

## 118. Synthese von 3-(2-Carboxy-4-pyridyl)- und 3-(6-Carboxy-3-pyridyl)-DL-alanin

von Hans Hilpert<sup>1)</sup>

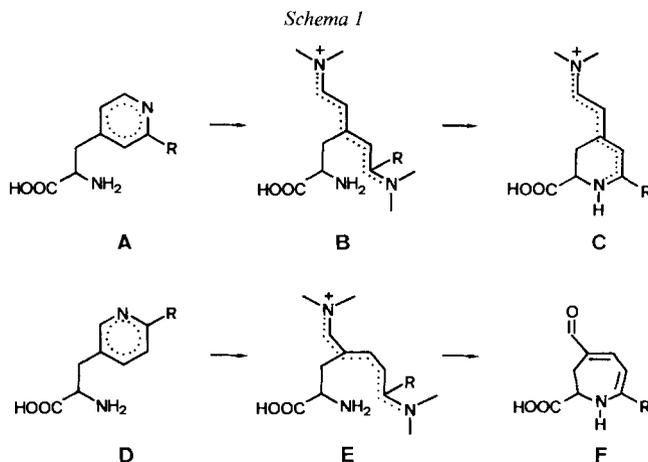
Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstr. 190, CH-8057 Zürich

(14. V. 87)

### Synthesis of 3-(2-Carboxy-4-pyridyl)- and 3-(6-Carboxy-3-pyridyl)-DL-alanine

As starting materials for potential photochemical approaches to betalaines **C** (R = COOH) and to muscaflavine **F** (R = COOH),  $\beta$ -(2-carboxy-4-pyridyl)- and  $\beta$ -(6-carboxy-3-pyridyl)-DL-alanine (**A** and **D** with R = COOH or **4** and **11**), respectively, were prepared (Scheme 1). The synthesis of **4** (= **A**, R = COOH) started with the 2-[(4-pyridyl)methyl]malonate **1** and proceeded via the *N*-oxide **2**, cyanation and hydrolysis (Scheme 2). Amino acid **11** was obtained from (3-pyridyl)methyl-bromide (**6**) via the malonate **7** by an analogous sequence of reactions (Scheme 3).

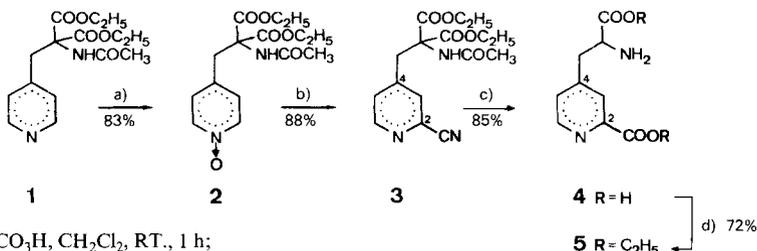
**1. Einleitung.** – Kürzlich berichteten wir über die Herstellung von 2-Decarboxybetalainen **C** (R = H) [1] durch photochemische Ringöffnung von 3-(4-Pyridyl)alanin (**A**) via das chromophore System **B** (Schema 1). Um eine mögliche Eignung dieses Konzeptes auch für die Herstellung der eigentlichen Betalain-Pflanzenfarbstoffe **C** (R = COOH) und des auch schon (durch thermische Ringöffnung) aus **D** über **E** synthetisierten [2] Pilz-Farbstoffes Muscaflavin **F** (R = COOH) [3] untersuchen zu können, haben wir neue Wege zu den beiden Carboxypyridyl-alaninen **A** bzw. **D** (R = COOH) entwickelt.



<sup>1)</sup> Gegenwärtige Adresse: Department of Chemistry, University of Exeter, Exeter, Devon, EX4 4QD, UK.

