

Asymmetrische Synthesen über heterocyclische Zwischenstufen, XVI¹⁾

Enantioselektive Synthese von α -Alkyl- α -phenylglycinen durch Alkylieren von an C-6 chiral substituierten 3,6-Dihydro-3-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-onen

Wolfgang Hartwig und Ulrich Schöllkopf*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen,
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

Eingegangen am 17. Mai 1982

Ausgehend von DL-Phenylglycin und (*S*)-2-Hydroxyalkansäuren **4** werden die 3,6-Dihydro-3-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-one **3** aufgebaut, die an C-6 ein endocyclisches Chiralitätszentrum besitzen. Die Anionen **10** von **3** reagieren mit Alkylhalogeniden an C-3 mit guten chemischen Ausbeuten und mit 50 bis mehr als 95% d. e. (asymmetrische Induktion). Bei der Hydrolyse der Addukte **11** werden die 2-Hydroxyalkansäuren **4** und die optisch aktiven (*S*)- α -Alkyl- α -phenylglycine **14** freigesetzt.

Asymmetric Syntheses via Heterocyclic Intermediates, XVI¹⁾. – Enantioselective Synthesis of α -Alkyl- α -phenylglycines by Alkylation of 3,6-Dihydro-3-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-ones Chirally Substituted at C-6

3,6-Dihydro-3-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-ones **3** are synthesized from DL-phenylglycine and (*S*)-2-hydroxyalkanoic acids **4**. The heterocycles **3** contain an endocyclic chiral center at C-6. The anions **10** of **3** react with alkyl halides in good chemical yields and with d. e. values from 50 up to more than 95% (asymmetric induction) to give the adducts **11**. On hydrolysis of **11** the 2-hydroxyalkanoic acids **4** and the optically active (*S*)- α -alkyl- α -phenylglycines **14** are liberated.

Optisch aktive, nicht proteinogene Aminosäuren verdienen Beachtung wegen ihrer nachgewiesenen oder möglichen biologischen Wirkung. Einige spielen als therapeutisch wertvolle Pharmaka eine Rolle, z. B. L-Dopa, (*S*)- α -Methyldopa, D-Penicillamin und D-Cycloserin. Andere sind Teilbausteine von Pharmaka und bewirken deren spezifische Aktivität wie z. B. D-Phenylglycin oder D-(4-Hydroxyphenyl)glycin in halbsynthetischen Penicillinen, Ampicillin oder Amoxycillin. In der Biochemie dienen ungewöhnliche Aminosäuren als Modellverbindungen zum Studium von Enzym-Reaktionen und -Mechanismen²⁾. Man darf davon ausgehen, daß die Zahl der in Forschung und Anwendung benötigten optisch aktiven Aminosäuren mit ungewöhnlicher Konstitution oder D-Konfiguration in Zukunft ansteigen wird.

Aus diesem Grund befassen wir uns auf etwas breiterer Basis mit asymmetrischen Aminosäuresynthesen³⁾. Wir wollen die Aminosäuren durch asymmetrische (diastereoselektive) C–C-Verknüpfung aufbauen unter Verwendung anionisierter Heterocyclen als Zwischenstufen. Die Heterocyclen müssen die folgenden Kriterien erfüllen. Sie müssen

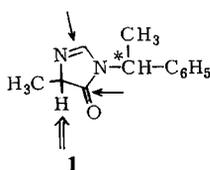
– aus einer niederen racemischen Aminosäure und einem chiralen Hilfsreagens relativ einfach aufbaubar sein,

– neben der potentiellen Aminogruppe CH-acide sein (= bei **1–3**), so daß Anionisierung und nachfolgende diastereoselektive Alkylierung möglich sind,

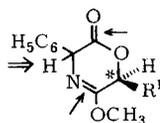
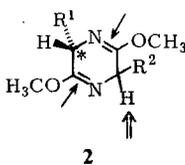
– zwei „Sollbruchstellen“ enthalten (→ bei **1–3**), an denen sie nach der Alkylierung hydrolytisch gespalten werden können unter Freisetzung der neuen optisch aktiven Aminosäure und des chiralen Hilfsstoffs.

In einer früheren Mitteilung haben wir die Synthese von optisch aktiven α -Methylphenylalaninen beschrieben, ausgehend von 4-Methyl-1-[(*S*)-phenylethyl]-2-imidazolin-5-on (**1**)⁴. Zur Zeit erproben wir intensiv Synthesen mit den Bislactimethern **2** von Diketopiperazinen. Dieser Heterocyclentyp hat sich in vielen Fällen als besonders günstig erwiesen⁵, doch ist er für die enantioselektive Synthese von α -Alkyl- α -phenylglycinen (Typ **14**) weniger gut geeignet, weil bei $R^2 = \text{Aryl}$ in **2** nach der Alkylierung die Addukte nicht mehr hinreichend leicht an den „Sollbruchstellen“ hydrolysierbar sind.

Die vorliegende Studie behandelt die enantioselektive Synthese von α -Alkyl- α -phenylglycinen (Typ **14**) ausgehend von den 1,4-Oxazinonen **3**.



⇒ CH-acides Proton
→ Hydrolytische „Sollbruchstelle“



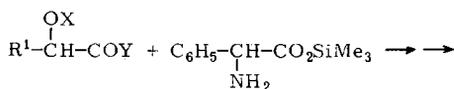
3	a	b	c	d
R^1	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

3,6-Dihydro-5-methoxy-3-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-one **3**

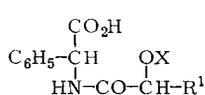
Die 1,4-Oxazinone **3** synthetisierten wir wie folgt. Die (optisch aktiven) α -Hydroxyalkansäuren (*S*)-**4** – die chiralen Hilfsreagentien – wurden in die *O*-acetylierten Säurechloride **5** umgewandelt, welche man mit in situ erzeugtem DL-Phenylglycin-trimethylsilylester (**6**) zu den *N*-acylierten Phenylglycinen **7** umsetzte. Nach Abspaltung der *O*-Acetylgruppe mit Natronlauge wurden die Verbindungen **8** säurekatalysiert (unter gleichzeitiger Entfernung von Wasser mit Molekularsieb im Soxhlet-Apparat) zu den 2,5-Morpholidionen **9** cyclisiert. Mit Trimethyloxonium-tetrafluorborat⁶ erhielt man daraus die 3,6-Dihydro-5-methoxy-3-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-one **3**.

Exemplarisch überführten wir **9a** auch in die 5-Ethoxyverbindung (**3a**, OEt statt OMe), und zwar mit Triethyloxonium-tetrafluorborat. Diese Studie haben wir aber mit den 5-Methoxyverbindungen **3** durchgeführt, weil die ¹H-NMR-Spektren von Methylverbindungen einfacher sind als die von Ethylverbindungen.

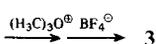
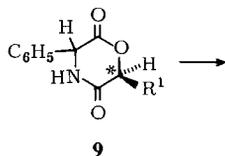
Für den angestrebten Zweck, die enantioselektive Synthese von α -Alkyl- α -phenylglycinen **14**, sind von den dargestellten 1,4-Oxazinonen **3a–d** nur die Verbindungen **3a** und **b** brauchbar – und auch diese nur mit Einschränkungen. **3a** erhält man ausgehend von (*S*)-2-Hydroxy-3-methylbutansäure [(*S*)-**4a**], die aus L-Valin bequem durch NH_2



	(S)-4	(S)-5	6
X	H	COCH ₃	
Y	OH	Cl	

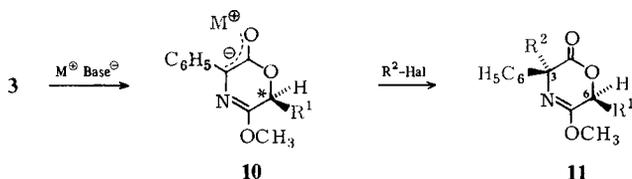


	7	8
X	COCH ₃	H



4, 6-9	a	b	c	d
R ¹	CH(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅

→ OH Austausch zugänglich ist. Allerdings beträgt d. e. (= diastereomeric excess = asymmetrische Induktion) bei der Alkylierung von **3a** nur bei Benzylbromid mehr als 95%, während der Wert bei Methyljodid auf ca. 60% zurückgeht (Tabelle 1).



10

11

R¹, R² vgl. Tab. 1

Demgegenüber erzielt man bei **3b** auch mit Methyljodid ca. 90% asymmetrische Induktion. Hier ist aber ungünstig, daß (S)-**4b**, der für **3b** benötigte chirale Hilfsstoff, zur Zeit nicht leicht für jedermann in optisch reiner Form erhältlich ist. (S)-**4b** kann man aus (S)-*tert*-Leucin durch stereospezifischen NH₂ → OH-Austausch herstellen⁷⁾. Optisch reines (S)-*tert*-Leucin ist durch enzymatische Racematspaltung bequem zugänglich⁸⁾, sofern man über die nötigen Enzyme verfügt⁸⁾, durch konventionelle Racematspaltung über diastereomere Salze aber nur mühselig⁹⁾.

Beim Versuch, (S)-**4b** direkt zu gewinnen, haben wir eine neue Synthese von racemischem **4b** über das Cyanhydrin des Pivalaldehyds ausgearbeitet (vgl. experimentellen Teil). Auch die für **4b** beschriebene Racematspaltung⁷⁾ konnten wir verbessern, doch ist die Prozedur immer noch zeitraubend und nicht effizient. Es fehlt an einer ergiebigen enzymatischen Synthese für (S)- oder (R)-**4b**, wie sie beim heutigen Stand der Biotechnologie möglich sein müßte.

Obwohl bei **3c** die Methylierung mit etwa 75% d. e. und die Benzylierung mit mehr als 95% d. e. verläuft und obwohl (*S*)-Mandelsäure [(*S*)-**4c**] im „Chiral pool“ verfügbar ist, scheidet **3c** aus, weil bei der Synthese Teilracemisierung am Chiralitätszentrum eintritt.

Alkylierung der 1,4-Oxazinone **3a** und **b**

Zur Alkylierung von **3a** und **b** metallierten wir die Heterocyclen bei -75°C mit Kalium-*tert*-butylat (in Tetrahydrofuran oder Methylendichlorid) oder mit Lithiumdiisopropylamid. Die metallierten Verbindungen **10** liegen als Ionenpaare vor, wobei das Anion Enolat-Struktur haben dürfte. Mit Alkylhalogeniden erhält man in guter chemischer Ausbeute und mit mehr oder minder hoher asymmetrischer Induktion die Addukte **11** (Tabelle 1).

