihydro-3-(1-hydroxyethyl)-6-isopropyl-2,5-dimethoxypyrazin (**11h**): Eingesetzt wurden 0.56 g (3 mmol) **6a** und 0.16 g (3.6 mmol) Acetaldehyd; aufgearbeitet wurde nach 1 h; 0.65 g (95%) **11h** mit Sdp. 75–85°C/0.1 Torr (Kugelrohrapparat); (3*R*,6*S*,3'*S*):(3*R*,6*S*,3'*R*):(3*S*,6*S*,3'*S*):(3*S*,6*S*,3'*R*) ca. 19.3:4.7:1:1; ¹³C-NMR- und ¹H-NMR-spektroskopisch mit Eu(fod)₃ ermittelt. – IR (Film): ν = 1700 (N=C), 3100–3600 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.71 und 1.04 [2 d, *J* = 7 Hz; 6H, CH(CH₃)₂, 3*R*,3'*S*], 0.75 und 1.02 [2 d, *J* = 7 Hz; 6H, CH(CH₃)₂, 3*R*,3'*R*], 1.29 (d, *J* = 6 Hz; 3H, CH₃CHO), 2.16–2.50 (br.; 1H, OH), 2.27 [dsept, *J* = 3 und 7 Hz, 1H, CH(CH₃)₂], 3.71 und 3.74 (2 s; 6H, 2- und 5-OCH₃), 3.93 (dd, *J* = 4 Hz, ⁵*J* = 3 Hz; 1H, 3-H), 3.98 (dd; *J* = 3 Hz, ⁵*J* = 3 Hz; 1H, 6-H). – Im ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃) wurde das Diastereomerenverhältnis an den Integralen der C–O und der 3- und 6-CH-Signale bestimmt: δ = 68.83, 60.97, 60.66 (3*R*,6*S*,3'*S*), 67.73, 61.25, 61.04 (3*R*,6*S*,3'*R*), 68.94, 60.58, 60.43 (3*S*,6*S*,3'*S*), 68.02, 60.92, 60.78 (3*S*,6*S*,3'*R*).

C₁₁H₂₀N₂O₃ (228.3) Ber. C 57.87 H 8.83 Gef. C 58.04 H 8.77

Hydrolyse der Carbonyladdukte **11**. – Darstellung der (2*R*)-Serin-methylester **26** und (2*R*)-Serine **27**: Die Hydrolyse von **11a** zu (i*R*)-β-Hydroxyvalin (**27a**) ist in Lit.¹³⁾ beschrieben.

(i*R*)-2-Amino-3-hydroxy-4,4-dimethylpentansäure-methylester (**26c**): Die Suspension von 0.68 g (2.5 mmol) **11f** (3*R*,3'*S*:3*R*,3'*R*:3*S*,3'*S*:3*S*,3'*R* = 58:16:2:1) in ca. 20 ml (5 mmol) 0.25 N HCl rührte man 12 h bei Raumtemp. Man extrahierte einmal mit ca. 15–20 ml Ether, der verworfen wurde, und engte die wäßrige Phase i. Vak. (Badtemp. 40–60°C) auf ca. 3 ml ein. Man überschichtete mit ca. 10 ml Ether und gab unter kräftigem Schütteln konz. Ammoniak bis pH = 8–10 hinzu. Man trennte die Etherphase ab, sättigte die wäßrige Phase mit Natriumchlorid, extrahierte sie 5mal mit je 5–10 ml Ether und trocknete die vereinigten Etherphasen mit MgSO₄. Man entfernte den Ether und destillierte den Rückstand im Kugelrohrapparat: 0.21 g (48%) eines 18:12:1:1-Gemisches von (2*R*,3*S*):(2*R*,3*R*):(2*S*,3*R*):(2*S*,3*S*)-**26c** mit Sdp. 90–100°C/0.05 Torr (Kugelrohrdestillation). – Das Diastereomeren- und Enantiomerenverhältnis bestimmte man mit Eu(hfc)₃ an den ¹H-NMR-Signalen der OCH₂- und der *tert*-Butylgruppe. – IR (Film): ν = 3100–3500 (NH₂ und OH), 1735 (C=O), 1600 cm⁻¹ (NH₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.97 [s; 9H, C(CH₃)₃], 2.10–2.50 (br.; 3H, OH und NH₂), 3.48 und 3.66 (2 d, *J* = 3 Hz; 2H, α- und β-H, 2*R*,3*S*), 3.42 und 3.62 (2 d, *J* = 3 Hz; 2H, α- und β-H, 2*R*,3*R*), 3.74 (s; 3H, OCH₃, 2*R*,3*R*), 3.76 (s; 3H, OCH₃, 2*R*,3*S*).

