

16. Herstellung enantiomerenreiner *cis*- oder *trans*-konfigurierter 2-(*tert*-Butyl)-3-methylimidazolidin-4-one aus den Aminosäuren (*S*)-Alanin, (*S*)-Phenylalanin, (*R*)-Phenylglycin, (*S*)-Methionin und (*S*)-Valin

von Reto Naef¹⁾ und Dieter Seebach*

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum,
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

(29.VIII.84)

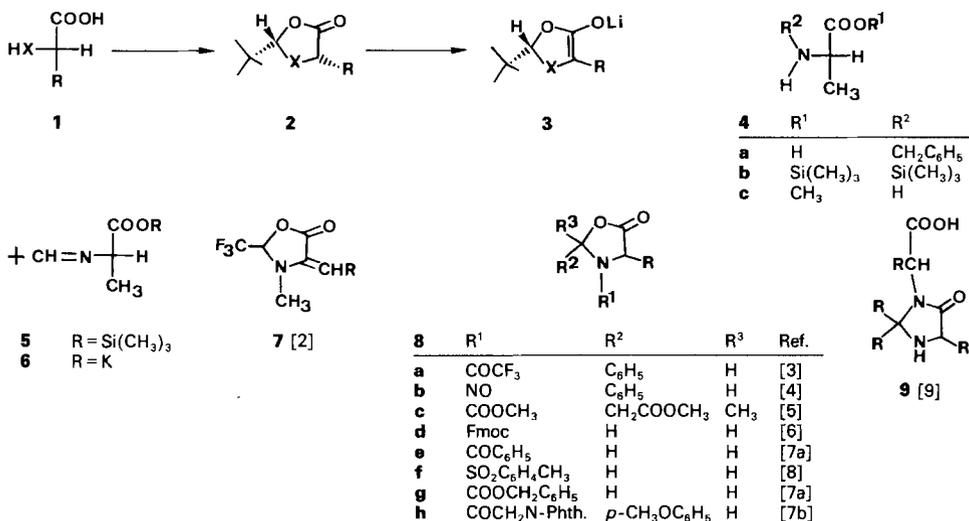
Preparation of the Enantiomerically Pure *cis*- and *trans*-Configured 2-(*tert*-Butyl)-3-methylimidazolidin-4-ones from the Amino Acids (*S*)-Alanine, (*S*)-Phenylalanine, (*R*)-Phenylglycine, (*S*)-Methionine, and (*S*)-Valine

In contrast to α -hydroxy and α -mercapto carboxylic acids, simple α -amino acids do not form acetal-type derivatives (**2**, X = NH) with pivalaldehyde. For the generation of amino-acid-derived chiral, nonracemic enolates (*cf.* **3**), and hence, for the α -alkylation of amino acids without racemization and without an external chiral auxiliary, the imidazolidinones **12–14** were prepared diastereoselectively. To this end, the methyl or ethyl esters of amino-acid hydrochlorides were first converted to *N*-methylamides of amino acids which in turn were condensed with pivalaldehyde to give (neopentylideneamino)amides (**11**). These *Schiff* bases could be cyclized either to *trans*- or to *cis*-imidazolidinones (**12**, **14** and **13**, respectively), which were obtained in enantiomerically pure form after recrystallization. The enantiomeric purities were confirmed by HPLC with chiral stationary phases or by ¹H-NMR spectroscopy in the presence of chiral shift reagents. The configurations (*cis*, *trans*) were assigned by NOE measurements on 300- or 360-MHz ¹H-NMR spectrometers.

Durch Überführung von enantiomerenreinen α -heterosubstituierten Carbonsäuren des Typs **1** in diastereomerenreine acetal-artige Derivate wie das *cis*-konfigurierte **2** ist es möglich, chirale nicht-racemische Enolate **3** zu erzeugen, s. *Schema 1*. Über diese Enolate können letztlich die Säuren **1** ohne Racemisierung und ohne Zuhilfenahme eines externen, chiralen Hilfsstoffes α -alkyliert werden («Selbstreproduktion des Chiralitätszentrums»¹⁾ [1]. Während sich die Heterocyclen **2** problemlos aus α -Hydroxy- und α -Mercapto-carbonsäuren und Pivalaldehyd unter Säurekatalyse und azeotroper Abtrennung des Reaktionswassers bildeten [1a, b, d, f], gelang diese Acetalisierung mit keiner Aminosäure ausser mit Prolin [1a, c] und der aus Cystein leicht zugänglichen Thiazolidin-4-carbonsäure [1c, e]. Auch zahlreiche Versuche, über Aminosäurederivate zu den Heterocyclen **2** mit X = NR' zu kommen, schlugen fehl¹⁾. Unter anderem wurden die aus (*S*)-Alanin hergestellte *N*-Benzylaminosäure **4a**, die disilylierte Verbindung **4b** und der Methylester **4c** mit Pivalaldehyd umgesetzt, ohne dass sich ein Heterocyclus **2** bildete. Wenn eine Kondensation erfolgte, dann allenfalls zu Iminen wie **5** oder **6**, die sich nicht zu den gewünschten Oxazolidinonen cyclisierten. Eine Literaturrecherche zeigt, dass diese Heterocyclen zwar bekannt sind (s. *Schema 1*), dass sich die beschriebenen Vertreter aber fast ausschliesslich von hochreaktiven Aldehyden (s. **7**, **8d–8h**)

¹⁾ Teil der Doktorarbeit von R. N., ETH Dissertation Nr. 7442, Zürich 1983.

Schema 1



ableiten und/oder am N-Atom stark elektronenanziehende Substituenten wie Methoxycarbonyl (**8c**), Benzoyloxycarbonyl (**8g**), Benzoyl (**8e**), oder gar Trifluoracetyl (**8a**), Nitroso (**8b**) oder *p*-Toluolsulfonyl (**8f**) tragen. Die meisten Oxazolidinone **8** schienen wegen zu reaktiver Substituenten oder wegen des Fehlens eines zweiten asymmetrischen C-Atoms für unsere Zwecke, d. h. zur Erzeugung eines Lithiumenolates vom Typ **3**, ungeeignet.