Tab. 1. 3,6-Dihydro-5-methoxy-3-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-one **11a-h**

11	Hergestellt aus	R ¹	R ²	% Ausb.	d. e. ^{a)}	Induzierte Konfiguration
a	3a	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	90	>95	<i>S</i>
b	3a	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ =CH-CH ₂	95	83	<i>S</i>
c	3a	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	95	60	<i>S</i>
d	3b	C(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	90	>95	<i>S</i>
e	3b	C(CH ₃) ₃	CH ₃	95	90	<i>S</i>
f	3c	C ₆ H ₅	CH ₃	85	77	<i>S</i>
g	3c	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	91	>95	<i>S</i>
h	3d	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	86	49	<i>S</i>

^{a)} Ungefähre Prozentangaben; d. e. >95% wird angenommen, wenn im ¹H-NMR-Spektrum nur ein Stereoisomeres erkennbar ist.

Die d.-e.-Werte bestimmten wir ¹H-NMR-spektroskopisch am rohen **11**, und zwar z. B. an den Signalen für 6-H oder an denen der (diastereotopen) Methylgruppen des Isopropylrestes. Außerdem ermittelten wir [nach Hydrolyse der Heterocyclen **11** (vgl. unten)] die Enantiomerenreinheit (e. e.) der α -Alkylphenylglycine **14** oder deren Methylester **15**. Das Ausmaß der Induktion ist nahezu unabhängig von der Natur des Kations (Li[⊕] oder K[⊕]) oder vom Solvens (THF oder CH₂Cl₂). Bei den 5-Ethoxyderivaten wird der gleiche d.-e.-Wert beobachtet wie bei den 5-Methoxyverbindungen.

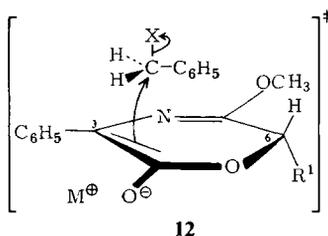
Zur Konfiguration an C-3

R² tritt *trans* zu R¹ ein, d. h. bei (*S*)-Konfiguration an C-6 wird an C-3 die (*S*)-Konfiguration induziert (Tabelle 1). Bei **11a** und **d** gründet sich die Zuordnung auf die ¹H-NMR-Spektren. 6-H in *cis*-Stellung zur Benzylgruppe erfährt jeweils eine kräftige Hochfeldverschiebung von ca. 0.7 ppm (verglichen mit **3**), weil – hier wie bei anderen benzylsubstituierten Dihydro-Oxazinonen^{10a)} und verwandten Heterocyclen^{10b)} – der Benzylrest vorzugsweise π -komplexartig über dem Heterocyclus liegt, wobei das *cis*-

ständige 6-H in den abschirmenden Anisotropiebereich des Phenylrings gerät. Bei **11c** und **e** isolierte man nach Hydrolyse (vgl. unten) (*S*)- α -Methylphenylglycin (**14c**), eine konfigurativ bekannte Verbindung. Aus Analogiegründen dürfte auch **11b** die (3*S*)-Konfiguration besitzen.

Zur Deutung der asymmetrischen Induktion

Für die Alkylierung der Ionenpaare **10** nehmen wir einen S_N2 -Mechanismus an. Die Reaktion dürfte einen „frühen“ Übergangszustand haben, so daß die sterische Wechselwirkung bei der Annäherung des Alkylhalogenids an die beiden diastereotopen Seiten $\Delta\Delta G^\ddagger$ bestimmt (Annäherungskontrolle, steric approach control). Die Hauptisomeren mit 6- R^1 und 3-Phenyl in *cis*-Stellung dürften – jedenfalls bei $R^2 =$ Methyl oder Allyl – die thermodynamisch ungünstigeren Diastereomeren sein. Die relativ hohen Induktionen bei $R^2 =$ Benzyl sind unseres Erachtens am besten erklärbar, wenn man für die Übergangszustände die „Alkyl-innen-Konformation“ für das eintretende Alkylhalogenid annimmt, wie das in **12** für den energieärmeren der beiden diastereomeren Übergangszustände skizziert ist. So kommt R^2 vergleichsweise nahe an das induzierende Zentrum heran und $\Delta\Delta G^\ddagger$ wird relativ groß.

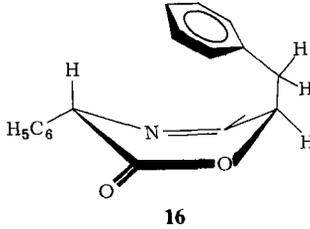


Hydrolyse der 1,4-Oxazinone **11** zu α -Alkyl- α -phenylglycinen **14**

Die 1,4-Oxazinone **11** lassen sich an den beiden „Sollbruchstellen“ – der Lacton- und der Iminoethergruppe – hydrolysieren. Dabei werden die α -Alkyl- α -phenylglycine **14** und die α -Hydroxysäuren **4** freigesetzt. Hydrolysezwischenstufen sind die α -Aminosäureester vom Typ **13**. Ob man die (säurelabilen!) α -Hydroxysäuren **4** zurückgewinnen kann oder nicht, hängt von den Hydrolysebedingungen ab. Diese wiederum richten sich nach der Größe der Substituenten R^1 und R^2 . Bei z. B. **11b** und **c** genügt die vergleichsweise milde Methode A (vgl. unten), wobei (*S*)-**4a** zu ca. 70% zurückgewonnen werden kann. Bei z. B. **11a**, **d** oder **e** bedarf es der „schärferen“ Methoden B oder (bei OEt statt OMe in **11**) C. Hier sind, soweit bisher geprüft, die α -Hydroxysäuren **4** nicht oder nur zum Teil zurückgewinnbar.

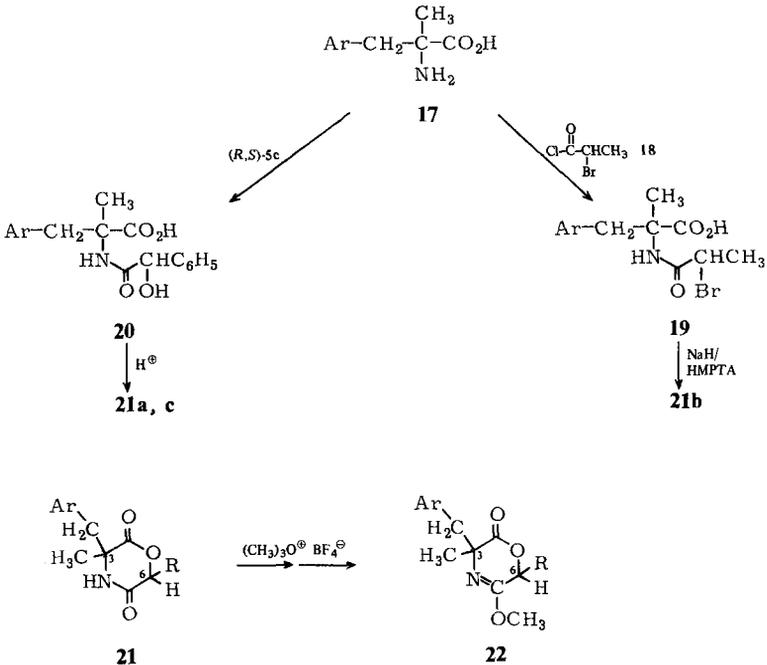
Methode A ist zweistufig, wobei zunächst durch Rühren mit 4 N HCl/Ether zu den Aminosäureestern **13** hydrolysiert wird, die dann mit Natronlauge verseift werden. Nach Ansäuern extrahiert man **4** mit Ether. Bei Methode B wird ca. 20 Stunden in einer Mischung aus konz. Salzsäure und Essigsäure erhitzt, wobei die Säuren **14** und **4** entstehen. Die letztere (oder ihr Folgeprodukt) wird mit Ether extrahiert. Methode C (für

etwa 49% – ähnlich wie bei **3a** –, ein Befund, der gegen eine „gefaltete“ Vorzugskonformation des Anions spricht.



Anhang

Im Zusammenhang mit der voranstehend beschriebenen Studie synthetisierten wir noch die Morpholinone **21a–c** und die 1,4-Oxazinone **22a** und **b**. Hier wollten wir prüfen, wie sich letztere, die nur an C-6 ein metallierbares Wasserstoffatom besitzen, bei der Metallierung verhalten. Würden Metallierung und Alkylierung glatt gelingen, so würde sich hier die Möglichkeit einer enantioselektiven Synthese von α -Hydroxy-



17, 19-22	a	b	c
Ar	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
R	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅

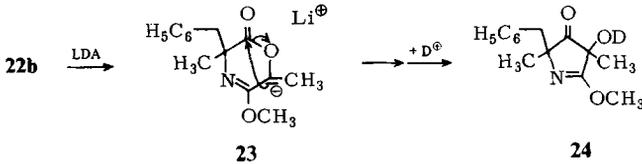
carbonsäuren abzeichnen. Ausgangsprodukte der Synthesen waren α -Methylphenylalanin **17b** und sein 2,4-Dimethoxyderivat **17a**. (*S*)-**17a** bietet sich als chirales Hilfsreagens für asymmetrische Synthesen an, weil es technisch – als Vorstufe des Antihypertonikums α -Methyldopa – zur Verfügung steht¹²⁾.

22b erhielten wir aus **17b** mit DL- α -Brompropionsäurechlorid (**18**) über das Addukt **19b**, das mit Natriumhydrid zum Morpholinon **21b** cyclisiert wurde. *O*-Alkylierung mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat lieferte **22b**. Die Morpholine **21a** und **c** wurden ausgehend von **17a** oder **17b** und DL-*O*-Acetylmandelsäurechlorid (DL-**5c**) dargestellt, wobei wir die *N*-Acylverbindungen vom Typ **20** analog zur Synthese der Verbindungen **8** (vgl. oben) erhielten.

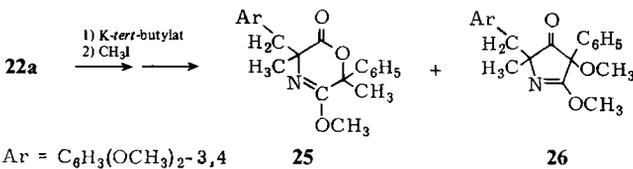
In den ¹H-NMR-Spektren der Morpholinone **21a** – **c** fällt der große Unterschied von $\Delta\delta = 1.4$ – 1.49 ppm in den chemischen Verschiebungen für *cis*- und *trans*-6-H auf. Die kräftige Hochfeldverschiebung für das Signal von *trans*-6-H erklären wir mit einer „gefalteten“ Konformation analog **16** (vgl. oben).

Zur Metallierung und Alkylierung von **22a** und **b**

Als man **22b** mit Lithiumdiisopropylamid umsetzte, trat zwar Lithiierung an C-6 ein, doch erlitt die Lithiumverbindung **23** Ringkontraktion zum Pyrrolinon **24**. Eine analoge Ringkontraktion haben wir früher bei metallierten Lactiden beobachtet (Lactidkontraktion)¹³⁾.