C₈H₁₇NO₃ (175.2) Ber. C 54.84 H 9.78 Gef. C 54.51 H 9.85

(2*R*)-2-Amino-3-hydroxy-4-methylpentansäure-methylester (**26d**): Die Suspension von 2.05 g (8 mmol) **11g** in 64 ml (16 mmol) 0.25 N HCl rührte man 6 h bei Raumtemp. Man arbeitete analog **26c** (voranstehend) auf und erhielt 0.72 g (56%) eines 70:25:2:1-Gemisches von 2*R*,3*S*:2*R*,3*R*:2*S*,3*S*:2*S*,3*R*-**26d** mit Sdp. 100–110°C/0.05 Torr (Kugelrohrapparat). – Das Diastereomeren- und Enantiomerenverhältnis bestimmte man mit Eu(hfc)₃ an den ¹H-NMR-Signalen der OCH₃-Gruppen. Zusätzlich bestimmte man das Diastereomerenverhältnis von (2*R*,3*S*)/(2*S*,3*R*):

(2*R*,3*R*)/(2*S*,3*S*) mit Eu(fod)_3 an den $^1\text{H-NMR}$ -Signalen der OCH_3 - und der Isopropylgruppe zu ca. 3.1:1. – IR (Film): $\nu = 1730$ (C=O), $3200\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$ (OH und NH_2). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.99$ und 1.04 [2 d, $J = 6\text{ Hz}$; 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.83 [dsept, $J = 6\text{ Hz}$ und 13 Hz ; 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], $2.40\text{--}2.80$ (br.; 3H, NH_2 und OH), 3.40 (dd, $J = 4$ und 13 Hz ; 1H, $\beta\text{-H}$), 3.57 (d, $J = 4\text{ Hz}$; $\alpha\text{-H}$), 3.78 (s; 3H, OCH_3).

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (161.2) Ber. C 52.16 H 9.38 Gef. C 52.10 H 9.20

(2*R*,3*S*)-Threonin und (2*R*,3*R*)-Allothreonin (**27e**): Eine Suspension von 0.41 g (1.8 mmol) **11h** in 14.4 ml (3.6 mmol) 0.25 N HCl rührte man kräftig 2 h bei Raumtemp. Dann gab man 15 ml konz. HCl zu, erhitze 1 h unter Rückfluß und engte i. Vak. ein. Den Rückstand nahm man in 10 ml Ethanol auf, gab $2\text{--}3\text{ ml}$ Propenoxid zu und erhitze 10 min unter Rückfluß. Man ließ erkalten, saugte ab und trocknete den Niederschlag bei $40^\circ\text{C}/10\text{--}20\text{ Torr}$. Man erhielt 0.53 g Gemisch aus L-Valin und **27e**. 100 mg des Gemisches chromatographierte man an 30 g Kieselgel (1 at, Kieselgel 60, $0.04\text{--}0.065\text{ mm}$) mit einer Mischung aus Methanol/Chloroform/konz. Ammoniak (5:5:0.5): 1. Eluat = 40 mg L-Valin ($R_F = 0.4$); 2. Eluat = 40 mg **27e** mit Threonin: Allothreonin-Verhältnis = $2.3:1$ ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt). – $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 1.67$ (d, $J = 7\text{ Hz}$; CH_3 von Allothreonin), 1.78 (d; CH_3 von Threonin), 4.02 (d; $\alpha\text{-H}$ von Threonin), 4.27 (d; $\alpha\text{-H}$ von Allothreonin). – $^1\text{H-NMR}$ von L-Threonin (D_2O): $\delta = 1.78$ (d; CH_3), 4.02 (d; $\alpha\text{-H}$), 4.68 (dq; $\beta\text{-H}$).

Experimente zur Dehydratisierung der Verbindungen 11

Zur Dehydratisierung von **11c** zu **32b** und **33b** und zur Synthese von (*R*)- β -(Methylen)phenylalanin-methylester (**34**) vgl. Lit.¹¹⁾.