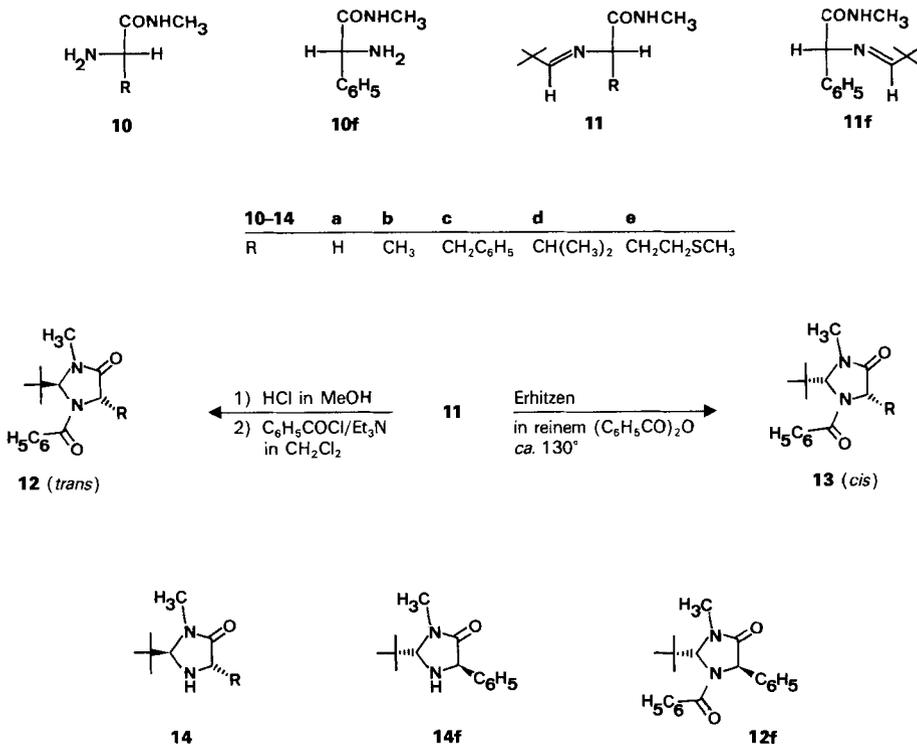
Im Gegensatz zu Oxazolidinonen scheinen sich Imidazolidinone aus entsprechenden Aminosäurederivaten leicht zu bilden: aus Peptiden und Ketonen entstehen die *N,N*-Acetalderivate **9**, so dass wir hoffen konnten, aus den bekannten *N*-Methylamiden von Aminosäuren²⁾ und Pivalaldehyd 2-(*tert*-Butyl)-3-methylimidazolidin-4-one herstellen zu können.

Die Aminosäureamide **10** wurden direkt aus den käuflichen Methyl- oder Äthylesterhydrochloriden durch Umsetzung mit MeNH₂/EtOH erhalten. Die Aufarbeitung solcher Ansätze erwies sich als problematisch: durch Ausschütteln der eingeeengten Reaktionsgemische mit Et₂O/10proz. NaOH oder ges. K₂CO₃-Lösung konnten die Amide **10** in nur 40–60% Ausbeute isoliert werden³⁾. Die in der Literatur beschriebenen Verfahren zur Herstellung der Aminosäure-(*N*-methylamide) sind alle mehrstufig und die Gesamtausbeuten betragen auch nur *ca.* 50%²⁾. Kochte man eine Lösung des Aminosäure-(*N*-methylamids) **10** und der äquivalenten Menge Pivalaldehyd in Pentan am

²⁾ Allgemeine Arbeiten, s. [9] [10]; Alanin- [11–13], Phenylalanin- [14] [15] und Methionin(*N*-methylamid) [16].

³⁾ Durch kontinuierliche Extraktion der Reaktionslösung liessen sich die Ausbeuten nur unwesentlich steigern. Bei den lipophileren Aminosäuren wie (*S*)-Methionin konnte durch Et₂O-Zusatz zur ethanolschen Reaktionslösung MeNH₂·HCl ausgefällt und das Methylamid quantitativ durch Einengen des Filtrates im Rotationsverdampfer isoliert werden. Bei den polarereren Aminosäuren versagt dieses Verfahren, dafür liessen sich durch Einengen der Reaktionslösung quantitativ die Hydrochloride der Aminosäureamide **10** isolieren. Im *Exper. Teil* ist nur eine allgemeine Vorschrift angegeben, die zur Isolierung der freien Amide führt. Sie muss zur Erzielung der bestmöglichen Ausbeuten für jede Aminosäure optimiert werden, s. auch *Fussnote 4*.

Schema 2



Wasserabscheider unter Rückfluss, so entstanden die im *Schema 2* gezeigten (Neopentylidenamino)amide **11**, welche ohne weitere Reinigung in die anschliessende Cyclisierungsreaktion eingesetzt, aber auch durch Vakuumdestillation⁴⁾ im Kugelrohr analysenrein erhalten werden konnten; sie fielen als (*E*)/(*Z*)-Gemische an, in denen ein Isomeres, wahrscheinlich die (*E*)-Form, stark überwiegt⁵⁾.

Die Cyclisierung der Imine **11** gelang nach zwei sich stark unterscheidenden Reaktionsweisen. In methanolischer HCl-Lösung entstehen⁶⁾ zwischen 0° und +20° die in 1-Stellung unsubstituierten Derivate **14**⁶⁾, welche mit Benzoylchlorid/Et₃N in CH₂Cl₂

4) Die Imine **11** cyclisieren thermisch, wenn bei der Destillation die Temperatur zu hoch ist, und zwar das Alanin- (**11b**) und Valinderivat **11d** viel leichter als das Phenylalanin- (**11c**) und Methioninderivat **11e**. So bestand das bei 150° erhaltene Destillat von **11d** ausschliesslich aus dem cyclischen Isomeren **14d**!

5) Die in *Fussnote 3* erwähnten Hydrochloride der Aminosäure-(*N*-methyl)amide **10** liessen sich ebenfalls mit Pivalaldehyd umsetzen, wobei die Hydrochloride der *Schiffschen* Basen **11** entstanden, aber gleichzeitig auch die Hydrochloride der Cyclisierungsprodukte **14**. Da das Synthesziel die Benzoyl-imidazolidinone **12** und **13** sind, wurden die Hydrochlorid-Gemische entweder mit HCl in der Kälte oder mit Benzoesäureanhydrid in der Hitze in einer «Eintopfsynthese» ohne Isolierung oder Reinigung von Zwischenprodukten, vor allem ohne die problematische Isolierung der freien Aminosäure-*N*-methylamide weiterverarbeitet⁷⁾.