Elektronenziehende und Anion-stabilisierende Substituenten an C-6 (wie z. B. Phenyl) sollten die Ringkontraktion vom Typ **23** → **24** verlangsamen. In der Tat erhielten wir (in einem orientierenden Versuch) bei **22a** nach Metallierung und anschließender Zugabe von Methyljodid zu 24% das 6-methylsubstituierte 1,4-Oxazinon **25** (d. e. ≈ 33%), wenngleich als Hauptprodukt auch hier das Pyrrolinon **26** nachweisbar war.



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

Experimenteller Teil

Hydroxycarbonsäuren 4

(*S*)-2-Hydroxy-3-methylbutansäure (**4a**): Aus L-Valin nach Lit.¹⁴⁾. Analog erhielt man racemisches **4a** aus DL-Valin.

(*S*)-2-Hydroxy-3,3-dimethylbutansäure (**4b**)

a) *Durch Racematspaltung von (R,S)-4b*: 1. (*R,S*)-**4b** erhielt man nach Lit.¹⁵⁾ durch Reduktion von 3,3-Dimethyl-2-oxobutansäure oder günstiger durch die folgende Cyanhydrinsynthese. Zur Lösung von 9.8 g (0.2 mol) Natriumcyanid in 30 ml Wasser fügte man 20.0 g (0.24 mol) Pivaldehyd und tropfte unter kräftigem Rühren bei 0–5 °C 90 ml (0.17 mol) 35proz. Schwefelsäure zu, rührte 30 min bei Raumtemp., saugte Natriumhydrogensulfat ab, trennte die Phasen und extrahierte die wäßrige Phase 3mal mit je 30 ml Ether. Das Cyanhydrin und die Etherextrakte wurden vereinigt und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Solvens erhielt man 22.8 g (84%) rohes 1-Hydroxy-2,2-dimethylpropanitril mit Sdp. 125–135 °C/12–14 Torr. – IR (Film): $\nu = 2240$ (CN), 3440 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.08$ (s; *tert*-C₄H₉), 3.61 (s; OH), 4.12 (s; OCH).

Zur Hydrolyse rührte man das rohe Cyanhydrin 10 h bei Raumtemp. mit 180 ml konz. Salzsäure und erhitzte 4 h zum Sieden. Man ließ auf Raumtemp. erwärmen, gab 5–10 g Kochsalz zu und extrahierte 5mal mit je 100 ml Ether. Man trocknete die Etherextrakte mit MgSO₄ und destillierte das Solvens ab. Man erhielt 24.2 g (91%) (*R,S*)-**4b** mit Sdp. 81–95 °C/0.8 Torr. – IR (Film): $\nu = 1710$ (C=O), 2500–3200 (CO₂H), 3430–3450 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.05$ (s; *tert*-C₄H₉), 3.90 (s; OCH), 6.3 (br.; OH und CO₂H). – Da sich **4b** bei der Destillation teilweise zersetzt, empfiehlt es sich, bei den weiteren Versuchen das rohe **4b** einzusetzen. Bei Bedarf kann **4b** destillativ gereinigt werden.

2. Zur Racematspaltung wurde das *O*-Acetylderivat von **4b** eingesetzt. 15.0 g (86 mmol) **4b**-OAc und 34.5 g (87 mmol) Brucin wurden in 700 ml siedendem absol. Ethanol gelöst. Man ließ erkalten, engte i. Vak. zur Trockne ein, löste den Rückstand in 170 ml absol. Essigester (Siedehitze) und kühlte auf –20 °C. Innerhalb von zwei Wochen kristallisierten bei dieser Temp. 19.5 g Salz aus (**4b**-OAc, ca. 80% optisch rein). Nochmaliges Umkristallisieren aus 120 ml absol. Essigester lieferte 15.1 g Salz, das in 370 ml Wasser gelöst und tropfenweise mit 31 ml 1 N NaOH versetzt wurde. Man saugte das Brucin ab, säuerte die Mutterlauge mit 5 N HCl bis pH = 2 an und extrahierte die wäßrige Lösung nach Zusatz von ca. 20 g Kochsalz 4mal mit je 120 ml Ether. Die vereinigten Etherextrakte wurden mit MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Man erhielt 4.1 g (56%) (*S*)-2-Acetoxy-3,3-dimethylbutansäure [(*S*)-**4b**-OAc] mit $[\alpha]_D^{25} = -22.8^\circ$ (*c* = 1.6 in Ethanol); ca. 88% optische Reinheit, ¹H-NMR-spektroskopisch nach Zusatz von (+)- α -(1-Naphthyl)ethylamin am Signal der *tert*-Butylgruppe bestimmt.

b) (*S*)-**4b** aus (*S*)-*tert*-Leucin: Zur Lösung von 5.0 g (38 mmol) (*S*)-*tert*-Leucin⁹⁾ (86% optisch rein, $[\alpha]_D^{20} = -8.7^\circ$ (*c* = 1.1 in H₂O)) tropfte man bei 0 °C die Lösung von 5.4 g Natriumnitrit in 18 ml Wasser. Man ließ 24 h bei Raumtemp. rühren, erwärmte 30 min auf 60 °C, ließ abkühlen, extrahierte 5mal mit je 70 ml Ether (Zusatz von Kochsalz), trocknete die vereinigten Etherextrakte mit MgSO₄ und entfernte das Solvens i. Vak. Man erhielt 4.2 g (84%) (*S*)-**4b**. Das daraus erhaltene (*S*)-**4b**-OAc (vgl. oben) war zu ca. 86% optisch rein.

2-Acetoxyalkansäurechloride 5

Man verfuhr wie zur Darstellung von *O*-Acetylmandelsäurechlorid in Lit.¹⁶⁾ beschrieben.

(*S*)-2-Acetoxy-3-methylbutansäurechlorid [(*S*)-**5a**]: Eingesetzt wurden 20.0 g (0.17 mol) (*S*)-**4a**. Man erhielt 28.4 g (94%) (*S*)-**5a** mit Sdp. 90–91 °C/12 Torr. – IR (Film): $\nu = 1750$

(O=C=O), 1790 cm^{-1} (Cl-C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.02 und 1.06 [je d, J = 7 Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 2.20 (s; O=C-CH₃), 2.10–2.70 [m; 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 5.0 (d, J = 6 Hz; OC-H).

(*S*)-2-Acetoxy-3,3-dimethylbutansäurechlorid [(*S*)-5b]: Eingesetzt wurden 10.0 g (0.076 mol) (*S*)-4b (ca. 86% optisch rein). Man erhielt 13.5 g (93%) (*S*)-5b mit Sdp. 46–47°C/1.5 Torr. – IR (Film): ν = 1750 (O=C=O), 1790 cm^{-1} (Cl-C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.11 (s; *tert*-C₄H₉), 2.18 (s; O=C-CH₃), 4.75 (s; O-C-H).

(*S*)-*O*-Acetylmandelsäurechlorid [(*S*)-5c] und (*S*)-2-Acetoxy-3-phenylpropanensäurechlorid [(*S*)-5d]: Herstellung nach Lit. ¹⁶) bzw. Lit. ¹⁷).

N-(2-Acetoxyalkanoyl)phenylglycine 7 aus 6 und 5

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zur gerührten Suspension von 16.6 g (0.11 mol) DL- α -Phenylglycin in 190 ml trockenem Chloroform und 19 ml trockenem Acetonitril gab man bei Raumtemp. 12.0 g (0.11 mol) Chlortrimethylsilan. Man erhitzte 2 h zum Sieden, kühlte auf –15°C, tropfte die Lösung von 0.1 mol (*S*)-5 in wenig trockenem Chloroform und anschließend 0.22 mol Triethylamin so zu, daß die Temp. nicht über –15°C stieg. Man rührte 2–3 h bei –15 bis –10°C und 2 h bei 0°C, gab 100 ml 0.5 N HCl zu, trennte die Phasen, extrahierte die wäßrige Phase 2mal mit je 100 ml Methylendichlorid, trocknete mit MgSO₄ und entfernte das Solvens i. Vak.

N-(2-Acetoxy-3-methylbutanoyl)phenylglycin (7a): Eingesetzt wurden 17.8 g (0.1 mol) (*S*)-5a. Man erhielt 26.0 g (89%) 7a mit Schmp. 116–118°C (aus Ether) (Diastereomerengemisch). – IR (KBr): ν = 1520 (Amid II), 1655 (Amid I), 1720–1740 cm^{-1} (CO₂H, OAc). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /[D₆]DMSO): δ = 0.74–0.88 (m; 6H, Isopropyl-CH₃), 2.02 und 2.05 (je s; 3H, O=C-CH₃), 1.9–2.3 [m; 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 5.99 (d; J = 4 Hz; 1H, OCH), 6.47 (d, J = 7 Hz; 1H, NCH, s nach D₂O-Austausch), 7.09 (d, J = 7 Hz; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 7.24 (s; 5H, C₆H₅), 10.44 (br.; 1H, CO₂H, mit D₂O austauschbar).

N-(2-Acetoxy-3,3-dimethylbutanoyl)phenylglycin (7b): Eingesetzt wurden 9.6 g (0.05 mol) (*S*)-5b. Man erhielt 13.4 g (86%) 7b mit Schmp. 141–146°C (Diastereomerengemisch). – IR (KBr): ν = 1520 (Amid II), 1655 (Amid I), 1730–1740 cm^{-1} (CO₂H, OAc). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; beide Diastereomeren): δ = 0.95 und 0.98 (je s; *tert*-C₄H₉), 2.08 und 2.14 (je s; O=C-CH₃), 4.83 (s; O-C-H), 5.55 (d, J = 7–8 Hz; NCH), 7.14 (d, J = 7–8 Hz; NH, mit D₂O austauschbar), 7.31 (s; C₆H₅).

C₁₆H₂₁NO₅ (307.3) Ber. C 62.52 H 6.89 Gef. C 62.65 H 6.94

N-(2-Acetoxy-2-phenylethanoyl)phenylglycin (7c): Eingesetzt wurden 6.4 g (0.03 mol) (*S*)-5c. Man erhielt 8.8 g (89%) 7c mit Schmp. 147–152°C (Diastereomerengemisch). – IR (KBr): ν = 1530, 1655 (Amid), 1735 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /[D₆]DMSO = 1:4; beide Diastereomeren): δ = 2.18 (s; O=C-CH₃), 5.49 (d, J = 7 Hz; N-C-H), 6.15 und 6.16 (je s; O-C-H), 7.10–7.40 (m; C₆H₅), 8.47 (d, J = 7 Hz; NH), 8.0–8.8 (br.; CO₂H).