**2. 3-(2-Carboxy-4-pyridyl)-DL-alanin (4).** – Das Edukt **1**, hergestellt nach [4] aus (4-Pyridyl)methyl-bromid mit 2-(Acetylamino)malonsäure-ester, wurde mit *m*-Chlorperbenzoesäure in das *N*-Oxid **2** umgewandelt (*Schema 2*), worauf sich die CN-Gruppe analog [5] *via* den 2-Cyanopyridin-*N*-silylether und Trimethylsilanol-Eliminierung unter Ausbildung von **3** einführen liess. Hydrolyse und Decarboxylierung von **3** mit HCl/H<sub>2</sub>O ergab das neue 3-(2-Carboxy-4-pyridyl)-DL-alanin (**4**), nach *Sephadex*-Chromatographie als mikrokristallines, mässig H<sub>2</sub>O-lösliches (*ca.* 18 g/l) Pulver<sup>2)</sup> in 62% Ausbeute aus **1**. Veresterung des rohen **4** mit HCl/EtOH lieferte den Diethylester **5**.

Schema 2



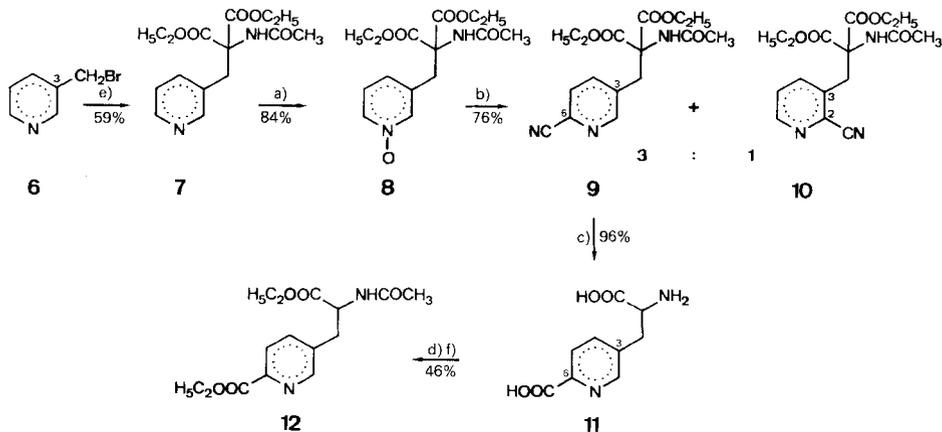
a) *m*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT., 1 h;

b) (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCN, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, Rückfluss, 20 h [5];

c) HCl/H<sub>2</sub>O, Rückfluss, 1 h; d) HCl/EtOH, Rückfluss, 15 h.

**3. 3-(6-Carboxy-3-pyridyl)-DL-alanin (11).** – Nach dem gleichen Konzept wie für **4** wurde auch die bereits früher [2] aus 2,5-Lutidin hergestellte Aminosäure **11** synthetisiert

Schema 3



a) *m*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT., 1 h; b) (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCN, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, Rückfluss, 20 h [5]; c) HCl/H<sub>2</sub>O, Rückfluss, 1 h; d) HCl/EtOH, Rückfluss, 15 h; e) CH(CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>, Na, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/EtOH, Rückfluss, 2 h [4]; f) (CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, RT., 2 h.

<sup>2)</sup> Ein exploratorischer Versuch zeigte [6], dass durch Bestrahlen von **4** ein gelbes Produkt entsteht, das praktisch dasselbe UV-Spektrum zeigt (427 nm) wie die erwartete Betalaminsäure (430 nm [7]). Behandlung dieses Produktes mit Indolin führte aber nicht zum bekannten [7] Indobetalin (518 nm), sondern vermutlich zu einem noch nicht cyclisierten Vorläufer (488 nm; <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD; nur olef. Signale): 8,19 (*d*, *J* = 12,5); 5,80 (*d*, *J* = 12,5); 5,86 (*s*)).