6) Die nichtbenzoylierten Imidazolidinone **14** wurden als flüssige Gemische der beiden Diastereoisomeren (> 75% ds) erhalten. Nur das Phenylglycinderivat **14f** fiel direkt kristallin an.

7) Statt der Benzoylierungen wurden auch Acetylierungen zu den ebenfalls kristallinen 1-Acetylderivaten von **14** durchgeführt; die Pivaloylierung gelang dagegen nicht.

die *trans*- oder *l*-konfigurierten [17] tetrasubstituierten Imidazolidinone **12** lieferten⁷⁾). Die *cis*- oder *u*-Isomeren **13** entstanden⁸⁾ dagegen durch Erhitzen der *Schiff*schen Basen **11** mit einem geringen Überschuss von Benzoesäureanhydrid ohne Lösungsmittel auf 120–150°. In beiden Fällen lag das Hauptdiastereoisomere im Rohprodukt zu 70 bis 90% vor (% ds). Da die Verbindungen **12** und **13** leicht kristallisieren⁸⁾, sind beide Diastereoisomeren rein erhältlich. Selbst wenn eine partielle Racemisierung auf dem Weg von der Aminosäure zum Benzoylimidazolidinon eingetreten war, konnte durch Umkristallisation auch enantiomerenreines Material hergestellt werden (s. *Exper. Teil*).

Zur *Bestimmung der Enantiomerenreinheit* der Imidazolidinone **12** und **13** benutzten wir HPLC an chiralen Pirkle-Säulen⁹⁾ und ¹H-NMR-Spektroskopie in Gegenwart chiraler Verschiebungsreagenzien¹⁰⁾. Bei den *trans*-Derivaten **12** konnte weder durch mehrmalige Umkristallisation, noch durch die genannten analytischen Methoden eine enantiomere Verunreinigung nachgewiesen werden. Von den *cis*-Isomeren wurde das Valinderivat **13d** als enantiomerenreine Verbindung isoliert, während die rohen, diastereomerenreinen Alanin-, Phenylalanin- und Methioninderivate **13b**, **13c** bzw. **13e** zu ca. 20% (60% ee)¹¹⁾, zu ca. 25% (50% ee)^{9,10)} bzw. zu ca. 10% (80% ee)¹⁰⁾ eine enantiomere Verunreinigung enthielten.

Die *Zuordnung der Konfiguration* der Imidazolidinone **12** und **13** gelang NMR-spektroskopisch. Den ersten Hinweis darauf, dass bei der säurekatalysierten Cyclisierung bevorzugt die *trans*-konfigurierten Imidazolidinone **12** entstehen, erhielten wir aus den ¹H-NMR-Spektren: das «Aminalproton» H–C(2) des Hauptisomeren in den Rohprodukten erschien bei tieferem Feld als das des im Unterschuss gebildeten Stereoisomeren **13**. Bei den Dioxolanonen **2**, X = O, hatten wir schon nachgewiesen [1a, d, f], dass das Acetalproton H–C(2) des *trans*-Isomeren gegenüber dem des *cis*-Isomeren nach tieferem Feld verschoben ist. Auch fiel auf, dass die Signale der «Aminalprotonen» der *trans*-substituierten Verbindungen deutlich breiter sind als jene, die wir den *cis*-Isomeren zuordnen¹²⁾. Eindeutige Zuordnungen waren jedoch erst durch Messungen des Kern-*Overhauser*-Effektes (NOE) möglich. Bei den Alanin-, Valin-, Methionin- und Phenylglycinderivaten wurde jeweils mit der Frequenz der durch einen *Blitzpfeil* markierten Protonen im 300- oder 360-MHz-¹H-NMR-Spektrum eingestrahlt und eine Intensitätssteigerung des Signals der durch ⊕NOE markierten Protonen beobachtet. Diese Befunde sind nur mit den im *Schema 2* angegebenen Konfigurationen der Heterocyclen **12** und **14** einerseits und der Isomeren **13** andererseits vereinbar. Damit ist bewiesen, dass die wohl thermodynamisch kontrollierte Cyclisierung durch Erhitzen mit Benzoesäureanhydrid auf 130° bevorzugt zu den *cis*-Produkten, die zwischen 0°

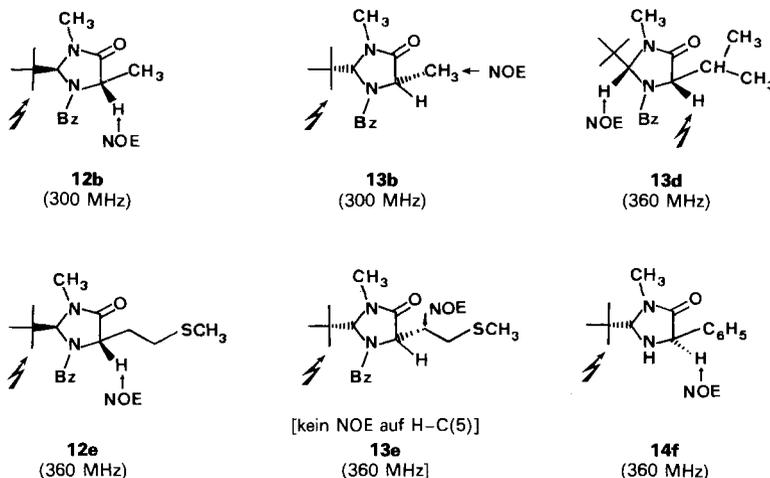
⁸⁾ Auch aus den Rohprodukten von Eintopfsynthesen – ohne Isolierung und Reinigung von den Aminosäureestern aus – konnten leicht die diastereoisomerenreinen Produkte kristallisiert werden.

⁹⁾ Stationäre Phase *Regis Covalent*, mobile Phase *i*-PrOH/Hexan 5:95 [18]. Hiermit wurde z. B. das Phenylalaninderivat **13c** aufgetrennt.

¹⁰⁾ Mit Tris(dicamphoylemethanato)europium(III) [19] liess sich die partielle Racemisierung bei der Synthese von **13c** und **13e** NMR-spektroskopisch nachweisen.