(3*S*)-3,6-Dihydro-3-isopropyl-6-isopropyliden-2,5-dimethoxypyrazin (**33a**): Zur Mischung von 2.90 g (12 mmol) **11a**, 120.0 g (1.5 mol) Pyridin und 45 ml Toluol tropfte man bei 0°C eine Lösung von 2.95 g (25 mmol) Thionylchlorid in 18 ml Toluol. Man rührte 12 h und gab anschließend 50 ml 10proz. NaHCO_3 -Lösung und dann 100 ml Wasser zu. Man schüttelte mit 100 ml Ether, trennte die Phasen und extrahierte die wäßrige Phase noch 3mal mit je 100 ml Ether. Man trocknete die vereinigten Etherphasen mit MgSO_4 und arbeitete wie üblich auf. Der Rückstand enthielt neben **33a** in geringer Menge 3-Isopropenyl-6-isopropyl-2,5-dimethoxypyrazin (**35**). Bei der Kugelrohrdestillation erhielt man 2.30 g (86%) **33a** mit Sdp. $58\text{--}60^\circ\text{C}/0.01\text{ Torr}$. – IR (Film): $\nu = 1690, 1665$ (N=C), 1620 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.79$ und 1.01 [2 d; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], $1.88\text{--}2.21$ [m; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.01 und 2.08 [2 s; $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 3.7 (2- und 5- OCH_3), 4.08 (d; 3-H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (224.3) Ber. C 64.26 H 8.98 Gef. C 64.36 H 8.97

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) für **35**: $\delta = 1.28$ [d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.24 (m; CH_3), 3.31 [sept, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.96 und 4.00 (2 s; OCH_3), $5.46\text{--}5.53$ und $6.04\text{--}6.10$ (2 m; $\text{C}=\text{CH}_2$).

α,β -Dehydrovalin-methylester (**36**): Eine Suspension von 0.45 g (2 mmol) **33a** rührte man 90 min bei Raumtemp. mit 16 ml (4 mmol) 0.25 N HCl . Man extrahierte einmal mit ca. 10 ml Ether, der verworfen wurde, entfernte das Solvens i. Vak. und löste den Rückstand in möglichst wenig (ca. 5 ml) Wasser. Man überschiedete mit ca. 10 ml Ether und versetzte unter kräftigem Schütteln mit konz. Ammoniak bis $\text{pH} = 7$. Man trennte die wäßrige Phase ab und extrahierte sie noch zweimal mit je ca. $5\text{--}10\text{ ml}$ Ether. Die vereinigten Etherphasen trocknete man mit MgSO_4 und destillierte das Solvens i. Vak. ab. Als Rückstand erhielt man 0.31 g Gemisch aus **36** ($R_F = 0.68$) und Val-OMe ($R_F = 0.32$). Man trennte die beiden Ester an ca. 20 g Kieselgel (wie bei **27e**) mit Ether/Aceton (8:2). **36** wurde im Kugelrohrapparat destilliert; Sdp. $75^\circ\text{C}/10\text{ Torr}$. – IR (Film):

$\nu = 3440$ und 3380 (NH_2), 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 1645 ($\text{C}=\text{C}$), 1600 cm^{-1} (br., NH_2). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.77$ und 2.07 [2 s; $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 3.76 (s; OCH_3), 3.22 (br. s; NH_2).

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (192.2) Ber. C 55.78 H 8.59 Gef. C 55.74 H 8.64

Hydrierung von 33a zu (3S,6S)-3,6-Dihydro-3,6-diisopropyl-2,5-dimethoxy-pyrazin (37): Eine Lösung von 0.68 g (3 mmol) **33a** in 30 ml Methanol hydrierte man 24 h mit 0.2 g Palladium/Kohle bei 1 at H_2 und Raumtemp. Man filtrierte, entfernte das Solvens i. Vak. und erhielt aus dem Rückstand 0.56 g (83%) **37** mit Sdp. $55^\circ\text{C}/0.05\text{ Torr}$; Diastereomerenverhältnis 4:1 zugunsten des cis-Diastereomeren; d.e. $\approx 60\%$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (226.3) Ber. C 63.68 H 9.79 Gef. C 63.56 H 9.72

Darstellung des Lactimethers 7. – 1) *Diisopropoxycarbenium-tetrafluoroborat*: Zu 57.0 g (0.3 mol) Triisopropoxymethan tropfte man bei -30°C unter Rühren eine Lösung von 45 ml (0.36 mol) Bortrifluorid-Ether-Komplex. Man ließ auf 0°C kommen, rührte 20 min , fügte 50 ml Ether zu und kühlte auf -75°C . Dabei fielen 43.0 g (66%) des Carbenium-tetrafluoroborats aus, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde; hygroskopische Kristalle, die bei Raumtemp. schmelzen.

