

Asymmetrische Synthesen über heterocyclische Zwischenstufen, V¹⁾

Asymmetrische Synthese von α -Methylaminosäuren durch Alkylieren des lithiierten Lactimethers von *cyclo*-(L-Ala-L-Ala)

Ulrich Schöllkopf*, Wolfgang Hartwig, Ulrich Groth und Karl-Otto Westphalen

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen,
Tammannstr. 2, D-3400 Göttingen

Eingegangen am 2. Juli 1980

Aus *cyclo*-(L-Ala-L-Ala) **5** (93- bis 95proz. optisch rein) erhält man mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat das (3*S*,6*S*)-2,5-Dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazin (**7**), das mit Butyllithium das Lithiumderivat **8** ergibt. Dieses reagiert mit Alkylhalogeniden mit guten chemischen Ausbeuten und mehr als 90proz. Diastereoselektivität zu den Addukten **9**, wobei am C-3 *R*-Konfiguration induziert wird. Eine Modellvorstellung zur Deutung der hohen asymmetrischen Induktion wird diskutiert. – Die Hydrolyse der Addukte **9** (0.25 *N* HCl, Raumtemp.) führt zu L-Alanin-methylester (**4**) und den α -Methylaminosäure-methylestern **13**, deren optische Reinheit der Diastereoselektivität der Alkylierung entspricht. Die beiden Aminosäuremethylester **4** und **13** lassen sich durch Destillation oder Chromatographie trennen.

Asymmetric Syntheses via Heterocyclic Intermediates, V¹⁾. – Asymmetric Synthesis of α -Methyl Amino Acids by Alkylation of the Lithiated Lactim Ether of *cyclo*-(L-Ala-L-Ala)

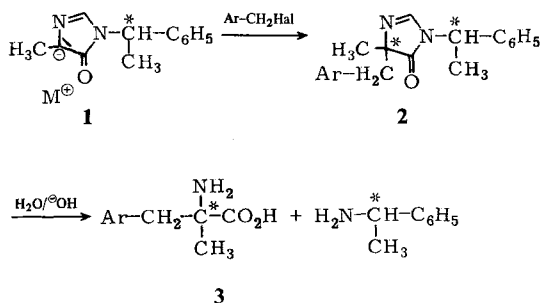
The (3*S*,6*S*)-2,5-dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazine [lactim ether of *cyclo*-(L-Ala-L-Ala)] (**7**) is obtained from *cyclo*-(L-Ala-L-Ala) **5** (93–95% optically pure) and trimethyloxonium tetrafluoroborate. With butyllithium the lithio derivative **8** is formed which reacts with alkyl halides in good chemical yields and with more than 90% diastereoselectivity, whereby *R*-configuration is induced at C-3. A model concept is discussed, which explains the remarkably high asymmetric induction. – Hydrolysis (0.25 *N* HCl, room temp.) gives L-alanine methyl ester (**4**) and the (*R*)- α -methyl amino acid methyl esters **13**. The two amino acid esters are separable by distillation or chromatography.

Optisch aktive nichtproteinogene Aminosäuren verdienen Beachtung wegen ihrer nachgewiesenen oder möglichen biologischen Wirkung. Einige spielen als therapeutisch wertvolle Pharmaka eine Rolle, z. B. L-Dopa, (*S*)- α -Methyl-dopa, D-Penicillinamin oder D-Cycloserin, andere sind Teilbausteine von Pharmaka und bewirken deren spezifische Aktivität, wie z. B. D-Phenylglycin oder D-(4-Hydroxyphenyl)glycin in den halbsynthetischen Penicillinen Ampicillin oder Amoxillin. Die Zahl der in Forschung und Anwendung benutzten optisch aktiven Aminosäuren mit ungewöhnlicher Struktur oder D-Konfiguration dürfte in Zukunft noch ansteigen, zumal sich gezeigt hat, daß solche Aminosäuren als Enzymhemmer wirken können.

Liebigs Ann. Chem. 1981

Für das erfolgreiche biologische „screening“ benötigt man, hier wie sonst, viele Aminosäuren, die möglichst enantiomerenrein sein sollten. Aus ökonomischen Gründen wird man sie nicht alle durch Racematspaltung darstellen können, so daß ein Bedarf an asymmetrischen Aminosäuresynthesen besteht²⁾. Aus diesem Grund befassen wir uns seit einiger Zeit auf etwas breiterer Basis mit asymmetrischen Aminosäuresynthesen. Wir wollen die Aminosäuren durch asymmetrische C–C-Verknüpfung aufbauen, und zwar unter Verwendung anionisierter Heterocyclen als Zwischenstufen.

In früheren Mitteilungen^{1,3)} haben wir über eine asymmetrische Synthese für α -Methylphenylalanine (Typ **3**) berichtet. Diese besteht darin, das anionisierte (metallierte) 4-Methyl-1-[(*S*)-1-phenylethyl]-2-imidazolin-5-on (**1**) mit Benzyl- oder Heterobenzylhalogeniden umzusetzen und die Addukte **2**, die an C-4 im allgemeinen nahezu 100proz. asymmetrische Induktion aufweisen, zu den (*S*)-Aminosäuren **3** [(*S*)-1-Phenylethylamin] zu hydrolysieren.



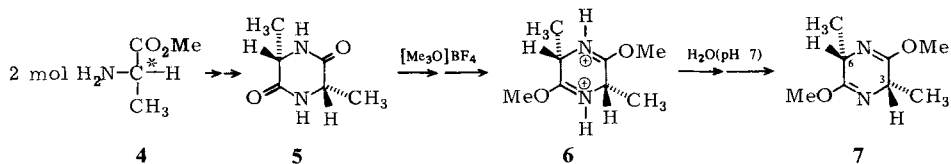
Mit gewöhnlichen Alkylhalogeniden wie Allylbromid oder Butyliodid sind die Induktionen mit 17% oder 50% weitaus geringer. Außerdem erfordert die Hydrolyse der Heterocyclen **2** verhältnismäßig forcierte Bedingungen. Wir suchten daher nach anderen asymmetrischen Synthesen für α -Methylaminosäuren, die womöglich diese beiden Nachteile nicht haben.

Die vorliegende Mitteilung behandelt die (hochdiastereoselektive) Alkylierung des Methylactimethers **7** von *cyclo*-(*L*-Ala-*L*-Ala) (**5**) und die Hydrolyse der Alkylierungsprodukte **9** zu den optisch aktiven α -Methylaminosäure-methylestern **13** und *L*-Alaninmethylester (**4**). Bei dieser Synthese erzielt man auch mit nicht-benzylischen Alkylierungsmitteln sehr hohe asymmetrische Induktion; außerdem vollzieht sich die (saure) Hydrolyse der Addukte **9** bereits bei Raumtemperatur verhältnismäßig schnell^{4,5)}.

(3*S*,6*S*)-(+) -2,5-Dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazin [Lactimether von *cyclo*-(*L*-Ala-*L*-Ala)] (**7**)

(3*S*,6*S*)-3,6-Dimethyl-2,5-piperazindion [*cyclo*-(*L*-Ala-*L*-Ala); **5**], die Vorstufe für den Lactimether erhielten wir nach *Fischer*⁶⁾ durch Erhitzen von *L*-Alanin-methylester (**4**). Bei dieser Synthese geht die optische Reinheit allerdings zu etwa 10–15% verloren. Neben **5** entstehen das (3*R*,6*R*)-Isomere und die *meso*-Form. Durch zweimaliges Umkristallisieren erhält man **5** mit $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.6^\circ$ ($c = 1.0$, H₂O)⁷⁾, das zu 93–95% op-

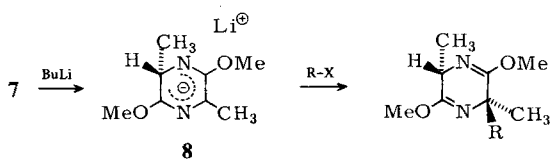
tisch rein ist. Mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat erhält man aus dem Piperazindion **5** (in Methylendichlorid) den Lactimether **7**. Da sich weder das Meerwein-Salz noch das Piperazindion **5** in Methylendichlorid lösen, sind kräftiges Rühren und lange Reaktionszeiten notwendig. Primär entsteht das Salz **6**, das mit wäßriger Phosphatpufferlösung in den Lactimether **7** übergeführt wird. Ohne Pufferzusatz tritt bei der Hydrolyse Racemisierung ein⁸⁾. Der Lactimether **7** mit $[\alpha]_D^{20} = +82.6^\circ$ ($c = 1.0$, Ethanol) ist zu 93–95% optisch rein; denn bei der Hydrolyse wurde L-Alanin-methylester (**4**) zurückgewonnen, der zu 93–95% optisch rein war. Wir nehmen an, daß unter unseren Reaktionsbedingungen bei der Methylierung **5** \rightarrow **7** die optische Reinheit erhalten bleibt.



