

Klaus Weinges, Gerhard Graab, Dietmar Nagel und Berthold Stemmlé

Asymmetrische Synthesen, II¹⁾

Die externe asymmetrische Strecker-Synthese von α -Methyl-aminosäuren

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 19. Juli 1971)

Die [S]- α -Methyl-aminosäuren **16**, **17** und **18** lassen sich mit Hilfe des [4S; 5S]-(+)-5-Amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxans (des [S; S]-Enantiomeren von **2**), das in großen Mengen bei der Chloramphenicol-Synthese als Zwischenprodukt anfällt, in 80–90proz. Ausbeute nach Strecker synthetisieren. Da diese asymmetrische Strecker-Synthese mit dem [R; R]-Enantiomeren von **2** zu den entsprechenden [R]- α -Methyl-aminosäuren führt, ist sie stereospezifisch. Die in der ersten Stufe der Synthese auftretenden Aminonitrile **7**, **8** und **9**, in denen das Chiralitätszentrum der Endprodukte bereits gebildet ist, zeigen beim Stehenlassen in Lösung eine asymmetrische Umlagerung 1. Art. Das Gleichgewicht der Diastereomeren, das sich nach 24 Stdn. eingestellt hat, wird NMR-spektroskopisch und chemisch quantitativ bestimmt. Durch Verseifung der Aminonitrile sofort nach ihrer Entstehung wird bewiesen, daß das neue Chiralitätszentrum durch asymmetrische Synthese gebildet wird. Die Konstitutionen der Zwischenprodukte werden aufgeklärt und die Mechanismen der ausgeführten Reaktionen diskutiert. Die allgemeine Anwendbarkeit der Synthese wird untersucht.

Asymmetric Synthesis, II¹⁾

The External Asymmetric Strecker Synthesis of α -Methyl-aminoacids

The [S]- α -methyl-aminoacids **16**, **17** and **18** can be obtained in 80–90% yields by the Strecker synthesis from [4S; 5S]-(+)-5-amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxane (the [S; S]-enantiomer of **2**), which is available in large quantities as an intermediate in the chloramphenicol synthesis. This asymmetric Strecker synthesis is stereospecific as it gives the corresponding [R]- α -methyl-aminoacid when it is carried out with the [R; R]-enantiomer of **2**. The aminonitrils **7**, **8** and **9** of the first step of the synthesis containing the centre of chirality of the end products, undergo a first order asymmetric transformation standing in solution. The equilibrium of diastereomers being formed after 24 hours is n.m.r. spectroscopically and quantitatively established. Saponification of aminonitrils immediately after they have been formed indicates that the new centre of chirality is formed by asymmetric synthesis. The constitutions of intermediate products have been established and the reaction mechanisms discussed. The general applicability of the synthesis is under investigation.

Die asymmetrische Synthese wurde früher^{2,3)} mit Hilfe der asymmetrischen Induktion erklärt, worunter man die Einwirkung verstand, die eine asymmetrische Gruppierung auf die Konfiguration eines zu verändernden Moleküls mit symmetrischer Struktur ausübt. Heute nimmt man an, daß bei einer asymmetrischen Synthese

¹⁾ I. Mitteil.: K. Weinges und G. Graab, Chemiker-Ztg. **94**, 728 (1970).

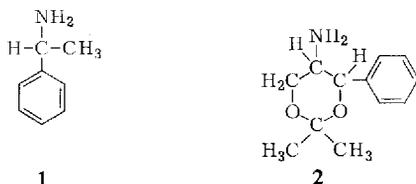
²⁾ A. McKenzie, Ergebn. Enzymforsch. **5**, 49 (1936).

³⁾ P. D. Ritchie, Advances in Enzymol. **7**, 65 (1947).

die überwiegende Bildung eines Enantiomeren durch konformative Effekte und daraus resultierende Unterschiede in der freien Energie der diastereomeren Übergangszustände bedingt wird. Wird im Verlauf einer asymmetrischen Synthese das „induzierende“ optisch aktive Zentrum wieder abgespalten, wie dies bei der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Strecker-Synthese geschieht, so kann man von einer „externen“⁴⁾ asymmetrischen Synthese sprechen.

Man hat festgestellt, daß bei asymmetrischen Synthesen in den meisten Fällen eine 60–70proz. Stereoselektivität⁵⁾ zu beobachten ist. Bei Reaktionen mit sehr hoher Stereoselektivität (90–100%) folgt der asymmetrischen Synthese in einigen Fällen eine asymmetrische Umlagerung 2. Art⁶⁾, wodurch die Ausbeuten an optisch reinen Endprodukten quantitativ werden.

Zur Ausführung der externen asymmetrischen Strecker-Synthese benötigt man optisch aktive Amine, deren Enantiomere sich leicht herstellen lassen und die nach der Reaktion leicht wieder abgespalten werden können. Diese Bedingungen erfüllen die enantiomeren α -Phenyl-äthylamine (**1**). Nach der Reaktion wird der *N*-Phenyläthylrest mit Pd/H₂ abgespalten. Mit Hilfe des [*S*](–)- α -Phenyl-äthylamins (des [*S*]-Enantiomeren von **1**) hat zuerst *Harada*^{7,8)} optisch aktive Aminosäuren hergestellt.



Besser als **1** eignen sich für die Synthese von optisch aktiven α -Methyl-aminosäuren die Enantiomeren des *threo*-5-Amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxans (**2**)⁹⁾, die bei der Chloramphenicol-Synthese als Zwischenprodukte anfallen und in großen Mengen zur Verfügung stehen. Die Abspaltung des *N*-Alkylrestes erfolgt nach der Reaktion oxydativ. Bedingt durch die Konformation von **2** verlaufen die Strecker-Synthesen mit **2** zu Endprodukten mit sehr hoher optischer Reinheit.

Die Konformationen der enantiomeren *threo*-5-Amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxane (**2**)

Mit der Konformationsanalyse von 1,3-Dioxanen hat sich in den letzten Jahren besonders *ElieI*^{10,11)} beschäftigt. Um den sterischen Verlauf der asymmetrischen Strecker-Synthese deuten zu können, war es wichtig, die Konformationen der ver-

⁴⁾ *H. Pracejus*, Fortschr. chem. Forsch. **8**, 493 (1967).

⁵⁾ Definition der Stereoselektivität und Stereospezifität siehe: *E. L. ElieI*, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S. 517, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1966.

