

Asymmetrische Synthesen über heterocyclische Zwischenstufen, X¹⁾

Enantioselektive Synthese von (2*R*)-2-Methylserinen

Ulrich Schöllkopf*, Ulrich Groth und Wolfgang Hartwig

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen,
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

Eingegangen am 29. April 1981

Die Umsetzung des lithiierten Bislactimethers **3** von *cyclo*-(L-Ala-L-Ala) mit Aldehyden und Ketonen vollzieht sich mit 81 bis > 95% asymmetrischer Induktion (d. e. = diastereomeric excess) an C-3, wobei die (*R*)-Konfiguration induziert wird. – Eine Modellvorstellung zur Deutung dieser ungewöhnlich hohen Induktion wird diskutiert. – Bei Aldehyden oder unsymmetrischen Ketonen wird auch C-7 der Addukte **6** zu einem Chiralitätszentrum; hier wird [bei den (3*R*)-Isomeren] mit 47–73% d. e. ebenfalls (*R*)-Konfiguration induziert. – Hydrolyse der Addukte **6** (0.25 N HCl, Raumtemperatur) liefert neben L-Ala-OCH₃ die (2*R*)-2-Methylserin-methylester **7**. Die beiden Verbindungen lassen sich entweder auf der Stufe der Ester destillativ trennen oder – wenn **7** thermolabil ist – nach weiterer Hydrolyse auf der Stufe der Aminosäuren.

Asymmetric Syntheses via Heterocyclic Intermediates, X¹⁾. – Enantioselective Synthesis of (2*R*)-2-Methylserines

Aldehydes and ketones react with the lithiated bislactim ether **3** of *cyclo*-(L-Ala-L-Ala) with 81 to > 95% asymmetric induction (d. e. = diastereomeric excess) at C-3; (*R*) configuration is formed predominantly. – A model concept for the asymmetric induction is proposed. – With aldehydes or unsymmetrical ketones C-7 of the adducts **6** becomes a chiral center, too. (*R*) configuration is induced here [for the (3*R*)-isomers] with d. e. 47–73%. Hydrolysis of the addition products **6** (0.25 N HCl, room temperature) gives L-Ala-OCH₃ and (2*R*)-2-methylserine methyl esters **7**. Both compounds can be separated either at the ester stage by distillation or – if **7** is thermolabile – after further hydrolysis at the amino acid stage.

Optisch aktive, nicht proteinogene Aminosäuren verdienen Beachtung wegen ihrer nachgewiesenen oder möglichen biologischen Aktivität. Daher befassen wir uns seit einiger Zeit auf etwas breiterer Basis mit asymmetrischen Aminosäuren-Synthesen²⁾.

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.

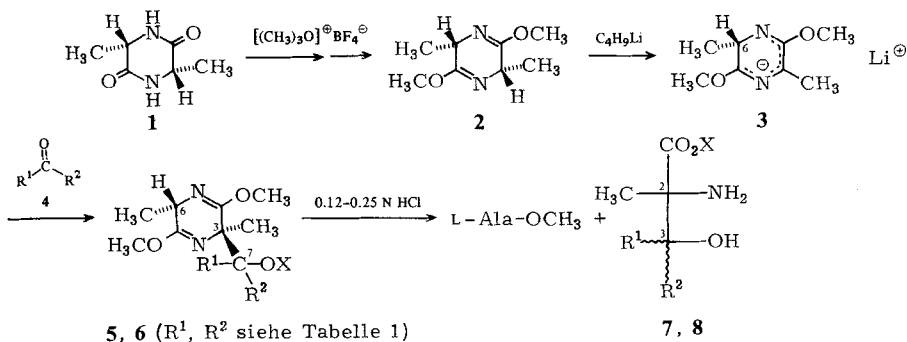
Wie früher berichtet³⁾, erhält man optisch aktive α -Methylaminosäuren, indem man den lithiierten Bislactimether **3** von *cyclo*-(L-Ala-L-Ala) erst alkyliert und dann die Addukte hydrolysiert. Der Diastereomerenüberschuß (d. e. = asymmetrische Induktion) bei der Alkylierung beträgt $\geq 90\%$.

Liebigs Ann. Chem. 1981

Die vorliegende Mitteilung behandelt die enantioselektive Synthese von (2*R*)-2-Methylserin-methylestern **7** oder (2*R*)-2-Methylserinen **8**. Dazu wird der lithiierte Bis-lactimether **3** zunächst mit Carbonylverbindungen **4** zu den Addukten **6** umgesetzt, die dann hydrolysiert werden ⁴⁾.

Diastereoselektive Additionen von Ketonen und Aldehyden **4** an den lithiierten Bislactimether **3**

Die Synthese des (3*S*,6*S*)-2,5-Dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazins (**2**), der Vorstufe für **3**, wurde in einer früheren Mitteilung ³⁾ beschrieben. Das in dieser Studie verwendete Präparat war zu ca. 93% optisch rein. Metalliert wurde mit Butyllithium bei -70°C entweder in Tetrahydrofuran oder Glycoldimethylether als Solvens. Die Umsetzung der Lithiumverbindung **3** mit Aldehyden oder Ketonen **4** ergab – nach Protonierung der 3-[(1-Lithiooxy)alkyl]-3,6-dihydropyrazine **5** – die (6*S*,3*R*)-3-(1-Hydroxyalkyl)-2,5dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazine **6**. Die Resultate sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.



	X	R^1	R^2
5	Li	H	H
6	H	CH ₃	CH ₃
7	CH ₃	C ₆ H ₅	H
8	H		

Tab. 1. Asymmetrische Induktion an C-3 und C-7 von **6**

6	R^1	R^2	C-3 ≈ % asymm. Induktion	Konfi- guration	C-7 ^{a)} % asymm. Ind.	Konfi- guration
a	H	H	81	–	R	–
b	CH ₃	CH ₃	85 ^{b)} 77 ^{c)}	R	–	–
c	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	>95 ^{c)}	R	–	–
d	C ₆ H ₅	H	88 ^{b)} 80 ^{c)}	R	52 ^{b)} 21 ^{c)}	R
e	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	H	89 ^{b)} 71 ^{c)}	R	74 ^{b)} 48 ^{c)}	R
f	C ₆ H ₅	CH ₃	>95 ^{b)} 86 ^{c)}	R	41 ^{b)} 14 ^{c)}	R

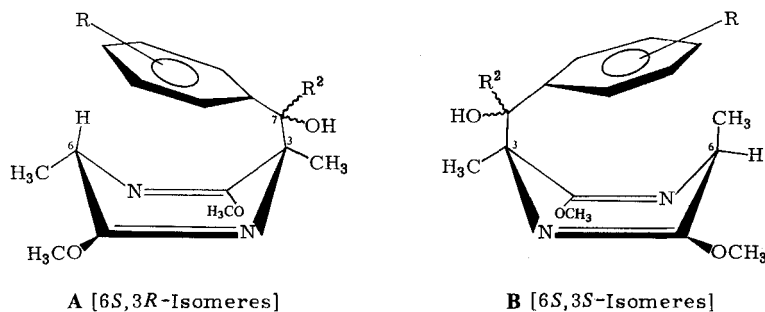
a) Für die (6*S*,3*R*)-Hauptisomeren vom Typ A. – b) In Glycoldimethylether. – c) In Tetrahydrofuran.