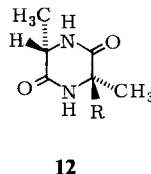
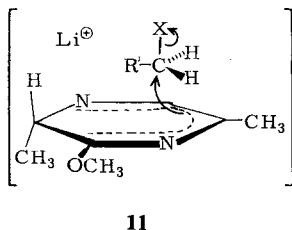
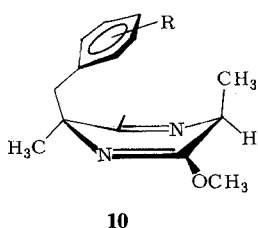
Weitaus schneller, weil in Methylendichlorid löslich, reagiert Triethyloxonium-tetrafluoroborat mit dem Piperazindion **5**⁸⁾. Trotzdem haben wir diese Studie mit dem Methylactimether **7** durchgeführt, weil die ¹H-NMR-Spektren einfacher sind – ein Vorteil bei der Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses nach der Alkylierung (vgl. unten) – und weil sich nach der Hydrolyse der Addukte **9** die Enantiomerenreinheit der α -Methylaminosäure-methylester **13** mit chiralen Verschiebungsreagentien leichter bestimmen läßt als die der Ethylester.

Alkylierung des Lactimethers

Der Lactimether **7** reagiert bereits bei -70°C mit Butyllithium (oder Lithiumdiisopropylamid) in Tetrahydrofuran zur Lithiumverbindung **8**. Das Wasserstoffatom am C-3 scheint also relativ acide zu sein; trotzdem gelingt merkwürdigerweise die Metallie-



9: R siehe Tabelle 1



rung weder mit Kalium-*tert*-butylat noch mit Natriumhydrid. Das Lithiumkation spielt hier anscheinend eine entscheidende Rolle im Übergangszustand der Deprotonierung. Die Lithiumverbindung möchten wir wegen der Stabilität des Heteropentadienylanions als ionisch formulieren, wobei offen ist, wo sich im Ionenpaar das Lithiumkation vorzugsweise aufhält. Eine Zweitmetallierung an C-6 – sie wäre, weil dort mit Racemisierung verbunden, für das Synthesziel tödlich – ist nicht zu befürchten, da hierbei ein antiaromatisches 8- π -Elektronensystem entstehen würde⁹⁾. Die Alkylierung vollzieht sich mit guten chemischen Ausbeuten und hoher Diastereoselektivität [d. e. = diastereomeric excess (asymmetrische Induktion)] (s. Tab. 1). Wie mit 2-Brommethyl-naphthalin gefunden, verläuft die Alkylierung beim Diethylactimether (EtO statt MeO in 7) mit vergleichbarer Diastereoselektivität (s. Tab. 1).

Tab. 1. Dargestellte Dihydropyrazine 9

9	R	% Ausb.	% asymm. Induktion	An C-3 induz. Konfiguration
a	C ₆ H ₅ CH ₂	88	≈ 93 ^{a)}	R
b	2-Naphthyl-CH ₂	88	≈ 92 ^{a)} , ≈ 95 ^{b)}	R
c	2-Chinolyl-CH ₂	78	≈ 95 ^{a)}	R
d	3-Pyridyl-CH ₂	91	≈ 95 ^{a)}	R
e	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	93	≈ 95 ^{a)}	R
f	CH ₂ =CHCH ₂	88	≈ 92 ^{c)}	R
g	(CH ₃) ₂ CH	80	≈ 92 ^{c)}	R
h	C ₂ H ₅	81	≈ 95 ^{d)}	R ^{d)}
i	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	83	≈ 92 ^{c)}	R
j	C ₆ H ₅ CH=CHCH ₂	85	≈ 91 ^{c)}	R

a) Aus ¹H-NMR ermittelt. – b) Mit *O, O*-Diethylactim statt 7. – c) Aus e. e. des Aminosäuremethylesters 13 ermittelt. – d) Nach Hydrolyse zu (*R*)-(-)-Isovalin 14 polarimetrisch ermittelt.

Konfigurationszuordnung und Bestimmung von d. e.

Die Alkylgruppe R tritt bei der Reaktion 8 → 9 in die *trans*-Stellung zur C-6-Methylgruppe ein, d. h. an C-3 wird *R*-Konfiguration induziert. Bei R = Benzyl oder Heterobenzyl ist dies aus dem ¹H-NMR-Spektrum ersichtlich. Offenbar nehmen die Verbindungen 9a–e eine Boot- oder Twist-Boot-Konformation ein, wobei der Arylrest der Benzylgruppe nach innen gedreht ist („folded conformation“¹⁰⁾), so wie das schematisch in 10 für die untergeordnet entstehenden (3*S*,6*S*)-Isomeren dargestellt ist. Infolgedessen erscheint deren C-6-Methyldoublett bei relativ hohem Feld – und zwar bei $\delta = 0.25 - 0.47$ –, weil die Methylgruppe im abschirmenden Anisotropiebereich des Arylrings liegt. Das C-6-Doublett der überwiegend entstehenden (3*R*,6*S*)-Diastereomeren findet man demgegenüber im gleichen Bereich wie das der Ausgangsverbindung 7 ($\delta = 1.36$), nämlich bei $\delta = 1.16 - 1.42$. Aus dem Intensitätsverhältnis der beiden Signale – ca. 28:1 bis 31:1 – läßt sich das Ausmaß der asymmetrischen Induktion gut abschätzen. Übereinstimmend mit der spektroskopischen Zuordnung erhält man bei der Hydrolyse von 9a (*R*)-(-)- α -Methylphenylalanin, das dem Drehwert nach zu ca. 85% optisch rein ist.

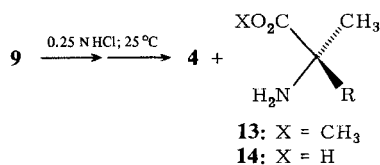
Bei R = Allyl oder Alkyl lassen sich Konfigurationen und Diastereoselektivitäten nicht ohne weiteres NMR-spektroskopisch ermitteln. Um sicher zu gehen, daß auch hier an C-3 hochdiastereoselektiv *R*-induziert wird, haben wir das Ethylderivat **9h** hydrolysiert. Dabei erhielten wir das (konfigurativ bekannte¹¹⁾) (*R*)-(-)-Isovalin (**14**), das dem Drehwert nach nahezu 100proz. optisch rein war. Aus Analogiegründen darf man auch den Verbindungen **9f**, **g**, **i** und **j** die (3*R*)-Konfiguration zuschreiben.