2) *3,6-Dihydro-2,5-diisopropoxy-3-isopropylpyrazin (7)*: Eine Mischung von 43.0 g (189 mmol) des Carbenium-tetrafluoroborats und 9.4 g (60 mmol) cyclo-(L-Val-Gly-) in 150 ml Methylen-dichlorid rührte man 30 min bei Raumtemp. Man gab die Lösung von $28\text{ g NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{ H}_2\text{O}$ und $106.8\text{ g Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{ H}_2\text{O}$ in 400 ml Wasser zu, schüttelte, trennte die Phasen und extrahierte die wäßrige Phase noch 3mal mit Methylen-dichlorid. Man trocknete die organischen Phasen mit MgSO_4 und arbeitete wie üblich auf. Man erhielt 9.8 g (36%) **7** mit Sdp. $68-70^\circ\text{C}/2\text{ Torr}$ (Kugelrohrdestillation). – IR (Film): $\nu = 1690\text{ cm}^{-1}$ ($\text{N}=\text{C}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.77$ und 1.04 [2 d; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.32 [d; 2- und 5- $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], $2.00-2.45$ [m; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.95 (m; 3-H und CH_2), $4.75-5.38$ [m; 2- und 5- $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$].

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (240.3) Ber. C 64.97 H 10.06 Gef. C 64.93 H 10.09

Experimente mit dem Diisopropoxylactimether 7

Lithiierung von 7 und Umsetzung der Lithiumverbindung mit Aldehyden: Man verfuhr wie bei den Umsetzungen mit **6a** beschrieben (vgl. oben; Mengen: 3 mmol 7 in 6 ml Dimethoxymethan, 1.9 ml einer 1.72 N Lösung von Butyllithium in Hexan, 3.2 mmol Aldehyd in 4 ml Dimethoxyethan). Die Diastereomerenverhältnisse der Addukte **11** (OiPr statt OMe) bestimmte man $^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopisch an den C–OH-Signalen¹⁸⁾.

Hydrolyse von [(3R,6S,3'S)/(3R,6S,3'R)]-3,6-Dihydro-3-(1-hydroxy-2-methylpropyl)-2,5-diisopropoxy-6-isopropylpyrazin (11g, OiPr statt OMe) zu (2R,3S)/(2R,3R)-2-Amino-3-hydroxy-4-methylpentansäure (β -Hydroxyleucin) (27d): 0.35 g (3 mmol) des Dihydropyrazins suspendierte man in 24 ml (6 mmol) 0.25 N HCl und rührte 2 d bei Raumtemp. Man gab 20 ml konz. Salzsäure zu, erhitzte 24 h unter Rückfluß und beseitigte die Salzsäure i. Vak. Den Rückstand löste man in 12 ml Ethanol und erhitzte mit 4 ml Propenoxid 15 min unter Rückfluß. Man ließ erkalten, saugte ab, wusch den Niederschlag mit Ethanol und trocknete ihn bei $40^\circ\text{C}/10\text{ Torr}$. Man erhielt 0.33 g (43%) eines Gemisches aus L-Valin und **27d**. 100 mg davon chromatographierte man an 50 g Kieselgel (wie bei **27e**) mit Butanol/Aceton/konz. Ammoniak (10:10:1). Zuerst wurden 42 mg L-Valin eluiert ($R_F = 0.5$) und dann 40 mg 27d ($R_F = 0.36$); Schmp. $230-232^\circ\text{C}$ (Zers.). Das (2R,3S):(2R,3R)-Verhältnis wurde nicht bestimmt. Es dürfte sich hauptsächlich um (2R,3S)-**27d** handeln. (vgl. Tab. 2). – $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 1.40$ [2 d; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.28 [m; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.96 (m; HCNH_2 , HCOH).