⁶⁾ Eine Umlagerung 2. Art ist eine über ein Gleichgewicht verlaufende Epimerisierung, bei der ein Diastereomeres auskristallisiert.

⁷⁾ *K. Harada*, Nature [London] **200**, 1201 (1963).

⁸⁾ *K. Harada* und *S. W. Fox*, Naturwissenschaften **51**, 106 (1964).

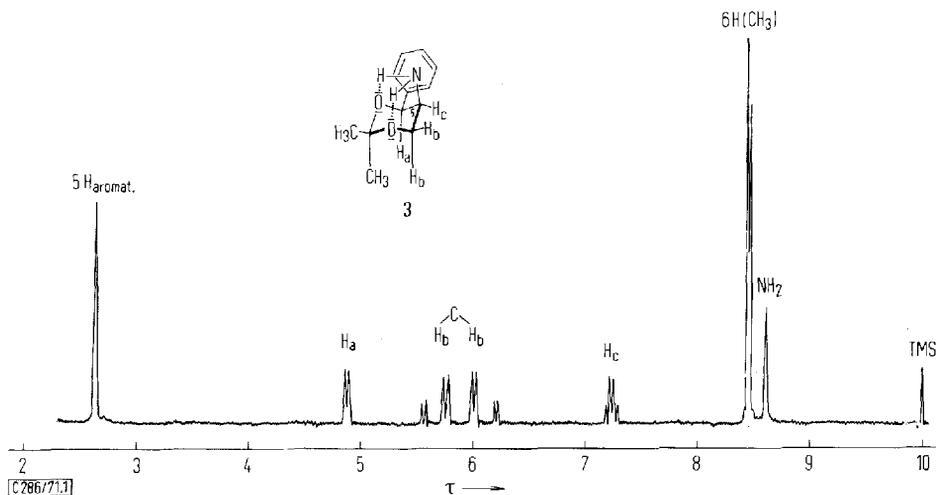
⁹⁾ *Boehringer GmbH Mannheim* (Erf. *E. Haack* und *F. Braun*), Brit. Pat. 840 365, C. A. **55**, 580e (1961).

¹⁰⁾ *E. L. ElieI* und *C. Knoeber*, J. Amer. chem. Soc. **90**, 3444 (1968).

¹¹⁾ *E. L. ElieI*, Accounts chem. Res. **3**, 1 (1970).

wendeten Amine **2** zu kennen. Zur Klärung wurden die NMR- und IR-Spektren des [4*S*; 5*S*]-(+)-5-Amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxans ausgewertet.

Das NMR-Spektrum (Abbild. 1) des [4*S*; 5*S*]-Enantiomeren von **2** zeigt für das Benzylproton H_a (τ 4.89) eine Kopplungskonstante von $J = 2.1$ Hz. Die diastereotopen Protonen H_b der CH_2 -Gruppe spalten wegen ihrer Nachbarschaft zu einem asymmetrischen C-Atom zu einem AB-System auf (τ_A 5.66; τ_B 6.13; $J_{AB} = 11.7$ Hz), wobei der A-Teil mit $J = 2.5$ Hz und der B-Teil mit $J = 2.0$ Hz mit dem Proton H_c



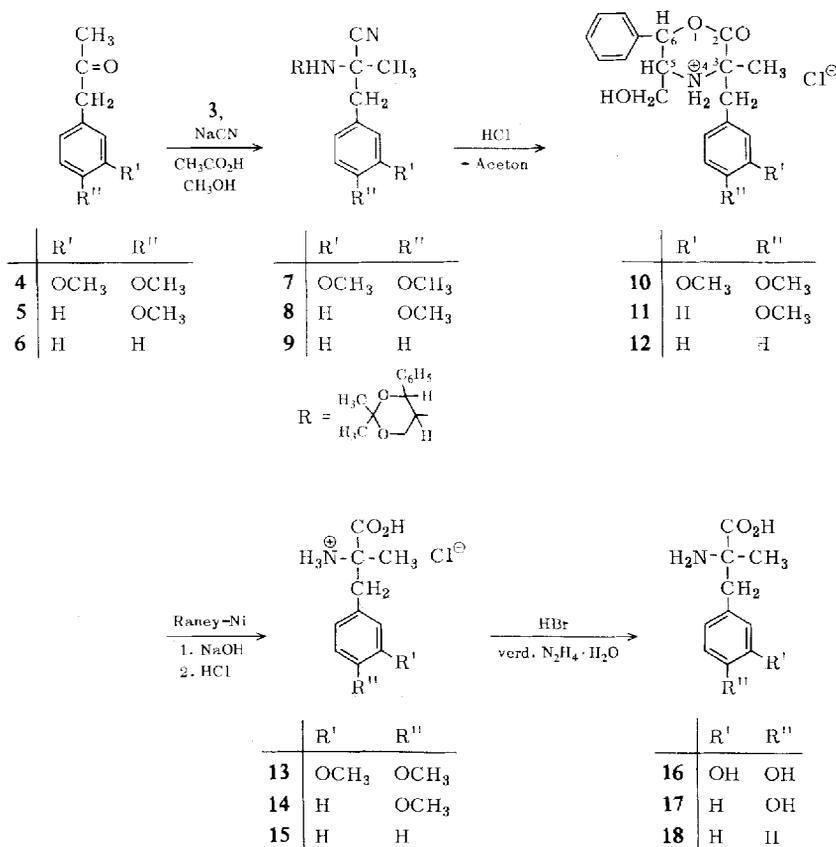
Abbild. 1. 60-MHz-NMR-Spektrum des [4*S*;5*S*]-(+)-5-Amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxans ([*S*;5*S*]-Enantiomeren von **2**)

an C-5 koppelt. Da die Kopplungskonstanten ziemlich gleich sind, wird das Signal für das Proton H_c an C-5 (τ 7.25) in erster Näherung zu einem Quartett aufgespalten. Aus den Kopplungskonstanten ist zu erkennen, daß das [*S*;5*S*]-Enantiomere von **2** vorwiegend in der Konformation **3** vorliegen muß. Diese Konformation wird durch die äquatoriale Stellung des großen Phenyl-Substituenten an C-4 begünstigt; die axiale Aminogruppe kann Wasserstoffbrücken zu den Ringsauerstoffatomen bilden.