Diskussion

Wir nehmen – vorbehaltlich einer experimentellen Prüfung dieser Frage – an, daß das cyclische Heteropentadienylanion von **8** eben ist, so wie man das für Cyclohexadienylanionen NMR-spektroskopisch¹²⁾ oder für einige Meisenheimer-Komplexe durch Röntgenstrukturanalyse¹³⁾ nachgewiesen hat. Die eine diastereotope Seite des Anions ist durch das kleine Proton, die andere durch die vergleichsweise große Methylgruppe abgeschirmt (van-der-Waals-Radien 120 bzw. 200 pm). Nimmt man an, daß der Alkylrest im (frühen) Übergangszustand der Alkylierung die „Alkyl-innen-Konformation“ hat – bei R' = Aryl könnte man dafür eine (HOMO-Anion – LUMO-Aryl)-Anziehung verantwortlich machen, bei R' = Alkyl eine van-der-Waals-Anziehung –, so ist der in **11** dargestellte Übergangszustand mit C-3-*re*-Angriff energetisch wesentlich günstiger als der dazu diastereomere. Zu diskutieren ist aber auch ein „Ankereffekt“ des Lithiumkations, das im Ionenpaar **8** auf der C-3-*re*-Seite sitzen dürfte (vgl. **11**) und von dort die Alkylgruppe durch Koordination mit dem Halogenatom einschleusen könnte.

(*R*)- α -Methylaminosäure-methylester **13** und (*R*)- α -Methylaminosäuren **14**

Die alkylierten Lactimether wurden mit zwei Äquivalenten 0.25 N Salzsäure bei Raumtemperatur zum L-Alanin-methylester (**4**) und (*R*)- α -Methylaminosäure-methylester (**13**) hydrolysiert (siehe Tab. 2).

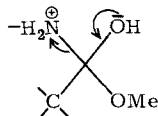


Die Hydrolysebedingungen (vor allem die niedrige Konzentration an Salzsäure) muß man ziemlich genau einhalten, weil sonst nebenher Piperazindione vom Typ **12** entstehen, die nur unter vergleichsweise forcierten Bedingungen weiter hydrolysierbar sind¹⁴⁾. Unter den angewandten Hydrolysebedingungen vollzieht sich demnach auf der Stufe **15** die (säurekatalysierte) Spaltung der C–N-Bindung schneller als die der C–O-Bindung¹⁵⁾. Die beiden Aminosäureester **4** und **13** werden entweder durch Destillation oder – falls die Siedepunktdifferenzen nicht hinreichend groß sind [wie z. B. bei (*R*)-Isovalin] – nach weiterer Hydrolyse auf der Stufe der Aminosäuren getrennt.

Tab. 2. Dargestellte α -Methylaminosäure-methylester **13** und α -Methylaminosäuren **14**

13, 14	R	$[\alpha]_D^{20}$ von (R)-13	$[\alpha]_D^{20}$ von (R)-14
a	C ₆ H ₅ CH ₂	–	+ 20.7° (c = 0.8, H ₂ O ^{b)})
b	2-Naphthyl-CH ₂	– 4.6° (c = 1.0, EtOH) ^{a)}	+ 14.5° (c = 1, 1 N HCl)
c	2-Chinolyl-CH ₂	+ 7.9° (c = 1.6, EtOH) ^{a)}	+ 1.9° (c = 1, 1 N HCl)
d	3-Pyridyl-CH ₂	– 7.9° (c = 0.9, EtOH) ^{a)}	– 7.7° (c = 0.9, 1 N HCl)
e	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ ^{c)}	–	–
f	CH ₂ =CHCH ₂	– ^{d)}	–
g	(CH ₃) ₂ CH	– ^{d)}	–
h	C ₂ H ₅	– ^{e)}	– 10.3° (c = 1, H ₂ O) ¹¹⁾
i	n-C ₈ H ₁₇	–	– 17.1° (c = 1.0, MeOH) ^{f)}
j	C ₆ H ₅ CH=CHCH ₂	– 9.8° (c = 1.0, EtOH) ^{a)}	–

a) e. e. für **13** ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt, dann für optisch reines **13** berechnet. Fehler relativ groß. – b) Nach Lit. ¹⁾. – c) Aus racemischem **9e**. – d) Nicht bestimmt, da nicht frei von **4** erhalten. – e) Nicht isoliert, in situ zu **14h** hydrolysiert. – f) Für **14i**-HCl.

**15**

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG danken wir für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil

Abkürzungen: d. e. (diastereomeric excess) = asymmetrische Induktion. e. e. (enantiomeric excess) = Enantiomerenreinheit.

(3*S*,6*S*)-3,6-Dimethyl-2,5-piperazindion (**5**)⁶⁾: 36.5 g (0.35 mol) L-Alanin-methylester¹⁶⁾ wurden 18 h unter Rückfluß (Bad.-Temp. 100–110°C) erhitzt. Man kühlte auf 0°C, saugte ab und wusch das Produkt auf der Nutsche mehrfach mit Ether. Man erhielt 21.3 g (83%) rohes **5**. Zur Reinigung wurde 2mal aus Wasser umkristallisiert und i. Vak. bei 100°C getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -26.6^\circ$ (c = 1.0, H₂O) (Lit. ^{6,7)}; $[\alpha]_D^{20} = -27.0^\circ$ (c = 2.0, H₂O)), Schmp. 289°C (korr.) [Lit. ⁶⁾: 297°C (korr.)].

(3*S*,6*S*)-2,5-Dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazin (**7**): 5.6 g (40 mmol) **5** wurden mit 17.8 g (0.12 mol) Trimethyloxonium-tetrafluorborat¹⁷⁾ in 100 ml absol. Methylenchlorid 40 h bei Raumtemp. kräftig gerührt. Man gab eine Lösung aus 18.8 g (0.12 mol) NaH₂PO₄ · 2H₂O, 64.1 g (0.36 mol) Na₂HPO₄ · 2H₂O und 250 ml Wasser zu, trennte die organische Phase ab und extrahierte die wäßrige 3mal mit je 50 ml Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über MgSO₄, zog das Solvens i. Vak. ab und destillierte. Man erhielt 5.7 g (84%) **7** mit Sdp. 75°C/16 Torr. $[\alpha]_D^{20} = +82.6^\circ$ (c = 1.0, EtOH); zu ca. 93–95% optisch rein (vgl. unten). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.36$ (d, J = 7 Hz; 6H, 3- und 6-CH₃), 3.66 (s; 6H, 2- und 5-OCH₃), 4.06 (dq, J = 7 Hz, ⁵J = 3 Hz; 2H, 3- und 6-H). – IR (Film): $\nu = 1685$ cm⁻¹ (N=C).

C₈H₁₄N₂O₂ (170.2) Ber. C 56.45 H 8.29 Gef. C 56.30 H 8.21

(3*S*,6*S*)-2,5-Diethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazin (EtO statt MeO in **7**): Zur Lösung von 8.9 g (60 mmol) Triethyloxonium-tetrafluoroborat¹⁷⁾ in 50 ml trockenem Methylendichlorid gab man 2.8 g (20 mmol) **5**. Nach 8stdg. Rühren wurde eine Lösung aus 9.4 g (60 mmol) NaH₂PO₄ · 2H₂O, 32.1 g (0.18 mol) Na₂HPO₄ · 2H₂O und 150 ml Wasser dazugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige 3mal mit je 30 ml Methylendichlorid extrahiert; die verunreinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und destilliert. Man erhielt 3.5 g (89%); Sdp. 96°C/21 Torr, Schmp. 39°C. $[\alpha]_D^{20} = +71.8^\circ$ ($c = 1.0$, EtOH); zu ca. 88% optisch rein (vgl. unten). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.24$ (*t*, *J* = 6 Hz; 6H, CH₂CH₃), 1.35 (*d*, *J* = 7 Hz; 6H, CH₃), 4.08 (*q*, *J* = 7 Hz; 3- und 6-H), 4.10 (*q*, *J* = 6 Hz; 4H, OCH₂CH₃). – IR (KBr): $\nu = 1240$ (N=C–O–C), 1685 cm⁻¹ (N=C).