(s. *Schema 3*). Aus (3-Pyridyl)methyl-bromid (**6**) und 2-(Acetylamino)malonsäureester entstand **7**, das mit *m*-Chloroperbenzoesäure zum *N*-Oxid **8** oxidiert wurde. Die Cyanierung von **8** lieferte bevorzugt (3:1) das gewünschte Pyridin-Derivat **9** (neben dem 2,3-substituierten **10**), entsprechend der in [5] für ähnliche Fälle angegebenen, sterisch kontrollierten Regioselektivität. Behandlung von **9** mit HCl/H<sub>2</sub>O ergab 3-(6-Carboxy-3-pyridyl)-DL-alanin (**11**), nach *Sephadex*-Chromatographie als mikrokristallines, wenig H<sub>2</sub>O-lösliches (ca. 6 g/l) Pulver. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der freien Aminosäure **11** in D<sub>2</sub>O unterschied sich recht deutlich von dem in D<sub>2</sub>O/(D<sub>5</sub>)Pyridin 1:1 gemessenen: auffallend am <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in D<sub>2</sub>O ist die (nicht gleichmässig verschobene) Tieffeldlage fast aller Signale. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in D<sub>2</sub>O/(D<sub>5</sub>)Pyridin ist dem in [2] beschriebenen des HBr-Salzes von **11** wohl ähnlich, aber nicht gleich (s. *Exper. Teil*). Der Acetyl-diethylester **12** war aber in jeder Beziehung mit dem in [2] auf anderem Weg hergestellten Präparat identisch.

Diese Arbeit wurde vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* unterstützt. Ich danke auch der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel, für Forschungsbeiträge und Herrn Prof. *A. S. Dreiding* für die kritische Evaluierung dieser Resultate.

#### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* S. [8]. Die Fraktionen der *Sephadex*-Chromatographie wurden mit einem Differenzialrefraktometer (*Waters R 401*) erfasst. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: als Spektren 1. Ordnung analysiert; die Zuordnung der <sup>1</sup>H-NMR-Signale für die arom. H-Atome basiert auf Inkrement-Rechnungen nach [9]. MS: Interpretationen sind hypothetisch und beruhen nicht auf hochaufgelösten Spektren.

1. 2-(Acetylamino)-2-[(*N*-oxido-4-pyridyl)methyl]malonsäure-diethylester (**2**). Eine Lsg. von 9,25 g (30 mmol) 2-(Acetylamino)-2-[(4-pyridyl)methyl]malonsäure-diethylester (**1**) [4] in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde 20 min bei 25° Innentemp. tropfenweise mit einer Lsg. von 5,28 g (30,6 mmol) 100% *m*-Chloroperbenzoesäure in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt und 1 h bei RT. gerührt. Die Lsg. wurde 2mal mit je 100 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen, die Waschphasen 1mal mit 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phasen getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft: 8,09 g (83%) **2** als weisse Nadelchen. Schmp. 193–194° (Gas-Entwicklung; [10]: 192–193°). UV (EtOH): 268 (16300), 212 (15700). IR (KBr): 3245*m* (NH); 1760*m*, 1745*s* (COO); 1640*s*, 1515*m* (CONH). <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,12 (*d*, *J* = 7, H–C(2'), H–C(6')); 6,95 (*d*, *J* = 7, H–C(3'), H–C(5')); 6,77 (br. *s*, NH); 4,27 (*q*, *J* = 7, 2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 3,67 (*s*, CH<sub>2</sub>–C(4')); 2,04 (*s*, CH<sub>3</sub>CON); 1,27 (*t*, *J* = 7, 2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). MS (70 eV): 324 (5, M<sup>+</sup>), 308 (2, C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), 265 (100), 193 (37), 191 (34), 119 (32), 109 (67), 108 (35), 93 (23), 92 (21), 44 (25), 43 (98). Anal. ber. für C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (324,33): C 55,55, H 6,22, N 8,64; gef.: C 55,51, H 6,10, N 8,46.

