

Asymmetrische Synthesen, IV<sup>1)</sup>

## Über die asymmetrische Strecker-Synthese mit (S)-(–)-1-Phenylethylamin als chiraletn Hilfsreagens

Klaus Weinges\*, Kurt Gries, Berthold Stemmlé und Willi Schrank

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,  
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg 1

Eingegangen am 2. September 1976

Bei der asymmetrischen Strecker-Synthese mit (S)-(–)-1-Phenylethylamin als chiraletn Hilfsreagens können die  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminonitrile 1–6 stereochemisch einheitlich in hoher Ausbeute (70–90%) isoliert werden. Der stereochemische Verlauf dieser Reaktionen zeigt eine Abhängigkeit von der Substitution der eingesetzten Arylalkyl-methyl-ketone, die dem bei Verwendung von (4S,5S)-(+)-5-Amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan als chiraletn Hilfsreagens vollkommen gegensätzlich ist<sup>2)</sup>. Die Konfiguration am neugebildeten Chiralitätszentrum in 1–6 wird nicht durch die Länge der C-Kette beeinflusst; dagegen tritt Konfigurationswechsel ein, wenn der Phenylrest der Ausgangsketone durch Methoxygruppen substituiert ist. Die optisch reinen  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminonitrile äquilibrieren in Lösung. 1–6 lassen sich nicht mit Salzsäure, sondern nur mit konz. Schwefelsäure verseifen. Aus 1, 3 und 4 entstehen die entsprechenden  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminosäuren 14–16, während die Verseifung von 2 und 5 zu uneinheitlichen Produkten führt. 6 ergibt das Cyclisierungsprodukt 17.

Asymmetric Syntheses, IV<sup>1)</sup>

### On the Asymmetric Strecker Synthesis with (S)-(–)-1-Phenylethylamine as Chiral Handle

Asymmetric Strecker synthesis with (S)-(–)-1-phenylethylamine as chiral handle affords stereochemically homogenous  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -aminonitriles 1–6 in high yields (70–90%). The stereochemical course of these reactions shows a dependance on the substitution of the employed arylalkyl methyl ketones which is absolutely contrary to that observed when (4S,5S)-(+)-5-amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxane is used as the chiral handle<sup>2)</sup>. The configuration at the newly formed center of chirality in 1–6 is not affected by the length of the C-chain whereas a change in configuration occurs if the phenyl rings of the starting ketones are substituted by methoxy groups. The optically pure  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -aminonitriles equilibrate in solution. 1–6 are saponified by conc. sulfuric acid but not by hydrochloric acid. 1, 3, and 4 yield the respective  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -amino acids 14–16, while saponification of 2 and 5 leads to inhomogenous products. 6 yields the cyclisation product 17.

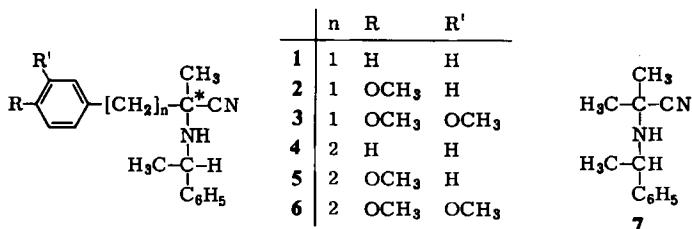
Aus (S)-(–)-1-Phenylethylamin, den entsprechenden Arylalkyl-methyl-ketonen, Natriumcyanid und Eisessig werden die kristallinen  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminonitrile 1–6 in hohen Ausbeuten (70–90%) optisch rein erhalten. Wie wir schon früher festgestellt haben<sup>1, 3)</sup>,

<sup>1)</sup> III. Mitteil.: K. Weinges und B. Stemmlé, Chem. Ber. 106, 2291 (1973).

<sup>2)</sup> Übersicht siehe K. Weinges und B. Stemmlé in Recent Development in the Chemistry of Natural Carbon Compounds, Bd. 7, S. 89, Akadémiai Kiadó, Budapest 1976.