C₁₀H₁₈N₂O₂ (198.3) Ber. C 60.68 H 9.15 Gef. C 60.56 H 9.10

Bestimmung der optischen Reinheit von 7 und des entsprechenden Diethylactimethers: Man erhitzte 0.2 g (1.2 mmol) **7** mit 15 ml 5N HCl 1 h unter Rückfluß und dampfte i. Vak. bis zur Trockene ein. Der Rückstand wurde in 5 ml absol. Ethanol gelöst und mit 2 ml Propylenoxid 10 min zum Sieden erhitzt. Dabei fielen 180 mg (86%) Alanin aus, die in 2 ml Wasser aufgenommen und unter Zusatz von etwas Aktivkohle 5 min zum Sieden erhitzt wurden. Man filtrierte, dampfte das Filtrat i. Vak. zur Trockene ein und trocknete den Rückstand mehrere Tage im Hochvakuum über P₂O₅. $[\alpha]_D^{20} = 13.2^\circ$ ($c = 0.8$, 5N HCl). – Bei der Hydrolyse von 0.2 g (1.2 mmol) des Diethylactimethers (**7** mit O-C₂H₅ statt O-CH₃) erhielt man Alanin mit $[\alpha]_D^{20} = +12.4^\circ$ ($c = 0.8$, 5N HCl). Das zur Herstellung der beiden Lactimether verwendete optisch reine L-Alanin zeigte $[\alpha]_D^{20} = 14.1^\circ$ ($c = 0.8$, 5N HCl).

Alkylierung von 7; Verbindungen 9. – *Allgemeine Vorschrift*: Zur Lösung von 0.85 g (5 mmol) **7** in 10 ml Tetrahydrofuran tropfte man mit der Spritze bei –70°C 5.5 mmol Butyllithium (3.5 ml einer 1.55N Lösung in Hexan). Man rührte 10 min bei dieser Temp. und tropfte eine auf –70°C vorgekühlte Lösung von 5 mmol Alkylierungsreagenz in 10 ml Tetrahydrofuran zu. Nach 6–12 h ließ man auf Raumtemp. kommen, zog das Lösungsmittel i. Vak. ab, nahm den Rückstand in etwas Ether auf, schüttelte mit 10 ml Wasser aus und extrahierte die wäßrige Phase 2- bis 3mal mit Ether. Die vereinigten Etherlösungen wurden über MgSO₄ getrocknet; der Ether wurde i. Vak. abgezogen und der Rückstand im Kugelrohr destilliert.

(3*R*,6*S*)-3-Benzyl-2,5-dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydro-1,4-pyrazin (**9a**): Abweichend von der allgemeinen Vorschrift wurden die 3fachen Mengen verwendet. Eingesetzt wurden 5.16 g (30 mmol) **7** und 5.13 g (30 mmol) Benzylbromid. Man rührte noch 6 h bei –70°C und erhielt 7.11 g (91%) **9a** mit Sdp. 115–120°C/0.6 Torr (Kugelrohrdest.), $[\alpha]_D^{20} = -103.2^\circ \pm 0.8^\circ$ ($c = 0.48$, EtOH). *cis/trans*-Diastereomerenverhältnis ca. 28:1; d. e. $\approx 93\%$. – ¹H-NMR (CDCl₃) für beide Diastereomeren: $\tau = 2.80$ –3.05 (m; 5H, C₆H₅), 6.38 und 6.40 (2s; 6H, 2- und 5-OCH₃), 8.56 (s; 3H, 3-CH₃); für (3*R*,6*S*)-**9a**: $\tau = 6.83$ (q, *J* = 7 Hz; 1H, 6-H), AB-Signal ($\tau_A = 6.89$, $\tau_B = 7.26$, *J* = 14 Hz), 8.84 (d, *J* = 7 Hz; 3H, 6-CH₃); für (3*S*,6*S*)-**9a**: $\tau = 9.60$ (d, *J* = 7 Hz; 3H, 6-CH₃). – IR (Film): $\nu = 1680$ (N=C), 2850 (O–CH₃), 3050 cm⁻¹ (C₆H₅).

C₁₅H₂₀N₂O₂ (260.3) Ber. C 69.20 H 7.74 Gef. C 69.34 H 7.69

(3*R*,6*S*)-2,5-Dimethoxy-3,6-dimethyl-3-(2-methylnaphthyl)-3,6-dihydropyrazin (**9b**): Eingesetzt wurden 0.85 g (5 mmol) **7** und 1.12 g (5 mmol) 2-Brommethyl-naphthalin. Man rührte noch 6 h bei –70°C und erhielt 1.37 g (88%) **9b** mit Sdp. 125–135°C/0.1 Torr (Kugelrohrdest.). Diastereomerenverhältnis $\approx 24:1$, d. e. $\approx 92\%$. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.25$ [d, *J* = 7 Hz; 3H, 6-CH₃ von (3*S*,6*S*)-**9b**], 1.16 [d, *J* = 7 Hz; 3H, 6-CH₃ von (3*R*,6*S*)-**9b**], 1.51 (s; 3H, 3-CH₃), 3.18 (q, *J* = 7 Hz; 1H, 6-H), AB-Signal ($\delta_A = 2.94$, $\delta_B = 3.32$, *J* = 13 Hz), 3.70 (s; 6H, 2- und 5-OCH₃), 7.16–7.82 (m; 7H, Aromaten-H). – IR (Film): $\nu = 1685$ cm⁻¹ (N=C).

C₁₉H₂₂N₂O₂ (310.4) Ber. C 73.52 H 7.14 Gef. C 73.69 H 7.04

(3*R*,6*S*)-2,5-Diethoxy-3,6-dimethyl-3-(2-methylnaphthyl)-3,6-dihydropyrazin (EtO statt MeO in **9b**): Eingesetzt wurden 0.99 g (5 mmol) Diethylactimether und 1.12 g (5 mmol) 2-Brommethyl-naphthalin. Man rührte noch 8 h bei -70°C und erhielt 1.45 g (86%) Sdp. $125-130^{\circ}\text{C}/0.1$ Torr (Kugelrohrdest.). Diastereomerenverhältnis $\approx 41:1$, d. e. $\approx 95\%$. $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.22$ [d, $J = 7$ Hz; 3H, 6- CH_3 für (3*S*,6*S*)], 1.08 [d, $J = 7$ Hz; 3H, 6- CH_3 für (3*R*,6*S*)], 1.22 (t, $J = 7$ Hz; 6H, OCH_2CH_3), 1.41 (s; 3H, 3- CH_3), 3.07 (q, $J = 7$ Hz; 6-H), AB-Signal ($\delta_{\text{A}} = 2.83$, $\delta_{\text{B}} = 3.22$, $J = 13$ Hz), 4.12 (q, $J = 7$ Hz; 4H, OCH_2CH_3), 7.08–7.72 (m; 7H, Aromaten-H). – IR (Film): $\nu = 1685\text{ cm}^{-1}$ (N=C).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (338.4) Ber. C 74.53 H 7.74 Gef. C 74.44 H 7.76

(3*R*,6*S*)-2,5-Dimethoxy-3,6-dimethyl-3-(2-methylchinolyl)-3,6-dihydropyrazin (**9c**): Eingesetzt wurden 0.85 g (5 mmol) **7** und 1.11 g (5 mmol) 2-Brommethylchinolin. Man erhielt 1.21 g (78%) **9c** mit Sdp. $135-145^{\circ}\text{C}/0.3$ Torr (Kugelrohrdest.). Diastereomerenverhältnis $\approx 28:1$, d. e. $\approx 95\%$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.46$ [d, $J = 7$ Hz; 3H, 6- CH_3 von (3*S*,6*S*)-**9c**], 1.18 [d, $J = 7$ Hz; 3H, 6- CH_3 von (3*R*,6*S*)-**9c**], 1.50 (s; 3H, 3- CH_3), 3.35 (q, $J = 7$ Hz; 1H, 6-H), AB-Signal ($\delta_{\text{A}} = 3.18$, $\delta_{\text{B}} = 3.51$, $J = 12$ Hz), 3.58–3.70 (s; 6H, 2- und 5- OCH_3), 7.10–8.05 (m; 6H, Aromaten-H). – IR (Film): $\nu = 1680\text{ cm}^{-1}$ (N=C).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ (311.4) Ber. C 69.43 H 6.80 Gef. C 69.65 H 6.90