Um zu untersuchen, ob intramolekulare Wasserstoffbrücken in **3** auftreten, wurden IR-Spektren mit steigender Konzentration (0.005, 0.008, 0.01, 0.05, 0.1 Mol/l) in einem unpolaren Lösungsmittel (CCl_4) aufgenommen. In stark verd. Lösungen (bis 0.01 Mol/l) treten Absorptionen für die symmetrische und asymmetrische NH -Valenzschwingung bei 3315 bzw. 3270/cm auf. Geht man zu höheren Konzentrationen über, so verschieben sich die Banden nach 3350 bzw. 3290/cm. Aus diesen Daten läßt sich schließen, daß bei geringen Konzentrationen in einem unpolaren Medium intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen der NH_2 -Gruppe und den Sauerstoffatomen des 1,3-Dioxanrings auftreten.

Reaktionsverlauf der Strecker-Synthese

α -Methyl-dihydroxyphenyl-alanin („ α -Methyl-Dopa“) hat eine besondere Bedeutung als blutdrucksenkendes Mittel erlangt¹²⁾. Da nur das [S]-Enantiomere hypotonisch wirksam ist, wurde eine wirtschaftliche asymmetrische Strecker-Synthese ausgearbeitet¹³⁾. Führt man die Synthese mit 3,4-Dimethoxy-phenylaceton (**4**) und Amin **3** aus, so erhält man in einer 85–90proz. Ausbeute das gewünschte [S]-(-)- α -Methyl-Dopa (**16**) in 100proz. optischer Reinheit.



Die Synthese verläuft über drei kristallin isolierbare Zwischenstufen: Aminonitril **7**, Lacton **10** (als Hydrochlorid) und [S]-(-)- α -Methyl- β -dimethoxyphenyl-alanin **13** (als Hydrochlorid). Mit ebenso guter Ausbeute und gleicher optischer Reinheit verlaufen auch die Synthesen mit 4-Methoxy-phenylaceton (**5**) und Phenylaceton (**6**).

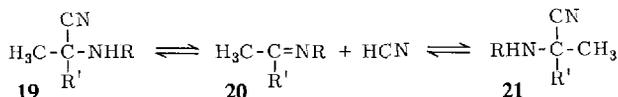
¹²⁾ J. A. Oates, L. Gillespie, S. Udenfriend und A. Sjoerdsma, Science [Washington] **131**, 1890 (1960).

¹³⁾ Boehringer GmbH Mannheim (Erl. F. Braun, H.-G. Budka, E. Kiegel, K. Stach und G. Stoeck), D.A.S. 1279685, C. A. **69**, 87000w (1968).

Bildung des neuen Chiralitätszentrums

Es mußte festgestellt werden, ob das bei der Strecker-Synthese mit quantitativer Stereoselektivität entstehende neue Chiralitätszentrum durch asymmetrische Synthese oder durch asymmetrische Umlagerung 2. Art oder durch Kombination beider entsteht. Das im Endprodukt enthaltene Chiralitätszentrum wird in der ersten Stufe der Synthese gebildet und bei den weiteren Reaktionsschritten nicht mehr verändert. Die Aminonitrile **7**, **8** und **9** sind kristalline, optisch einheitliche Verbindungen mit spezif. Drehwerten, die sich auch bei weiterem Umkristallisieren nicht mehr verändern. Die optische Reinheit läßt sich auch aus den NMR-Spektren (s. Abbild. 2a, 3a und 4a) erkennen. Es treten keine Banden auf, die auf ein Diastereomeres hindeuten.

Optisch aktive Aminonitrile der allgemeinen Formeln **19** und **21**, bei denen R und R' weitere Chiralitätszentren enthalten, epimerisieren nach *Kuhn* und *Jochims*¹⁴⁾ sowie *Jochims*¹⁵⁾ nach folgendem Schema:



Beide Diastereomeren **19** und **21** konnten bei einigen Aminonitrilen durch fraktionierte Kristallisation erhalten werden. Das Gleichgewicht über die Zwischenstufe **20** (Ketimin/HCN) wurde in diesen Fällen durch chemische und spektroskopische Messungen nachgewiesen^{14, 15)}.

Nimmt man an, daß eine analoge Epimerisierung bei der hier beschriebenen Strecker-Synthese eintritt, so sollte die Einstellung des Diastereomeren-Gleichgewichts durch Mutarotation der Aminonitrile **7**, **8** und **9** nachweisbar sein. Definitionsgemäß ist die Einstellung des Gleichgewichts von Diastereomeren *in Lösung* eine asymmetrische Umlagerung 1. Art. Läßt man die optisch reinen Aminonitrile **7**, **8** und **9** in CHCl₃ oder CH₃CN stehen, so hat sich nach 24 Stdn. ein Gleichgewicht (s. Tab. 1) eingestellt, das untersucht wurde.

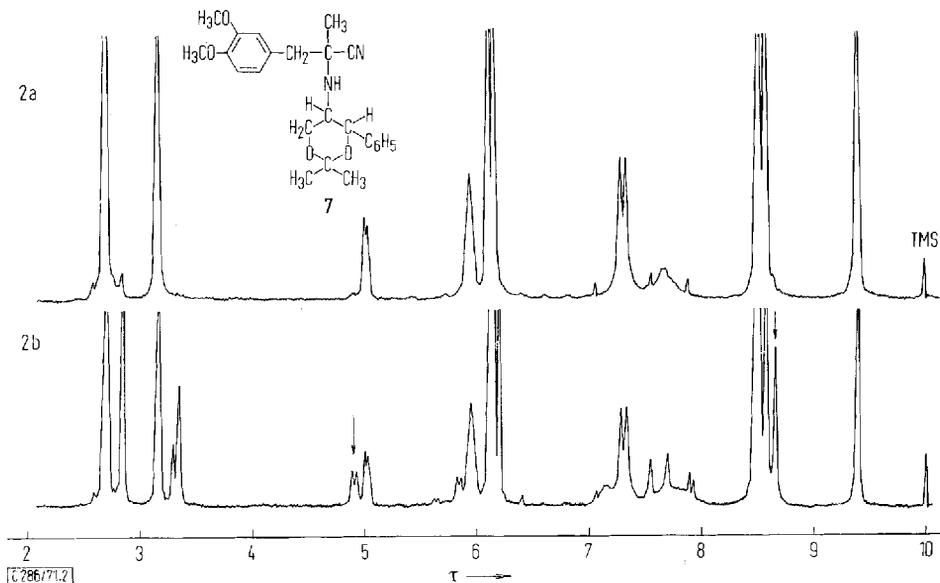
Tab. 1. Mutarotation der Aminonitrile **7**, **8** und **9** in CHCl₃