¹¹⁾ Durch Hydrolyse des nach Erhitzen von **11b** mit (C₆H₅CO)₂O erhaltenen Rohproduktes wurde (*S*)-Alanin mit ca. 60% ee zurückgewonnen.

¹²⁾ Dies könnte mit grösserer Rotationsbehinderung der Benzoylgruppe im *trans*-Isomeren zu tun haben, in welchem beide Seiten des Fünfringes substituiert und damit die freie Rotation um die N–COC₆H₅-Bindung beeinträchtigt wird. Vgl. hierzu die ¹H-NMR-Spektren von 5,5-disubstituierten Imidazolidinonen [20].



und 20° erfolgende säurekatalysierte Cyclisierung dagegen überwiegend zu den *trans*-Produkten führt. Dies steht in Übereinstimmung mit unserer früheren Beobachtung, dass auch die *cis*-konfigurierten Dioxolanone **2**, X = O, thermodynamisch stabiler sind als ihre *trans*-Isomeren [1a] [1f], eine bei 1.3-disubstituierten Fünfringen häufige [21], bei Sechsringen übliche Erscheinung.

Wir danken der *Sandoz AG* (Basel) für die grosszügige Unterstützung, Herrn Dr. *U. Loosli* von der physikalisch-chemischen Abteilung der Firma für die Durchführung der NOE-Messungen am 360-MHz-NMR-Gerät. Den folgenden Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Abteilung unseres Laboratoriums sind wir für prompten Service zu Dank verpflichtet: *B. Brandenberger*, *K. Hiltbrunner* und *F. Bangeter* (NMR), *L. Golgowsky* (MS), *H. Hediger* (IR), *D.* und *W. Manser* (Elementaranalysen). Den Herren *J. D. Aebi*, *A. Bernhard*, *D. Miller*, *St. Müller*, *G. Steiner* und *Th. Weber* danken wir für die Hilfe im Laboratorium und für die Herstellung einiger Alaninderivate. Von der *BASF AG* (Ludwigshafen) erhielten wir grosszügige Hochschullieferungen an Pivalaldehyd und von der *Degussa AG* (Hanau) viele Aminosäuren.

Experimenteller Teil

Allgemeines. AAV (Allgemeine Arbeitsvorschrift); HV (Hochvacuum 10^{-1} – 10^{-3} Torr); % ds (Gehalt am Überschussdiastereoisomeren) wurde durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse der Rohprodukte bestimmt. Schmelzpunkte (Schmp.): *Tottoli*-Apparatur (*Büchi*). Destillationen: Kugelrohröfen *GKR-50* (*Büchi*, Angabe der Temp. des Luftbades). Spezifische Drehung: *Perkin-Elmer 241*-Polarimeter. IR-Spektren: *Perkin-Elmer-297*-Spektrophotometer (Angaben in cm^{-1} , sämtliche Spektren sind – wenn nicht anders angegeben – in CHCl_3 aufgenommen); *s* = stark, *m* = mittel, *w* = schwach, *br.* = breit. $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: *Varian-EM-390*, *-AH-100*, *-XL-100* und *-CFT-20* sowie *Bruker-300*- und 360-MHz-Spektrometer. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm bezogen auf den internen Standard Tetramethylsilan (0 ppm), die Kopplungskonstanten *J* in Hz angegeben; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quadrupelett und *m* = Multipelett. Bei der Angabe der NMR-Daten von Diastereoisomerengemischen ist das Signal des Nebenisomeren kursiv wiedergegeben. Massenspektren: *Hitachi-Perkin-Elmer-RMU-6M* und *Varian-MAT-111* (GC/MS-System); *m/z*-Werte, rel. Intensitäten (in %) in Klammern. Dünnschichtchromatogramme: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} (*Merck*); die Substanzflecken wurden durch UV-Licht oder durch Besprühen mit einer Lösung aus 25 g Phosphormolybdänsäure, 10 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 60 ml konz. H_2SO_4 und 940 ml H_2O und anschliessendem Erhitzen sichtbar gemacht. Lösungsmittel: *Fluka (puriss.)* oder über geeignete Trocknungsmittel destillierte Solventien.

AAV 1 (Herstellung der Aminosäure-(N-methylamide) 10 aus den Estern). Eine Lösung von 50 mmol Hydrochlorid des Aminosäureesters in 100 ml EtOH wurde in 1 h zu 100 ml auf 0° gekühltes 8M Me₂NH/EtOH gegeben. Die Lösung wurde innert 4 h auf RT. erwärmt und weitere 30 h bei RT. gerührt, mit 300 ml Et₂O versetzt und auf -20° gekühlt. Nach 2 h wurde von ausgefallenem Me₂NH·HCl abfiltriert und i. RV. eingengt. Der Rückstand wurde in 40 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, erneut auf -20° gekühlt und filtriert. Laut ¹H-NMR waren die nach Abziehen des Lösungsmittels erhaltenen *N*-Methylamide **10** rein und wurden direkt zu weiteren Umsetzungen verwendet.

AAV 2 (Herstellung der (Neopentylidenamino)amide 11 aus 10). Eine Lösung des rohen **10** (295 mmol) in 100 ml Pentan wurde mit 33 ml (300 mmol) Pivalaldehyd gemischt, unter dem Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt, bis sich kein H₂O mehr abschied (2–4 h), und anschliessend i. RV. eingengt. Die so erhaltenen Imine konnten ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet werden. Kleine Proben wurden im Kugelrohr bei möglichst niedriger Temp. zur Bestimmung der analytischen Daten destilliert⁴.

N-(2',2'-Dimethylpropyliden)glycin-(N-methylamid) (11a). Aus 31,6 g (360 mmol) Glycin-(*N*-methylamid) (**10a**) und 40,3 ml (366 mmol) Pivalaldehyd wurden nach *AAV 2* 49,3 g (91%) rohes **11a** (93% ds) erhalten. Sdp. 120°/0,1 Torr. IR (CHCl₃): 3315m (br.), 2960s, 1660s, 1525s, 1405m. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,10/7,60 (s, H=C=N); 7,00 (br. s, NH); 4,12/3,98 (s, H₂C(2)); 2,92/2,83 (d, *J* = 3, CH₃N); 1,10/0,95 (s, (CH₃)₃C). MS: 157 (2, *M*⁺ + 1), 141 (2), 113 (2), 99 (86), 73 (100), 72 (36), 41 (35), 30 (48).