2. 2-(Acetylamino)-2-[(2-cyano-4-pyridyl)methyl]malonsäure-diethylester (**3**). Analog [5] wurde eine Suspension von 7,71 g (23,8 mmol) **2**, 6,63 ml (47,5 mmol) Et<sub>3</sub>N und 11,9 ml (95,1 mmol) (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCN in 20 ml CH<sub>3</sub>CN 20 h unter Rückfluss erhitzt (Ölbad 110°). Nach Abkühlen versetzte man die schwarze Lsg. mit 100 ml 5% NaHCO<sub>3</sub>-Lsg., extrahierte die wässr. Phase 3mal mit je 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, trocknete (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phasen und dampfte ein. Der schwarze Rückstand lieferte nach Filtration über 150 g neutrales Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt. I) mit 500 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 4:1 6,98 g (88%) **3** als beiges, mikrokristallines Pulver. Schmp. 90–92°. Anal. DC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 4:1): R<sub>f</sub> 0,42. UV (EtOH): 272 (sh, 2700), 265 (3200), 258 (sh, 2700), 203 (13400). IR (KBr): 3390*m* (NH); 2235*w* (CN); 1755*m* (sh), 1740*s* (COO); 1665*s*, 1505*m* (CONH). <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,61 (*dd*, *J* = 5, 1, H–C(6')); 7,38 (br. *s*, H–C(3')); 7,21 (*dd*, *J* = 5, 2, H–C(5')); 6,64 (br. *s*, NH); 4,28 (*q*, *J* = 7, 2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 3,73 (*s*, CH<sub>2</sub>–C(4')); 2,05 (*s*, CH<sub>3</sub>CON); 1,28 (*t*, *J* = 7, 2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). MS (70 eV): 333 (5, M<sup>+</sup>), 218 (100), 118 (26), 43 (70). Anal. ber. für C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (333,34): C 57,65, H 5,75, N 12,61; gef.: C 57,20, H 5,53, N 12,62.

3. 3-(2-Carboxy-4-pyridyl)-DL-alanin (**4**). Eine Suspension von 333 mg (1 mmol) **3** in 5 ml 18% HCl-Lsg. wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt (Ölbad 120°) und die entstandene Lsg. abgekühlt. Nach Eindampfen wurde das rohe **4** an 100 g *Sephadex LH-20* (H<sub>2</sub>O/MeOH 2:1, 0,34 ml/min) chromatographiert, die erste, im Refraktometer

als starker Pik registrierte Zone eingedampft und der Rückstand 4 h bei 130°/0,01 Torr getrocknet: 180 mg (85%) **4** als schwach beiges, mikrokristallines Pulver. Schmp. 217–220° (Gas-Entwicklung mit Braunfärbung). UV (EtOH): 290 (sh, 1100), 270 (sh, 5900), 265 (6300), 218 (sh, 6600). IR (KBr): 3300–2000 $m$  (br.), 1715 $m$ , 1655 $s$ , 1620 $s$ , 1585 $s$ , 1495 $m$ , 1450 $w$ , 1395 $m$ , 1365 $s$ , 1320 $m$ , 1230 $m$ , 1195 $m$ , 870 $m$ , 805 $m$ , 795 $s$ , 690 $m$ . <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, D<sub>2</sub>O, TMS-Kapillare): 9,14 (*d*, *J* = 6, H–C(6'')); 8,76 (br. *s*, H–C(3'')); 8,46 (*dd*, *J* = 6, 1, H–C(5'')); 4,63 (*t*, *J* = 7, H–C(2)); 3,97 (*d*, *J* = 7, CH<sub>2</sub>–C(4')). Anal. ber. für C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (210,19): C 51,42, H 4,80, N 13,33; gef.: C 51,14, H 5,05, N 13,08.