Ebenso wie die Alkylierung³⁾ haben wir auch diese Studie mit dem *Bismethoxy*lactimether **2** durchgeführt, obwohl der *Bisethoxy*lactimether (OC_2H_5 statt OCH_3 in **2**), der grundsätzlich gleichartig reagiert, billiger zugänglich ist³⁾. Bei den *Bismethoxy*lactimethern **6** sind aber die (für die Analyse benutzten) $^1\text{H-NMR}$ -Spektren übersichtlicher und außerdem sind e.-e.-Werte (e. e. = enantiomeric excess) von Aminosäure-methylestern $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch mit Verschiebungsreagenzien zuverlässiger bestimmbar als die der entsprechenden Ethylester.

Konfigurationszuordnung und Ausmaß der Induktion an C-3

Die Carbonylverbindungen **4** addieren sich in *trans*-Stellung zur C-6-Methylgruppe, d. h. an C-3 wird (*R*)-Konfiguration induziert. Das Ausmaß der asymmetrischen Induktion ist bei Glycoldimethylether als Solvens höher als bei Tetrahydrofuran, weshalb sich für die Anwendung des Verfahrens das erstere empfiehlt.

Bei den Addukten **6c – f** der aromatischen Aldehyde und Ketone ergab sich die (*3R*)-Konfiguration aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. Offenbar nehmen diese Verbindungen die „gefaltete Konformation“⁶⁾ ein, wie das in **A** für die (*6S,3R*)-Hauptisomeren und in **B** für die (*6S,3S*)-Nebenisomeren dargestellt ist. Bei den Addukten vom Typ **B** befindet sich die C-6-Methylgruppe im abschirmenden Anisotropiebereich des Arylringes. Infolgedessen erscheint hier das Dublett der C-6-Methylgruppe bei hohem Feld verglichen mit dem Dublett vom Typ **A**. Da beim Benzophenon-Addukt **6c** das „Hochfeld-Dublett“ im Bereich von $\delta = 0.5$ fehlt, nehmen wir hier einen d.-e.-Wert von $>95\%$ an. Das gleiche gilt für das Acetophenon-Addukt **6f**, wenn man Glycoldimethylether als Solvens benutzt (vgl. Tabelle 1). Bei den Versuchen mit Tetrahydrofuran bestimmten wir bei **6f** die Induktion an den Dubletts bei $\delta = 1.1$ und 1.09 für die beiden (*3R*)-Isomeren vom Typ **A** und $\delta = 0.53$ für ein (*3S*)-Isomeres vom Typ **B**. Das zweite Diastereomere vom Typ **B** war nicht nachweisbar. Bei den beiden Aldehyd-Addukten **6d** und **e** war die Zuordnung wegen Signalüberlagerungen problematischer. Das (*3R*):(*3S*)-Verhältnis konnte erst abgeschätzt werden, nachdem man chromatographisch die Diastereomeren getrennt hatte, so daß eine korrekte Zuordnung der Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Rohprodukte möglich war. In beiden Fällen war – wie bei **6f** – vom (*3S*)-Nebenisomeren vom Typ **B** nur ein Diastereomeres nachweisbar.

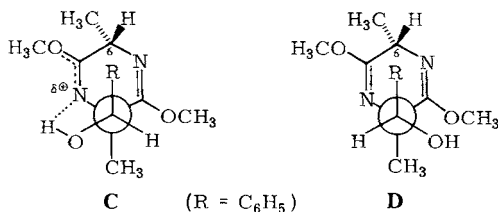


Beim Formaldehyd-Addukt **6a** ließ sich der d.-e.-Wert⁷⁾ nach Zugabe von Verschiebungsreagentien $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmen, und zwar an den Signalen der C-6-Methylgruppe der beiden Diastereomeren. Die (*3R*)-Konfiguration ergab sich aus dem Hydrolyseversuch, der zu (*R*)-(-)-2-Methylserin führte, einer konfigurativ be-

kannten Verbindung⁸⁾. Beim Aceton-Addukt **6b**, das ein unübersichtliches ¹H-NMR-Spektrum besitzt, bestimmten wir den d.-e.-Wert indirekt, und zwar über die optische Reinheit (e. e.) des 2,3,3-Trimethylserin-methylesters (**8b**), der bei der Hydrolyse anfällt. Aus Analogiegründen nehmen wir auch hier (*R*)-Konfiguration an.

Konfigurationszuordnung und Ausmaß der Induktion an C-7

Bei der Umsetzung von **3** mit Aldehyden oder unsymmetrischen Ketonen wird auch C-7 zu einem Chiralitätszentrum. Die hier – bei den (*6S,3R*)-Hauptisomeren vom Typ **A** – vorzugsweise entstehende Konfiguration ist ebenfalls in Tabelle 1 aufgeführt. Die Zuordnung sei am Beispiel der Benzaldehyd-Addukte **6d** kurz beschrieben. Durch Chromatographie isolierte man aus dem Rohprodukt drei Diastereomere, nämlich die beiden Isomeren vom Typ **A** mit (*3R*)-Konfiguration und ein Isomeres mit (*3S*)-Konfiguration vom Typ **B**. Das zweite Diastereomere dieses Typs war nicht nachweisbar. Bei einem der beiden (*3R*)-Diastereomeren unterscheiden sich im ¹H-NMR-Spektrum die beiden Singulets für die zwei Methoxygruppen um 0,2 ppm, beim anderen aber nur um 0,02 ppm. Infolgedessen handelt es sich beim ersteren um (*6S,3R,7R*)-**6d**, weil hier eine intramolekulare Wasserstoffbrücke gemäß Typ **C** anzunehmen ist, die N-4 positiviert und zur Entschirmung der C-5 Methoxygruppe führt. Dadurch vergrößert sich die Differenz der chemischen Verschiebungen der beiden Methoxygruppen. Die intramolekulare Wasserstoffbrücke kann IR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Beim (*6S,3R,7S*)-**6d** (Newman-Projektion **D**) ist eine analoge Wasserstoffbrücke nicht möglich.

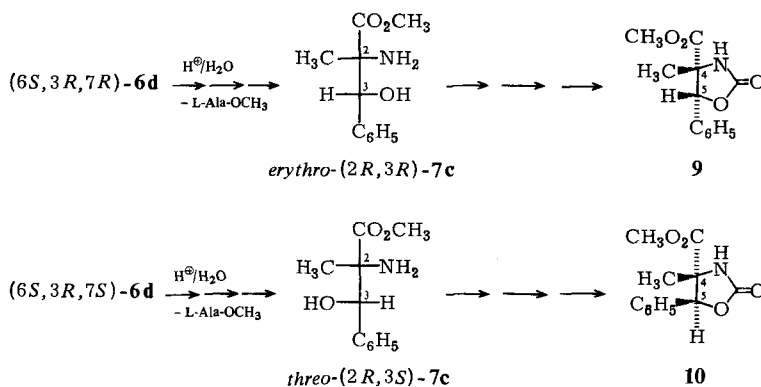


An geeigneten ¹H-NMR-Signalen konnte im rohen **6d** das Verhältnis (*6S,3R,7R*):(*6S,3R,7S*) ermittelt werden (vgl. Tabelle 1). Analog wurde die Induktion an C-7 bei den Addukten **6e** und **f** ermittelt, nachdem die Diastereomeren getrennt und ihre NMR-Signale bekannt waren.