<sup>3)</sup> K. Weinges, G. Graab, D. Nagel und B. Stemmlé, Chem. Ber. 104, 3594 (1971).

kann man durch die chemischen Verschiebungen der  $\alpha$ -Methylprotonen  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch die absolute Konfiguration des neugebildeten Chiralitätszentrums (\* in 1–6) bestimmen. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des (–)-2-Methyl-2-[(*S*)-1-phenylethylamino]propionitrils (7) zeigt zwei Signale bei  $\delta = 1.1$  und 1.5 ppm für die beiden diastereotopen Methylgruppen. Dagegen tritt bei 1–6 je nach Konfiguration des  $\alpha$ -C-Atoms das Signal bei  $\delta = 1.1$  oder 1.5 ppm auf. Um festzustellen, welches Signal der *S*- und welches der *R*-Konfiguration des neugebildeten asymmetrischen C-Atoms entspricht, wurden 1, 3 und 4 in die entsprechenden Aminosäuren übergeführt, deren absolute Konfigurationen bekannt sind<sup>3)</sup>. Als Ergebnis muß dem  $\alpha$ -C-Atom beim Auftreten des Signals bei  $\delta \approx 1.5$  ppm *R*- und bei  $\delta \approx 1.1$  ppm *S*-Konfiguration zugeordnet werden. Aus Analogiegründen sind somit auch die absoluten Konfigurationen von 2, 5 und 6 festgelegt.



Tab. 1.  $\delta$ -Werte der  $\alpha$ -Methylprotonen und absolute Konfiguration der neugebildeten asymmetrischen  $\alpha$ -C-Atome von 1–6

Amino-nitril	$\delta(\alpha\text{-CH}_3)$ (ppm)	Konfiguration des $\alpha$ -C-Atoms
1	1.53	<i>R</i>
2	1.06	<i>S</i>
3	1.07	<i>S</i>
4	1.53	<i>R</i>
5	1.09	<i>S</i>
6	1.11	<i>S</i>

Aus Tab. 1 geht hervor, daß beim Übergang von den unsubstituierten  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminonitrilen 1 und 4 zu den methoxysubstituierten 2 und 3 bzw. 5 und 6 ein Konfigurationswechsel eintritt. Die Verlängerung der C-Kette um eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe (1  $\rightarrow$  4; 2  $\rightarrow$  5; 3  $\rightarrow$  6) hat jedoch keinen Einfluß auf die Konfiguration. Bei der asymmetrischen Strecker-Synthese mit (4*S*,5*S*)-(+)-5-Amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan als chiralet Hilfsreagens fanden wir die umgekehrte Abhängigkeit: Verlängerung der C-Kette um jeweils eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe führte zum Konfigurationswechsel, während die Methoxy-Substituenten keinen Einfluß auf den stereochemischen Verlauf zeigten<sup>1,3)</sup>. Somit nehmen bei Verwendung von (*S*)-(–)-1-Phenylethylamin Methoxy-Substituenten am Arylkern der Ausgangsketone einen entscheidenden Einfluß auf die Bildung des neuen Chiralitätszentrums der  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminonitrile. Dieser Einfluß herrscht auch dann vor, wenn der Abstand von Methoxygruppe zum prochiralen C-Atom der Ketimine verlängert wird (2, 3  $\rightarrow$  5, 6). Da sterische Gesichtspunkte für den Einfluß der Methoxygruppen sicherlich ausscheiden, müssen andere, vornehmlich stereoelektronische Faktoren für dieses über-

raschende Resultat verantwortlich sein. Um detailliertere Einblicke zu gewinnen, sind die thermodynamischen Diastereomeren-Gleichgewichte untersucht worden.

Läßt man die optisch reinen Aminonitrile 1–6 in Lösung stehen, so erleiden sie über die Zwischenstufe des Ketimins eine Epimerisierung. Es stellt sich ein Gleichgewicht ein, das sich nach 24 h nicht mehr verändert. In Deuteriochloroform kann man die Gleichgewichtseinstellung zwischen den (*S,S*)- und (*R,S*)-Diastereomeren <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch anhand der Methyl-Signale bei  $\delta \approx 1.1$  (*S*) und 1.5 ppm (*R*) quantitativ bestimmen. In allen untersuchten Fällen 1–6 ist das thermodynamisch begünstigte Diastereomere identisch mit dem durch Kristallisation aus der Synthese erhaltenen, optisch reinen Produkt.