(3*R*,6*S*)-2,5-Dimethoxy-3,6-dimethyl-3-(3-methylpyridyl)-3,6-dihydropyrazin (**9d**): Abweichend von der allgemeinen Vorschrift verfuhr man wie folgt. Die Lösung von 0.85 g (5 mmol) **7** in 10 ml Tetrahydrofuran versetzte man bei -70°C mit 5.5 mmol Butyllithium (3.5 ml einer 1.55 N Lösung in Hexan). Nach 10min. Rühren setzte man 10 ml einer Lösung von 3-Chlormethylpyridin hinzu. Man rührte noch 6 h bei -70°C und erhielt 1.19 g (91%) **9d** mit Sdp. $70-75^{\circ}\text{C}/0.1$ Torr (Kugelrohrdest.). – Das Rohprodukt enthielt weniger als 5% (3*S*,6*S*)-**9d**; dessen $^1\text{H-NMR}$ -Signal bei $\delta = 0.57$ war nicht mehr integrierbar. [Die Lösung von 3-Chlormethylpyridin wurde aus 0.95 g (5.8 mmol) 3-Chlormethylpyridinium-hydrochlorid, suspendiert in 10 ml Benzol, mit 10 ml 20proz. Kalilauge bei 0°C hergestellt. Nach 1min. Rühren trennte man die organische Phase ab, schüttelte mit etwas Wasser aus, trocknete über wenig MgSO_4 und zog das Benzol i. Vak. ab. Der Rückstand wurde in 10 ml THF aufgenommen und zur Alkylierung eingesetzt.] – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.16$ [d, $J = 7$ Hz; 3H, 6- CH_3 von (3*R*,6*S*)-**9d**], 1.41 (s; 3H, 3- CH_3), 3.25 (q, $J = 7$ Hz; 1H, 6-H), AB-Signal ($\delta_{\text{A}} = 2.70$, $\delta_{\text{B}} = 3.06$, $J = 13$ Hz), 3.63 und 3.65 (s; 6H, 2- und 5- OCH_3), 6.94–8.35 (m; 4H, Aromaten-H). – IR (Film): $\nu = 1685\text{ cm}^{-1}$ (N=C).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ (261.3) Ber. C 64.35 H 7.33 Gef. C 64.62 H 7.36

3-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-2,5-dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazin (**9e**): Eingesetzt wurden 1.70 g (10 mmol) *rac*-**7** und 1.87 g (10 mmol) 3,4-Dimethoxybenzylbromid. Man rührte noch 6 h bei -70°C , ließ auf Raumtemp. kommen und rührte 1 h. Man erhielt 2.97 g (93%) **9e** mit Sdp. $130-135^{\circ}\text{C}/0.4$ Torr (Kugelrohrdest.). Diastereomerenverhältnis $\approx 39:1$, d. e. $\approx 95\%$. **9e** kristallisierte nach einiger Zeit; Schmp. $75-76^{\circ}\text{C}$ (aus Petrolether). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) für beide Diastereomeren: $\tau = 3.15-3.50$ (m; 3H, Aromaten-H), 6.18, 6.21 und 6.38 (je s; 12H, O- CH_3), 8.58 (s; 3H, 3- CH_3); für (3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-**9e**: $\tau = 6.75$ (q, $J = 7$ Hz; 1H, 6-H), AB-Signal ($\tau_{\text{A}} = 6.94$, $\tau_{\text{B}} = 7.36$, $J = 13$ Hz), 8.81 (d, $J = 7$ Hz; 3H, 6- CH_3); für 3*S*,6*S*/3*R*,6*R*)-**9e**: $\tau = 9.55$ (d, $J = 7$ Hz; 3H, 6- CH_3). – IR (KBr): $\nu = 1690$ (N=C), 2680–2690 cm^{-1} (O- CH_3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (320.4) Ber. C 63.73 H 7.55 Gef. C 63.26 H 7.63

(3*R*,6*S*)-2,5-Dimethoxy-3,6-dimethyl-3-(2-propenyl)-3,6-dihydropyrazin (**9f**): Eingesetzt wurden 1.70 g (10 mmol) **7** und 1.21 g (10 mmol) Allylbromid. Man rührte noch 2 h bei -70°C und erhielt 1.85 g (88%) **9f** mit Sdp. $50-55^{\circ}\text{C}/0.3$ Torr, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -59.6^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ($c = 0.85$, EtOH).

– In den $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren konnten nur die Signale für ein Diastereomeres erkannt werden. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 4.20\text{--}4.63$ (m; 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), $4.90\text{--}5.14$ (m; 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.01 (q, $J = 7$ Hz; 1 H, 6-H), 6.36 und 6.37 (2 s; 6H, 2- und 5-O- CH_3), $7.36\text{--}7.86$ (m; 2 H, $\text{CH}_2\text{--CH}=\text{CH}_2$), 8.55 (s; 3 H, 3- CH_3), 8.67 (d, $J = 7$ Hz; 3 H, 6- CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.927$ (6- CH_3), 28.367 (3- CH_3), 45.451 ($\text{CH}_2\text{--CH}=\text{CH}_2$), 52.093 (C-6), 52.383 (2- und 5-O CH_3), 58.996 (C-3), 117.703 ($\text{CH}_2\text{--CH}=\text{CH}_2$), 134.265 ($\text{CH}_2\text{--CH}=\text{CH}_2$), 163.937 (C-5), 165.445 (C-2). – IR (Film): $\nu = 1680\text{ cm}^{-1}$ (N=C).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (210.3) Ber. C 62.83 H 8.63 Gef. C 62.89 H 8.68

(3*R*,6*S*)-3-Isopropyl-2,5-dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazin (**9g**): Eingesetzt wurden 1.70 g (10 mmol) **7** und 1.23 g (10 mmol) Isopropylbromid. Man rührte noch 12 h bei -70°C und 4 h bei Raumtemp. Man erhielt 1.70 g (80%) **9g** mit Sdp. $45\text{--}50^\circ\text{C}/0.3$ Torr (Kugelrohrdest.). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.42^\circ \pm 0.5$ ($c = 0.48$, EtOH). – Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnten nur die Signale für ein Diastereomeres erkannt werden. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 6.0$ (q, $J = 7$ Hz; 1 H, 6-H), 6.36 und 6.37 (2 s; 6H, 2- und 5-O CH_3), 7.93 [sept, $J = 7$ Hz; 1 H, (CH_2) --CH], 8.65 (d, $J = 7$ Hz; 3 H, 6- CH_3), 8.74 (s; 3 H, 3- CH_3), 9.05 und 9.35 [2 d, $J = 7$ Hz; 6H, (CH_3) $_2\text{CH}$]. – IR (Film): $\nu = 1680\text{ cm}^{-1}$ (N=C).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (212.3) Ber. C 62.23 H 9.50 Gef. C 62.47 H 9.52

(3*R*,6*S*)-3-Ethyl-2,5-dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazin (**9h**): Eingesetzt wurden 2.34 g (14 mmol) **7** und 1.6 g (14 mmol) Ethylbromid. Man rührte noch ca. 5 h und erhielt 2.23 g (81%) **9h** mit Sdp. $50^\circ\text{C}/0.4$ Torr (Kugelrohrdest.). d. e. $\approx 95\%$, ermittelt über (*R*)-(-)-Isovalin (vgl. unten). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.58$ (t, $J = 8$ Hz; CH_2CH_3), 1.33 (s; 3- CH_3), 1.36 (d, $J = 7$ Hz; 6- CH_3), $1.45\text{--}2.0$ (m; CH_2CH_3), 3.4 und 3.5 (je s; O- CH_3), 4.04 (q, $J = 7$ Hz; 6-H). – IR (Film): $\nu = 1685\text{ cm}^{-1}$ (N=C).