N-(2-Acetoxy-3-phenylpropanoyl)phenylglycin (7d): Eingesetzt wurden 5.0 g (22 mmol) (*S*)-5d. Man erhielt 6.9 g (92%) rohes, $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch reines 7d mit Schmp. 121–129°C (Diastereomerengemisch). – IR (KBr): ν = 1520–1530 (Amid I), 1640–1660 (Amid II), 1710 (CO₂H), 1745 cm^{-1} (Acetyl). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /[D₆]DMSO = 4:1; beide Diastereomeren): δ = 2.02 und 2.04 (je s; O=C-CH₃), 2.86–3.15 (m; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.13–5.47 (m; O-C-H und N-C-H), 7.18 und 7.28 (je s; C₆H₅).

3-Phenyl-1,4-morpholin-2,5-dione 9

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 0.08 mol 7 wurden mit der Lösung von 6.4 g (0.16 mol) NaOH in 1 l Wasser 3 h bei Raumtemp. gerührt, wobei sich die Verbindungen 8 bildeten. Nach Ansäuern

mit konz. Salzsäure bis $\text{pH} = 2-3$ kühlte man auf 5°C , saugte **8** ab und extrahierte die wäßrige Lösung noch mit Essigester. Das rohe **8** wurde i. Vak. getrocknet (50°C , 10 Torr, 24 h), in 800 ml frisch destilliertem trockenem Chloroform und 100 ml trockenem Benzol suspendiert oder gelöst und mit 2.4 g (25 mmol) wasserfreier Methansulfonsäure in einer Soxhlet-Apparatur (Hülse gefüllt mit 3-Å-Molekularsieb) solange zum Sieden erhitzt, bis im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum einer Probe kein **8** mehr nachweisbar war (5–10 h). Man entfernte das Solvens i. Vak. (Badtemp. 40°C), nahm den Rückstand in 250 ml Essigester auf, wusch die organische Phase 3mal mit je 50 ml Phosphatpufferlösung ($\text{pH} = 7$), trocknete mit MgSO_4 und entfernte das Solvens i. Vak.

(6*S*)-6-Isopropyl-3-phenyl-1,4-morpholin-2,5-dion (**9a**): Eingesetzt wurden 23.4 g (0.08 mol) **7a**. Man erhielt 16.3 g (87%) **9a** mit Schmp. $178-186^\circ\text{C}$ (Diastereomerengemisch). – IR (KBr): $\nu = 1680$ (N–C=O), 1745 cm^{-1} (O–C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.95, 0.99, 1.05, 1.07$ (je d, $J = 7\text{ Hz}$; 6H, Isopropyl- CH_3), $2.0-2.6$ [m; 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 4.52 und 4.61 (je d, $J = 3\text{ Hz}$ und $J = 4\text{ Hz}$; 1H, 6-H), $5.29-5.35$ (m; 1H, 3-H), $7.40-7.70$ (m; 6H, C_6H_5 , NH).

(6*S*)-6-tert-Butyl-3-phenyl-1,4-morpholin-2,5-dion (**9b**): Eingesetzt wurden 24.6 g (0.08 mol) **7b**. Man erhielt 15.9 g (81%) **9b** mit Schmp. $161-165^\circ\text{C}$ (aus Chloroform); trans : cis = 1 : 5. – IR (KBr): $\nu = 1680$ (N–C=O), 1735 cm^{-1} (O–C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; beide Diastereomeren): $\delta = 1.16$ und 1.17 (je s; tert-Butyl), 4.46 und 4.53 (je s; 6-H), $5.23-5.28$ (m; 3-H), $6.62-6.70$ (br.; NH), 7.41 (s; C_6H_5).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247.3) Ber. C 68.00 H 6.93 Gef. C 67.97 H 7.07

(6*S*)-3,6-Diphenyl-1,4-morpholin-2,5-dion (**9c**): Eingesetzt wurden 5.00 g (17.5 mmol) **7c**. Man erhielt 4.17 g (89%) **9c** als Festsubstanz. Das Rohprodukt wurde mit Ether gewaschen und war daraufhin $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch rein (Diastereomerengemisch). Durch Kristallisation aus Chloroform erhielt man reines cis-**9c** mit Schmp. 182°C (Zers.). **9c** ist an C-6 nur noch zu ca. 48% optisch rein (nach Hydrolyse am Drehwert der Mandelsäure ermittelt). – IR (KBr): $\nu = 1685$ (N–C=O), 1744 cm^{-1} (O–C=O). – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/[\text{D}_6]\text{DMSO} = 2:1$; cis-**9c**): $\delta = 5.38$ (d; $J = 2-3\text{ Hz}$; 3-H, s nach H/D-Austausch), 5.91 (s; 6-H), 7.17 und 7.23 (je s; C_6H_5). – trans-**9c**: $\delta = 5.20$ (d, $J = 2-3\text{ Hz}$; 3-H, s nach H/D-Austausch), 5.72 (s; 6-H), 7.40 und 7.42 (je s; C_6H_5). – Beide Diastereomeren: $\delta = 8.40-8.45$ (br.; NH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (267.3) Ber. C 71.90 H 4.90 Gef. C 71.81 H 4.91

(6*S*)-6-Benzyl-3-phenyl-1,4-morpholin-2,5-dion (**9d**): Eingesetzt wurden 6.00 g (17.6 mmol) **7d**. Abweichend von der allgemeinen Vorschrift verfuhr man wie folgt: **7d** wurde in 60 ml trockenem Methanol gelöst und mit 0.99 g (18 mmol) Natriummethanolat 3 h bei Raumtemp. gerührt. Man säuerte mit 2 N HCl bis $\text{pH} = 2$ an, engte i. Vak. auf ca. 30 ml ein und extrahierte 3mal mit je 50 ml Essigester. Die vereinigten Etherextrakte wurden mit MgSO_4 getrocknet, und das Solvens wurde i. Vak. entfernt. Das rohe **8d** wurde bei 100°C i. Vak. getrocknet und wie beschrieben in der Soxhlet-Apparatur cyclisiert. Man erhielt 3.5 g (70%) **9d** (Diastereomerengemisch). Kristallisation aus Chloroform lieferte reines cis-**9d** mit Schmp. $170-171^\circ\text{C}$. – IR (KBr): $\nu = 1695$ (N–C=O), 1745 (O–C=O), 3180 (NH). – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/[\text{D}_6]\text{DMSO} = 1:1$; cis-**9d**): $\delta = \delta_A = 3.11$, $\delta_B = 3.38$ (AB-Teil von ABX-Signal, $J_{AB} = 14\text{ Hz}$, $J_{AX} = 7-8\text{ Hz}$, $J_{BX} = 5\text{ Hz}$; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.71 (br., s nach D_2O -Austausch; 3-H), $\delta_X = 4.95$ (X-Teil von ABX-Signal, 6-H). – trans-**9d**: $\delta_A = 3.10$, $\delta_B = 3.33$ (AB-Teil von ABX-Signal, $J_{AB} = 14\text{ Hz}$, $J_{AX} = 7\text{ Hz}$, $J_{BX} = 4-5\text{ Hz}$; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $\delta_X = 5.22$ (X-Teil von ABX-Signal, 6-H), 5.29 (br., s nach D_2O -Austausch; 3-H). – Beide Diastereomeren: $\delta = 6.92-7.15$ und $7.21-7.31$ (je m; C_6H_5), $8.65-8.78$ (br.; NH).

(6*S*)-3,6-Dihydro-5-methoxy-3-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-one 3

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 0.07 mol **9** wurden mit 14.4 g (0.10 mol) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat⁶⁾ in 300 ml trockenem Methylenchlorid 20–30 h bei Raumtemp. kräftig gerührt. Unter Eiskühlung gab man die Lösung von 18.1 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ und 55.6 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ in 150 ml Wasser zu, trennte die organische Phase ab und extrahierte die Wasserphase 3mal mit je 90 ml Ether, trocknete mit MgSO_4 , entfernte den Ether i. Vak. und reinigte das rohe **9** durch Destillation, Umkristallisieren oder Filtration über Kieselgel (Merck, Korngröße 0.05–0.2 mm, Ether als Laufmittel).

(6*S*)-3,6-Dihydro-6-isopropyl-5-methoxy-3-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-on (**3a**): Eingesetzt wurden 16.3 g (0.07 mol) rohes, i. Vak. getrocknetes **9a**. Rückstand 15.7 g (91%) rohes **3a**. Daraus 12.5 g (72%) **3a** (Diastereomergemisch) mit Sdp. 113–127°C/0.05 Torr (Kugelrohr-Apparat). – IR (Film): $\delta = 1690$ (N=C), 1745 cm^{-1} (O–C=O). – ¹H-NMR (CDCl_3): $\nu = 0.91, 1.01, 1.04, 1.12$ (je d, $J = 7$ Hz; 6H, Isopropyl- CH_3), 1.96–2.54 [m; 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.84 und 3.86 (je s; 3H, OCH_3), 4.68 und 4.77 (je d, a) $J = 6$ Hz und ⁵ $J_{1,4} = 2$ Hz und b) $J = 4$ Hz und ⁵ $J_{1,4} = 1$ Hz; 1H, 6-H), 5.35–5.40 (m; 1H, 3-H), 7.28–7.54 (m; 5H, C_6H_5).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247.3) Ber. C 67.99 H 6.93 Gef. C 67.86 H 6.92

(6*S*)-5-Ethoxy-3,6-dihydro-6-isopropyl-3-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-on (**3a**, OEt statt OMe): Eingesetzt wurden 2.33 g (10.0 mmol) **8a** und 2.65 g (14.0 mmol) Triethyloxonium-tetrafluoroborat. Man erhielt 2.4 g (92%) rohes **3a**-OEt. Daraus 2.0 g (80%) **3a**-OEt mit Sdp. 130–140°C/0.05 Torr (Diastereomergemisch). – IR (Film): $\nu = 1690$ (N=C), 1745 cm^{-1} (O–C=O). – ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 0.92, 1.03, 1.06, 1.12$ (je d, $J = 7$ Hz; Isopropyl- CH_3), 1.35 und 1.37 (je t, $J = 7$ Hz; CH_2CH_3), 1.98–2.56 (m; CH), 4.27 und 4.31 (je q, $J = 7$ Hz; OCH_2), 4.66 und 4.73 (je d, a) $J = 5$ Hz und ⁵ $J_{1,4} = 2$ Hz und b) $J = 4$ Hz und ⁵ $J_{1,4} = 1$ Hz; 6-H), 5.32–5.36 (m; 3-H), 7.26–7.49 (m; C_6H_5).