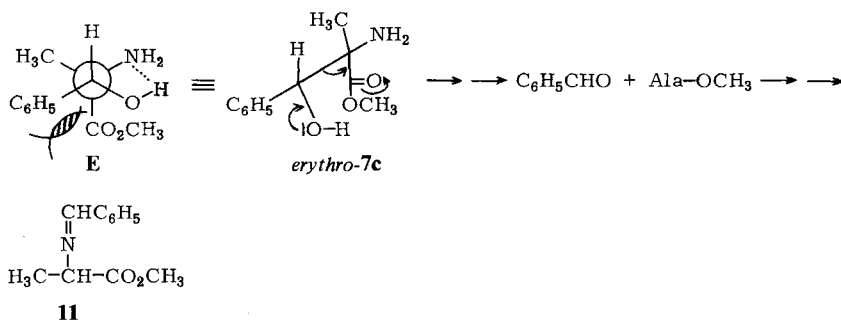
Bei dem dritten isolierten Diastereomeren von **6d** handelt es sich wahrscheinlich um (*6S,3S,7S*)-**6d**, weil die chemischen Verschiebungen der beiden Methoxygruppen hier um ca. 0,1 ppm differieren, was auf eine Wasserstoffbrücke analog **C** hinweist.

Die soeben diskutierte Konfigurationszuordnung für die beiden (*3R*)-Diastereomeren von **6d** ließ sich durch folgende Befunde stützen. Die Hydrolyse von (*6S,3R,7R*)-**6d** (= **C**) lieferte (neben L-Ala-OCH₃) *erythro*-(2*R*,3*R*)-2-Methyl-3-phenylserinmethylester [*erythro*-(2*R*,3*R*)-**7c**], die von (*6S,3R,7S*)-**6d** (= **D**) den *threo*-(2*R*,3*S*)-2-Methyl-3-phenylserin-methylester [*threo*-(2*R*,3*S*)-**7c**]. Die beiden Ester überführte man mit Carbonyldiimidazol in die beiden an C-5 epimeren 2-Oxazolidinone **9** und **10**. Beim

Oxazolidinon **10** absorbiert im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die C-4-Methylgruppe um ≈ 0.7 ppm bei höherem Feld – verglichen mit dem C-4-Methylsignal von **9** –, weil sie sich im abschirmenden Anisotropiebereich der *cis*-ständigen C-5-Phenylgruppe befindet.



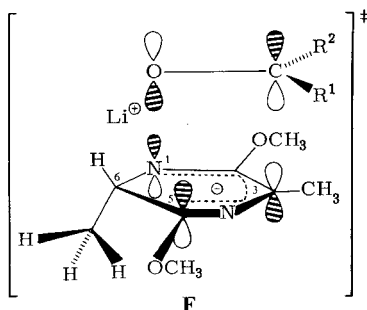
threo- und *erythro*-**7c** unterscheiden sich in der thermischen Stabilität. Während *threo*-**7c** durch Destillation (bei 0.01 Torr) vom L-Ala-OCH₃ abgetrennt werden konnte, fragmentierte *erythro*-**7c** beim Destillationsversuch in einer „Retro-Aldol-Reaktion“. Man isolierte das Rekombinationsprodukt der beiden Fragmente, nämlich *N*-Benzylidenalanin-methylester **11**. Die vergleichsweise größere Thermolabilität von *erythro*-**7c** führen wir auf eine Grundzustandsspannung zurück infolge Überlappung von Van-der-Waalschen-Wirkungsradien, wie das in der Newman-Projektion **E** angedeutet ist.



Zur Deutung der asymmetrischen Induktion

Das Ausmaß der *asymmetrischen Induktion* an C-3 hängt auffallenderweise nur unwesentlich von der Größe der beiden Gruppen R¹ und R² der Carbonylverbindung **4** ab. Selbst mit dem „kleinen“ Formaldehyd (R¹ = R² = H in **4**) erzielt man ca. 85–90% Induktion. Offenbar hängt der Energieinhalt der beiden diastereomeren Übergangszustände nicht so sehr von der Wechselwirkung des heterocyclischen Anions **3** mit den Resten R¹ und R² von **4** ab, sondern von dessen Wechselwirkung mit dem Carbonylsauer-

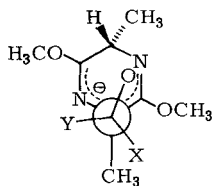
stoffatom, also *dem* funktionellen Atom, das allen Carbonylverbindungen gemeinsam ist. Deshalb postulieren wir für den Übergangszustand die „Sauerstoff-innen-Konformation“ (**F**), die durch eine HOMO(Anion)–LUMO(Carbonyl)-Wechselwirkung stabilisiert wird. Da die Carbonylverbindung *trans* zur C-6-Methylgruppe eintritt, hat man es mit einem „frühen“ Übergangszustand zu tun, dessen Energie bestimmt wird a) von der sterischen Wechselwirkung bei der Annäherung der Reaktanden (steric approach control) und b) von der Wechselwirkung der Grenzorbitale der beiden involvierten π -Systeme. In **F** ist der günstigere der beiden diastereomeren Übergangszustände dargestellt, jener, der zu (3*R*)-Konfiguration führt. Für eine bindende Orbitalüberlappung muß sich der Carbonylsauerstoff entweder über C-5 oder N-1 befinden. Das letztere halten wir für wahrscheinlicher, und zwar aus folgendem Grund: Nach MO-Rechnungen am Heteropentadienylanion (mit N-1 und N-4) ist N-1 das Atom mit dem größeren Orbitalkoeffizienten im HOMO und zugleich mit der höheren Ladungsdichte. Aus letzterem Befund folgt, daß sich hier das Lithiumkation aufhalten wird, vermutlich auf der „Oberseite“ des Anions. Infolgedessen kann der Übergangszustand **F** zusätzlich durch Komplexierung des Lithiumkations am Carbonylsauerstoff stabilisiert werden⁹⁾.



Die bindende HOMO-LUMO-Wechselwirkung existiert nur in der Frühphase der Reaktion und im Übergangszustand. Mit zunehmendem Energiegewinn infolge Ausbildung der C-3/C-7-Bindung längs der Reaktionskoordinate verschwindet sie wieder. Wie oben erwähnt, besitzen nach der Hydrolyse die Addukte **6d**–**f** der aromatischen Carbonylverbindungen die „gefaltete Konformation“. Diese liegt im Übergangszustand der Addition noch nicht vor. Nach beendeter Carbonyladdition muß es also irgendwann zur Rotation um die C-3/C-7-Bindung kommen. Ob dies bereits auf der Stufe **5** oder erst nach Protonierung bei **6** passiert, sei dahingestellt.