Aminonitril	$[\alpha]_{589}^{20}$ sofort nach dem Lösen	$[\alpha]_{589}^{20}$ nach 24stdg. Stehenlassen
7	+85.7°	+75.0°
8	+93.6°	+85.0°
9	+90.4°	+82.7°

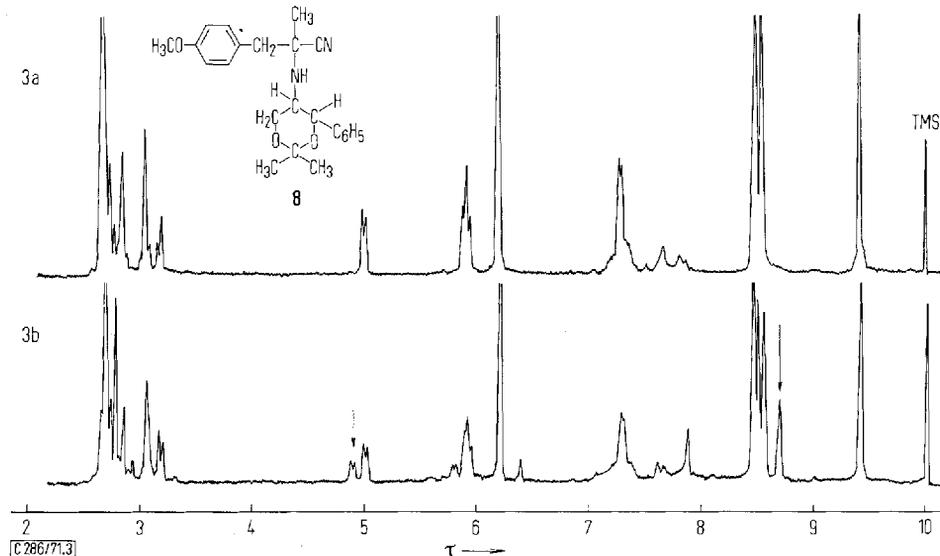
Bei der Aufarbeitung der äquilibrierten Lösungen wurden immer die optisch reinen Ausgangsprodukte wieder zurückgewonnen. Die Diastereomeren von **7**, **8** und **9** konnten nicht isoliert werden. Wahrscheinlich lagern sie sich beim Kristallisieren spontan um. Da wir aus diesem Grunde die spezif. Drehwerte der reinen Diastereomeren nicht kennen, können aus diesen Versuchen keine quantitativen Aussagen über das Diastereomeren-Gleichgewicht gemacht werden.

¹⁴⁾ R. Kuhn und J. C. Jochims, Chem. Ber. **96**, 983 (1963).

¹⁵⁾ J. C. Jochims, Chem. Ber. **96**, 990 (1963).



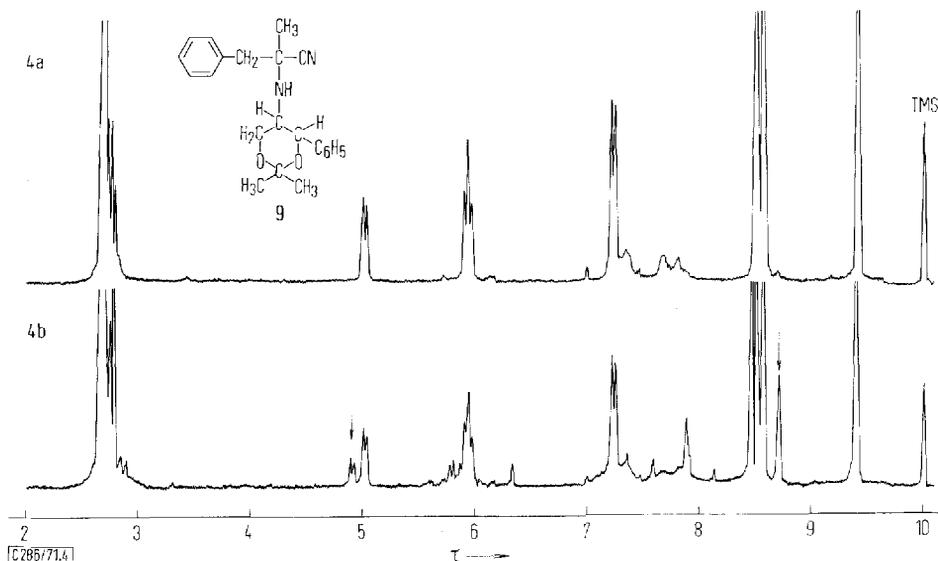
Abbild. 2. 60-MHz-NMR-Spektrum von 7 (2a sofort nach dem Lösen; 2b nach 24stdg. Stehenlassen in CDCl_3)



Abbild. 3. 60-MHz-NMR-Spektrum von 8 (3a sofort nach dem Lösen; 3b nach 24stdg. Stehenlassen in CDCl_3)

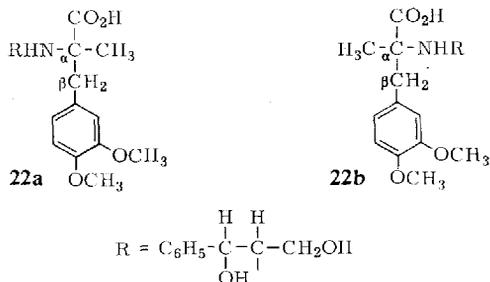
Um quantitative Aussagen machen zu können, wurden die CDCl_3 -Lösungen nach 24stdg. Stehenlassen NMR-spektroskopisch (s. Abbild. 2b, 3b und 4b) untersucht. Die neuen in den NMR-Spektren auftretenden Peaks (siehe Pfeile), besonders der bei einem τ -Wert von 8,8, müssen den Diastereomeren von 7, 8 und 9 zugeordnet werden.

Eine quantitative Auswertung der NMR-Spektren zeigt, daß das Verhältnis von **7**, **8** und **9** zu ihren Diastereomeren etwa 7 : 3 beträgt. Trotz dieses hohen Anteils der Diastereomeren konnten sie in keinem Fall isoliert werden.