(6*S*)-6-*tert*-Butyl-3,6-dihydro-5-methoxy-3-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-on (**3b**): Eingesetzt wurden 4.2 g (17.0 mmol) **9b**. Man erhielt 3.8 g (85%) rohes **3b**. Daraus 2.8 g (63%) **3b** mit Sdp. 130 bis 140°C/0.01 Torr (Kugelrohr-Apparat); Diastereomergemisch, an C-6 zu ca. 86% optisch rein. – IR (Film): $\nu = 1690$ –1695 (N=C), 1745 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 0.98$ (*cis*-**3b**) und 1.10 (*trans*-**3b**) (je s; *tert*- C_4H_9), 3.81 und 3.86 (je s; OCH_3), 4.56–4.60 (m; 6-H), 5.20 (*trans*-**3b**) und 5.33 (*cis*-**3b**) (je d; ⁵ $J_{1,4} = 1$ Hz und 2 Hz; 3-H), 7.28–7.36 und 7.50–7.61 (je m; C_6H_5).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (261.3) Ber. C 68.94 H 7.33 Gef. C 68.76 H 7.41

(6*S*)-6-*tert*-Butyl-5-ethoxy-3,6-dihydro-3-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-on (**3b**, OEt statt OMe): Eingesetzt wurden 3.00 g (11.4 mmol) **9b** und 2.60 g (14.8 mmol) Triethyloxonium-tetrafluoroborat. Man erhielt 2.9 g (90%) **3b**-OEt (¹H-NMR-spektroskopisch rein). Daraus 2.1 g (65%) **3b**-OEt mit Sdp. 140–150°C/0.01 Torr. Diastereomerenverhältnis 1:2.5 (*cis*:*trans*). An C-6 zu ca. 86% optisch rein. – IR (Film): $\nu = 1695$ (N=C), 1735–40 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 1.0$ und 1.14 (*cis* bzw. *trans*, je s; *tert*- C_4H_9), 1.35 und 1.38 (je t, $J = 7$ Hz; CH_2CH_3), 4.26 und 4.30 (je q, $J = 7$ Hz; OCH_2), 4.54–4.58 (m; 6-H), 5.19 und 5.39 (*trans* bzw. *cis*, je d, ⁵ $J_{1,4} = 1$ Hz und 2 Hz; 3-H), 7.26–7.38 und 7.48–7.50 (je m; C_6H_5).

3,6-Dihydro-5-methoxy-3,6-diphenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-on (**3c**): Eingesetzt wurden 7.60 g (28.4 mmol) **9c**. Man erhielt 8.0 g (95%) rohes **3c** (¹H-NMR-spektroskopisch rein) als zähes Öl. Fraktionierte Kristallisation aus Ether/Petrolether (10:1) lieferte zunächst 4.1 g (51%) **3c** mit Schmp. 89–96°C, Diastereomerenverhältnis = 4.25:1 (*cis*:*trans*) und dann 1.5 g (19%) mit Schmp. 72–75°C, Diastereomerenverhältnis = 1:1.2, (*cis*:*trans*). – **3c** kann auch durch Chromatographie an Kieselgel mit Ether/Petrolether (1:1) gereinigt werden. – IR (KBr): $\nu = 1675$ –90 (N=C), 1730–50 cm^{-1} (O–C=O). – ¹H-NMR (CDCl_3 ; *cis*-**9c**): $\delta = 3.83$ (s; OCH_3), 5.53 (d,

$J = 2$ Hz; 3-H), 5.91 (d, $J = 2$ Hz), 7.12–7.25 (m; C_6H_5). – *trans*-**3c**: $\delta = 3.87$ (s; OCH₃), 5.19 (s; 3-H), 5.89 (s; 6-H), 7.31–7.39 (m; C_6H_5).

$C_{17}H_{15}NO_3$ (281.3) Ber. C 72.58 H 5.37 Gef. C 72.64 H 5.31

(6*S*)-6-Benzyl-3,6-dihydro-5-methoxy-3-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-on (**3d**): Eingesetzt wurden 3.5 g (12.4 mmol) **9d**. Man erhielt 3.1 g (85%) **3d** als zähes Öl, das über Kieselgel (Merck, Korngröße 0.05–0.2) mit Ether/Petrolether (1:1) filtriert wurde. Nach Trocknen i. Vak. bei 40°C wurde **3d** (Diastereomergemisch) zu den Alkylierungsversuchen eingesetzt. – IR (Film): $\nu = 1690$ (N=C), 1740 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃; beide Diastereomeren): $\delta = 3.06$ – 3.30 (m; $CH_2C_6H_5$), 3.82 (s; OCH₃), 5.10–5.29 (m; 6-H und 3-H von *cis*-**3d**), 7.05–7.35 (m; C_6H_5). – *trans*-**3d**: $\delta = 4.24$ (d, $^5J_{1,4} = 1$ Hz; 3-H).

Alkylierung von **9** zu Dihydrooxazinonen **11**

Allgemeine Arbeitsvorschriften. – *Methode A*: Zur Suspension von 0.46 g (4.10 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 10 ml trockenem THF gab man bei –70 bis –75°C unter Stickstoff mit einer Injektionsspritze die Lösung von 4 mmol **3** in 10 ml trockenem THF. Man rührte 20 min bei –75°C, spritzte die Lösung von 4 mmol Alkylhalogenid in 5–10 ml THF zu, ließ im Laufe von ca. 12 h auf Raumtemp. erwärmen, fügte 10 ml 1 *N* Phosphatpufferlösung (pH = 7) zu und entfernte das THF weitgehend im Rotationsverdampfer (14 Torr/Badtemp. 30°C). Die wäßrige Phase extrahierte man 3mal mit je 20 ml Ether, trocknete die vereinigten Etherextrakte mit MgSO₄ und entfernte das Solvens i. Vak. Das Diastereomerenverhältnis bestimmte man mit rohem **11**. Gereinigt wurde durch Kugelrohrdestillation oder Kristallisation.

Methode B: Zur Lösung von 4 mmol **3** in 10–15 ml trockenem THF spritzte man mit einer Injektionsspritze bei –70°C die Lösung von 4 mmol Lithiumdiisopropylamid (LDA) in 10 ml trockenem THF. Man rührte 20 min bei –75°C und verfuhr weiter nach Methode A.

(3*S*,6*S*)-3-Benzyl-3,6-dihydro-6-isopropyl-5-methoxy-3-phenyl-1,4-oxazin-2-on (**11a**). – *Methode A*: Eingesetzt wurden 1.0 g (4.0 mmol) **9a** und 0.7 g (4.1 mmol) Benzylbromid. Man erhielt 1.25–1.32 g (90–95%) rohes **11a** (¹H-NMR-spektroskopisch rein) als leicht gelbliches Öl, das beim Stehenlassen kristallisierte; Schmp. 67–68°C. Im ¹H-NMR-Spektrum konnten nur die Signale von (3*S*,6*S*)-**11a** erkannt werden, d. e. >95%. – IR (Film): $\nu = 1695$ (N=C), 1740 cm^{-1} (O–C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.65$ und 0.80 (je d, $J = 7$ Hz; 6H, Isopropyl-CH₃), 1.70–2.02 (m; 1H, CH), $\delta_A = 3.11$, $\delta_B = 3.79$ (AB-Signal, $J_{AB} = 14$ Hz; 2H, $C_6H_5CH_2$), 3.84–3.88 (s und d; 4H; OCH₃ und 6-H), 7.15–7.55 und 7.64–7.75 (je m; 10H, C_6H_5).

(3*S*,6*S*)-3-Benzyl-5-ethoxy-3,6-dihydro-6-isopropyl-3-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-on (**11a**, OEt statt OMe). – *Methode A*: Eingesetzt wurden 0.44 g (1.70 mmol) **3a**-OEt und 0.3 g (1.74 mmol) Benzylbromid. Nach Abdestillieren aller flüchtigen Bestandteile bei 100°C/0.1 Torr erhielt man 0.53 g (89%) rohes **11a**-OEt (¹H-NMR-spektroskopisch rein) als zähes Öl. Im ¹H-NMR-Spektrum konnten nur die Signale des (3*S*,6*S*)-Isomeren erkannt werden, d. e. >95%. – IR (Film): $\nu = 1692$ (N=C), 1740 – 1745 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.67$ und 0.74 [je d; $J = 6$ Hz; (CH₃)₂C], 1.38 (t, $J = 7$ Hz; CH₂CH₃), 1.65–2.02 (m; CH), $\delta_A = 4.31$, $\delta_B = 3.78$ (AB-Signal, $J_{AB} = 12$ Hz; $CH_2C_6H_5$), 3.87 (d, $J = 4$ Hz; 6-H), $\delta_A = 4.31$, $\delta_B = 4.35$, (ABM₃-Signal, $J_{AM} = J_{BM} = 7$ Hz, $J_{AB} = 0$ – 1 Hz; OCH₂), 7.18–7.34 und 7.60–7.72 (je m; C_6H_5).

(3*S*,6*S*)-3,6-Dihydro-6-isopropyl-5-methoxy-3-phenyl-3-(2-propenyl)-2*H*-1,4-oxazin-2-on (**11b**). – *Methode A*: Eingesetzt wurden 1.0 g (4.0 mmol) **3a** und 0.5 g (4.1 mmol) Allylbromid. Man erhielt durch Kugelrohrdestillation 1.08 g (95%) rohes **11b** (¹H-NMR-spektroskopisch rein) mit Sdp. 140–150°C/0.1 Torr, d. e. $\approx 83\%$ (¹H-NMR-spektroskopisch am Signal der Isopropyl-CH₃-Gruppen bestimmt). – IR (Film): $\nu = 1690$ (N=C), 1745 cm^{-1} (O–C=O). – ¹H-

NMR (CDCl₃; beide Diastereomeren): $\delta = 1.70 - 2.04$ [m; 1H, CH(CH₃)₂], $\delta_A = 2.68$, $\delta_B = 3.10$ (ABMX-Signal, $J_{AB} = 13$ Hz, $J_{AM} = J_{BM} = 7$ Hz, $J_{AX} = J_{BX} = 1 - 2$ Hz; 2H, CH₂-CH=CH₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.55 (d, $J = 5$ Hz; 1H, 6-H), 4.03 - 4.24 (m; 2H, CH=CH₂), 5.55 - 5.95 (m; 1H, CH=CH₂), 7.22 - 7.68 (m; 5H, C₆H₅). - (3*R*,6*S*)-**11b**: $\delta = 0.73$ und 0.91 (je d, $J = 7$ Hz; 6H, Isopropyl-CH₃). - (3*S*,6*S*)-**11b**: $\delta = 0.90$ und 1.05 (je d, $J = 7 - 8$ Hz; 6H, Isopropyl-CH₃).