Problematischer ist die Interpretation der *Induktion an C-7*. Legt man das Übergangszustandsmodell **F** zugrunde, dann ist offenbar (z. B. bei Benzaldehyd) die Anordnung **H** günstiger als **I**. Auf den ersten Blick hätte man das Umgekehrte erwartet, weil die Abstoßung zwischen Phenyl und C-3-Methyl in **H** größer sein sollte als in **I**. Möglicherweise sind aber im Übergangszustand die beiden Gruppen noch so weit voneinander entfernt, daß zwischen beiden eine Van-der-Waalsche-Anziehung besteht.

Wie Kontrollversuche ergaben, ist die Carbonyladdition irreversibel, d. h. die Diastereomeren entstehen kinetisch gesteuert.



H: X = C₆H₅, Y = H

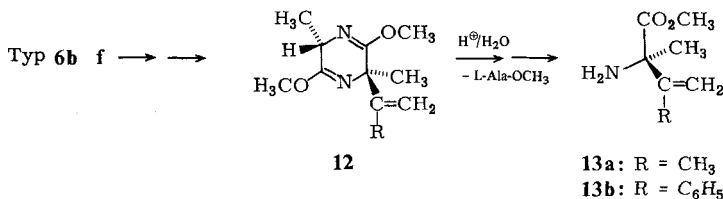
I: X = H, Y = C₆H₅

Hydrolyse der Addukte **6**; (2*R*)-2-Methylserin-methylester **7** und 2-Methylserine **8**

Obwohl die saure Hydrolyse an den beiden Iminoethergruppen von **6** unter milden Bedingungen gelingt – 0.25 N Salzsäure bei Raumtemperatur – kann die Isolierung der optisch aktiven 2-Methylserinester **7** problematisch sein, weil L-Ala-OCH₃ schwierig abzutrennen ist. Da die Serinester **7** vergleichsweise thermolabil sind – Retro-Aldol-Spaltung und Elimination von Wasser sind möglich –, ist die destillative Trennung heikel. Die 2-Methylserine **8**, die man aus den Estern durch weitere Hydrolyse mit 0.5 N Salzsäure erhält, sind weitaus stabiler. Daher muß man im Einzelfall prüfen, ob man die Trennung zweckmäßig auf der Stufe der Aminosäureester (L-Ala-OCH₃ + **7**) oder auf der Stufe der Aminosäuren (L-Ala + **8**) durchführt.

Beispielsweise konnten wir (2*R*)-(–)-2,3,3-Trimethylserin-methylester (**7b**) durch Kugelrohrdestillation bei 0.05 Torr von L-Ala-OCH₃ trennen, wengleich nicht ganz zersetzungsfrei. Seine optische Reinheit <¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen mit Hilfe von Tris[3-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyryl-*d*-campherato]europium(III) = Eu(hfc)₃ am OCH₃-Signal> betrug ca. 77%, entsprechend einem d.-e.-Wert von ca. 85% bei **5b** (vgl. Tabelle 1). – Den aus (6*S*,3*R*,7*S*)-**6d** erhaltenen *threo*-Serinester **7c** konnten wir ebenfalls destillativ von L-Ala-OCH₃ trennen (vgl. oben), während sich der aus (6*S*,3*R*,7*R*)-**6d** erhältliche *erythro*-Ester **7c** dabei zersetzte (vgl. oben). Hier empfiehlt sich die weitere Hydrolyse zum *erythro*-Serin **8c** und L-Ala und Trennung der beiden Aminosäuren. – Beim Formaldehyd-Addukt **6a** hydrolysierten wir bis zur Stufe der Säuren und isolierten (2*R*)-(–)-2-Methylserin (**8a**)⁸⁾ durch Chromatographie. – Der Versuch, aus dem Benzophenon-Addukt **6c** den (2*R*)-2-Methyl-3,3-diphenylserin-methylester zu erhalten, schlug wegen der schnellen Retro-Aldol-Reaktion der Verbindung fehl.

Außer der Hydrolyse zu den Serinestern **7** ist für die Addukte vom Typ **6b** oder **f** die Wasserabspaltung zu den ungesättigten Lactimethern der Formel **12** denkbar. Diese würden bei der Hydrolyse (neben L-Ala-OCH₃) die β,γ-ungesättigten Aminosäuren **13** liefern, welche als mögliche Enzymhemmer für Pyridoxalphosphat-abhängige Enzyme



Interesse beanspruchen¹⁰⁾. Nach orientierenden Versuchen gelingt die Wasserabspaltung mit Thionylchlorid/Pyridin¹¹⁾. So erhielten wir – wenngleich bisher ausgehend vom analogen Bislactimether von *cyclo*-(L-Val-Ala) – die beiden Aminosäuren **13a** und **b** mit e. e. >95%¹¹⁾.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Varian HA-100. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 157 G. – Optische Drehung: Perkin-Elmer-Polarimeter 241, 1-dm-Küvette. – Mitteldruckchromatographie (MPLC): Gerät nach Lit.¹²⁾; Silicagel, Petrolether/Essigester, 8:2.

(3*S*,6*S*)-2,5-Dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazin (**2**) erhielt man nach Lit.³⁾ $[\alpha]_D^{20} = 82.6$ ($c = 1.0$ in C₂H₅OH); ca. 93% optisch rein.

Carbonyl-Addukte 6

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zur Lösung von 1.7 g (10 mmol) **2** in 20 ml Tetrahydrofuran (THF) oder Glycoldimethylether fügte man (Injektionspritze) bei –70°C 11 mmol *n*-Butyllithium (7 ml einer 1.55 N Lösung in Hexan) und tropfte nach ca. 15 min die auf –70°C vorgekühlte Lösung von 10 mmol Carbonylverbindung in 20 ml THF zu. Nach 6–10 h gab man 0.66 g (11 mmol) Eisessig in 5 ml THF zu, ließ auf Raumtemp. aufwärmen und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Den Rückstand nahm man in 30 ml Ether auf, schüttelte mit etwa 50 ml Phosphatpufferlösung (pH 7) aus und extrahierte die wäßrige Phase noch 2- bis 3mal mit je 20 ml Ether. Die vereinigten Etherlösungen wurden mit MgSO₄ getrocknet, der Ether i. Vak. entfernt und der Rückstand destilliert.