Abbild. 4. 60-MHz-NMR-Spektrum von **9** (4a sofort nach dem Lösen; 4b nach 24stdg. Stehenlassen in CDCl_3)

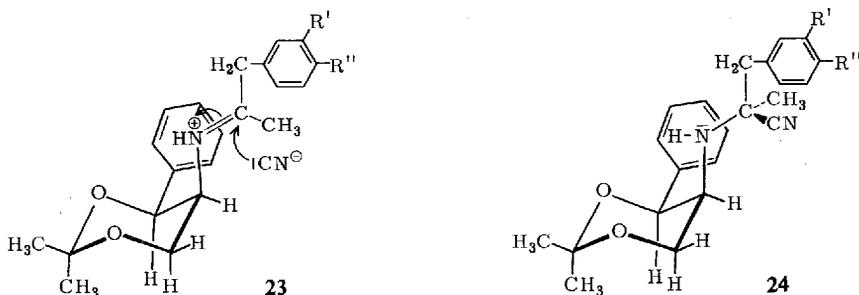
Die NMR-spektroskopischen Ergebnisse werden durch folgende chemische Untersuchungen bestätigt: Das nach 24stdg. Stehenlassen in CH_3CN erhaltene Diastereomeregemisch von **7** wird mit konz. Salzsäure verseift und die erhaltenen Lactone in die freien Säuren **22a** und **22b** übergeführt, die sich durch fraktionierte Kristallisation quantitativ trennen lassen. Die Säuren **22a** und **22b** können nicht mehr epimerisieren. Das Verhältnis der beiden diastereomeren Säuren entspricht dem der NMR-spektroskopischen Untersuchungen.



Führt man die erste Stufe der Strecker-Synthese in Acetonitril aus, in dem kein kristallines Aminonitril ausfällt, so erhält man nach sofortiger Verseifung (ca. 1 Stde. nach Beginn der Reaktion) und Aufarbeitung das Verhältnis 86% [α S]- zu 14% [α R]-Enantiomeren. Da die Verseifung sofort nach Reaktionsende durchgeführt wurde,

konnte sich noch kein Gleichgewicht einstellen. Dieses deutlich zugunsten des [*S*]-Enantiomeren vergrößerte Verhältnis läßt den Schluß zu, daß zum Zeitpunkt des Entstehens das Aminonitril wahrscheinlich vollständig in der *S*-Form vorlag, d. h. durch asymmetrische Synthese gebildet wurde. Auf jeden Fall muß der Anteil der asymmetrischen Synthese an der Bildung des [*S*]-Aminonitrils zumindest größer sein als 86%.

Daß die Anlagerung der Blausäure an das als Zwischenstufe vermutlich auftretende Ketimin asymmetrisch erfolgen muß, läßt sich anschaulich mit Hilfe der Konformationsformel **23** zeigen. Die beiden großen Substituenten (substituierter Benzyl- und Dimethyl-phenyl-dioxan-Rest) stehen in *E*-Stellung¹⁶⁾ an der C=N-Doppelbindung. Wie aus der Formel **23** zu erkennen ist, wird die „Rückseite“ der C=N-Bindung von dem äquatorial am Dioxanring stehenden Phenylkern abgeschirmt, so daß sich die Blausäure vorzugsweise von der „Vorderseite“ des Moleküls anlagern muß. Das entstehende Aminonitril **24** zeigt die Konfiguration und Konformation, wie sie auch experimentell ermittelt wurde.

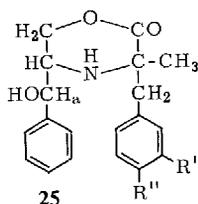


In **24** tritt eine Rotationsbehinderung um die C–N-Einfachbindung ein, so daß die Methylgruppe des ursprünglichen Ketons in den Einflußbereich des Phenylkerns gerät. Daraus erklärt sich die Lage des NMR-Signals für diese Protonen bei hohem Feld (s. Abbild. 2, 3 und 4; τ 9.4). Bei den diastereomeren Aminonitrilen steht die CH₃-Gruppe „vor der Papierebene“ und zeigt dann eine chemische Verschiebung von τ 8.8. Aus diesem Grunde konnte aus den Intensitäten dieser beiden Signale, wie oben beschrieben, der prozentuale Anteil der diastereomeren Aminonitrile bestimmt werden.

Konstitution der Lactone **10**, **11** und **12**

Bei der Verseifung der Nitrilgruppe werden unter Abspaltung von Aceton gleichzeitig der 1.3-Dioxanring geöffnet und die Lactone **10**, **11** und **12** gebildet. Die Lactone kristallisieren als Hydrochloride und sind einheitliche Verbindungen, obwohl noch Lactone mit der Konstitution **25** denkbar sind. Die Konstitutionen von **10**, **11** und **12** wurden durch die NMR-Spektren der Lactone selbst sowie ihrer Acetate bewiesen. Das Benzylproton H_a erscheint im NMR-Spektrum bei τ 4.83 und wird nach Acetylierung der freien OH-Gruppe nicht verschoben, was man beim Vorliegen der Lactone mit der Konstitution **25** zu erwarten hätte.

¹⁶⁾ IUPAC, Tentative Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry. Section E. Fundamental Stereochemistry, J. org. Chemistry **35**, 2849 (1970).



Auch die Massenspektren stehen mit den Konstitutionen **10**, **11** und **12** in Einklang. Da die Lactone optisch rein sind, muß sowohl die Abspaltung des Acetons aus dem 1,3-Dioxanring als auch die Wasserabspaltung zu den Lactonen sterisch einheitlich verlaufen.

Abspaltung der Hilfschiralitätszentren

In der dritten Reaktionsstufe der Synthese wird der *N*-ständige Alkylrest, der die ursprünglichen Chiralitätszentren enthält, mit Hilfe von $2n$ NaOH und Raney-Nickel bei 120° oxydativ abgespalten. Die Ausbeuten betragen bei 29 Stdn. Reaktionsdauer 95–97%. Neben den Reaktionsprodukten **13**, **14** und **15** wurden aus der Reaktionslösung die in Tab. 2 angegebenen Verbindungen isoliert.