Tab. 2. Diastereomeren-Verhältnis der  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminonitrile 1–6 nach 24 h in CDCl<sub>3</sub>

Aminonitril	Diastereomeren-Verhältnis	
	% <i>S,S</i>	% <i>R,S</i>
1	45	55
2	68	32
3	75	25
4	45	55
5	60	40
6	55	45

Werden die äquilibrierten Lösungen von 1–6 eingedampft und die Rückstände aus Methanol umkristallisiert, so erhält man die eingesetzten, optisch reinen Diastereomeren quantitativ zurück. Dadurch ist bewiesen, daß das im Überschuß vorliegende Diastereomere (Tab. 2 kursiv) beim Auskristallisieren aus dem anderen Diastereomeren ständig nachgebildet wird. Diese sogenannte asymmetrische Umlagerung zweiter Art muß auch für die hohe Ausbeute der sterisch einheitlich erhaltenen  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminonitrile verantwortlich sein. Es ist anzunehmen, daß bei der Synthese die Diastereomeren in einem Verhältnis gebildet werden, das dem in Tab. 2 angegebenen nahekommt (thermodynamisch gesteuerte Reaktion). Da die Reaktion in Methanol ausgeführt wird, spielt sich der gleiche Vorgang ab, wie wir ihn beim Kristallisieren des Diastereomerengemisches festgestellt haben. Somit ist der stereochemische Einfluß der Methoxygruppe mit einer Änderung in der Thermodynamik der Diastereomerengleichgewichte zu erklären, wobei dieser mit zunehmender Entfernung vom epimerisierbaren C-Atom offensichtlich schwächer wird (s. Tab. 2: 2/3 gegenüber 5/6). Weitere Untersuchungen zur Klärung dieses Effekts im Zusammenhang mit dem chiralen Hilfsreagens sind gegenwärtig in Arbeit.

### Verseifung der $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminonitrile 1–6

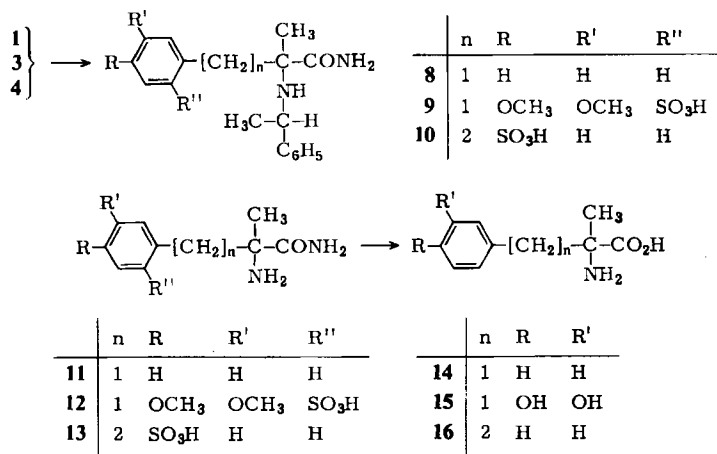
Im Gegensatz zu den bisher angegebenen Vorschriften<sup>1, 3, 4)</sup> zur Verseifung von analogen Aminonitrilen lassen sich 1–6 nicht mit Salzsäure verseifen. Sie zersetzen sich in ihre Ausgangsverbindungen, aus denen durch Zersetzung und Polymerisation eine Vielzahl von Produkten entstehen, deren weitere Untersuchung sich nicht lohnt. Aus diesem Grunde wird die Verseifung von 1–6 mit konz. Schwefelsäure ausgeführt<sup>5)</sup>, jedoch kann-

<sup>4)</sup> K. Harada, Nature (London) **200**, 1201 (1963).

<sup>5)</sup> Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. VIII/III, S. 429, Thieme-Verlag, Stuttgart 1952.

ten nur aus den  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminonitrilen **1**, **3** und **4** die entsprechenden  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminosäuren **14**–**16** hergestellt werden.