(3*R*,6*S*)-3-Hydroxymethyl-2,5-dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazin (**6a**): Abweichend von der allgemeinen Vorschrift tropfte man zur Suspension von 0.60 g (20.0 mmol) Paraformaldehyd in 20 ml THF bei –70°C die auf –70°C vorgekühlte Lösung von 10 mmol Lithiumverbindung **3** in 20 ml THF (vgl. allgemeine Vorschrift). Nach 20 h bei –70°C neutralisierte man mit 0.66 g Eisessig und verfuhr nach der allgemeinen Vorschrift. 1.4 g (70%) **6a** mit Sdp. 60°C/0.1 Torr. **6a** kristallisierte beim Stehenlassen (Schmp. 50–55°C)¹³⁾. $[\alpha]_D^{20} = 7.23$ ($c = 0.25$ in C₂H₅OH). Bei Zugabe von Tris(3-trifluoracetyl-*d*-campherato)europium(III) [$= \text{Eu}(\text{tfc})_3$] trennten sich im ¹H-NMR-Spektrum die Signale der C-6-Methylgruppen der Stereoisomeren. Intensitätsverhältnis $\approx 9-10:1$; d. e. $\approx 81\%$. – IR (Film): $\nu = 1680$ (N=C), 3250–3400 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 4.09$ (q; $J = 7$ Hz; 1H, 6-H), AB-Signal ($\delta_A = 3.63$, $\delta_B = 3.50$, $J = 10$ Hz, CH₂O), 1.35 (d; $J = 7$ Hz; 3H, 6-CH₃), 3.66 (s; 6H, 2- und 5-OCH₃), 3.10 bis 3.30 (breit; 1H, OH), 1.24 (s; 3H, 3-CH₃). Mit 20 mol-% Eu(tfc)₃: $\delta = 2.30$ und 2.15 (je d; $J = 7$ Hz; 6-CH₃ der beiden Diastereomeren).

C₉H₁₆N₂O₃ (200.2) Ber. C 53.98 H 8.05 Gef. C 53.83 H 8.10

(3*R*,6*S*)-3-[(1-Hydroxy-1-methyl)ethyl]-2,5-dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazin (**6b**): Allgemeine Vorschrift, jedoch halbe Menge. 0.85 g (5.00 mmol) **2** und 0.29 g (5.00 mmol) Aceton. 8 h Rühren bei –70°C. Man erhielt 0.95 g (83%) **6b** mit Sdp. 95–105°C/15 Torr, d. e. $\approx 77\%$ (THF), $\approx 85\%$ (Glyme); d. e. über e. e. von **7b** (vgl. unten). – IR (Film): $\nu = 1690$ (N=C), 3460 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.12$, 1.30 und 1.40 (je s; je 3H; CH₃), 1.40 (d; $J = 7$ Hz; 3H; 6-CH₃), 3.70 (s; 6H, 2- und 5-OCH₃), 3.75 (s; 1H, OH), 4.11 (q; $J = 7$ Hz; 1H, 6-H).

C₁₁H₂₀N₂O₃ (228.3) Ber. C 57.87 H 8.83 Gef. C 57.73 H 8.82

3-[(Hydroxydiphenyl)methyl]-2,5-dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazin (**6c**): Eingesetzt wurden 1.82 g (10.0 mmol) Benzophenon. Man rührte 20 h bei –70°C. Man erhielt 3.13 g (89%)

6c mit Schmp. 98–99°C (Petrolether). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes (270 MHz) konnte nur ein Diastereomer erkannt werden. – IR (KBr): $\nu = 1675$ (N=C), 2940 und 2980 (Phenyl), 3520 cm^{-1} (OH). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.70\text{--}7.80$ und $7.10\text{--}7.45$ (2 m, 10H, C_6H_5), 4.71 (s; 1H, OH), 3.63 und 3.55 (2s; 6H, 2- bzw. 5-OCH₃), 1.48 (s; 3H, 3-CH₃), 1.27 (d; $J = 7\text{ Hz}$; 3H, 6-CH₃), 3.61 (q; $J = 7\text{ Hz}$; 1H, 6-H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (352.4) Ber. C 71.57 H 6.86 Gef. C 71.68 H 6.93

3-[(Hydroxyphenyl)methyl]-2,5-dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazin (6d): Eingesetzt wurden 1.1 g (10 mmol) Benzaldehyd. Man rührte 8 h bei -70°C . Man erhielt 2.0 g (72%) **6d** mit Sdp. $105\text{--}110^\circ\text{C}/0.1$ Torr. Gemisch aus 1. (6*S*,3*R*,7*R*)-, 2. (6*S*,3*R*,7*S*)- und 3. (6*S*,3*S*,7*S*)-Isomerem. Das Verhältnis von (1. + 2.):3. betrug $\approx 9:1$ (THF) und $\approx 15:1$ (Glycoldimethylether), entsprechend d. e. $\approx 80\%$ (THF) oder $\approx 88\%$ (Glycoldimethylether). Aus dem Verhältnis von (1. : 2. errechnet sich $\approx 21\%$ oder $\approx 52\%$ d. e. an C-7. Die zur Analyse benutzten $^1\text{H-NMR}$ -Signale sind kursiv gedruckt. Durch MPLC wurden 0.8 g des Gemischs getrennt, wobei die folgenden Komponenten eluiert wurden.

0.34 g (6*S*,3*R*,7*R*)-**6d**: IR (Film): $\nu = 1685$ (N=C), 3460 cm^{-1} (OH). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.12$ (d, $J = 7\text{ Hz}$; 6-CH₃), 1.50 (s; 3H, 3-CH₃), 3.17 (q, $J = 7\text{ Hz}$; 1H, 6-H), 3.40 (s; 1H, OH), 3.49 und 3.69 (s; je 3H, 2- und 5-OCH₃), 4.68 (s; 1H, 7-H), 6.29–7.21 (m; 5H, C_6H_5).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (276.3) Ber. C 65.20 H 7.30 Gef. C 65.12 H 7.22

0.04 g (6*S*,3*S*,7*S*)-**6d**: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{C}_6\text{H}_6$): $\delta = 0.42$ (d; $J = 7\text{ Hz}$; 3H, 6-CH₃), 1.58 (s; 3H, 3-CH₃), 3.10–3.40 (breit; 1H, OH), 3.59 und 3.69 (s; je 3H, 2- und 5-OCH₃), 3.78 (q, $J = 7\text{ Hz}$; 1H, 6-H), 4.82 (s, 1H, 7-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (276.3) Ber. C 65.20 H 7.30 Gef. C 65.07 H 7.27

0.22 g (6*S*,3*R*,7*S*)-**6d**: Kristallisiert beim Stehenlassen, Schmp. 94–97°C. – IR (Film): $\nu = 1680$ (N=C), $3050\text{--}3350\text{ cm}^{-1}$ (breit; OH). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.86$ (d, $J = 7\text{ Hz}$; 3H, 6-CH₃), 1.25 (s; 3H, 3-CH₃), 2.50–2.70 (breit; 1H, OH), 3.63 und 3.65 (s; 6H, 2- und 5-OCH₃), 3.84 (q, $J = 7\text{ Hz}$; 1H, 6-H), 4.58 (s; 1H, 7-H), 7.17 (s; 5H, C_6H_5).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (276.3) Ber. C 65.20 H 7.30 Gef. C 65.25 H 7.22

3-[Hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl]-2,5-dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazin (6e): Allgemeine Vorschrift, jedoch halbe Menge. 0.7 g (5.0 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd. Man rührte 10 h bei -70°C und erhielt 1.05 g (69%) **6e** mit Sdp. $115\text{--}125^\circ\text{C}/0.1$ Torr. Gemisch aus 1. (6*S*,3*R*,7*R*)-, 2. (6*S*,3*R*,7*S*)- und 3. (6*S*,3*S*,7*S*)-Isomeren. Das Verhältnis von (1. + 2.):3. betrug $\approx 9:1$ (THF) und $\approx 16:1$ (Glycoldimethylether), entsprechend d. e. $\approx 71\%$ oder $\approx 89\%$. Aus dem Verhältnis von 1. : 2. errechnete sich an C-7 d. e. $\approx 48\%$ oder 74% . Die zur Analyse benutzten $^1\text{H-NMR}$ -Signale sind kursiv gedruckt. – 0.6 g des Gemisches chromatographierte man und eluierte die folgenden Komponenten.