(S)-N-(2',2'-Dimethylpropyliden)alanin-(N-methylamid) (11b). Aus 30,0 g (294 mmol) (*S*)-Alanin-(*N*-methylamid) (**10b**) und 33,0 ml (300 mmol) Pivalaldehyd wurden nach *AAV 2* 44 g (88%) rohes **11b** erhalten (97% ds). Sdp. 140°/0,05 Torr. [α]_D²⁵ = +219,6 (*c* = 5,3, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3330m (br.), 2980s, 1665s, 1520m, 1415m. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,57 (s, 1H, H=C=N); 6,98 (br. s, NH); 3,67 (*q*, *J* = 7, H-C(2)); 2,84 (*d*, *J* = 5, CH₃N); 1,30 (*d*, *J* = 7, H₃C(3)); 1,06 (s, (CH₃)₃C). Anal. ber. für C₉H₁₈N₂O (170,23): C 63,49, H 10,66; gef.: C 63,57, H 10,74.

(S)-N-(2',2'-Dimethylpropyliden)phenylalanin-(N-methylamid) (11c). Aus 110 g (618 mmol) (*S*)-Phenylalanin-(*N*-methylamid) (**10c**) und 70 ml (640 mmol) Pivalaldehyd wurden nach *AAV 2* 118 g (78%) rohes **11c** erhalten. Sdp. 130°/0,01 Torr. [α]_D²⁵ = -25,0 (*c* = 2,2, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3420m (br.), 2980s, 1670s, 1530s, 1430m, 1090m. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,40–6,83 (*m*, 6H, 5 arom. H und NH); 6,82 (s, H=C=N); 3,83–3,23 (*m*, H-C(2), H₂C(3)); 2,82 (*d*, *J* = 5, CH₃N); 0,87 (s, 9H, (CH₃)₃C). MS: 247 (3, *M*⁺ + 1), 189 (100), 188 (40), 163 (40), 120 (60), 91 (35), 42 (31). Anal. ber. für C₁₅H₂₂N₂O (246,33): C 73,13, H 9,00, N 11,37; gef.: C 73,40, H 8,83, N 11,31.

(S)-N-(2',2'-Dimethylpropyliden)valin-(N-methylamid) (11d). Aus 112 g (864 mmol) (*S*)-Valin-(*N*-methylamid) (**10d**) und 96 ml (870 mmol) Pivalaldehyd wurden nach *AAV 2* 130 g (76%) kugelrohrdestilliertes **11d** in Form farbloser Kristalle erhalten (vor der Destillation 82% ds; nach der Destillation diastereomerenrein). Sdp. 80°/0,01 Torr. Schmp. 69°. [α]_D²⁵ = +21,7 (*c* = 2,2, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3400m (br.), 2955s, 1665s, 1520m, 1460m, 1365m. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,46 (s, H=C=N); 6,43 (br. s, NH); 3,23 (*d*, *J* = 5, H-C(2)); 2,77 (*d*, *J* = 6, CH₃N); 2,16 (*m*, H-C(3)); 1,13 (s, (CH₃)₃C); 0,83 (*d*, *J* = 6, 2 CH₃-C(3)). Anal. ber. für C₁₁H₂₂N₂O (214,29): C 66,62, H 11,18, N 14,13; gef.: C 66,78, H 11,11, N 14,17.

(S)-N-(2',2'-Dimethylpropyliden)methionin-(N-methylamid) (11e). Aus 40 g (247 mmol) **10e** und 27,5 ml Pivalaldehyd wurden nach *AAV 2* 52,2 g (92%) rohes **11e** (95% ds) erhalten. Sdp.: 120°/0,1 Torr. [α]_D²⁵ = +10,6 (*c* = 2,4, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3400m, 2960s, 1665s, 1525m, 1365w. ¹H-NMR (CCl₄): 7,56 (s, 1H, H=C=N); 6,56 (br. *d*, *J* = 5, NH); 3,66 (*dd*, *J*₁ = 4, *J*₂ = 8, H-C(2)); 2,77 (*d*, *J* = 5, CH₃N); 2,57–1,56 (*m*, 2 CH₂); 2,02 (s, CH₃S); 1,10 (s, (CH₃)₃C). MS: 215 (1, *M*⁺ - 15), 173 (100), 125 (24), 104 (25), 99 (30), 61 (37), 56 (25), 42 (29). Anal. ber. für C₁₁H₂₂N₂OS (246,29): C 57,35, H 9,63, N 12,16, S 13,92; gef.: C 57,17, H 9,66, N 12,19, S 13,92.

(R)-N-(2',2'-Dimethylpropyliden)phenylglycin-(N-methylamid) (11f). Nach *AAV 2* wurden aus 37 g (226 mmol) (*R*)-Phenylglycin-(*N*-methylamid) (**10f**) und 25,3 ml (230 mmol) Pivalaldehyd 46,1 g (88%) rohes, diastereomerenreines **11f** als leicht gelbes Öl erhalten. Da bei der Kugelrohrdestillation teilweise Cyclisierung zum isomeren Imidazolidinon eintrat, wurde die Analytik (mit Ausnahme der Elementaranalyse) mit rohem **11f** ausgeführt. Sdp. 150°/0,05 Torr. [α]_D²⁵ = -41,2 (*c* = 2,5, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3400m (br.), 2900m, 1665s, 1515m, 1360w. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,63 (s, H=C=N); 7,53–7,20 (*m*, 5 arom. H); 7,03 (br. s, NH); 4,76 (s, H-C(2)); 2,83 (*d*, *J* = 7, CH₃N); 1,14 (s, (CH₃)₃C). MS: 233 (1, *M*⁺ + 1), 175 (100), 174 (45), 106 (84), 42 (29), 41 (28). Anal. ber. für C₁₄H₂₀N₂O (232,30): C 72,38, H 8,68, N 12,06; gef.: C 72,27, H 8,71, N 12,05.