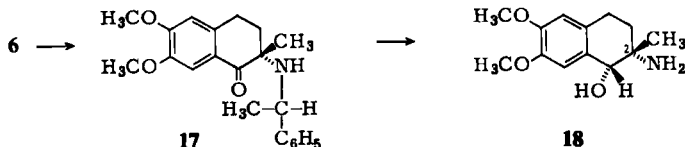
**1** ist das einzige Nitril, bei dem die Verseifung mit Schwefelsäure normal verläuft. Es entsteht das Säureamid **8**, das nach der Hydrogenolyse mit Palladium/Kohle als Katalysator unter Abspaltung von Ethylbenzol in **11** übergeht. Durch Behandlung mit Bromwasserstoffsäure wird  $\alpha$ -Methylphenylalanin (**14**) erhalten. Aus **3** und **4** entstehen mit Schwefelsäure die Säureamide **9** und **10**, bei denen eine Sulfonsäuregruppe in den Phenylkern eingetreten ist, deren Stellung durch die Kopplungskonstanten der aromatischen Protonen bestimmt wurde. Diese Sulfonierung, die bei  $-5^\circ\text{C}$  stattfindet, war nicht zu erwarten, da derartige Reaktionen meist höhere Temperaturen erfordern. Außerdem ist hervorzuheben, daß bei analogen Reaktionsbedingungen **1** keine Sulfonierung erleidet, während das homologe  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminonitril **4** in *p*-Stellung substituiert wird. Die Hydrogenolyse von **9** und **10** führt in guten Ausbeuten zu den freien  $\alpha$ -Aminosäureamiden **12** und **13**. Durch Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure wird aus **12** direkt  $\beta$ -(3,4-Dihydroxyphenyl)- $\alpha$ -methylalanin (**15**) erhalten. Die in *p*-Stellung stehende Sulfogruppe in **13** wird nicht durch Bromwasserstoffsäure abgespalten, sondern erst mit 10proz. Schwefelsäure bei  $200^\circ\text{C}$ , wobei **16** entsteht.



Die absolute Konfiguration der erhaltenen  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminosäuren **14**–**16** wird durch Vergleich ihrer spezif. Drehwerte mit denen von authentischen Vergleichsproben bewiesen. **14** und **16** besitzen *R*- und **15** *S*-Konfiguration. Da bei den zuletzt beschriebenen Reaktionsschritten an dem neugebildeten asymmetrischen C-Atom keine Reaktion mehr stattfindet, konnte so dem  $^1\text{H-NMR}$ -Signal der  $\alpha$ -Methylprotonen von **1** und **4** bei  $\delta \approx 1.5$  ppm die *R*- und dem von **3** bei  $\delta \approx 1.1$  ppm die *S*-Konfiguration zugeordnet werden (Tab. 1).

Vollständig anders verlaufen die Verseifungsreaktionen von **2**, **5** und **6**. Aus **2** und **5** erhält man eine große Anzahl von Produkten, die nicht charakterisiert werden konnten. Beim Behandeln von **6** mit Schwefelsäure tritt eine Ringschlußreaktion zum 2-Aminotetralon-Derivat **17** ein. Dessen Konstitution ist durch die spektroskopischen und analytischen Daten bewiesen. Bei der Hydrogenolyse von **17** wird nicht nur der *N*-Phenylethylrest abgespalten, sondern auch die Carbonylgruppe zur sekundären OH-Gruppe

reduziert. Die Reduktion verläuft stereoselektiv, da nur ein Diastereomer erhalten wird. Die Konfiguration an C-2 von **18** ist durch die des Ausgangsproduktes **6** bekannt. Da durch IR- und  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der OH- und  $\text{NH}_2$ -Gruppe nachweisbar ist, muß C-1 R-Konfiguration aufweisen. Damit erhalten wir als Endprodukt (1*R*,2*S*)-(–)-2-Amino-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinol (**18**).



Aus den hier beschriebenen und den früher erhaltenen Ergebnissen<sup>1,3)</sup> geht hervor, daß die asymmetrische Strecker-Synthese von  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminosäuren mit (4*S*,5*S*)-(+)-5-Amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan als chiraalem Hilfsreagens experimentell einfacher ist als die mit (*S*)-(–)-1-Phenylethylamin. Nach den von uns gemachten Erfahrungen ist es jedoch in jedem Fall erforderlich, kristalline Aminonitrile zu erhalten, um stereochemisch einheitliche Aminosäuren herstellen zu können.

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie großzügig unterstützt.

## Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. –  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian-A60-Gerät, TMS interner Standard. – Spezif. Drehwerte: „Uvasol“-Lösungsmittel der Fa. Merck, Polarimeter 141 der Fa. Perkin-Elmer.

### $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminonitrile 1–6

*Allgemeine Vorschrift:* 0,05 mol Arylalkyl-methyl-ke-ton, 0,05 mol (*S*)-(–)-1-Phenylethylamin und 0,055 mol Natriumcyanid werden in 30 ml Methanol unter Rühren bei Raumtemp. gelöst. Zu der Lösung läßt man langsam 0,08 mol Eisessig tropfen, rührt 2 h bei 60°C und 24 h bei Raumtemp., kühlt auf 0°C und saugt die ausgefallenen Kristalle ab. Wenn nur wenige Kristalle anfallen, läßt man einen Teil des Lösungsmittels bei Raumtemp. unter Rühren abdampfen und saugt dann ab. Die erhaltenen  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminonitrile werden aus Methanol umkristallisiert (Tab. 3).

#### Verseifung von 1

(2*R*)-(–)-2-Methyl-3-phenyl-2-[(*S*)-1-phenylethylamino]propionamid (**8**): Eine Lösung von 6,6 g **1** (25 mmol) in 35 ml Methylenchlorid wird langsam unter Rühren in 35 ml auf –10°C vorgekühlte konz. Schwefelsäure getropft, so daß die Temp. nicht über –8°C ansteigt. Man rührt 5 h bei –8°C und läßt über Nacht bei ca. –5°C stehen. Das Methylenchlorid wird abgetrennt und die schwefelsaure Phase in 250 ml Eiswasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Man löst in Methanol, kocht kurz mit Aktivkohle auf und filtriert. Bei Zugabe von Aceton erhält man farblose Kristalle. Das auf diese Weise erhaltene Hydrogensulfat von **8** wird in warmem Wasser aufgeschlämmt und mit verd. Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Dabei bildet sich ein Öl, das nach Anreiben erstarrt. Das Produkt wird abgesaugt und aus Methanol (Aktivkohle)/wenig Wasser umkristallisiert. Ausb. 5,8 g (82%), Schmp. 113 bis 115°C (Methanol/Wasser),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37,0^\circ$  ( $c = 1$  in absol. Methanol).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$  (282,4) Ber. C 76,56 H 7,85 N 9,92 Gef. C 76,61 H 8,10 N 9,92

Tab. 3. Ausbeuten, physikalische Konstanten und Analysen von 1–6

Amino- nitril	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	spezif. Drehwerte <sup>a)</sup>				
			589	578	546	436	365
1	75	117–119	–123.9	–130.5	–149.5	–265.5	–444.2
2	84	73–74	–68.6	–71.4	–80.7	–133.5	–203.2
3	76	97–98	–54.2	–56.9	–64.3	–107.7	–165.5
4	75	87–88	–82.8	–86.3	–98.4	–173.7	–287.5
5	91	91–92	–78.3	–81.6	–92.7	–160.2	–267.1
6	88	96–97	–72.2	–76.6	–86.6	–148.9	–237.9

Name	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse			
		C	H	N	
(2R)-2-Methyl-3-phenyl- 2-[(S)-1-phenylethylamino]propionitril (1)	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> (264.4)	Ber.	81.77	7.63	10.59
		Gef.	81.99	7.86	10.75
(2S)-3-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl- 2-[(S)-1-phenylethylamino]propionitril (2)	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O (294.4)	Ber.	77.51	7.53	9.52
		Gef.	77.48	7.66	9.39
(2S)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-methyl- 2-[(S)-1-phenylethylamino]propionitril (3)	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (324.4)	Ber.	74.04	7.46	8.64
		Gef.	73.94	7.45	8.59
(2R)-2-Methyl-4-phenyl- 2-[(S)-1-phenylethylamino]butyronitril (4)	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> (278.4)	Ber.	81.97	7.97	10.06
		Gef.	82.14	8.05	10.13
(2S)-4-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl- 2-[(S)-1-phenylethylamino]butyronitril (5)	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O (308.4)	Ber.	77.88	7.84	9.09
		Gef.	78.00	7.95	9.15
(2S)-4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-methyl- 2-[(S)-1-phenylethylamino]butyronitril (6)	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (338.4)	Ber.	74.52	7.74	8.28
		Gef.	74.65	7.77	8.32

<sup>a)</sup> c = 1 in absol. Chloroform direkt nach Lösen bei 20°C.