Tab. 2. Verbindungen, die bei der oxydativen Spaltung der Lactone **10**, **11** und **12** auftreten

Verbindung	Ausb. %	Verbindung	Ausb. %
$\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{H}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	37.5	$\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{H}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	15.7
$\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	31.2	$\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	4.7

Im Gaschromatogramm sind noch verschiedene Nebenprodukte zu erkennen, die aber nur in sehr geringer Konzentration auftreten. Aus den in Tab. 2 angegebenen Reaktionsprodukten kann man nicht auf den Reaktionsmechanismus der oxydativen Spaltung schließen. Mit seiner Aufklärung sind wir beschäftigt.

Stereospezifität und Anwendbarkeit der asymmetrischen Strecker-Synthese

Die asymmetrische Strecker-Synthese wurde auch mit dem $[4R; 5R](-)$ -5-Amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan (dem $[R; R]$ -Enantiomeren von **2**) ausgeführt und die einzelnen Zwischenprodukte untersucht. Es zeigt sich, daß alle Zwischenprodukte in gleicher Ausbeute und gleicher optischer Reinheit gebildet werden. Die als Endprodukte erhaltenen $[R](+)$ - α -Methyl-aminosäuren beweisen, daß die Synthese stereospezifisch verläuft⁵⁾.

Es trat die Frage auf, ob diese asymmetrische Strecker-Synthese allgemein anwendbar ist. Nach den bisherigen Ergebnissen lassen sich alle Methylketone mit den Enantiomeren von **2** zu den entsprechenden Aminonitrilen umsetzen und auf dem beschriebenen Weg die α -Methyl-aminosäuren herstellen, wenn auch die Ausbeuten nicht immer so gut sind, wie bei den hier beschriebenen Produkten. Bei der Verwendung von Aldehyden als Ausgangsverbindungen erhält man zwar optisch reine Aminonitrile, aber bei der Abspaltung des *N*-Alkylrestes mit NaOH/Raney-Ni tritt Racemisierung

ein. Dies ist verständlich, da durch Verwendung der starken Lauge und der hohen Temperatur das Proton der Aminosäuren leicht abgelöst wird und nun eine Racemisierung über das Carbanion möglich ist. Versuche, den *N*-Alkylrest durch schonendere Bedingungen abzuspalten, werden zur Zeit ausgeführt.

Wir danken Dr. *H.-G. Budka*, Dr. *E. Kiegel*, Dr. *A. Steingroß* und Dr. *H.-K. Werner* für wertvolle Anregungen und Diskussionen. Der Firma *Boehringer GmbH Mannheim* danken wir für die Bereitstellung verschiedener Ausgangsverbindungen und für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Apparatur nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi (Flawil, Schweiz) bestimmt und sind unkorrigiert. — Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian-A60-Gerät, die Massenspektren mit dem Gerät CEC 21-110 (hochauflösend; Bell & Howell, Monrovia, Calif.) aufgenommen. — Die Drehwerte wurden mit dem Polarimeter 141 der Fa. Perkin-Elmer gemessen. Als Lösungsmittel dienten die „Uvasol“-Lösungsmittel der Fa. Merck (Darmstadt).

Synthese der [S]-(-)- und [R]-(-)- α -Methyl- β -[3,4-dihydroxy-phenyl]-alanine („[S]-(-)- und [R]-(+)- α -Methyl-Dopa“)

[2S;4'S;5'S]-(+)-N-[2'.2'-Dimethyl-4'-phenyl-1'.3'-dioxanyl-(5')]-2-amino-2-methyl-3-[3,4-dimethoxy-phenyl]-propionitril (7): In einem 100-ccm-Dreihalskolben, der mit einem Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter versehen ist, werden 20.7 g *[4S;5S]-(+)-5-Amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan (3)*, 19.4 g *Methyl-[3,4-dimethoxy-benzyl]-keton (4)* und 5.4 g *Natriumcyanid* in 70 ccm Methanol gegeben und auf 60° erwärmt. Man fügt unter Rühren 9 ccm Eisessig zu, kühlt nach 15 Min. mit Eiswasser und saugt das ausgefallene Produkt ab. Das erhaltene Rohprodukt wird 1 Stde. mit 1 l Wasser gerührt, um anorganische Salze zu entfernen, abgesaugt und über NaOH i. Vak. getrocknet. Nadeln aus Methanol. Ausb. 33.6 g (82%). Schmp. 127–128° (Zers.). $[\alpha]_{589}^{20}$: +85.7° ($c = 1$, in CHCl_3).

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ (410.5) Ber. C 70.28 H 7.38 N 6.83 OCH₃ 15.14
Gef. C 70.01 H 7.57 N 6.90 OCH₃ 15.34

Massenspektrum: M^+ — HCN 383; Zerfall: 368, 232, 219, 204, 193, 174, 151, 133, 105, 91.

[2R;4'R;5'R]-Enantiomeres von 7: Analog der vorstehenden Vorschrift für 7 aus dem *[R;R]-Enantiomeren von 2* und *Methyl-[3,4-dimethoxy-benzyl]-keton (4)*. Kristalle aus Methanol. Ausb. 82%. Schmp. 128° (Zers.). $[\alpha]_{589}^{20}$: –85.4° ($c = 1$, in CHCl_3).

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ (410.5) Ber. C 70.28 H 7.38 N 6.83 OCH₃ 15.14
Gef. C 70.31 H 7.38 N 6.75 OCH₃ 15.37

[3S;5S;6S]-(-)-2-Oxo-3-methyl-5-hydroxymethyl-6-phenyl-3-[3,4-dimethoxy-benzyl]-tetrahydro-1,4-oxazin-hydrochlorid (10): In einem 250-ccm-Dreihalskolben werden 100 ccm konz. Salzsäure auf –5° gekühlt und langsam 14 g 7 eingetragen. Man rührt 1 Stde. bei –5°, 1 Stde. im tauenden Eisbad, 1 Stde. bei Raumtemperatur und 4 Std. bei 50°. Die Reaktionslösung wird mit Eis gekühlt, der gebildete Niederschlag nach 2 Std. abgesaugt und mit wenig Eiswasser gewaschen. Nadeln aus Methanol. Ausb. 11.6 g (83%). Schmp. 208° (Zers.). $[\alpha]_{589}^{20}$: –8.4° ($c = 1$, in CH_3OH).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{Cl}$ (407.8) Ber. C 61.89 H 6.43 Cl 8.70 N 3.44 OCH₃ 15.25
Gef. C 61.85 H 6.33 Cl 8.95 N 3.20 OCH₃ 15.04

Massenspektrum: M^+ — HCl 371; Zerfall: 220, 202, 174, 152, 133, 105, 91, 77.