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (198.3) Ber. C 60.48 H 9.15 Gef. C 60.71 H 9.14

(3*R*,6*S*)-2,5-Dimethoxy-3,6-dimethyl-3-octyl-3,6-dihydropyrazin (**9i**): Eingesetzt wurden 1.53 g (9 mmol) **7** und 1.76 g (9 mmol) Octylbromid. Man rührte noch ca. 16 h und erhielt 2.2 g (83%) **9i** mit Sdp. $95^\circ\text{C}/0.2$ Torr (Kugelrohrdest.). d. e. $\approx 92\%$, ermittelt über (*R*)- α -Octylalanin-methylester (vgl. unten). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.85$ und 1.02 (je m; $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$), 1.28 (s; 3- CH_3), 1.32 (d, $J = 7$ Hz; 6- CH_3), 3.62 und 3.64 (je s; O- CH_3), 4.02 (q, $J = 7$ Hz; 6-H). – IR (Film): $\nu = 1680\text{ cm}^{-1}$ (N=C).

$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ (282.4) Ber. C 68.04 H 10.71 Gef. C 68.14 H 10.75

(3*R*,6*S*)-3-Cinnamyl-2,5-dimethoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydropyrazin (**9j**): Eingesetzt wurden 0.85 g (5 mmol) **7** und 0.99 g (5 mmol) Cinnamylbromid. Man rührte noch 12 h bei -70°C und erhielt 1.21 g (85%) **9j** mit Sdp. $135\text{--}143^\circ\text{C}/0.1$ Torr (Kugelrohrdest.). d. e. $\approx 91\%$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.34$ (d, $J = 7$ Hz; 3 H, 6- CH_3), 1.39 (s; 3 H, 3- CH_3), $2.32\text{--}2.82$ (m; 2 H, $\text{CH}_2\text{--CH}=\text{CH}$), 3.68 (s; 6 H, 2- und 5-O CH_3), 3.96 (q; $J = 7$ Hz; 1 H, 6-H), $6.78\text{--}7.44$ (m; 2 H, $\text{CH}=\text{CH}$), $8.16\text{--}7.44$ (m; 5 H, C_6H_5). – IR (Film): $\nu = 1685\text{ cm}^{-1}$ (N=C).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (285.4) Ber. C 71.55 H 7.42 Gef. C 71.35 H 7.60

Versuch zur Metallierung von 7 mit Natrium-bis(trimethylsilyl)amid: Zur Lösung von 0.5 g (3 mmol) **7** in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran fügte man bei -70°C die Lösung von 0.37 g (3 mmol) Natrium-bis(trimethylsilyl)amid in 5 ml Tetrahydrofuran. Man rührte 12 h bei dieser Temp. und gab 0.5 g (3 mmol) Benzylbromid zu. Nach 6 h bei -70°C wurde wie bei **9a** (oben) beschrieben aufgearbeitet. Im Rohprodukt konnten die Signale für **9a** erkannt werden. Ausbeute ca. 10–20%.

(*R*)- α -Methylaminosäure-methylester **13** und -aminosäuren **14**. – *Allgemeine Vorschrift für die Hydrolyse von 9*: Man rührte 5 mmol **9** mit 40 ml 0.25 N HCl (10 mmol) 1 h bei Raumtemp.

Die klare Lösung dampfte man i. Vak. ein und löste den Rückstand in der gerade notwendigen Menge Wasser auf (ca. 5 ml). Man überschichtete mit 20 ml Ether und gab unter kräftigem Rühren 0.7 ml (ca. 12 mmol) konz. Ammoniak zu. Man trennte die Etherphase ab und extrahierte die wäßrige 3mal mit je 10 ml Ether. Die vereinigten Etherlösungen trocknete man über MgSO_4 und zog den Ether i. Vak. ab. In den meisten Fällen konnte der Alanin-methylester vom α -Methylaminosäure-methylester destillativ abgetrennt werden. Dessen Enantiomerenreinheit bestimmte man $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nach Zugabe von $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.

(R)- α -Methylphenylalanin-methylester (**13a**): Abweichend von der allgemeinen Vorschrift wurden 5.20 g (20 mmol) **9a** eingesetzt und mit 80 ml 0.5 N HCl 2 h bei Raumtemp. gerührt. Man zog das Solvens i. Vak. ab (Badtemp. 50°C), nahm den Rückstand in 10 ml Wasser auf, überschichtete mit 50 ml Ether und gab bei 0°C unter kräftigem Rühren 1.6 ml konz. Ammoniak zu. Nach Abtrennen der Etherphase wurde die wäßrige unter Zusatz von Natriumchlorid 5mal mit je 30 ml Ether extrahiert. Man erhielt 3.53 g (91%) **13a** mit Sdp. $50-55^\circ\text{C}/0.1$ Torr (Kugelrohrdest.). Alanin-methylester (**4**) wurde im Vorlauf abgetrennt. **13a** wurde zu α -Methylphenylalanin (**14a**) (85%) hydrolysiert (siehe allgemeine Vorschrift, weiter unten). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.59^\circ$ ($c = 0.8$, H_2O) [Lit. ¹⁾: $+20.75^\circ$ ($c = 0.85$, H_2O) für optisch reines **14a**]. e. e. = 84.5% und damit d. e. $\approx 93\%$, da **7** nur zu ca. 90% optisch rein war. – **13a**: IR (Film): $\nu = 1600$ (breit, NH_2), 1725 (C=O), 3200, 3320 und 3380 cm^{-1} (NH_2). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.70-2.90$ (m; 5H, C_6H_5), 6.34 (s; 3H, O- CH_3), AB-Signal ($\tau_{\text{A}} = 6.87$, $\tau_{\text{B}} = 7.22$, $J = 13$ Hz), 8.26 (breit, 1H, N'H), 8.63 (s; 3H, CH_3).

(R)- α -(2-Naphthylmethyl)alanin-methylester (**13b**): Eingesetzt wurden 1.55 g (5 mmol) **9b**. Man erhielt 1.06 g (87%) **13b** mit Sdp. $120-130^\circ\text{C}/0.2$ Torr (Kugelrohrdest.) und $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.8^\circ$ ($c = 1.0$, EtOH). *R/S*-Enantiomerenverhältnis $\approx 10:1$, e. e. $\approx 81\%$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.41$ (s; 3H, CH_3), 1.60 (s; 2H, NH_2), AB-Signal ($\delta_{\text{A}} = 2.95$, $\delta_{\text{B}} = 3.30$; $J = 13$ Hz), 3.68 (s; 3H, OCH_3), 7.23–7.84 (m; 7H, Aromaten-H). – IR (Film): $\nu = 1720$ (C=O), 3300 und 3360 cm^{-1} (NH_2).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (243.3) Ber. C 74.05 H 7.05 Gef. C 74.05 H 7.07

(R)- α -(2-Naphthylmethyl)alanin-ethylester (**13b** mit OC_2H_5 statt OCH_3): Eingesetzt wurden 1.69 g (5 mmol) 2,5-Diethoxy-3,6-dimethyl-3-(2-methylnaphthyl)-3,6-dihydropyrazin (Et statt Me in **9b**). Man erhielt 1.1 g (86%) **13b** mit Sdp. $120-125^\circ\text{C}/0.1$ Torr, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.9^\circ$ ($c = 1.5$, EtOH). *R/S*-Enantiomerenverhältnis $\approx 9:1$; e. e. $\approx 80\%$ und damit d. e. $\approx 95\%$ bei **9b** mit Et statt Me. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.28$ (t, $J = 7$ Hz; 3H, CH_2CH_3), 1.46 (s; 3H, CH_3), 1.68 (s; 2H, NH_2), AB-Signal ($\delta_{\text{A}} = 2.99$, $\delta_{\text{B}} = 3.35$; $J = 14$ Hz), 4.19 (q, $J = 7$ Hz; 2H, OCH_2CH_3), 7.29–7.88 (m; 7H, Aromaten-H). – IR (Film): $\nu = 1730$ (C=O), 3330 und 3390 cm^{-1} (NH_2).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (257.3) Ber. C 74.68 H 7.44 Gef. C 74.68 H 7.60