(2R)-(+)-2-Amino-2-methyl-3-phenylpropionamid (11): 2.5 g 8 (8.9 mmol) in 30 ml Methanol werden mit 250 mg Palladium/Kohle-Katalysator (10% Pd) bei Raumtemp. hydriert. Nach 20 h ist die ber. Menge Wasserstoff (ca. 200 ml) aufgenommen. Es wird abfiltriert und bei 50°C i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wird durch Zugabe von n-Pentan fest. Nach Absaugen farblose Kristalle aus Benzol, Ausb. 1.5 g (95%), Schmp. 126°C (Benzol),  $[\alpha]_{589}^{20} = +44.1^\circ$  (c = 1 in Methanol).

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (178.2) Ber. C 67.39 H 7.92 N 15.72 Gef. C 67.58 H 8.07 N 15.90

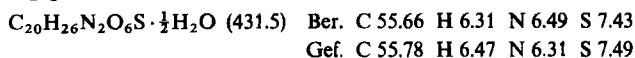
(R)-(+)-2-Methylphenylalanin (14): 2.0 g 11 (11.3 mmol) werden mit 15 ml 47proz. Bromwasserstoffsäure 2 h bei Raumtemp. gerührt und danach 6 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert 14 als Hydrobromid aus. Die Kristalle werden abgesaugt und in Wasser gelöst. Die filtrierte, klare Lösung wird auf einen Ionenaustauscher (Ionenaustauscher I der Fa. Merck, Darmstadt) gegeben. Zuerst wird mit 10proz. Ammoniak und anschließend mit konz. Ammoniak eluiert. Die vereinigten Lösungen werden eingedampft und der Rückstand aus Wasser/Aceton umkristallisiert. Ausb. 1.7 g (84%), Zers.-P. 318°C,  $[\alpha]_{589}^{20} = +4.4^\circ$  (c = 1 in 1 N HCl).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (179.2) Ber. C 67.02 H 7.31 N 7.82 Gef. C 66.75 H 7.43 N 7.63

Hydrochlorid: 14 wird in Aceton aufgeschlämmt und mit so viel Salzsäure versetzt, bis alles in Lösung gegangen ist. Die Lösung wird eingedampft, der Rückstand wieder mit Aceton aufgenommen, das in Aceton unlösliche Produkt abgesaugt und unter Erwärmen in sehr wenig Ethanol gelöst. Bei Zugabe von Aceton kristallisiert das Hydrochlorid von 14 in farblosen Nadeln aus. Schmp. 214–216°C,  $[\alpha]_{589}^{20} = +8.6^\circ$  (c = 1 in Wasser).

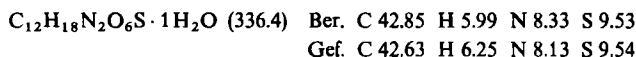
### Verseifung von 3

(2S)-(+)-3-(4,5-Dimethoxy-2-sulfofenyl)-2-methyl-2-[(S)-1-phenylethylamino]propionamid (9): Analog der Verseifung von 1 mit 6.0 g 3 (18.5 mmol), 30 ml Methylenchlorid und 30 ml konz. Schwefelsäure. Die braune, schwefelsaure Phase wird in 120 ml Eiswasser gegossen. Dabei fällt ein Öl aus, das langsam erstarrt. Die schwefelsaure Lösung wird vom festen Produkt dekantiert und mit konz. Ammoniak unter Kühlung neutralisiert. Hierbei fällt weiteres 9 aus. Die vereinigten Niederschläge werden in konz. Ammoniak gelöst, die Lösung mit Aktivkohle versetzt und filtriert. Die klare Lösung wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit 2 N HCl unter Erwärmen in Lösung gebracht. Nach Filtrieren kristallisiert 9 in feinen Nadeln aus. Setzt sich zunächst ein brauner Niederschlag ab, so wird die Lösung davon dekantiert. Ausb. 7.0 g (90%), Zers.-P. 258 bis 260°C (Wasser),  $[\alpha]_{D}^{20} = +33.6^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol).