[3*R*;5*R*;6*R*]-*Enantiomeres* von **10**: Analog der vorstehenden Vorschrift für **10** aus dem *Enantiomeren* von **7**. Ausb. 82%. Schmp. 209° (Zers.). $[\alpha]_{589}^{20}$: +8.2° ($c = 1$, in CH₃OH).

C₂₁H₂₆NO₅Cl (407.8) Ber. C 61.89 H 6.43 Cl 8.70 N 3.44 OCH₃ 15.25
Gef. C 61.76 H 6.65 Cl 8.62 N 3.57 OCH₃ 15.45

[*S*]-(-)-*α*-Methyl-β-[3.4-dimethoxy-phenyl]-alanin-hydrochlorid (**13**): 9 g **10** werden in 45 ccm 2*n* NaOH unter Erwärmen gelöst und in Gegenwart von 1 g *Raney-Nickel* 29 Stdn. auf 120° erhitzt, wobei man einen schwachen *Luftstrom* durch die siedende Lösung perlen läßt. Man filtriert noch warm vom *Raney-Nickel* ab, wäscht den Filtrerrückstand mit etwas heißem Wasser und extrahiert die leicht grünliche, alkalische Lösung mit wenig Toluol. Der Toluolextrakt enthält die Abbauprodukte aus dem *N*-Alkylrest, dessen Aufarbeitung unten beschrieben wird. Die wäßr. Phase wird unter Rühren im Eisbad mit 30 ccm konz. Salzsäure versetzt. Im Kühlschrank fällt nach einigen Stdn. **13** in leicht braun gefärbten Kristallen aus. Farblose Kristalle aus Methanol. Ausb. 6 g (98%). Schmp. 174–175°. $[\alpha]_{589}^{20}$: -4.3° ($c = 1$, in H₂O).

C₁₂H₁₈NO₄]Cl (275.7) Ber. C 52.41 H 6.60 Cl 12.87 N 5.08 OCH₃ 22.53
Gef. C 51.68 H 7.07 Cl 12.91 N 4.87 OCH₃ 22.42

Massenspektrum: M⁺ - HCl 239; Zerfall: 194, 151, 88.

[*R*]-*Enantiomeres* von **13**: Analog der vorstehenden Vorschrift für **13** aus dem *Enantiomeren* von **10**. Ausb. 97%. Schmp. 175° (Zers.). $[\alpha]_{589}^{20}$: +4.3° ($c = 1$, in H₂O).

C₁₂H₁₈NO₄]Cl (275.7) Ber. C 52.41 H 6.60 Cl 12.87 N 5.08 OCH₃ 22.53
Gef. C 51.89 H 6.84 Cl 12.89 N 4.92 OCH₃ 22.34

[*S*]-(-)-*α*-Methyl-β-[3.4-dihydroxy-phenyl]-alanin („*S*]-*α*-Methyl-Dopa“ (**16**)): 5.5 g **13** werden mit 33 ccm 48proz. *Bromwasserstoffsäure* 4 Stdn. auf 140° erhitzt. Während dieser Zeit wird Stickstoff durch die Lösung geleitet. Die Lösung wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 6.5 ccm Wasser unter Zusatz von Tierkohle aufgenommen. Man filtriert und bringt die Lösung im Eisbad mit *verd. Hydrazin-Lösung* (80proz. Hydrazinhydrat/Wasser (1:1)) auf pH 4.5. Nach einigen Stdn. saugt man die Kristalle ab. Farblose Kristalle aus Wasser. Ausb. 5.4 g (81%). Schmp. 307°. $[\alpha]_{589}^{20}$: -14° ($c = 1$, in H₂O).

C₁₀H₁₃NO₄·1/2 H₂O (220.2) Ber. C 54.59 H 6.41 N 6.37 Gef. C 54.57 H 6.55 N 6.37

[*R*]-*Enantiomeres* von **16**: Analog der vorstehenden Vorschrift für **16** aus dem *Enantiomeren* von **13**. Ausb. 82%. Schmp. 301°. $[\alpha]_{589}^{20}$: +14° ($c = 1$, in H₂O).

Synthese des [*S*]-(-)-*α*-Methyl-β-[4-hydroxy-phenyl]-alanins (*α*-Methyl-tyrosins) (**17**) und [*S*]-(-)-*α*-Methyl-β-phenyl-alanins (**18**)

17 und **18** werden analog der vorstehenden Vorschrift für **16** aus den entsprechenden *Ketonen* **5** und **6** und dem [*S*;*S*]-*Enantiomeren* von **2** hergestellt.

1. Reaktionsstufe:

Amino-nitril	Ausb. %	Schmp. aus	$[\alpha]_{589}^{20}$ ($c = 1$, in CHCl ₃)	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	Analyse		
						H	N	OCH ₃
8	70	122–123° Methanol	+93.6°	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₃ (380.5)	Ber. 72.69	7.43	7.37	8.17
9	80	95–96° Petroläther	+90.4°	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂ (350.4)	Gef. 72.64	7.36	7.23	8.22
					Ber. 75.49	7.49	8.00	
					Gef. 75.68	7.56	8.07	

2. Reaktionsstufe:

Lacton	Ausb. %	Schmp. aus	$[\alpha]_{589}^{20}$ ($c = 1$, in CH ₃ OH)	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	Analyse			
						H	Cl	N	OCH ₃
11	76	218–219° Äthanol	-5.3°	C ₂₀ H ₂₄ NO ₄]Cl (377.8)	Ber. 63.62	6.41	9.41	3.72	8.22
12	75	220° Äthanol	-21.7°	C ₁₉ H ₂₂ NO ₃]Cl (347.8)	Gef. 63.38	6.46	9.67	3.80	8.22
					Ber. 65.76	6.38	10.21	4.04	
					Gef. 65.89	6.38	10.34	3.81	

3. Reaktionsstufe:

Substanz	Ausb. %	Schmp. aus	$[\alpha]_{589}^{20}$ ($c = 1$, in H_2O)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse				
					C	H	Cl	N	OCH ₃
14	83	218° Butanol/Äther	-1.8°	C ₁₁ H ₁₆ NO ₃ Cl (245.7)	Ber. 53.92 Gef. 54.07	6.57 6.75	14.47 14.66	5.70 5.66	12.67 12.53
15	80	214° Butanol/Äther	-8.6°	C ₁₀ H ₁₄ NO ₂ Cl (215.7)	Ber. 55.86 Gef. 55.77	6.54 6.76	16.49 16.47	5.52 5.58	

4. Reaktionsstufe: Da **15** keine Methoxylgruppen enthält, brauchte die letzte Reaktionsstufe zur freien α -Methyl-aminosäure **18** nicht ausgeführt werden. **18** wird mit Hilfe des Ionenaustauschers I (stark sauer) der Fa. Merck (Darmstadt) hergestellt (Elutionsmittel: konz. NH₃-Lösung).