4. 3-(2-Ethoxycarbonyl-4-pyridyl)-DL-alanin-ethylester (**5**). Analog *Exper.* 3 wurden 333 mg (1 mmol) **3** hydrolysiert, das Rohprodukt in 25 ml trockenem EtOH gelöst, bei 0° mit HCl gesättigt und 15 h unter Rückfluss (Ölbad 110°) erhitzt. Die Lsg. wurde eingedampft, der Rückstand mit 20 ml 5% NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. versetzt, die wässr. Phase 4mal mit je 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Der Rückstand lieferte nach Kugelrohrdestillation bei 140°/0,0001 Torr 193 mg **5** (72% bzgl. **3**) als farbloses Öl. UV (EtOH): 265 (4000), 217 (8300), 202 (12600). IR (Film): 3370 $w$ , 3300 $w$  (NH<sub>2</sub>); 1730 $s$  (br., COO). <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,66 (*dd*, *J* = 5, 1, H–C(6'')); 8,03 (br. *s*, H–C(3'')); 7,37 (*dd*, *J* = 5, 2, H–C(5'')); 4,46 (*q*, *J* = 7, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OOC–C(2'')); 4,16 (*q*, *J* = 7, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OOC–C(2)); 3,77 (*dd*, *J* = 8, 6, H–C(2)); 3,16, 2,93 (2 *dd*, *J* = 14, 6 bzw. 14, 8, CH<sub>2</sub>–C(4')); 1,72 (*s*, NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar); 1,43 (*t*, *J* = 7, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OOC–C(2'')); 1,24 (*t*, *J* = 7, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OOC–C(2)). MS (70 eV): 265 (3, *M*<sup>+</sup> – 1), 221 (5, C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), 193 (100, C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 165 (98), 147 (26), 119 (88), 91 (33). Anal. ber. für C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (266,29): C 58,63, H 6,81, N 10,52; gef.: C 57,85, H 7,03, N 10,30.

5. 2-(Acetylamino)-2-[(3-pyridyl)methyl]malonsäure-diethylester (**7**). Analog [4] wurde eine Lsg. von 0,92 g (40 mmol) Na in 70 ml trockenem Benzol/EtOH 1:1 unter N<sub>2</sub> mit 8,69 g (40 mmol) 2-(Acetylamino)malonsäure-diethylester versetzt, zum Rückfluss erhitzt, heiss mit einer Suspension von 5,06 g (20 mmol) (3-Pyridyl)methylbromid-hydrobromid (**6**) [11] in 90 ml Benzol/EtOH 1:1 unter Rühren sowohl der Suspension im Tropftrichter als auch der Reaktionslg. innert 40 min versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die braune Lsg. blieb über Nacht bei RT. stehen, wurde dann eingedampft, der Rückstand mit 100 ml CHCl<sub>3</sub> versetzt und mit 50 ml 4N HCl extrahiert. Die HCl-Phase wurde unter Eiskühlung mit 21 ml 30% NaOH-Lsg. auf pH 8 gebracht, das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit wenig Eiswasser gewaschen und i.HV. getrocknet: 3,62 g (59%) **7** als weisses Pulver. Schmp. 100,5–101°, nach Umkristallisation aus H<sub>2</sub>O farblose Nadeln, Schmp. 101,5–102° ([12]: 94–95°). UV (EtOH): 265 (2200), 260 (3000), 254 (2700), 248 (sh, 2000), 203 (8400). IR (KBr): 3270 $m$  (NH); 1760 $m$  (sh), 1745 $s$  (COO); 1645 $s$ , 1510 $m$  (CONH). <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,51 (*dd*, *J* = 5, 2, H–C(6'')); 8,32 (br. *s*, H–C(2'')); 7,5–7,1 (*m*, H–C(4'), H–C(5'')); 6,63 (br. *s*, NH); 4,26 (*q*, *J* = 7, 2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 3,67 (*s*, CH<sub>2</sub>–C(3'')); 2,03 (*s*, CH<sub>3</sub>CON); 1,28 (*t*, *J* = 7, 2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). MS (70 eV): 308 (1, *M*<sup>+</sup>), 235 (27), 220 (28), 193 (73), 174 (27), 159 (24), 119 (61), 93 (76), 92 (53), 65 (26), 43 (100). Anal. ber. für C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (308,31): C 58,43, H 6,54, N 9,09; gef.: C 58,22, H 6,67, N 8,91.