0.28 g (6*S*,3*R*,7*R*)-**6e**: IR (Film): $\nu = 1690$ (N=C), 3480 cm^{-1} (OH). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.16$ (d; $J = 7\text{ Hz}$; 3H, 6-CH₃), 1.50 (s; 3H, 3-CH₃), 3.20 (s; 1H, OH), 3.25 (q, $J = 7\text{ Hz}$; 1H, 6-H), 3.50, 3.68 und 3.70 (s; 9H, 2- und 5-OCH₃, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4.61 (s, 1H, 7-H), 6.57 bis 6.92 (m; 4H, C_6H_4).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (306.4) Ber. C 62.73 H 7.24 Gef. C 62.82 H 7.24

Wenig (6*S*,3*S*,7*S*)-**6e**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.53$ (d, $J = 7\text{ Hz}$; 3H, 6-CH₃).

0.09 g (6*S*,3*R*,7*S*)-**6e**: IR (Film): $\nu = 1690$ (N=C), $3160\text{--}3580\text{ cm}^{-1}$ (breit; OH). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.01$ (d, $J = 7\text{ Hz}$; 3H, 6-CH₃), 1.22 (s; 3H, 3-CH₃), 2.50 (breit; 1H, OH), 3.65, 3.66 und 3.74 (s; 9H, 2- und 5-OCH₃, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 3.88 (q, $J = 7\text{ Hz}$; 1H, 6-H), 4.57 (s; 1H, 7-H), 6.56–7.16 (m; 4H, C_6H_4).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (306.4) Ber. C 62.73 H 7.24 Gef. C 62.86 H 7.21

Weiterhin eluierte man 0.07 g 6-[Hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl]-5-methoxy-3,6-dimethyl-1,6-dihydropyrazin-2(3H)-on mit Schmp. 101°C. – IR (Nujol): $\nu = 1670$ (NH–C=O), 1695 (N=C), 3100–3380 cm^{-1} (breit; OH). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.17$ (s; 3H, 6- CH_3), 1.26 (d, $J = 7\text{Hz}$; 3H, 3- CH_3), 2.52 (s; 1H, OH), 3.65 und 3.73 (s; 6H, 2- OCH_3 und $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 3.50–3.80 (breit; 1H, NH), 3.71 (q, $J = 7\text{Hz}$; 1H, 3-H), 4.60 (s; 1H, 7-H), 6.64–7.18 (m; 4H, C_6H_4). – MS (70eV): $m/e = 155$ [100%, $\text{M}^{\oplus} - \text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)\text{CHOH}$], 137 [28%, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)\text{CHOH}$].

Solche „Mono-lactimether“ können entstehen, wenn nicht genau mit Eisessig neutralisiert wird (vgl. allgemeine Vorschrift).

3-[1-Hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-2,5-dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazin (6f): Allgemeine Vorschrift, jedoch halbe Menge. 0.6 g (5.0 mmol) Acetophenon. Man rührte 6 h bei -70°C . Man erhielt 1.1 g (70%) 6f mit Sdp. $95-105^\circ\text{C}/0.2$ Torr. Gemisch aus 1. (6S,3R,7R)-, 2. (6S,3R,7S)- und 3. (6S,3S,7S)-Isomerem. Das Verhältnis von (1. + 2.): 3. betrug $\approx 13:1$ (THF) entsprechend $\approx 86\%$ d. e. an C-3, während bei Glycoldimethylether kein (6S,3S)-Isomerem nachzuweisen war, d. e. $>95\%$. Aus dem Verhältnis von 1.: 2. errechnete sich d. e. an C-7 zu $\approx 41\%$ oder $\approx 14\%$.

(6S,3R,7R)-6f: $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.11$ (d, $J = 7\text{Hz}$; 3H, 6- CH_3), 1.38 und 1.49 (s; je 3H, 1'- CH_3 und 3- CH_3), 3.06 (q, $J = 7\text{Hz}$; 1H, 6-H), 3.47 und 3.69 (s; je 3H, 2- und 5- OCH_3), 3.82 (s; 1H, OH), 7.09 (s; 5H, C_6H_5).

(6S,3R,7S)-6f: $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.09$ (d, $J = 7\text{Hz}$; 3H, 6- CH_3), 1.38 und 1.59 (s; je 3H, 1'- CH_3 und 3- CH_3), 2.90 (q, $J = 7\text{Hz}$; 1H, 6-H), 3.60 und 3.62 (s; 6H, 2- und 5- OCH_3), 4.05 (s; 1H, OH), 7.07 (s; 5H, C_6H_5).

(6S,3S,7S)-6f: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{C}_6\text{H}_6$): $\delta = 0.53$ (d; $J = 7\text{Hz}$; 3H, 6- CH_3).

Analyse des Diastereomerengemischs:

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (290.4) Ber. C 66.19 H 7.64 Gef. C 67.31 H 7.71

Hydrolyse von 6: (2R)-2-Methylserin-methylester 7 oder (2R)-2-Methylserine 8

(2R)-2-Methylserin (8a): 0.2 g (1.0 mmol) 6a rührte man bei Raumtemp. mit 14 ml 0.13 N HCl (2 mmol) bis zur klaren Lösung (ca. 1–2 h), wobei sich 7a und L-Ala- OCH_3 bildeten. Man gab 15 ml konz. Salzsäure zu und erhitze 4–5 h zum Sieden. Man destillierte das Solvens i. Vak. ab und trocknete den Rückstand 1 h im Hochvak. (Badtemp. 60°C). Das Gemisch der Aminosäuren-Hydrochloride nahm man in 5 ml trockenem Ethanol auf, gab 3 ml Propenoxid zu und erhitze 30 min zum Sieden. Man ließ auf Raumtemp. abkühlen, fügte 5 ml trockenen Ether zu und kühlte 1 h auf $+5^\circ\text{C}$, wobei 8a und L-Ala ausfielen. Man saugte ab und chromatographierte das Gemisch an Kiesegel (Merck, Korngröße 0.02–0.04 mm) mit 1-Propanol/Wasser, 2:1. Man erhielt 72 mg (61%) (2R)-(-)-8a mit Schmp. $240-245^\circ\text{C}$ (Zers.). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.8$ ($c = 0.289$ in H_2O). Lit.^{8b}) (2S)-(+)-8a: $[\alpha]_{\text{D}}^{22.5} = +6.3$ ($c = 1.0$ in H_2O). Lit.^{8a}) (2S)-(+)-8a: $[\alpha]_{\text{D}}^{10} = +4.7$ ($c = 0.88$ in H_2O). – Bei größeren Ansätzen empfiehlt es sich, 7a und L-Ala- OCH_3 aus den Ester-Hydrochloriden wie üblich mit Ammoniak freizusetzen, L-Ala- OCH_3 bei 14 Torr (Badtemp. 80°C) so gut wie möglich abzudestillieren und dann den Rückstand (hauptsächlich 7a) weiter zu 8a zu hydrolysieren.