[S]-(-)- α -Methyl-tyrosin (**17**): Kristalle aus Wasser. Ausb. 70%. Schmp. 320°. $[\alpha]_{589}^{20}$: -4.4° ($c = 1$, in 1n HCl).

C₁₀H₁₃NO₃ (195.2) Ber. C 61.59 H 6.72 N 7.18 Gef. C 61.37 H 6.68 N 7.32

[S]-(-)- α -Methyl-phenylalanin (**18**): Kristalle aus Wasser/Aceton. Ausb. 100%. Schmp. 318° (Zers.). $[\alpha]_{589}^{20}$: -4.5° ($c = 1$, in 1n HCl).

C₁₀H₁₃NO₂ (179.2) Ber. C 67.09 H 7.32 N 7.83 Gef. C 67.15 H 7.53 N 7.74

Spaltprodukte der 3. Reaktionsstufe: Der Toluolextrakt, der bei der 3. Reaktionsstufe anfällt, wird i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende farblose Öl wird an einer Kieselsäule mit Benzol/Aceton (95 : 5 Vol.) als Elutionsmittel getrennt.

Fraktion 1: *l*-Phenyl-äthanol-(1). Sdp._{0.1} 74°. Ausb. 37.5%,

Fraktion 2: *l*-Phenyl-propanol-(1). Sdp.₂₀ 122°. Ausb. 15.7%,

Fraktion 3: Methyl-phenyl-keton. Sdp.₁₇ 106°. Ausb. 31.2%,

Fraktion 4: Äthyl-phenyl-keton. Sdp.₂₀ 120°. Ausb. 4.7%.

Die Produkte wurden durch Vergleich ihrer Analysen, IR- und NMR-Spektren mit denen von authentischen Produkten identifiziert. Im Gaschromatogramm sind noch weitere Verbindungen nachzuweisen, die aber nur in sehr geringer Konzentration vorliegen.

Verseifung der äquilibrierten Lösung des Aminonitrils 7

[α S]-(-)-N-[2-Hydroxy-1-hydroxymethyl-2-phenyl-äthyl]- α -methyl- β -[3,4-dimethoxy-phenyl]-alanin (**22a**): Man löst **7** in Acetonitril und läßt 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung wird in konz. Salzsäure getropft, die zuvor auf -15° abgekühlt wird. Dabei muß man die Tropfgeschwindigkeit so einstellen, daß die Temperatur ungefähr konstant bleibt. Nach dem Zutropfen wird 1 Stde. bei 0° gerührt und 16 Stdn. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Acetonitril wird bei 40° Badtemperatur i. Vak. abdestilliert und die zurückbleibende Lösung mit Chloroform einige Male ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroform-Lösungen werden mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung geschüttelt und anschließend mit Wasser gewaschen. Das Chloroform wird mit wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand wird mit Äther aufgenommen, durchgerührt und im Kühlschrank 2-3 Tage stehengelassen. Während dieser Zeit kristallisieren ca. 45% (bezogen auf die Gesamtausbeute) des freien Oxazins **10** aus, das mit 2n NaOH in **22a** übergeführt wird. Kristalle aus Methanol. Schmp. 178°. $[\alpha]_{589}^{20}$: +80.5° ($c = 0.5$, in Äthanol).

C₂₁H₂₇NO₆ (389.4) Ber. C 64.84 H 7.00 N 3.60 OCH₃ 15.96
Gef. C 64.62 H 7.03 N 3.63 OCH₃ 15.67

Das ätherische Filtrat wird eingedampft und mit 2n NaOH heiß behandelt. Die Lösung wird filtriert, mit Wasser verdünnt und mit 5n Essigsäure auf pH 5 eingestellt. Nach 2 Stdn. Stehenlassen im Eisbad wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und nochmals mit Wasser ausgekocht. Aus den wäbr. Lösungen kristallisieren nach 3-4 Tagen weitere 25% von **22a** aus. Damit beträgt die Gesamtausbeute an **22a** ca. 70%.

[αR]-(+)-*N*-[2-Hydroxy-1-hydroxymethyl-2-phenyl-äthyl]- α -methyl- β -[3,4-dimethoxy-phenyl]-alanin (**22b**): Die in Wasser unlösliche Verbindung, die bei der vorstehenden Verseifung anfällt, wird aus Dimethylsulfoxid umkristallisiert. Farblose Kristalle. Schmp. 225–227°. [α]₅₈₉²⁰: +19.1° ($c = 1$, in Dimethylsulfoxid). Ausb. ca. 30%.

C₂₁H₂₇NO₆ (389.4) Ber. C 64.84 H 7.00 N 3.60 OCH₃ 15.96

Gef. C 64.38 H 6.87 N 3.48 OCH₃ 15.84

Massenspektren von **22a** und **22b**: M⁺ – H₂O 371; Zerfall: 264, 220, 174, 152, 133, 105, 91, 77.

Die prozentuale Ausbeute von **22a** und **22b** entspricht den NMR-spektroskopischen Untersuchungen.

Verseifung des Aminonitrils 7 direkt nach der Entstehung: Die 1. Stufe der Strecker-Synthese wird in Acetonitril ausgeführt, so daß das entstehende Aminonitril **7** nicht auskristallisiert. Nach ca. 1 Stde. Reaktionszeit wird die Reaktionslösung auf –15° abgekühlt und nach der vorstehenden Vorschrift aufgearbeitet. Die Ausbeute der Säure **22a** beträgt 86% und die von **22b** 14%. Die Werte beziehen sich auf 6 Versuche.

[286/71]