(R)- α -(2-Chinolylmethyl)alanin-methylester (**13c**): Eingesetzt wurden 1.56 g (5 mmol) **9c**. Man erhielt 1.1 g (90%) **13c** mit Sdp. $120-125^\circ\text{C}/0.1$ Torr, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.4^\circ$ ($c = 1.6$, EtOH). *R/S*-Enantiomerenverhältnis $\approx 10:1$, e. e. $\approx 81\%$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.47$ (s; 3H, CH_3), 2.26 (s; 2H, NH_2), AB-Signal ($\delta_{\text{A}} = 3.17$, $\delta_{\text{B}} = 3.57$; $J = 14$ Hz), 3.66 (s; 3H, OCH_3), 7.17–8.04 (m; 6H, Aromaten-H). – IR (Film): $\nu = 1730$ (C=O), 3300 und 3380 cm^{-1} (NH_2).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (244.3) Ber. C 68.83 H 6.60 Gef. C 69.08 H 6.77

(R)- α -(3-Pyridylmethyl)alanin-methylester (**13d**): Eingesetzt wurden 1.04 g (4 mmol) **9d** und 32 ml 0.25 N HCl (8 mmol). Vor dem Extrahieren mit Ether wurde die wäßrige Phase mit NaCl gesättigt. Man erhielt 0.59 g (76%) **13d** mit Sdp. $90-95^\circ\text{C}/0.1$ Torr, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.8^\circ$ ($c = 0.9$, EtOH). *R/S*-Enantiomerenverhältnis $\approx 14:1$, e. e. $\approx 86.5\%$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.39$ (s; 3H, CH_3), 1.63 (s; 2H, NH_2), AB-Signal ($\delta_{\text{A}} = 2.80$, $\delta_{\text{B}} = 3.10$; $J = 14$ Hz), 3.70 (s; 3H,

OCH₃), 7.12–8.51 (m; 4H, Aromaten-H). – IR (Film): $\nu = 855$ und 1600 (breit, NH₂), 1730 (C=O), 3290 und 3370 cm⁻¹ (NH₂).

C₁₀H₁₄N₂O₂ (194.2) Ber. C 61.84 H 7.27 Gef. C 61.89 H 7.31

α -(3',4'-Dimethoxybenzyl)alaninmethylester (**13e**): Eingesetzt wurden 1.60 g (5 mmol) *rac*-**9e**. Man rührte 1 h in 20 ml 0.5 N HCl, gab anschließend 5 ml Methanol zu und rührte noch 1 h. Aufgearbeitet wurde nach der allgemeinen Vorschrift. Man erhielt 0.96 g (87%) **13e** mit Sdp. 70°C/0.1 Torr (Kugelrohrdest.). – IR- und NMR-Spektren identisch mit denen eines authentischen Präparats. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 3.31$ (m; 3 H, Aromaten-H), 4.08, 4.09 und 4.24 (3 s; 9 H, O–CH₃), AB-Signal ($\tau_A = 6.81$, $\tau_B = 7.24$; $J = 13$ Hz), 8.15 (breit; 2 H, NH₂), 8.55 (s; 3 H, CH₃). – IR (Film): $\nu = 1730$ (C=O), 2880 (O–CH₃), 3300–3400 cm⁻¹ (NH₂).

(*R*)-2-Amino-2-(2-propenyl)propionsäure-methylester (**13f**): Eingesetzt wurden 1.05 g (5 mmol) **9f**. Man rührte 40 min in 20 ml 0.5 N HCl. Man erhielt 0.56 g (78%) **13f** mit Sdp. 60°C/4 Torr (Kugelrohrdest.); mit ca. 8% Alanin-methylester verunreinigt (¹H-NMR-Spektrum). Nach Zugabe von ca. 10 Mol-% Eu(hfc)₃ trennten sich die Signale der Estermethylgruppen beider Enantiomeren. Verhältnis $\approx 10:1$, e. e. $\approx 81\%$ entsprechend d. e. $\approx 90\%$. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 4.05$ – 4.48 (m; 1 H, CH=CH₂), 4.80–5.01 (m; 2 H, CH=CH₂), 6.30 (s; 3 H, O–CH₃), 7.35–7.85 (m; 2 H, CH₂–CH=CH₂), 8.20–8.30 (breit; 2 H, NH₂), 8.70 (s; 3 H, CH₃); nach Zugabe von ca. 10 Mol-% Eu(hfc)₃: $\tau = 5.78$ (s; 3 H, O–CH₃), 5.98 (s; 3 H, O–CH₃). – IR (Film): $\nu = 1600$ (NH₂), 1730 (C=O), 3200–3380 cm⁻¹ (NH₂).

(*R*)- α -Methylvalin-methylester (**13g**): Eingesetzt wurden 1.06 g (5 mmol) **9g**. Man rührte 30 min in 20 ml 0.5 N HCl und erhielt 0.56 g (77%) **13g** mit Sdp. 45–55°C/4–6 Torr (Kugelrohrdest.); mit ca. 8–10 Mol-% Alanin-methylester verunreinigt. (¹H-NMR). Nach Zugabe von ca. 30 Mol-% Eu(hfc)₃ trennten sich die Signale der Estermethylgruppen beider Enantiomere. Verhältnis $\approx 10:1$, e. e. $\approx 81\%$ entsprechend d. e. bei **9g** $\approx 90\%$. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 6.28$ (s; 3 H, O–CH₃), 8.01 [sept, $J = 7$ Hz; 1 H, CH(CH₃)₂], 8.2–8.22 (breit; 2 H, NH₂), 8.74 (s; 3 H, CH₃), 9.07 und 9.15 [2d, $J = 7$ Hz; 6 H, (CH₃)₂CH]. – IR (Film): $\nu = 1600$ (breit; NH₂), 1725 (C=O), 3100–3300 cm⁻¹ (NH₂).

(*R*)-(-)-Isovalin (**14h**): 2 g (10 mmol) **9h** wurden in 40 ml 5 N HCl 2 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man zog das Solvens i. Vak. ab, nahm den Rückstand in 20 ml absol. Ethanol auf, gab 5 ml Propylenoxid zu und erhitzte 15 min zum Sieden. Man zog das Solvens i. Vak. ab und chromatographierte den Rückstand (HPLC) mit Chloroform/Methanol (1:3) über Kieselgel. Man erhielt 0.9 g (77%) **14h** mit $R_F = 0.52$. Schmp. 298°C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -10.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ($c = 1.15$, H₂O) <Lit.¹¹): $[\alpha]_D^{20} = -10.3^\circ$ ($c = 1$, H₂O)>.

(*R*)- α -Octylalanin-methylester (**13i**): Eingesetzt wurde 1 g (3.5 mmol) **9i**. Nach 2maliger Kugelrohrdestillation (Abtrennen von Alanin-methylester) erhielt man 0.5 g (70%) **13i** mit Sdp. 50–70°C/4 Torr. e. e. $\approx 87\%$ entsprechend d. e. $\approx 94\%$. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.85$ und 1.23 (m; Octyl-H), 1.26 (s; CH₃), 1.60 (s; NH₂, mit D₂O austauschbar), 3.68 (s; O–CH₃); nach Zugabe von etwa 20 Mol-% Eu(hfc)₃ für *R*-Form: $\delta = 4.30$ (s; OCH₃); für *S*-Form: $\delta = 4.04$ (s; OCH₃); Verhältnis $\approx 15:1$. – IR (Film): $\nu = 1730$ cm⁻¹ (CO). – Nach Hydrolyse von **13i** mit 5 N HCl fiel (*R*)-(-)- α -Octylalanin-hydrochlorid (**14i**-HCl) aus der wäßrigen Lösung aus. Schmp. 245–250°C, $[\alpha]_D^{20} = -14.9^\circ + 0.2^\circ$ ($c = 1$, absol. MeOH). – IR (KBr): $\nu = 1730$ (C=O), 2150–3150 cm⁻¹ (\oplus NH₃, CO₂H). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 1.36$ (s; CH₃), 8.2–8.7 (breit; \oplus NH₃, CO₂H, mit D₂O austauschbar).