(2R)-2,3,3-Trimethylserin-methylester (7b): Man suspendierte 0.33 g (1.45 mmol) 6b in 10 ml Wasser, gab 11.6 ml 0.25 N HCl zu (2 mmol) und rührte 15 min bei Raumtemp. Man entfernte das Solvens i. Vak. (Badtemp. 40°C), nahm den Rückstand in wenig Wasser auf, überschichtete mit 5 ml Ether und gab unter kräftigem Rühren verd. Ammoniaklösung bis pH 8 hinzu. Man trennte die Etherphase, sättigte die wäßrige Phase mit Natriumchlorid und extrahierte sie 5 mal mit Ether. Die vereinigten Etherphasen trocknete man mit MgSO_4 . Man entfernte den Ether i. Vak. und destillierte den Rückstand im Kugelrohr. 0.17 g (73%) 7b mit Sdp. $100-110^\circ\text{C}/0.1$ Torr. Verunrei-

nigt infolge Retro-Aldol-Spaltung gefolgt von Kondensation der Fragmente; e. e. $\approx 70-73\%$ bei THF (vgl. oben) oder $\approx 75-80\%$ bei Glycoldimethylether; $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt nach Zugabe von $\text{Eu}(\text{hfc})_3$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.26$ und 1.40 (s; 9H, CH_3), 1.49 (s; 2H, NH_2), 3.75 (s; 3H, OCH_3), 8.30 (breit; 1H, OH). – IR (Film): $\nu = 1740\text{ cm}^{-1}$ (C=O).

Aus der wäßrigen Phase ließen sich 0.03 g **8b** isolieren.

(2*R*)-2,3,3-Trimethylserin (**8b**): 0.34 g (1.50 mmol) **6b** rührte man mit 6 ml 0.5 N HCl (3 mmol) 1 h bei Raumtemp., wobei sich (hauptsächlich) **8b** und L-Ala bildeten. Man destillierte das Solvens i. Vak. ab, nahm den Rückstand in wenig Wasser auf, überschichtete mit 5 ml Ether und gab unter kräftigem Rühren verd. Ammoniaklösung bis pH 8 hinzu. Man trennte die Etherphase ab und extrahierte die wäßrige Phase noch 3mal mit Ether (aus den Etherphasen ließen sich 0.02 g **7b** gewinnen). – Die wäßrige Phase säuerte man mit wenig Salzsäure an, dampfte ein und löste den Rückstand in ca. $5-10\text{ ml}$ Ethanol. Man filtrierte, gab 5 ml Propenoxid zur Lösung und erhitzte 15 min unter Rückfluß. Nach kurzem Stehenlassen bei 0°C saugte man die ausgefallenen Kristalle von **8b** ab und kristallisierte aus Ethanol um; 0.18 g (82%) **8b** mit Schmp. $242-244^\circ\text{C}$ (Zers.). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.3$ ($c = 1.1$ in 5 N HCl) (für e. e. $\approx 70-75\%$). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.12$, 1.17 und 1.19 (s; je 3H, CH_3), 3.30 (breit; 3H, NH_3^{\oplus}), 7.90 (s; 1H, OH). – IR (KBr): $\nu = 1610$ (CO_2^{\ominus}), $2900-3400\text{ cm}^{-1}$ (breit; NH_3^{\oplus} und OH).

(2*R*,3*R*)-erythro-2-Methyl-3-phenylserin-methylester [(2*R*,3*R*)-7c]: 0.22 g (0.80 mmol) (**6S**, **3*R*,7*R***)-**6d** rührte man 20 min mit 6 ml (1.6 mmol) 0.25 N HCl . Man entfernte das Solvens i. Vak., löste den Rückstand in wenig Wasser, überschichtete die Lösung mit 5 ml Ether und gab unter kräftigem Rühren verd. Ammoniaklösung bis pH 8 hinzu. Man trennte die Etherphase ab, sättigte die wäßrige Phase mit Kochsalz und extrahierte sie 5mal mit je 5 ml Ether. Die vereinigten Etherphasen trocknete man mit MgSO_4 und arbeitete wie üblich auf. Bei $120^\circ\text{C}/0.1\text{ Torr}$ sublimierten 60 mg (36%) (2*R*,3*R*)-7c, das etwa 12% des threo-Diastereomeren enthielt. – IR (Nujol): $\nu = 1730$ (CO), $3100-3550\text{ cm}^{-1}$ (breit; NH_2 und OH). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.44$ (s; 3H, CH_3), $2.10-2.50$ (breit; 2H, OH und NH_2), 3.56 (s; 3H, OCH_3), 4.72 (s; 1H, CH), 7.26 (s; 5H, C_6H_5). – Beim Versuch, ca. 50 mg (2*R*,3*R*)-7c zu destillieren ($150^\circ\text{C}/0.1\text{ Torr}$) erhielt man in der gekühlten Vorlage $30-40\text{ mg}$ *N*-Benzylidenalanin-methylester (**11**). Sdp. $90-100^\circ\text{C}/0.1\text{ Torr}$ (Kugelrohr). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.45$ (d, $J = 7\text{ Hz}$; 3H, CH_3), 3.65 (s; 3H, OCH_3), 4.01 (q, $J = 7\text{ Hz}$; 1H, CH), $7.28-7.75$ (m; 5H, C_6H_5), 8.19 (s; 1H, N=CH). – IR (Film): $\nu = 1640$ (N=C), 1740 cm^{-1} (C=O). – MS (70 eV): $m/e = 191$ (2% , M^{\oplus}), 176 (9% , $\text{M}^{\oplus} - \text{CH}_3$), 132 (100% , $\text{M}^{\oplus} - \text{CO}_2\text{CH}_3$).

(2*R*,3*S*)-threo-2-Methyl-3-phenylserin-methylester [(2*R*,3*S*)-7c]: 0.33 g (1.20 mmol) (**6S**, **3*R*,7*S***)-**6d** rührte man 20 min mit 9.5 ml (2.4 mmol) 0.25 N HCl bei Raumtemp. Weitergearbeitet wurde wie voranstehend bei (2*R*,3*R*)-7c beschrieben. Man erhielt 0.16 g (64%) (2*R*,3*S*)-7c mit Sdp. $125-135^\circ\text{C}/0.1\text{ Torr}$ (Kugelrohr). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.12$ (s; 3H, CH_3), 2.10 bis 2.40 (breit; 3H, OH und NH_2), 3.73 (s; 3H, OCH_3), 4.86 (s; 1H, CH), 7.31 (s; 5H, C_6H_5). – IR (Film): $\nu = 1735$ (CO), $3200-3400\text{ cm}^{-1}$ (breit; NH_2 und OH).