Auch beim Trocknen (4 h bei 145°C) ist 9 nicht wasserfrei zu erhalten.

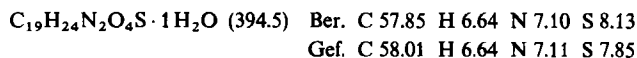
(2S)-(–)-2-Amino-3-(4,5-dimethoxy-2-sulfofenyl)-2-methylpropionamid (12): 6.3 g 9 (14.6 mmol) werden in 60 ml Methanol mit 630 mg Palladium/Kohle-Katalysator (10% Pd) 24 h bei Raumtemp. hydriert, wobei das Produkt vollständig in Lösung geht. Der Katalysator wird abfiltriert und mit viel Methanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden eingedampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 4.5 g (91%), Zers.-P. 305°C (Wasser),  $[\alpha]_{D}^{20} = -47.9^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol).



(S)-(–)-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-methylalanin (15): 4.0 g 12 (12 mmol) werden mit 25 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure 1 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend 5 h unter Rückfluß gekocht. Dann wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand mehrmals mit Wasser versetzt und dieses jeweils bis zur Trockne abdestilliert. Der kristalline Rückstand wird in Wasser gelöst und auf einen Ionenaustauscher (Ionenaustauscher I der Fa. Merck) gegeben. Zunächst wird mit Wasser eluiert, bis keine Bromid- und Sulfat-Ionen mehr nachzuweisen sind. Anschließend wird mit 10proz. Ammoniak eluiert. Das braune Eluat wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung  $\frac{1}{2}$  h mit Aktivkohle gekocht. Nach Filtrieren und Eindampfen der klaren Lösung läßt sich der Rückstand aus Wasser umkristallisieren. Ausb. 2.2 g (86%). Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit denen einer authent. Probe<sup>3)</sup> überein.

### Verseifung von 4

(2R)-2-Methyl-2-[(S)-1-phenylethylamino]-4-(4-sulfofenyl)butyramid (10): Analog der Verseifung von 1 mit 13 g 4 (46.7 mmol), 65 ml Methylenchlorid und 65 ml konz. Schwefelsäure. Beim Eingießen der schwefelsauren Phase in 250 ml Eiswasser kristallisiert 10 aus. Die Kristalle werden abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Das Rohprodukt wird in wenig Wasser aufgeschlämmt und mit konz. Ammoniak in Lösung gebracht. Das klare Filtrat wird mit Aktivkohle behandelt, filtriert und mit konz. Salzsäure neutralisiert. Dabei kristallisiert 10 aus. Die Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser, Aceton und Ether gewaschen. Ausb. 14.2 g (77%), Schmp. > 320°C. 10 ist in Wasser, Alkoholen und Benzol unlöslich. Aus diesem Grunde wurde kein spezif. Drehwert bestimmt.



(2R)-2-Amino-2-methyl-4-(4-sulfofenyl)butyramid (13): 16.1 g 10 (41 mmol) werden in 250 ml Methanol suspendiert und mit 1.6 g Palladium/Kohle-Katalysator (10% Pd) bei Raumtemp.

hydriert. Nach 2 h ist die ber. Menge Wasserstoff (ca. 1 Liter) aufgenommen. Das Produkt wird mit dem Katalysator abgesaugt. Die feste Mischung wird mit verd. Ammoniak behandelt, wobei sich 13 löst. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird bis zur Trübung mit konz. Salzsäure versetzt. Bei weiterer langsamer Zugabe von verd. Salzsäure kristallisiert 13 in farblosen Prismen aus. Ausb. 8.4 g (76%), Schmp. 320°C.