(*R*)-2-Amino-2-methyl-5-phenyl-4-pentensäure-methylester (**13j**): Eingesetzt wurden 1.43 g (5 mmol) **9j**. Man rührte mit 33.3 ml 0.3 N HCl (10 mmol) 12 h bei Raumtemp. Man erhielt 0.9 g (82%) **13j** mit Sdp. 100–120°C/0.2 Torr (Kugelrohrdest.). $[\alpha]_D^{20} = -8.27^\circ$ ($c = 1.0$, EtOH).

R/S-Enantiomerenverhältnis $\approx 11.5:1$ [bestimmt mit $\text{Eu}(\text{hfc})_3$], e. e. $\approx 84\%$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.4$ (s; 3 H, CH_3), 1.72 (s; 2 H, NH_2), $2.33-2.8$ (m; 2 H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 3.73 (s; 3 H, $\text{O}-\text{CH}_3$), $5.94-6.57$ (m; 2 H, $\text{CH}=\text{CH}$), $7.22-7.35$ (m; 5 H, C_6H_5). – IR (Film): $\nu = 1595$ (NH_2), 1720 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (219.3) Ber. C 71.21 H 7.81 Gef. C 71.27 H 7.80

(R)- α -Methylaminosäuren **14**. – *Allgemeine Vorschrift*: 1 mmol α -Methylaminosäure-methylester **13** wurde mit 10 ml 6 N HCl 1 h unter Rückfluß erhitzt; anschließend wurde i. Vak. zur Trockene eingedampft. Den Rückstand löste man in 3 ml absol. Ethanol, gab 1–2 ml Propylenoxid hinzu und erhitzte 10 min zum Sieden. Nach dem Erkalten wurde die ausgefallene Aminosäure abfiltriert, mit Ethanol und Ether gewaschen und mehrere Tage i. Vak. bei 60°C über Silicagel getrocknet.

(R)- α -(2-Naphthylmethyl)alanin (**14b**): Eingesetzt wurden 120 mg (0.5 mmol) **13b**. Man erhielt 90 mg (79%) **14b** mit Zers.-P. 259°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1.0$, 1 N HCl).

(R)- α -(2-Chinolylmethyl)alanin (**14c**): Eingesetzt wurden 100 mg (0.4 mmol) **13c**. Man erhielt 75 mg (82%) **14c** mit Zers.-P. 199°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.6^\circ$ ($c = 1.0$, 1 N HCl).

(R)- α -(3-pyridylmethyl)alanin (**14d**): Eingesetzt wurden 140 mg (0.7 mmol) **13d**. Da **14d** nicht ausfiel, wurde das Solvens i. Vak. abgezogen, der Rückstand in wenig Ethanol gelöst und die zehnfache Menge Ether dazugegeben. Es fiel ein Öl aus, das nach mehrtägigem Stehen bei 0°C kristallisierte. Man erhielt 80 mg (64%) **14d** mit Zers.-P. 237°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.7^\circ$ ($c = 0.9$, 1 N HCl).

(R)- α -Methylphenylalanin (**14a**): 2 g (ca. 16 mmol) **13a** wurden in 5 ml halbkonz. HCl 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man zog das Solvens i. Vak. ab. (Badtemp. 70°C), nahm den Rückstand in 30 ml abs. Ethanol auf, gab 5–10 ml Propylenoxid zu und erhitzte 20 min zum Sieden. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 2.37 g (88%) **14a**. Zur Reinigung erhitzte man eine Probe in wäßriger Lösung mit Aktivkohle 5 min zum Sieden, filtrierte, dampfte zur Trockene ein und trocknete drei Tage im Hochvak. über P_2O_5 . $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.59^\circ$ ($c = 0.8$, H_2O) [Lit.¹⁾ -20.7° ($c = 0.805$, H_2O) für optisch reines (S)-**14a**].

- 1) IV. Mitteilung: U. Schöllkopf, H.-H. Hausberg, M. Segal, U. Reiter, I. Hoppe, W. Saenger und K. Lindner, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 439.
- 2) Neuere Zusammenfassungen über asymmetrische Synthesen von Aminosäuren: J. W. ApSimon und R. P. Seguin, Tetrahedron **35**, 2797 (1979); K. Weinges und B. Stemmlé, Recent Develop. 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, H.-H. Hausberg, I. Hoppe, M. Segal und U. Reiter, Angew. Chem. **90**, 136 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **17**, 117 (1978).
- 4) Kurzmitteilung: U. Schöllkopf, W. Hartwig und U. Groth, Angew. Chem. **91**, 922 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **18**, 863 (1979).
- 5) Zu asymmetrischen Synthesen von α -Methylaminosäuren vgl.: ^{5a)} K. Weinges, G. Graab, D. Nagel und B. Stemmlé, Chem. Ber. **104**, 3594 (1971). – ^{5b)} M. Kolb und J. Barth, Tetrahedron Letters **1979**, 2999.
- 6) E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **39**, 453 (1906).
- 7) Nach Lit.⁶⁾: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.0^\circ$ ($c = 2.0$, H_2O); für optisch reines **5** wird $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.8^\circ$ angegeben.
- 8) Vgl.: K. W. Blake, A. E. A. Porter und P. G. Sammes, J. Chem. Soc. Perkin I **1972**, 2494.
- 9) Vgl.: R. R. Schmidt, Angew. Chem. **87**, 603 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **14**, 581 (1975).
- 10) Solche Vorzugskonformationen („folded conformations“) sind bei benzylsubstituierten Heterocyclen mehrfach nachgewiesen worden, vgl.: A. K. Bose, M. S. Manhas, R. V. Tawares, J. M. van der Veen und H. Fuijwara, Heterocycles **7**, 1227 (1977).

- ¹¹⁾ K. Achiwa, S. Terashima, H. Mizuno, N. Takamura, T. Kitagawa, K. Ichikawa und S. Yamada, Chem. Pharm. Bull. **18**, 61 (1970).
- ¹²⁾ G. A. Olah, G. Asensio, H. Mayr und P. v. R. Schleyer, J. Am. Chem. Soc. **100**, 4347 (1978); R. B. Bates, S. Brenner, C. M. Cole, E. W. Davidson, G. D. Forsythe, D. A. McCombs und A. S. Roth, ebenda **95**, 926 (1973).
- ¹³⁾ R. Estro, C. M. Gramaccioli und M. Simonetta, Acta Crystallogr. **248**, 1369 (1968).
- ¹⁴⁾ Wollte man die Piperazindione **12** gezielt herstellen, so müßte man die Hydrolyse wohl mit höher konzentrierter Salzsäure durchführen.
- ¹⁵⁾ Die Hydrolyse dürfte nach den von Deslongchamps beschriebenen stereoelektronischen Regeln verlaufen; vgl.: P. Deslongchamps, Tetrahedron **31**, 2463 (1975).
- ¹⁶⁾ **4** erhielt man wie folgt: Aus L-Alanin, Methanol und Thionylchlorid stellte man zunächst **4-HCl** dar [M. Brenner und W. Huber, Helv. Chim. Acta **36**, 1109 (1953)], das in Wasser suspendiert und mit der äquimolaren Menge konz. Ammoniak versetzt wurde. **4** isolierte man durch gründliches Extrahieren mit Ether.
- ¹⁷⁾ H. Meerwein, in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 1. Aufl., Bd. VI/3, S. 325, Thieme, Stuttgart 1965.

[136/80]