2-Oxazolidinone 9 und 10

(4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure-methylester (**10**): Eine Lösung von 0.13 g (0.60 mmol) (2*R*,3*S*)-7c in 3 ml THF rührte man 24 h bei Raumtemp. mit einer Lösung von 0.13 g (0.8 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol in 5 ml THF. Man entfernte das Solvens i. Vak., nahm den Rückstand in wenig Methylendichlorid auf und schüttelte 5 mal mit wenig Wasser aus. Die organische Phase wurde mit wenig MgSO_4 getrocknet, das Methylendichlorid i. Vak. abdestilliert und der Rückstand 1 h bei $50^\circ\text{C}/0.01\text{ Torr}$ getrocknet. Man erhielt 95 mg (67%) rohes **10**, dessen Struktur eindeutig aus den Spektren folgte. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.09$ (s; 3H,

CH₃), 3.89 (s; 3H, OCH₃), 5.89 (s; 1H, CH), 6.05 (breit, s; 1H, NH), 7.42 (s; 5H, C₆H₅). – IR (Film): $\nu = 1740$ und 1765 cm^{-1} (CO). – MS (70 eV): $m/e = 235$ (4%, M[⊕]), 176 (85%, M[⊕] – CO₂CH₃), 132 (100%, M[⊕] – CO₂CH₃ – CO₂).

(4*R*,5*R*)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure-methylester (**9**): 0.19 g (0.70 mmol) (6*S*,3*R*,7*R*)-**6d** rührte man 20 min mit 5.6 ml (1.4 mmol) 0.25 N HCl bei Raumtemp. Man entfernte das Solvens i. Vak. und trocknete den Rückstand 5 h bei 14 Torr und 80 °C. Das Gemisch der Aminosäureester-hydrochloride suspendierte man in 2 ml THF und setzte die Aminosäureester mit einer Lösung von 0.15 g (1.50 mmol) Triethylamin in 2 ml THF frei. Nach 5 min gab man die Lösung von 0.24 g (1.5 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol in 4 ml THF zu, rührte 8 h und gab nochmals die Lösung von 80 mg (0.5 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol in 2 ml THF hinzu. Nach 12 h entfernte man das THF i. Vak., nahm den Rückstand in Methylenchlorid auf, schüttelte 5mal mit Wasser, trocknete die organische Phase mit wenig MgSO₄ und entfernte das Solvens i. Vak. Den Rückstand (**9** und *N*-Formyl-Ala-OCH₃) löste man in wenig Ether und filtrierte über eine 7 × 0.5-cm-Kieselgelsäule. Man entfernte den Ether i. Vak., trocknete den Rückstand 1 h bei 50 °C/0.1 Torr und erhielt 70 mg (43%) rohes **9** als Öl, dessen Struktur eindeutig aus den Spektren hervorgeht. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.75$ (s; 3H, CH₃), 3.26 (s; 3H, OCH₃), 5.33 (s; 1H, CH), 5.80 (breit, s; 1H, NH), 7.35 (s; 5H, C₆H₅). – IR (Film): $\nu = 1740$ und 1755 cm^{-1} (CO). – MS (70 eV): $m/e = 235$ (6%, M[⊕]), 176 (100%, M[⊕] – CO₂CH₃), 132 (100%, M[⊕] – CO₂CH₃ – CO₂).

Analog ließ sich auch **10** zu 45–60% direkt aus dem Dihydropyrazin (6*S*,3*R*,7*S*)-**6d** gewinnen.

- ¹⁾ IX. Mitteilung: U. Schöllkopf und U. Groth, *Angew. Chem.* **93**, 1022 (1981); *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl. **20**, Nr. 11 (1981).
- ²⁾ Neuere Zusammenfassungen über asymmetrische Aminosäuresynthesen J. W. ApSimon und R. P. Seguin, *Tetrahedron* **35**, 2797 (1979); K. Weinges und B. Stemmler, *Recent Dev. Chem. Nat. Carbon Compd.* **7**, 91 (1976); D. Valentine jr. und J. W. Scott, *Synthesis* **1978**, 329; H. G. Kagan, *Pure Appl. Chem.* **43**, 401 (1975).
- ³⁾ U. Schöllkopf, W. Hartwig und U. Groth, *Angew. Chem.* **91**, 922 (1979); *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl. **18**, 863 (1979); U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth und K.-O. Westphalen, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 696.
- ⁴⁾ Kurzmitteilung: U. Schöllkopf, W. Hartwig und U. Groth, *Angew. Chem.* **92**, 205 (1980); *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl. **19**, 212 (1980).
- ⁵⁾ Trimethyloxonium-tetrafluoroborat wird über Triethyloxonium-tetrafluoroborat dargestellt.
- ⁶⁾ Vgl. Lit.³⁾ sowie A. K. Bose, M. S. Manhas, R. V. Tawares, J. M. van der Veen und H. Fujiwara, *Heterocycles* **7**, 1227 (1977).
- ⁷⁾ d. e. wurde errechnet nach der Beziehung $\langle [I(A) - I(B)]/[I(A) + I(B)] \rangle \cdot 100$ wobei I die Intensität des betreffenden NMR-Signals ist.
- ⁸⁾ ^{8a)} N. Takamura, S. Terashima, K. Achiwa und S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **15**, 1776 (1967). – ^{8b)} E. H. Flynn, J. W. Hinman, E. L. Caron und D. O. Woolf jr. *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 5867 (1953).
- ⁹⁾ Sollte dieser Faktor entscheidend sein, so würde sich an der Geometrie des Übergangszustandes nur wenig ändern. Der Übergangszustand wäre dann analog dem, der für die Aldol-Addition postuliert wird. Vgl. dazu W. A. Kleschick, C. T. Buse und C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 247 (1977); C. T. Buse und C. H. Heathcock, ebenda **99**, 8109 (1977); P. Fellmann und J.-E. Dubois, *Tetrahedron* **34**, 1349 (1978); H. O. House, D. S. Crumrine, A. Y. Teranishi und H. D. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3310 (1973).
- ¹⁰⁾ B. W. Metcalf und K. Jund, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3689; R. R. Rando, *Acc. Chem. Res.* **8**, 281 (1975); W. Trowitzsch und H. Sahm, *Z. Naturforsch. Teil C* **32**, 78 (1977).
- ¹¹⁾ U. Groth, unveröffentlicht.
- ¹²⁾ A. I. Meyers, J. Slade, R. K. Smith, E. D. Mihelich, F. M. Hershenson und C. D. Liang, *J. Org. Chem.* **44**, 2247 (1979).
- ¹³⁾ Durch Kristallisation dürfte leicht reines (3*R*,6*S*)-**6a** erhältlich sein.

[79/81]