$C_{11}H_{16}N_2O_4S$  (272.3) Ber. C 48.51 H 5.92 N 10.29 S 11.78  
Gef. C 48.47 H 6.13 N 9.69 S 11.55

(2R)-(-)-2-Amino-2-methyl-4-phenylbuttersäure-hydrochlorid (16 · HCl): 4.2 g 13 (15.5 mmol) werden in 20 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure 2 h bei Raumtemp. und über Nacht bei 130°C gerührt. Dabei kristallisiert langsam die 4-Sulfonsäure von 13 aus. Man rührt noch 3 h bei 150°C, kühlt im Eisbad ab und saugt die ausgefallenen Kristalle mit einer G4-Glasfilternutsche ab. Das Produkt wird mit Eiswasser und Aceton gewaschen. Ausb. 3.9 g (92%), Schmp. 320°C. Es werden jeweils 1.0 g des kristallinen Produkts (3.6 mmol) mit 5 ml 10proz. Schwefelsäure in einer dickwandigen Ampulle eingeschmolzen und in einem Schüttelofen 7 h auf 200°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Ampulle vorsichtig geöffnet und die klare Lösung auf einen Ionenaustauscher (Ionenaustauscher I der Fa. Merck) gegeben. Zunächst wird mit Wasser und anschließend mit 10proz. Ammoniaklösung eluiert. Das ammoniakalische Eluat wird bis zur Trockne i. Vak. eingedampft, der Rückstand in verd. Salzsäure gelöst und die Lösung mit Aktivkohle behandelt. Das klare Filtrat wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in sehr wenig Ethanol gelöst und tropfenweise mit Aceton versetzt. Farblose Prismen, Ausb. 0.60 g (71%), Schmp. 239–240°C (Ethanol/Aceton),  $[\alpha]_{D}^{20} = -31.0^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol).

$[C_{11}H_{16}NO_2]Cl$  (229.7) Ber. C 57.51 H 7.02 N 6.10 Cl 15.44  
Gef. C 57.40 H 6.95 N 5.93 Cl 15.44

#### Verseifung von 6

(2S)-(-)-6,7-Dimethoxy-2-methyl-2-[(S)-1-phenylethylamino]-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalinon (17): Analog der Verseifung von 1 mit 8.7 g 6 (26 mmol) in 35 ml Methylenchlorid und 35 ml konz. Schwefelsäure. Die schwefelsaure Phase wird in ca. 100 ml Eiswasser gegossen, wobei kein Produkt ausfällt. Die gelbe Lösung wird alkalisch gemacht. Nach einiger Zeit erhält man einen gelben, klebrigen Niederschlag. Nach mehrstündigem Stehenlassen im Eisbad wird das Produkt fest und kann abgesaugt werden. Man löst in heißem Methanol, klärt die Lösung mit Aktivkohle und filtriert. Bei Raumtemp. kristallisiert 17 langsam aus. Ausb. 5.3 g (62%), Schmp. 111–113°C,  $[\alpha]_{D}^{20} = -73.3^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.55$  (s, 1H, 8-H); 7.35 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6.60 (s, 1H, 5-H); 3.99 (q, 1H, NCH); 3.86 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>); 2.79 (t, 2H, 4-H); 2.29 (m, 1H, NH); 1.30 (d, 3H, NCCH<sub>3</sub>); 1.23 ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>). Nach D<sub>2</sub>O-Austausch fehlt das Signal bei  $\delta = 2.29$  ppm (NH).

$C_{21}H_{25}NO_3$  (339.4) Ber. C 74.31 H 7.42 N 4.13 Gef. C 74.14 H 7.30 N 4.26

(1R,2S)-(-)-2-Amino-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinol (18): 2.0 g 17 (5.9 mmol) werden in 60 ml Methanol mit 300 mg Palladium/Kohle-Katalysator (10% Pd) bei 55°C hydriert. Nach 36 h ist die Wasserstoffaufnahme (118 mmol) beendet. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Nadeln aus Aceton, Ausb. 1.2 g (96%), Schmp. 168–170°C,  $[\alpha]_{D}^{20} = -5.3^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.00$  (s, 1H, 8-H); 6.59 (s, 1H, 5-H); 4.28 (s, 1H, 1-H); 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.78 (t, 2H, 4-H); 1.78 (m, 5H, NH<sub>2</sub>, OH und CH<sub>2</sub>); 1.10 ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>). Nach D<sub>2</sub>O-Austausch hat sich das Integral bei  $\delta = 1.78$  ppm auf 2 Protonen verringert (NH<sub>2</sub> und OH).

$C_{13}H_{19}NO_3$  (237.3) Ber. C 65.80 H 8.07 N 5.90 Gef. C 65.80 H 8.14 N 6.08

[394/76]