AAV 3 (Herstellung der trans-konfigurierten Imidazolidinone 12 aus 11). Eine Lösung von 100 mmol undestilliertem Imin **11** (aus *AAV 2*) in 30 ml MeOH wurde unter Eiskühlung mit 60 ml HCl-ges. MeOH versetzt. Die Lösung wurde 30 min bei 0° und 2 h bei RT. gerührt und dann im Wasserstrahlpumpenvakuum bei RT. eingengt. Der Rückstand wurde in 100 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, bei 0° mit 11,6 ml (100 mmol) Benzoylchlorid und 27,7 ml (200 mmol) Et₃N versetzt, nach dem Erwärmen auf RT. noch 10 h gerührt und mit 300 ml Et₂O

verdünnt. Die Mischung wurde 2mal mit je 150 ml 2N Na₂CO₃ und 100 ml dest. H₂O gewaschen. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und das LM i. RV. abgezogen. Der Rückstand wurde 1 h i. HV. bei 50° getrocknet. Auf diese Weise wurden die rohen Imidazolidinone **12** (Gemische zweier Diastereoisomere) erhalten.

(2*S*,5*S*)-1-Benzoyl-2-(tert-butyl)-3,5-dimethylimidazolidin-4-on (**12b**). Aus 13,4 g (80 mmol) **11b** wurden nach Cyclisierung und Benzoylierung mit 10 ml (86 mmol) Benzoylchlorid nach AAV 3 21 g (96%) rohes **12b** erhalten (90% ds); eine Umkristallisation aus Et₂O/Pentan ergab 17,0 g (78%) diastereoisomerenreines Produkt. Schmp. 175°. $[\alpha]_{D}^{25} = +181,3$, $[\alpha]_{D}^{25} = +44,5^{\circ}$ ($c = 1,0$; CHCl₃). IR (KBr): 2980*m*, 1700*s*, 1635*s*, 1380*s*, 1260*m*. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,93–7,30 (*m*, 5 arom. H); 5,67 (*s*, H–C(2)); 4,27 (*q*, $J = 7$, H–C(5)); 3,04 (*s*, CH₃N); 1,05 (*s*, (CH₃)₃C); 0,97 (*d*, $J = 7$, 3H, CH₃–C(5)). MS: 259 (1, $M^+ - 15$), 218 (24), 217 (56), 106 (31), 105 (92), 77 (100), 42 (28). Anal. ber. für C₁₆H₂₂N₂O₂ (274,34): C 70,04, H 8,08, N 10,21; gef.: C 69,96, H 8,16, N 10,23.

(2*S*,5*S*)-1-Benzoyl-2-(tert-butyl)-3-methyl-5-(3'-thiabutyl)imidazolidin-4-on (**12e**). Aus 23,0 g (100 mmol) **11e** wurden nach säurekatalysierter Cyclisierung und Benzoylierung nach AAV 3 31,5 g (94%) Rohprodukt (78% ds) erhalten. Zweimalige Umkristallisation aus Et₂O bei –20° ergab 21,3 g (64%) diastereomerenreines **12e**. Zusatz von chiralen Europium-Verschiebungsreagenzien zur ¹H-NMR-Lösung ergab keine Aufspaltung der Signale. Ebenfalls konnte die optische Drehung durch eine weitere Umkristallisation nicht erhöht werden. Schmp. 129°. $[\alpha]_{D}^{25} = +71,2$ ($c = 0,81$, CHCl₃). IR (CHCl₃): 2970*m*, 1690*s*, 1650*s*, 1365*s*, 1110*m*. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,93–7,30 (*m*, 5 arom. H); 5,66 (*s*, H–C(2)); 4,42 (*d*, $J = 5$, H–C(5)); 3,06 (*s*, CH₃N); 3,00–1,80 (*m*, 2 CH₂); 1,73 (*s*, CH₃S); 1,06 (*s*, (CH₃)₃C). MS: 334 (1 M^+), 287 (16), 278 (100), 203 (20), 106 (80), 105 (94), 77 (88), 42 (40).

(2*R*,5*R*)-1-Benzoyl-2-(tert-butyl)-3-methyl-5-phenylimidazolidin-4-on (**12f**). Aus 8,0 g (35 mmol) **11f** und 4,1 ml (35 mmol) Benzoylchlorid wurden nach AAV 3 und Umkristallisation aus Et₂O/CH₂Cl₂ bei –20° 9,2 g (79%) **12f** erhalten (farblose Kristalle, > 95% ds). Schmp. 218°. $[\alpha]_{D}^{25} = -88,8$ ($c = 0,2$, CHCl₃). IR (CHCl₃): 2960*m*, 1700*s*, 1645*s*, 1365*s*, 1340*m*, 1110*m*. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,70–6,60 (*m*, 10 arom. H); 5,90 (*s*, H–C(5)); 5,10 (*s*, H–C(2)); 3,16 (*s*, CH₃N); 1,16 (*s*, (CH₃)₃C). MS: 279 (100, $M^+ - 57$), 105 (86), 90 (10), 77 (65), 42 (21). Anal. ber. für C₂₁H₂₄N₂O₂ (336,40): C 74,96, H 7,19, N 8,33; gef.: C 74,67, H 7,10, N 8,27.

AAV 4 (Herstellung der ciskonfigurierten Imidazolidinone **13** durch Erhitzen von **11** mit Benzoesäureanhydrid). Eine Mischung des rohen **11** (100 mmol) und Benzoesäureanhydrid (110 mmol) wurde auf 130°–150° erhitzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle, 3 bis 7 h) wurde die abgekühlte Masse in ca. 250 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und 2mal mit je ca. 150 ml 2N wässr. Na₂CO₃ und 100 ml dest. H₂O gewaschen. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und i. RV. eingedampft. Auf diese Weise wurden die rohen Imidazolidinone **13** (Gemische zweier Diastereomere) erhalten.