6. 2-(Acetylamino)-2-[(N-oxido-3-pyridyl)methyl]malonsäure-diethylester (**8**). Aus 3,08 g (10 mmol) **7** erhielt man analog *Exper.* 1 2,69 g (84%) **8** als weisses, mikrokristallines Pulver. Schmp. 150–151° ([10]: 155–156°). UV (EtOH): 265 (12400), 216 (19200), 202 (sh, 11600). IR (KBr): 3250 $m$  (NH); 1760 $s$  (sh), 1745 $s$  (COO); 1640 $s$ , 1510 $m$  (CONH). <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,11 (*ddd*, *J* = 6, 1,5, 1,5, H–C(6'')); 7,94 (br. *s*, H–C(2'')); 7,20 (*dd*, *J* = 8, 6, H–C(5'')); 6,97 (*ddd*, *J* = 8, 1,5, 1,5, H–C(4'')); 6,87 (br. *s*, NH); 4,27 (*q*, *J* = 7, 2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 3,63 (*s*, CH<sub>2</sub>–C(3'')); 2,07 (*s*, CH<sub>3</sub>CON); 1,27 (*t*, *J* = 7, 2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). MS (70 eV): 308 (1, C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), 165 (58), 137 (51), 120 (100), 92 (42), 65 (75), 51 (28), 43 (45). Anal. ber. für C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (324,33): C 55,55, H 6,22, N 8,64; gef.: C 55,74, H 6,26, N 8,52.

7. 2-(Acetylamino)-2-[(6-cyano-3-pyridyl)methyl]malonsäure-diethylester (**9**). Aus 2,48 g (7,65 mmol) **8** erhielt man analog *Exper.* 2 nach Filtration über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 2,20 g beigen Rückstand, der mit Lobar-LC (Hexan/EtOAc 1:1, 34 ml/min, Säule C) in 2 Fraktionen aufgetrennt wurde. Die 1. Fraktion enthielt 1,33 g (52%) **9** als weisses, mikrokristallines Pulver. Schmp. 136,0–136,2°. DC (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 1:1): R<sub>f</sub> 0,64. UV (EtOH): 274 (3800), 268 (4900), 261 (sh, 4400), 226 (13200), 201 (7900). IR (KBr): 3240 $m$  (NH); 2235 $w$  (CN); 1760 $s$ , 1740 $s$  (COO); 1640 $s$ , 1510 $m$  (CONH). <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,41 (br. *s*, H–C(2'')); 7,63 (*dd*, *J* = 8, 1, H–C(5'')); 7,51 (*dd*, *J* = 8, 2, H–C(4'')); 6,59 (br. *s*, NH); 4,27 (*q*, *J* = 7, 2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 3,75 (*s*, CH<sub>2</sub>–C(3'')); 2,03 (*s*, CH<sub>3</sub>CON); 1,28 (*t*, *J* = 7, 2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). MS (70 eV): 333 (5, *M*<sup>+</sup>), 218 (67), 174 (45), 118 (33), 43 (100). Anal. ber. für C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (333,34): C 57,65, H 5,75, N 12,61; gef.: C 57,36, H 6,05, N 12,80.

Die 2. Fraktion enthielt 0,60 g (24%) 2-(Acetylamino)-2-[(2-cyano-3-pyridyl)methyl]malonsäure-diethylester (**10**) als weisses, mikrokristallines Pulver. Schmp. 126,0–126,2°. DC (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 1:1): R<sub>f</sub> 0,35. UV (EtOH): 276 (2450), 269 (3100), 262 (sh, 2650), 217 (10300), 203 (12000). IR (KBr): 3250 $m$  (NH); 2230 $w$  (CN); 1755 $s$ , 1740 $s$  (COO); 1645 $s$ , 1520 $m$  (CONH). <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,61 (*dd*, *J* = 5, 2, H–C(6'')); 7,66 (*dd*, *J* = 8, 2, H–C(4'')); 7,42 (*dd*, *J* = 8, 5, H–C(5'')); 6,63 (br. *s*, NH); 4,30 (*q*, *J* = 7, 2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 3,90 (*s*,

CH<sub>2</sub>-C(3')); 2,03 (*s*, CH<sub>3</sub>CON); 1,30 (*t*, *J* = 7, 2 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O). MS (70 eV): 333 (7, M<sup>+</sup>), 218 (85), 174 (96), 144 (61), 118 (87), 117 (20), 43 (100). Anal. ber. für C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (333,34): C 57,65, H 5,75, N 12,61; gef.: C 57,77, H 5,96, N 12,89.