- ¹⁾ XVII. Mitteilung: U. Groth und U. Schöllkopf, *Synthesis* **1983**, 37.
- ²⁾ Vgl. Lit.¹⁾, dort frühere Lit. unserer Arbeitsgruppe; Übersicht: U. Schöllkopf, *Top. Curr. Chem.*, Bd. 109.
- ³⁾ ^{3a)} Zu asymmetrischen Synthesen (incl. Aminosäuresynthesen) siehe J. D. Morrison und H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, 1. Aufl. Prentice Hall, Englewood Cliffs, N. J. 1971; Y. Izumi und A. Tai, *Stereodifferentiating Reactions*, 1. Aufl. Kodansha Ltd., Tokyo 1977; D. Valentine jr. und J. W. Scott, *Synthesis* **1978**, 329; J. W. ApSimon und R. P. Sequin, *Tetrahedron* **35**, 2797 (1979); K. Weinges und B. Stemmler, *Recent Dev. Chem. Nat. Carbon Compd.* **7**, 91 (1976); H. B. Kagan, *Pure Appl. Chem.* **43**, 401 (1975); H. B. Kagan und J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **10**, 175 (1978). – ^{3b)} Zur asymmetrischen Synthese einiger β -Arylserine vgl. T. Nakatsaku, T. Miwa und T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1981**, 279. Die asymmetrischen Induktionen sind jedoch mit 60–70% (für die *threo*-Diastereomeren) unbefriedigend. Zur asymmetrischen Synthese von Threonin vgl. Y. N. Belokon', I. E. Zel'tzer, M. G. Ryzhov, M. B. Saporovskaya, V. I. Bakhmutov und V. M. Belikov, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 180.
- ⁴⁾ U. Schöllkopf, U. Groth und C. Deng, *Angew. Chem.* **93**, 793 (1981); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **20**, 798 (1981).
- ⁵⁾ Vgl. U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth und K.-O. Westphalen, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 696.
- ⁶⁾ Trimethyloxonium-tetrafluoroborat wird über Triethyloxonium-tetrafluoroborat hergestellt. Triethyloxonium-tetrafluoroborat reagiert, weil löslich in Dichlormethan, schneller mit Di-ketopiperazinen als die Methylverbindung.
- ⁷⁾ R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **87**, 603 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 581 (1975).
- ⁸⁾ J. Nozulak und U. Schöllkopf, *Synthesis* **1982**, 866.
- ⁹⁾ Bei der Addition von Aldehyden und unsymmetrischen Ketonen an die Lithiumverbindung **8** hat man zwischen der Diastereoseitendifferenzierung bezüglich des Anions **8** und der Enantioseitendifferenzierung bezüglich der Carbonylgruppe von **9** zu unterscheiden. Die erstere bestimmt Ausmaß und Richtung der Induktion an C-3 von **10** oder **11**, **12**, die letztere die Stereochemie am Chiralitätszentrum C-3', d. h. das Diastereomerenverhältnis (3*R*,3'*S*): (3*R*,3'*R*) und (3*S*,3'*S*): (3*S*,3'*R*).
- ¹⁰⁾ Solche gefalteten Konformationen (folded conformations) sind bei benzylsubstituierten Heterocyclen mehrfach nachgewiesen worden. Vgl. A. K. Bose, M. S. Manhas, R. F. Tavares, J. M. van der Veen und H. Fujiwara, *Heterocycles* **7**, 1227 (1977); Lit.⁵⁾; U. Schöllkopf, W. Hartwig, K.-H. Pospischil und H. Kehne, *Synthesis* **1981**, 966; W. Hartwig und U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1952.
- ¹¹⁾ U. Schöllkopf und U. Groth, *Angew. Chem.* **93**, 1022 (1981); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **20**, 977 (1981).
- ¹²⁾ Vgl. C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn und J. Lampe, *J. Org. Chem.* **45**, 1066 (1980); P. Fellmann und J.-E. Dubois, *Tetrahedron* **34**, 1349 (1978); T. Mukaiyama, *Org. React.* **28**, 203 (1982); D. A. Evans, E. Vogel und J. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 6120 (1979); C. H. Heathcock, *Science* **214**, 395 (1981).
- ¹³⁾ U. Schöllkopf, J. Nozulak und U. Groth, *Synthesis* **1982**, 868.
- ¹⁴⁾ T. Moriya, K. Matsumoto und M. Miyoshi, *Synthesis* **1981**, 915; U. Schmidt und E. Öhler, *Angew. Chem.* **89**, 344 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **16**, 327 (1977).
- ¹⁵⁾ R. V. J. Chari und J. Wemple, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 111.
- ¹⁶⁾ E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **39**, 2893 (1906).
- ¹⁷⁾ Y. Ohashi, H. Abe und Y. Ito, *Agric. Biol. Chem.* **37**, 2283 (1973). Über den Drehwert von **27a** gibt es unterschiedliche Literaturangaben. Wir glauben, daß enantiomerenreines **27a** $[\alpha]_D^{20} = 11.3^\circ$ ($c = 2.0$, 5 N HCl) hat; vgl. Lit.¹³⁾.
- ¹⁸⁾ Einzelheiten siehe Diplomarbeit R. Gull, Univ. Göttingen 1983.

[28/83]