(2*R*,5*S*)-1-Benzoyl-2-(tert-butyl)-3,5-dimethylimidazolidin-4-on (**13b**). Aus 17,0 g (100 mmol) rohem **11b** und 24,9 g (110 mmol) Benzoesäureanhydrid wurden nach 3 h Erhitzen auf 130° und Aufarbeitung nach AAV 4 23,3 g (85%) Cyclisierungsprodukt (71% ds **13b**) erhalten. Zwölfstündiges Kochen einer Probe in 6N wässr. HCl und Chromatographie des Hydrolysates an Dowex 20 W lieferte (*S*)-Alanin vom $[\alpha]_{D}^{20} = +8,9$ ($c = 5,1$, 5N HCl), während das ursprünglich eingesetzte (*S*)-Alanin $[\alpha]_{D}^{20} = +14,0$ ($c = 5,0$, 5N HCl) aufwies¹¹). Durch Kristallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O bei 0° konnten 5,5 g (20%) **13b** als Racemat abgetrennt werden. Nach der Zugabe von etwas Pentan fielen Kristalle aus, die vorwiegend aus dem *trans*-substituierten **12b** bestanden. Nach 2 Umkristallisationen aus CH₂Cl₂/Et₂O bei –20° konnten 3,58 g (13%) **13b** in enantiomerenreiner Form isoliert werden¹³). Die Analytik wurde, falls nicht besonders vermerkt, mit racemischem Material durchgeführt. Schmp. (enantiomerenreines **13b**) 114–117°. $[\alpha]_{D}^{25} = -214,4$, $[\alpha]_{D}^{25} = -47,7$ ($c = 1,04$, CHCl₃)¹³). Schmp. (Racemat) 130,5–131,5°. IR (KBr): 2980*m*, 1700*s*, 1665*s*, 1630*m*, 1360*s*. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,40 (*s*, 5 arom. H); 5,60 (*s*, H–C(2)); 3,83 (*q*, $J = 7$, CH₃–C(5)); 3,02 (*s*, CH₃N); 2,42 (*d*, $J = 7$, CH₃–C(5)); 1,10 (*s*, (CH₃)₃C). MS: 217 (39, $M^+ - 57$), 105 (100), 77 (27), 57 (10), 42 (12). Anal. ber. für C₁₆H₂₂N₂O₂ (274,34): C 70,04, H 8,08, N 10,21; gef.: C 69,99, H 8,11, N 10,16.

(2*R*,5*S*)-1-Benzoyl-5-benzyl-2-(tert-butyl)-3-methylimidazolidin-4-on (**13c**). Eine Mischung von 128,5 g (650 mmol) **11c** und 148 g (655 mmol) Benzoesäureanhydrid wurde 1 h auf 150° erhitzt. Das dabei entstandene braune Harz wurde nach AAV 4 aufgearbeitet. Es wurden 161 g (88%) Rohprodukt (80% ds) erhalten. Eine Umkristallisation aus Et₂O/THF ergab 105 g (57%) diastereomerenreines **13c**. Durch mehrmaliges Umkristallisieren einer Probe bis zum konstanten Drehwert konnte gezeigt werden, dass das einmal umkristallisierte **13c** nur ca. 50% Enantiomerenüberschuss enthielt. Die Analytik wurde mit dem enantiomerenreinen Material

¹³) Nach ¹H-NMR-Spektrum lagen 10% von **13b** als Ätherat vor. Et₂O konnte auch an der Turbo-Vakuum-pumpe (1 · 10⁻⁵ Torr/50°) nicht entfernt werden. Für die Drehwertmessung wurde auf reines **13b** umgerechnet.

durchgeführt. Die partielle Racemisierung konnte auch durch Zugabe von Tris(dicamphoylmethanato)europium(III) [19] zur CDCl_3 -Lösung im $^1\text{H-NMR}$ nachgewiesen werden. Dabei erfuhren die Signale der enantiomeren Verunreinigung eine Hochfeldverschiebung (CH_3N) oder eine Tieffeldverschiebung ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$) relativ zu den entsprechenden Signalen von **13c**. Schmp.: 193° . $[\alpha]_D^{25} = -26,7$ ($c = 1,4$, CHCl_3). IR (KBr): 2980 w , 1702 s , 1670 s , 1360 s , 1265 m , 1150 m . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,23–6,63 (m , 10 arom. H); 5,57 (s , H–C(2)); 4,16 (t , $J = 7$, H–C(5)); 3,06 (d , $J = 7$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2$); 3,00 (s , CH_3N); 1,13 (s , $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 174,05 (s); 170,82 (s); 136,81 (s); 136,20 (s); 129,94 (d); 129,06 (d); 128,79 (d); 128,25 (d); 126,58 (d); 126,44 (d); 80,70 (d); 61,89 (d); 41,29 (q); 37,29 (s); 31,33 (t); 26,94 (s). MS: 293 (91, $M^+ - 57$), 149 (25), 105 (100), 77 (56), 57 (26). Anal. ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (350,43): C 75,40, H 7,48, N 7,99; gef.: C 75,17, H 7,62, N 8,00.

(2*R*,5*S*)-1-Benzoyl-2-(tert-butyl)-5-isopropyl-3-methylimidazolidin-4-on (**13d**). Aus 52,0 g (260 mmol) **11d** und 59,9 g (265 mmol) Benzoesäureanhydrid wurden nach 1 h Erhitzen auf 140° und Aufarbeitung nach AAV 4 66,6 g (82%) **13d** als leicht gelbe Kristalle erhalten. Waschen mit kaltem Et_2O ergab 61,8 g (78%) farblose Kristalle (min. 95% ds **13d**). Achtstündiges Erhitzen einer Probe in 6*N* wässr. HCl auf 70° und anschließende Chromatographie des Hydrolysates an Dowex 20 *W* lieferte (*S*)-Valin vom $[\alpha]_D^{25} = +23,8$ ($c = 0,8$, 5*N* HCl), während das ursprünglich eingesetzte (*S*)-Valin $[\alpha]_D^{25} = +27,7$ ($c = 1,0$, 5*N* HCl) aufwies. Mit Tris(dicamphoylmethanato)europium(III)-Verschiebungsreagens konnte im $^1\text{H-NMR}$ keine Aufspaltung der Signale bewirkt werden. Von **13d** wurden die folgenden Eigenschaften bestimmt: Schmp. 112° . $[\alpha]_D^{25} = +22,4$ ($c = 1,7$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 2965 m , 1685 s , 1635 s , 1362 s , 1295 w . $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): 7,46–7,13 (m , 5 arom. H); 5,33 (s , H–C(2)); 3,86 (d , $J = 10$, H–C(5)); 2,97 (s , CH_3N); 2,06–1,46 (m , $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 1,03 (s , $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 1,00 (d , $J = 6$, CH_2CHCH_3); 0,66 (d , $J = 6$, CH_2CHCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 173,08 (s); 171,03 (s); 136,76 (s); 129,28 (d); 128,35 (d); 126,69 (d); 81,68 (d); 64,94 (d); 37,01 (s); 32,22 (q); 31,05 (d); 27,19 (q); 20,67 (q); 19,70 (q). Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (302,39): C 71,49, H 8,67, N 9,26; gef.: C 71,57, H 8,75, N 9,39.