C₁₇H₂₁NO₃ (287.4) Ber. C 71.05 H 7.37 Gef. C 71.03 H 7.29

3,6-Dihydro-6-isopropyl-5-methoxy-3-methyl-3-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-on (**11c**). - *Methode A*: Eingesetzt wurden 0.5 g (2.0 mmol) **3a** und 0.35 g (2.5 mmol) Methyljodid. Man erhielt durch Kugelrohrdestillation 0.507 g (96%) rohes **11c** (¹H-NMR-spektroskopisch rein) mit Sdp. 120 - 130°C/0.05 Torr, d. e. $\approx 61 - 65\%$ (¹H-NMR-spektroskopisch am Signal für 6-H bestimmt). - IR (Film): $\nu = 1695$ (N=C), 1740 cm⁻¹ (O-C=O). - ¹H-NMR (CDCl₃; beide Diastereomeren): $\delta = 1.62 - 1.88$ [m; 1H, CH(CH₃)₂], 3.87 (s; OCH₃), 7.20 - 7.60 (m; 5H, C₆H₅). - (3*R*,6*S*)-**11c**: $\delta = 0.64$ und 0.68 [je d, $J = 7$ Hz; 6H, (CH₃)₂CH], 1.79 (s; 3H, 3-CH₃), 4.55 (d, $J = 7$ Hz; 1H, 6-H). - (3*S*,6*S*)-**11c**: $\delta = 0.95$ und 1.04 [je d, $J = 7 - 8$ Hz; 6H, (CH₃)₂CH], 1.84 (s; 3H, 3-CH₃), 4.46 (d, $J = 2$ Hz; 1H, 6-H).

C₁₅H₁₉NO₃ (261.3) Ber. C 68.94 H 7.33 Gef. C 68.70 H 7.34

(3*S*,6*S*)-3-Benzyl-6-tert-butyl-3,6-dihydro-5-methoxy-3-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-on (**11d**). - *Methode A*: Eingesetzt wurden 0.40 g (1.53 mmol) **3b** (an C-6 zu etwa 86% optisch rein) und 0.29 g (1.70 mmol) Benzylbromid. Nach Abdestillieren der flüchtigen Bestandteile bei 100°C/0.1 Torr erhielt man 0.49 g (92%) rohes **11d** als zähes Öl (¹H-NMR-spektroskopisch rein), das beim Stehenlassen kristallisierte; Schmp. 100 - 103°C. Im ¹H-NMR-Spektrum waren nur die Signale für *trans*-**11d** zu erkennen, d. e. $>95\%$. - IR (Film): $\nu = 1695$ (N=C), 1740 cm⁻¹ (C=O). - ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.74$ (s; tert-C₄H₉), $\delta_A = 3.09$, $\delta_B = 3.71$ (AB-Signal, $J_{AB} = 12$ Hz; C₆H₅CH₂), 3.87 (s; OCH₃), 4.0 (s; 6-H), 7.20 - 7.30 und 7.71 - 7.84 (je m; C₆H₅).

(3*S*,6*S*)-3-Benzyl-6-tert-butyl-5-ethoxy-3,6-dihydro-3-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-on (**11d**, OEt statt OMe). - *Methode A*: Eingesetzt wurden 0.40 g (1.45 mmol) **3b**-OEt und 0.27 g (1.60 mmol) Benzylbromid. Nach Abdestillieren der flüchtigen Bestandteile bei 100°C/0.1 Torr erhielt man 0.48 g (90%) **11d**-OEt (¹H-NMR-spektroskopisch rein) als zähes Öl, das beim Stehenlassen kristallisierte; Schmp. 137 - 138°C (aus Hexan). Im ¹H-NMR-Spektrum waren nur die Signale für *trans*-**11d**-OEt erkennbar, d. e. $>95\%$. - IR (Film): $\nu = 1695 - 7$ (N=C), 1735 cm⁻¹ (C=O). - ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.80$ (s; tert-C₄H₉), $\delta_A = 3.09$, $\delta_B = 3.71$, (AB-Signal, $J_{AB} = 12$ Hz; C₆H₅CH₂), 1.38 (t, $J = 7$ Hz; CH₂CH₃), 4.01 (s; 6-H), $\delta_A = 4.34$, $\delta_B = 4.41$ (ABM₃-Signal, $J_{AB} = 7$ Hz, $J_{AM} = J_{BM} = 0 - 1$ Hz; OCH₂), 7.19 - 7.44 und 7.70 - 7.84 (je m; C₆H₅).

C₂₃H₂₇NO₃ (365.5) Ber. C 75.58 H 7.45 Gef. C 75.53 H 7.49

(3*S*,6*S*)-6-tert-Butyl-3,6-dihydro-5-methoxy-3-methyl-3-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-on (**11e**). - *Methode A*: Eingesetzt wurden 0.40 g (1.53 mmol) **3b** (an C-6 zu etwa 86% optisch rein) und 0.24 g (1.70 mmol) Methyljodid. Man erhielt durch Kugelrohrdestillation 0.40 g (95%) rohes **11e** (¹H-NMR-spektroskopisch rein) mit Sdp. 130 - 140°C/0.01 Torr, d. e. $\approx 90 - 93\%$ (¹H-NMR-spektroskopisch am Signal der tert-C₄H₉-Gruppe bestimmt). - IR (Film): $\nu = 1690$ (N=C), 1740 cm⁻¹ (C=O). - ¹H-NMR (CDCl₃): beide Diastereomeren: $\delta = 1.89$ (s; 3 CH₃), 3.86 (s; OCH₃), 7.21 - 7.38 und 7.60 - 7.74 (je m; C₆H₅), 4.57 (s; 6-H). - (3*S*,6*S*)-**11e**: $\delta = 0.81$ (s; tert-C₄H₉). - (3*R*,6*S*)-**11e**: $\delta = 1.08$ (s; tert-C₄H₉).

C₁₆H₂₁NO₃ (275.3) Ber. C 69.79 H 7.69 Gef. C 69.89 H 7.82

3,6-Dihydro-5-methoxy-3-methyl-3,6-diphenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-on (**11f**, R¹ = C₆H₅, R² = CH₃). - *Methode A*: Eingesetzt wurden 0.51 g (1.80 mmol) **3c** und 0.28 g (2.00 mmol) Methyl-

iodid. Man erhielt 0.53 g eines zähen Öls, das laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 85% **11f** neben 15% **3c** enthält, d. e. für **11f** \approx 77% ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch am Signal für 6-H bestimmt). Kristallisation aus Hexan lieferte reines **11f** mit Schmp. 73–76°C.

Methode B: Aus 1.0 g (3.5 mmol) **3c** und 0.54 g (3.8 mmol) Methyljodid erhielt man 1.0 g rohes **11f** mit d. e. \approx 74%. – IR (KBr): $\nu = 1695$ (N=C), 1735 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; beide Diastereomeren): $\delta = 1.88$ (s; 3- CH_3), 6.85–7.48 (m; C_6H_5). – *cis*-**11f**: $\delta = 3.90$ (s; OCH_3), 5.88 (s; 6-H). – *trans*-**11f**: $\delta = 3.81$ (s; OCH_3), 5.51 (s; 6-H).

5-Ethoxy-3,6-dihydro-3-methyl-3,6-diphenyl-2H-1,4-oxazin-2-on (**11f**, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, OEt statt OMe). – **Methode A:** Eingesetzt wurden 0.5 g (1.7 mmol) **3c-OEt** und 0.27 g (1.9 mmol) Methyljodid. Man erhielt 0.47 g (89%) **11f** (verunreinigt mit 8% **3c-OEt**) als zähes Öl mit d. e. \approx 70% ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch am Signal für 6-H bestimmt). – IR (Film): $\nu = 1690$ (N=C), 1745 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; beide Diastereomeren): $\delta = 1.83$ (s; 3- CH_3), 6.81–7.51 (m; C_6H_5). – *cis*-**11f-OEt**: $\delta = 1.33$ (t, $J = 7\text{ Hz}$; CH_2CH_3), 4.34 (q, breit, $J = 7\text{ Hz}$; OCH_2), 5.84 (s; 6-H). – *trans*-**11f-OEt**: $\delta = 1.19$ (t, $J = 7\text{ Hz}$; CH_2CH_3), 4.07 (q, breit, $J = 7\text{ Hz}$; OCH_2), 5.51 (s; 6-H).

3-Benzyl-3,6-dihydro-5-methoxy-3,6-diphenyl-2H-1,4-oxazin-2-on (**11g**, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$). – **Methode A:** Eingesetzt wurden 1.0 g (3.5 mmol) **3c** und 0.63 g (3.7 mmol) Benzylbromid. Man erhielt 1.2 g (91%) rohes **11g** ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch rein), das beim Stehenlassen kristallisierte; Schmp. 97–98°C (aus Hexan). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnten nur Signale für *cis*-**11g** erkannt werden, d. e. $>95\%$ ($\approx 93\%$ bei Methode B). – IR (Film): $\nu = 1685$ (N=C), 1735 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = \delta_{\text{A}} = 3.18$, $\delta_{\text{B}} = 3.84$ (AB-Signal, $J_{\text{AB}} = 12\text{ Hz}$; CH_2Ph), 3.83 (s; OCH_3), 5.23 (s; 6-H), 6.81–7.38 und 7.48–7.60 (je m; C_6H_5). – *trans*-**11g**: Neben-Isomeres (bei Methode B): $\delta = 5.49$ (s; 6-H).

6-Benzyl-2,3-dihydro-5-methoxy-3-methyl-3-phenyl-2H-1,4-oxazin-2-on (**11h**). – **Methode A:** Eingesetzt wurden 1.0 g (3.4 mmol) **3d** und 0.57 g (4.00 mmol) Methyljodid. Man erhielt 0.9 g (86%) rohes **11h** als zähes Öl mit d. e. 49%. *cis*-**11h** lag im Überschuß vor ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch am Signal für 3- CH_3 bestimmt). Beim Erwärmen auf 100°C epimerisiert **11h** teilweise. – IR (Film): $\nu = 1690$ (N=C), 1745 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; beide Diastereomeren): $\delta = 6.91$ –7.38 (m; C_6H_5). – *cis*-**11h**: $\delta = 1.79$ (s; 3- CH_3), 2.68–2.89 (AB-Teil von ABX-Signal, $J_{\text{AB}} = 14\text{ Hz}$, $J_{\text{AX}} = 8\text{ Hz}$, $J_{\text{BX}} = 5\text{ Hz}$; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.83 (s; OCH_3). – *trans*-**11h**: $\delta = 3.17$, 3.20 (AB-Teil vom ABX-Signal, $J_{\text{AB}} = 0\text{ Hz}$, $J_{\text{AX}} = 5.5\text{ Hz}$, $J_{\text{BX}} = 4.5\text{ Hz}$; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.85 (s; OCH_3), 4.94 (X-Teil von ABX-Signal; 6-H).