8. 3-(6-Carboxy-3-pyridyl)-DL-alanin (**11**). Aus 333 mg (1 mmol) **9** erhielt man analog *Exper. 3* 202 mg (96%) **11** als schwach beiges, mikrokristallines Pulver. Schmp. 270–273° (Gas-Entwicklung mit Braunfärbung; [2]: 249–254° (Zers.)). UV (EtOH): 269 (7100), 219 (7600). IR (KBr): 3200–2200*m* (br.), 1675*s*, 1595*s*, 1565*m*, 1490*s*, 1365*m*, 1325*m*, 1225*m*, 1125*m*, 1030*m*, 870*m*, 785*m*, 745*m*, 705*s* ([2]: 3600–2200 (br.), 2000–1430, Spitzen bei 1675, 1595 und 1490). <sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, D<sub>2</sub>O, TMS-Kapillare): 9,32 (*d*, *J* = 2, H-C(2')); 9,19 (*dd*, *J* = 8, 2, H-C(4')); 8,95 (*d*, *J* = 8, H-C(5')); 5,03 (*t*, *J* = 7, H-C(2)); 4,08 (*d*, *J* = 7, CH<sub>2</sub>-C(3')). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O/(D<sub>5</sub>)Pyridin 1:1, TMS intern): 8,71 (br. *s*, H-C(2')); 8,11 (br. *d*, *J* = 8, H-C(5')); 7,97 (sehr br. *d*, *J* = 8, H-C(4')); 4,35 (*dd*, *J* = 8, 5, H-C(2)); 3,57, 3,39 (2 *dd*, *J* = 15, 5 bzw. 15, 8, CH<sub>2</sub>-C(3')); Einstrahlen bei 8,71 (H-C(2')) ergibt 7,97 (verschärftes *d*, *J* = 8, H-C(4')) ([2]: <sup>1</sup>H-NMR (HBr-Salz in D<sub>2</sub>O, TMS extern): 8,56, 8,30 (2 *d*, je 1 H); 7,93 (*dd*, 1 H); 4,50 (*t*, 1 H); 3,50 (*d*, 2 H). Anal. ber. für C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (210,19): C 51,42, H 4,80, N 13,33; gef.: C 51,11, H 5,20, N 13,61.

9. 3-(6-Ethoxycarbonyl-3-pyridyl)-N-acetyl-DL-alanin-ethylester (**12**). Analog *Exper. 4* wurden 310 mg (1,48 mmol) reines **11** verestert und als Rohprodukt in 2 ml Ac<sub>2</sub>O bei RT. 2 h stehengelassen. Nach Abdestillieren des Ac<sub>2</sub>O bei 50°/11 Torr und Kristallisieren aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O bei –20° resultierten 153 mg (46%) **12** als weisses, mikrokristallines Pulver. Schmp. 95–96°. Nach Schmp. (100–101°), IR und <sup>1</sup>H-NMR mit dem in [2] beschriebenen **12** identisch.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Hilpert, M. A. Siegfried, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1670.
- [2] H. Barth, G. Burger, H. Döpp, M. Kobayashi, H. Musso, *Anal. Chem.* **1981**, 2164.
- [3] H. Musso, *Naturwissenschaften* **1982**, *69*, 326.
- [4] R. L. Bixler, C. Niemann, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 575.
- [5] H. Vorbrüggen, K. Krolkiewicz, *Synthesis* **1983**, *4*, 316.
- [6] H. Hilpert, A. S. Dreiding, unveröffentlichte Resultate.
- [7] H. Hilpert, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1547.
- [8] I. Parikh, H. Hilpert, K. Hermann, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1588.
- [9] E. Pretsch, C. Clerc, J. Seibl, W. Simon, 'Strukturaufklärung organischer Verbindungen', Springer Verlag, Berlin–Heidelberg–New York, 1976.
- [10] P. T. Sullivan, M. Kester, S. J. Norton, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 1172.
- [11] A. Fischer, M. J. King, F. P. Robinson, *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 3068.
- [12] J. E. Rivier, J. P. Porter, C. L. Rivier, M. P. A. Corrigan, W. A. Hook, R. P. Siraganian, W. W. Vale, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1846.