(2*R*,5*S*)-1-Benzoyl-2-(tert-butyl)-3-methyl-5-(3'-thiabutyl)imidazolidin-4-on (**13e**). Eine Mischung von 23,0 g (100 mmol) **11e** und 23,0 g (102 mmol) Benzoesäureanhydrid wurde 2 h auf 150° erhitzt. Das entstandene braune Harz wurde nach AAV 4 aufgearbeitet. Es wurden 28,4 g (85%) **13e** (85% ds) erhalten. Zweimaliges Umkristallisieren aus Et_2O ergab 18,9 g (56%) diastereoisomerenreines **13e** (82% ee). Durch weitere Umkristallisation wurde enantiomerenreines Produkt isoliert. $[\alpha]_D^{25} = +46,8^\circ$ ($c = 1,3$, CHCl_3). IR (KBr): 2970 m , 1705 s , 1660 s , 1625 s , 1370 m , 1260 m . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,43 (br. s , 5 arom. H); 5,53 (s , H–C(2)); 3,86 (m , H–C(5)); 3,00 (s , CH_3N); 3,00–1,90 (m , 2 CH_2); 1,90 (s , CH_3S); 1,10 (s , $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). MS: 287 (16, $M^+ - 57$), 278 (100), 277 (97), 106 (80), 105 (94), 77 (87), 42 (40). Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (334,39): C 64,64, H 7,84, N 8,38, S 9,59; gef.: C 64,52, H 8,01, N 8,21, S 9,46.

2-(tert-Butyl)-3-methylimidazolidin-4-on (**14a**). Aus 30 g (192 mmol) **11a** wurden nach Cyclisierung (AAV3). Einengen der MeOH-Lösung, Aufarbeitung mit ges. Na_2CO_3 -Lösung/ CH_2Cl_2 und Kugelrohrdestillation 24,5 g (82%) **14a** als gelbe Flüssigkeit isoliert. Sdp.: $130^\circ/0,05$ Torr. IR (CHCl_3): 3380 m (br.), 2960 s , 1678 s , 1400 m , 1320 m , 1100 m . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4,13 (s , H–C(2)); 3,43 (s , 2H–C(5)); 2,93 (s , CH_3N); 2,37 (br. s , NH); 0,97 (s , $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). MS: 157 (2, $M^+ + 1$), 141 (2), 113 (2), 99 (96), 73 (100), 42 (31), 41 (32), 30 (47). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (156,21): C 61,51, H 10,32, N 17,93; gef.: C 61,66, H 10,12, N 18,05.

(2*S*,5*R*)-2-(tert-Butyl)-3-methyl-5-phenylimidazolidin-4-on (**14f**). Zu einer Lösung von 16,4 g (70 mmol) **11f** in 30 ml MeOH wurden bei 0° 60 ml HCl-ges. MeOH getropft. Nach 30 min Rühren bei 0° und 2 h bei RT. wurde die Lösung im Wasserstrahlpumpenvakuum bei RT. eingengt. Umkristallisation des harzigen Rückstandes aus Et_2O /Pentan bei -20° ergab 13,7 g (84%) diastereoisomerenreines **14f** in Form leicht gelber Kristalle. Schmp. 111° . $[\alpha]_D^{25} = -69,3$ ($c = 0,83$, CHCl_3). IR (KBr): 3350 m , 2960 m , 2870 m , 1670 s , 1425 m , 1400 m , 1105 m . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,41–7,25 (m , 5 arom. H); 4,67 (s , H–C(5)); 4,32 (s , H–C(2)); 3,02 (s , CH_3N); 2,26 (br. s , NH). MS: 217 (1, $M^+ - 15$), 175 (100), 174 (20), 106 (74), 42 (21). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (232,30): C 72,38, H 8,68, N 12,06; gef.: C 72,21, H 8,59, N 11,96.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) D. Seebach, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2704; b) G. Fräter, U. Müller, W. Günther, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4221; c) D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W. B. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390; d) R. Naef, D. Seebach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1930; e) D. Seebach, Th. Weber, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3315; *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1650; f) D. Seebach, R. Naef, G. Calderari, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313.
- [2] U. Hess, W. A. König, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 611.
- [3] F. Weygand, E. Leising, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 248.

- [4] A. Barton, B.R. Browne, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 59.
- [5] S.K. Gupta, *Synthesis* **1975**, 724, 726.
- [6] R.M. Freidinger, J.S. Hinkle, D.S. Pertov, B.H. Arison, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 77.
- [7] a) D. Ben-Ishai, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5736; b) R.G. Hiskey, J.M. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 578.
- [8] F. Micheel, H. Haneke, *Chem. Ber.* **1962**, 94, 1009, *ibid.* **1962**, 94, 1675.
- [9] P.M. Hardy, D.J. Samworth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1954.
- [10] U. Zehavi, D. Ben-Ishai, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 1097.
- [11] C. Engelfried, K. Ludwig, H. Jänichen, W.A. König, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 973.
- [12] J. Häusler, U. Schmidt, *Monatsh. Chem.* **1978**, 109, 147.
- [13] H. Poisel, *Chem. Ber.* **1977**, 110, 948.
- [14] J. Kabayashi, U. Nagai, *Biopolimers* **1978**, 17, 2265.
- [15] D. Santi, P. Dannenberg, *Biochemistry* **1971**, 10, 4813.
- [16] E. Escher, R. Conture, C. Poulos, N. Pinas, J. Mizrahi, D. Theodoropoulos, D. Regoli, *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 1317.
- [17] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 696; *ibid. Int. Ed.* **1982**, 21, 654.
- [18] W.H. Pirkle, D.W. House, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1957.
- [19] M.D. McCreary, D.W. Lewis, D.L. Wernick, G.M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1038.
- [20] D. Seebach, J.D. Aebi, R. Naef, Th. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 144.
- [21] J. Dale, in 'Stereochemie und Konformationsanalyse', Verlag Chemie, Weinheim, 1978, S. 119ff.