Hydrolyse von **11** zu (*S*)- α -Alkyl- α -phenylglycinen **14**

Allgemeine Arbeitsvorschriften. – **Methode A:** 4 mmol **11** rührte man mit 25 ml Ether und 15 ml 4 N HCl bei Raumtemp. im offenen Kolben (Abzug!) bis der Ether verdampft war (20 bis 30 h). Man schüttelte mit wenig Ether aus, entfernte das Wasser i. Vak. (Badtemp. 40°C), nahm den Rückstand (Verbindungen **13**) in 30 ml 0.4 N NaOH auf und erhitzte 3 h zum Sieden. Man säuerte bis pH = 2 an, schüttelte 3mal mit je 30 ml Ether (um **4** zu entfernen), dampfte die wäßrige Lösung zur Trockne ein, extrahierte den Rückstand (**14** · HCl) 3mal mit je 20 ml trockenem Ethanol, engte die vereinigten Extrakte auf ca. 20 ml ein, gab 5 ml Propenoxid zu und erhitzte 1 h zum Sieden. Die Aminosäure **14** wurde abgesaugt und evtl. durch Umkristallisieren oder Sublimieren gereinigt.

Methode B: 1 mmol **11** wurde in 10 ml konz. HCl und 7 ml Eisessig bis zur vollständigen Hydrolyse unter Rückfluß erhitzt (30–40 h). Man extrahierte mit Ether (um **4** oder sein Folgeprodukt abzutrennen) und dampfte die wäßrige Lösung zur Trockne ein. Aus **14** · HCl wurde **14** mit Propenoxid wie bei Methode A freigesetzt.

Methode C (für 11, OEt statt OMe): 1 mmol **11** wurde in 20 ml Ethanol und 8 ml 0.25 N HCl gelöst und 20 h zum Sieden erhitzt. Man entfernte das Solvens i. Vak., nahm den Rückstand (Typ **13**) in 7.5 ml 0.4 N NaOH auf und verfuhr weiter wie bei Methode A.

Zur Bestimmung der e.-e.-Werte überführte man **14** oder **14** · HCl analog Lit.¹⁸⁾ mit SOCl₂/CH₃OH in die Methylester **15**. Wenn diese nicht enantiomerenrein sind, spaltet im ¹H-NMR-Spektrum das OCH₃-Singulett bei Zugabe von ca. 20 mol-% Eu(tfc)₃ auf.

(S)-2-Benzyl-2-phenylglycin (14a). – **Methode B:** Eingesetzt wurden 0.38 g (1.10 mmol) **11a**. Man erhielt 0.21 g (72%) **(S)-14a** · H₂O mit Schmp. 252–253 °C (kristallisiert mit 1 mol H₂O). $[\alpha]_D^{20}$ (für **14a** · H₂O) = –28.1° (*c* = 0.5 in 1 N HCl). – **14a** erwies sich als enantiomerenrein.

(S)-14a · H₂O aus 11a (OEt statt OMe). – **Methode C:** Eingesetzt wurden 0.7 g (2.0 mmol) **11a**-OEt. Man erhielt 0.43 g (77%) **14a** · HCl mit Schmp. 260 °C. Mit Propenoxid erhielt man daraus 0.34 g (66%) **14a** · H₂O mit Schmp. 253–254 °C. – **14a** erwies sich als enantiomerenrein. – **(S)-4a** erhielt man zu 68% zurück ($[\alpha]_D^{20}$ für **(S)-4a**-OAc = –23.2° (*c* = 0.9 in EtOH)).

(S)-14a aus 11d (mit 60% optisch reinem (S)-4b dargestellt). – **Methode B:** Eingesetzt wurden 0.30 g (0.85 mmol) **11d**. Man erhielt 0.16 g (72%) **14a** · H₂O mit Schmp. 250–253 °C und $[\alpha]_D^{20}$ = –18.8° (*c* = 0.5 in 1 N HCl), e. e. ≈ 60%, also d. e. bei **11d** > 95%. – IR (KBr): ν = 1615 bis 1635 cm⁻¹ (CO₂[⊖], NH₃[⊕]). – ¹H-NMR (D₂O, TMS ext.; für **14a** · HCl): δ_A = 4.08, δ_B = 4.27 (AB-Signal, *J*_{AB} = 14 Hz; CH₂), 7.62–8.08 (m; C₆H₅).

C₁₅H₁₅NO₂ · H₂O (259.3) Ber. C 69.48 H 6.61 Gef. C 69.65 H 6.64

(S)-2-Phenyl-2-(2-propenyl)glycin (14b). – **Methode A:** Eingesetzt wurden 0.31 g (1.10 mmol) **11b**. Man erhielt 0.17 g (71%) **14b** · HCl. **14b** fiel nach Freisetzen mit Propylenoxid nicht aus und wurde nach Entfernen des Solvens i. Vak. durch Umfällen (Ethanol/Ether) gereinigt. Schmp. 223–225 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = +12.6° (*c* = 0.4 in 1 N HCl). **14b** erwies sich zu etwa 85% optisch rein. – **(S)-4a** wurde zu 80% zurückgewonnen. – ¹H-NMR (D₂O; für **14b** · HCl): δ = 3.47–3.58 (m; CH₂), 5.70–5.92 und 6.02–6.40 (je m; CH₂ = CH), 7.94 (s; C₆H₅).

(S)-2-Methyl-2-phenylglycin [(S)-14c]. – **Methode A:** Eingesetzt wurde 1.0 g (3.8 mmol) **11c**. Man erhielt 0.47 g (75%) **14c** mit Subl.-P. 290 °C, $[\alpha]_D^{20}$ = +47.1° (*c* = 0.88 in 1 N HCl), e. e. ≈ 55%. (Lit.¹⁹⁾: Subl.-P. 295 °C, $[\alpha]_D^{20}$ = +90.3° (*c* = 2.7 in 1 N HCl); $[\alpha]_D^{19.5}$ = +86.5° (*c* = 0.532 in 1 N HCl) für 94% optisch reines **(S)-(+)-14c**.

(S)-4a wurde zu 70% zurückgewonnen.

(S)-14c aus 11e. – **Methode B:** Eingesetzt wurden 0.2 g (0.7 mmol) **11e**. Man erhielt 0.105 g (72%) **(S)-14c** · HCl. – e. e. von **14c**: 78%; dazu 88% optisch reines **(S)-3b** eingesetzt wurde, betrug d. e. bei **11e** etwa 90%.

(S)-4b wurde zu 72% zurückgewonnen ($[\alpha]_D^{20}$ (für **(S)-4b**-OAc) = –17.5° (*c* = 0.8 in EtOH)).

Experimente zum Kapitel „Anhang“

(3S)-3-[(3,4-Dimethoxyphenyl)methyl]-3,6-dihydro-5-methoxy-3-methyl-6-phenyl-2H-1,4-oxazin-2-on (22a)

1) 2-[(3,4-Dimethoxyphenyl)methyl]-2-[2-hydroxy-2-phenylethanoyl]amino]propansäure (**20a**): Zur Lösung von 10.0 g (41 mmol) **(S)-2-Amino-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]propansäure (17a)**¹²⁾ in 41 ml 1 N NaOH tropfte man bei 0 °C abwechselnd 10.6 g (50.0 mmol) *O*-Acetylmandelsäurechlorid (**5c**) und 50 ml 1 N NaOH so zu, daß der pH-Wert bei etwa 8 blieb (Phenolphthalein!). Man ließ 1 h bei Raumtemp. rühren, fügte noch 50 ml 1 N NaOH zu und rührte weitere 2–3 h. Man säuerte mit konz. Salzsäure an (pH = 2) und engte i. Vak. auf ca. 50 ml ein. Beim Abkühlen auf 5 °C fielen 6.1 g (41%) **20a** mit Schmp. 179–183 °C (unscharf) aus (Diastereome-

rengemisch). – IR (KBr): $\nu = 1510, 1625 - 1630$ (H–N–C=O), 1715 cm^{-1} (CO₂H). – ¹H-NMR (CDCl₃/[D₆]DMSO; beide Diastereomeren): $\delta = 1.60, 1.77$ (je s; CH₃), 3.05, 3.47 (AB-Signal, $J_{AB} = 14 \text{ Hz}$; CH₂), 3.07, 3.51 (AB-Signal, $J_{AB} = 14 \text{ Hz}$; CH₂), 3.60, 3.82 (je s; OCH₃), 4.97 (s; OCH₃), 6.37–6.69 und 7.18–7.40 (je m; Aromat), 7.84 (s, br.; NH).

2) (3*S*)-3-[(3,4-Dimethoxyphenyl)methyl]-3-methyl-6-phenylmorpholin-2,5-dion (**21a**): Man verfuhr wie oben für die Synthese von **9** aus **8** beschrieben. Eingesetzt wurden 5.31 g (14.0 mmol) **20a**. Man erhielt 4.50 g (90%) **21a** als Diastereomerenmischung mit Schmp. 57–61 °C (durch Umfällen aus CHCl₃ mit Petrolether). – IR (KBr): $\nu = 1680$ (NHCHO), 1740 (O–C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃; beide Diastereomeren): $\delta = 1.57, 1.60$ (je s; 3-CH₃), 2.68, 2.75 und 3.20, 3.25 (2 AB-Signale $J_{AB} = 14 \text{ Hz}$; CH₂), 3.55, 3.73, 3.77, 3.82 (je s; OCH₃), 6.52–6.80, 7.0–7.55 (je m; Aromat), 8.30, 8.50 (je s, br.; NH). – *cis*-**21a**: $\delta = 5.77$ (s; 6-H). – *trans*-**21a**: $\delta = 4.30$ (s; 6-H).

3) **22a**: Man verfuhr wie oben für die Umwandlung **9** → **3** beschrieben. Eingesetzt wurden 4.32 g (12.0 mmol) **21a** und 2.3 g (15 mmol) Trimethyloxonium-tetrafluorborat. Man erhielt 4.1 g (92%) **22a**. Kristallisation aus Ether ergab ein 1:1-Diastereomerenmischung mit Schmp. 106 bis 111 °C. – IR (KBr): 1690 (N=C), 1740 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃; beide Diastereomeren): $\delta = 3.66, 3.68, 3.40, 3.42, 3.44$ (je s; OCH₃), 6.34–6.44, 6.65–6.78, 7.0–7.35 (je m; Aromaten). – *cis*-**22a**: $\delta = 1.55$ (s; 3-CH₃), 2.89, 3.41 (AB-Signal, $J_{AB} = 14 \text{ Hz}$; CH₂), 5.66 (s; 6-H). – *trans*-**22a**: $\delta = 1.63$ (s; 3-CH₃), 2.87, 3.33 (AB-Signal, $J_{AB} = 14 \text{ Hz}$; CH₂), 4.85 (s; 6-H).

3-Benzyl-3,6-dihydro-5-methoxy-3,6-dimethyl-1,4-oxazin-2-on (**22b**)

1) *N*-(2-Brompropionyl)- α -methylphenylalanin (**19b**): Zur Lösung von 13.0 g (77.0 mmol) α -Methylphenylalanin (**17b**) in 77 ml 1 N NaOH tropfte man abwechselnd bei 0 °C 13.2 g (77.0 mmol) α -Brompropionsäurechlorid (**18**) und 77 ml 1 N NaOH so zu, daß der pH-Wert bei 8 blieb (Phenolphthalein!). Man extrahierte mit Ether, der verworfen wurde, säuerte bis pH = 3 an, wobei **19b** als zähes Öl ausfiel, das 3mal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert wurde. Man trocknete mit MgSO₄ und arbeitete wie üblich auf: 18.4 g (76%) rohes **19b** (¹H-NMR-spektroskopisch rein), das ohne weitere Reinigung verarbeitet wurde. – IR (KBr): $\nu = 1530$ (Amid II), 1620 (Amid I), 1700 cm^{-1} (CO₂H). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.20 - 7.40$ (m; C₆H₅), 4.35 (q, $J = 7 \text{ Hz}$; CHBr), 3.30–3.4 (m; CH₂), 1.95 (s; N–C–CH₃), 1.88 (d, $J = 7 \text{ Hz}$; Br–C–CH₃).

2) 3-Benzyl-3,6-dimethylmorpholin-2,5-dion (**21b**): Die Lösung von 17.9 g (57.0 mmol) **19b** in 50 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPTA) tropfte man bei 25 °C zur Suspension von 1.4 g (57 mmol) Natriumhydrid in 50 ml HMPTA. Man rührte noch 8 h bei 50 °C, goß in 300 ml Eis/Wasser und extrahierte 5mal mit je 50 ml Ether. Die Extrakte wusch man mit 50 ml Wasser und trocknete mit Na₂SO₄. Nach Abdampfen des Ethers erhielt man 10.2 g (77%) **21b** als Diastereomerenmischung mit Schmp. 132–134 °C [unscharf, aus Ether/Petrolether (4:1)]. – IR (KBr): $\nu = 1675$ (NHC=O), 1740 (O–C=O), 3200–3300 cm^{-1} (NH). – ¹H-NMR (CDCl₃; beide Diastereomeren): $\delta = 7.62 - 7.75$ (br.; NH, mit D₂O austauschbar), 7.2–7.4 (m; C₆H₅), 1.66 (s; 3-CH₃). – *trans*-**21b**: $\delta = 4.77$ (q, $J = 6 \text{ Hz}$; 6-H), 3.36, 2.87 (AB-Signal, $J_{AB} = 14 \text{ Hz}$; CH₂), 0.87 (d, $J = 6 \text{ Hz}$; 6-CH₃). – *cis*-**21b**: $\delta = 3.37$ (q, $J = 6 \text{ Hz}$; 6-H), $\delta = 3.34, 2.84$ (AB-Signal, $J = 14 \text{ Hz}$; CH₂), 1.35 (d, $J = 6 \text{ Hz}$; 6-CH₃).

C₁₃H₁₅N₃O₃ (233.3) Ber. C 66.93 H 6.48 Gef. C 67.31 H 6.50

3) **22b**: Zur Suspension von 2.1 g (14 mmol) Trimethyloxonium-tetrafluorborat⁶⁾ in 50 ml Methylenchlorid tropfte man bei 25 °C die Lösung von 3.0 g (13 mmol) **21b** und rührte 12 h kräftig bei 25 °C. Man fügte die Lösung von 2.0 g Kaliumcarbonat in 50 ml Wasser zu, trennte die Phasen, trocknete die organische Phase mit MgSO₄ und arbeitete wie üblich auf. Man erhielt 2.5 g (78%) **22b** mit Sdp. 100 °C/0.05 Torr (Kugelrohrapparat). – IR (Film): $\nu = 1695$ (N=C),

1745 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; beide Diastereomeren): $\delta = 7.2$ (s; C_6H_5), 3.72 (s; OCH_3), 3.40, 2.85, (AB-Signal, $J = 14$ Hz; CH_2). – *cis*-**22b**: $\delta = 3.55$ (q, $J = 6$ Hz; 6-H), 1.30 (q, $J = 6$ Hz; 6- CH_3), 1.61 (s; 3- CH_3). – *trans*-**22b**: $\delta = 4.69$ (q, $J = 6$ Hz; 6-H), 1.60 (s; 3- CH_3), 0.55 (d, $J = 6$ Hz; 6- CH_3).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247.3) Ber. C 67.99 H 6.93 Gef. C 68.13 H 6.93

3-Benzyl-3-methyl-6-phenylmorpholin-2,5-dion (**21c**): Man verfuhr wie für **21a** beschrieben. Eingesetzt wurden 10.7 g (60.0 mmol) α -Methylphenylalanin (**17b**). Man erhielt 10.2 g (58%) **21c** mit Schmp. 160–165°C (unscharf, aus Ethylacetat) als Diastereomerenmisch. – IR (KBr): $\nu = 3200$ (N–H), 1740 (C=O), 1675 cm^{-1} (Amid). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , beide Diastereomeren): $\delta = 8.30$ und 8.21 (2 s; 1H, NH), 7.0–7.4 und 6.78–6.9 (2m; 10H, C_6H_5). – *trans*-**21c**: $\delta = 5.71$ (s; 1H, 6-H), $\delta_A = 3.60$, $\delta_B = 2.64$ (AB-Signal, $J = 14$ Hz; CH_2Ph), 1.44 (s; 3H, CH_3). – *cis*-**21c**: $\delta = 4.22$ (s; 1H, 6-H), $\delta_A = 3.20$, $\delta_B = 2.66$ (AB-Signal, $J = 14$ Hz; CH_2Ph), 1.45 (s; 3H, CH_3).

Zur Ringkontraktion **22** → **24**

2-Benzyl-4-deuterioxy-2,4-dihydro-2,4-dimethyl-5-methoxy-3H-pyrrol-3-on (**24**): Zur Lösung von 1.00 g (4.00 mmol) **22b** in 10 ml THF tropfte man bei -70°C die auf -70°C vorgekühlte Lösung von 4 mmol Lithiumdiisopropylamid in 10 ml THF. Man rührte 30 min bei dieser Temp. und weitere 30 min bei -20°C . Man fügte bei -20°C die Lösung von 0.23 g (3.8 mmol) $[\text{D}_1]$ Essigsäure in 5 ml THF zu, entfernte das Solvens i. Vak., nahm den Rückstand in trockenem Ether auf und filtrierte. Nach Entfernen des Ethers blieb ein zähes Öl zurück, das laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum neben Polymeren zu etwa 60% **24** enthielt. Nach Umkristallisation aus Ether/Petrolether (1:4) erhielt man 0.43 g (43%) **24** mit Schmp. 130–135°C (ein Diastereomeres). – IR (Film): $\nu = 1635$ (N=C), 1760 (C=O), 3200 cm^{-1} (O–D). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.0$ –7.3 (m; 5H, C_6H_5), 3.85 (s; 3H, OCH_3), 2.99–3.03 (m; 2H, CH_2Ph), 1.4 (s; 3H, 4- CH_3), 1.19 (s; 3H, 2- CH_3).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{DNO}_3$ (248.3) Ber. C 67.65 H 6.48 Gef. C 67.24 H 6.27

- 1) XV. Mitteilung: U. Schöllkopf, J. Nozulak und U. Groth, *Synthesis* **1982**, 868.
- 2) Vgl. G. Nass, K. Poralla und H. Zähler, *Naturwissenschaften* **58**, 603 (1971); R. R. Rando, *Acc. Chem. Res.* **8**, 281 (1975); R. H. Abeles und A. L. Maycock, ebenda **9**, 313 (1976); W. Trowitzsch und H. Sahn, *Z. Naturforsch., Teil C* **32**, 78 (1977).
- 3) Neuere Zusammenfassungen über asymmetrische Aminosäuresynthesen: J. W. ApSimon und R. P. Seguin, *Tetrahedron* **35**, 2797 (1979); K. Weinges und B. Stemmler, *Recent Dev. Chem. Nat. Carbon Compd.* **7**, 91 (1976); H. B. Kagan, *Pure Appl. Chem.* **43**, 401 (1975); D. Valentine jr. und J. W. Scott, *Synthesis* **1978**, 329.
- 4) U. Schöllkopf, H.-H. Hausberg, M. Segal, U. Reiter, I. Hoppe, W. Saenger und K. Lindner, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 439.
- 5) Vgl. U. Schöllkopf, U. Groth, K.-O. Westphalen und C. Deng, *Synthesis* **1981**, 969, dort frühere Lit.; Zusammenfassung: U. Schöllkopf, *Top. Curr.* **1982**, im Druck.
- 6) T. J. Curphey, *Org. Synth.* **51**, 142 (1971).
- 7) T. Tanabe, S. Yajima und M. Imaida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **41**, 2178 (1968).
- 8) K. Sauber, *Pharmaforschung der Fa. Hoechst AG*, Privatmitteilung.
- 9) E. Abderhalden, W. Faust und E. Haase, Hoppe Seyler's *Z. Physiol. Chem.* **228**, 187 (1934). Zum Problem der Synthese von optisch reinem *tert*-Leucin vgl. auch J.-L. Fauchère und C. Petermann, *Helv. Chim. Acta* **63**, 824 (1980).
- 10) 10a) G. Schulz und W. Steglich, *Chem Ber.* **110**, 3615 (1977). – 10b) A. K. Bose, M. S. Manhas, R. F. Tavares, J. M. van der Veen und H. Fujiwara, *Heterocycles* **7**, 1227 (1977); U. Schöllkopf, U. Groth und W. Hartwig, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 2407; U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth und K.-O. Westphalen, ebenda **1981**, 696.

- 11) Bei benzylsubstituierten anionisierten Bis lactimethern vom Typ 2 ($R^1 = \text{Benzyl}$) spricht die ungewöhnlich hohe asymmetrische Induktion bei der Umsetzung des Anions mit Elektrophilen für eine gefaltete Konformation des Anions: U. Schöllkopf, W. Hartwig, K.-H. Pospischil und H. Kehne, *Synthesis* **1981**, 966.
- 12) Wir danken den Herren Dr. Dick und Dr. Lettenbauer, Boehringer Mannheim, für die Überlassung von (S)-17a.
- 13) U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Sprotte und W. Jung, *Angew. Chem.* **91**, 329 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 310 (1979).
- 14) G. Losse und G. Bachmann, *Chem. Ber.* **97**, 2671 (1964).
- 15) F. Knoop und H. Oesterlin, *Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.* **148**, 294 (1925).
- 16) F. K. Thayer, *Org. Synth. Coll. Vol. I*, 12, (1961).
- 17) Dargestellt in Anlehnung an Lit. ¹⁶⁾.
- 18) M. Brenner, H. R. Müller und R. W. Pfister, *Helv. Chim. Acta* **33**, 568 (1950).
- 19) A. McKenzie und G. W. Clough, *J. Chem. Soc.* **101**, 390 (1912); H. Mizuno, S. Terachima, K. Achiwa und S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **15**, 579 (1966); K. Achiwa, S. Terachima, H. Mizuno, N. Takamura, K. Kitagawa, K. Ishikawa und S. Yamada, ebenda **18**, 61 (1970).

[78/82]