

Asymmetrische Synthesen, III<sup>1)</sup>**Die asymmetrische Strecker-Synthese von aliphatischen  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -amino-säuren**

Klaus Weinges\* und Berthold Stemmlé

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,  
D-6900 Heidelberg 1, Im Neuenheimer Feld 7

Eingegangen am 19. März 1973

Alkylmethylketone **1** werden mit [4*S*;5*S*](+)-5-Amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan (**2**) und Natriumcyanid/Eisessig in Methanol zu den Aminonitrilen **3** umgesetzt und über die Lactone **4** in die entsprechenden optisch aktiven  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -amino-säuren **5** übergeführt. Durch Vergleich der ORD-Kurven von **5** mit denen bereits bekannter, strukturell ähnlicher Aminosäuren wird ihre absolute Konfiguration bestimmt. Beim Einsetzen von Ketonen **1** mit geradzahlgiger Kohlenstoffkette im Alkylrest R entstehen  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -amino-säuren **5** mit *S*-Konfiguration, während Ketone **1** mit ungeradzahlgiger Kohlenstoffkette im Alkylrest R  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -amino-säuren **5** mit *R*-Konfiguration liefern. Bei Verzweigungen des Alkylrestes R in **1** ist die Anzahl der Kohlenstoffatome der längsten Kette maßgebend. Die Konfiguration der  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -amino-säuren **5**, die aus den Aminonitrilen **3** entstehen, läßt sich aus der chemischen Verschiebung der Protonen der  $\alpha$ -Methylgruppe von **3** voraussagen. Über den stereochemischen Reaktionsverlauf bei der Bildung des neuen Chiralitätszentrums kann bisher keine Aussage gemacht werden.

**Asymmetric Synthesis, III<sup>1)</sup>****Asymmetric Strecker Synthesis of Aliphatic  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -amino Acids**

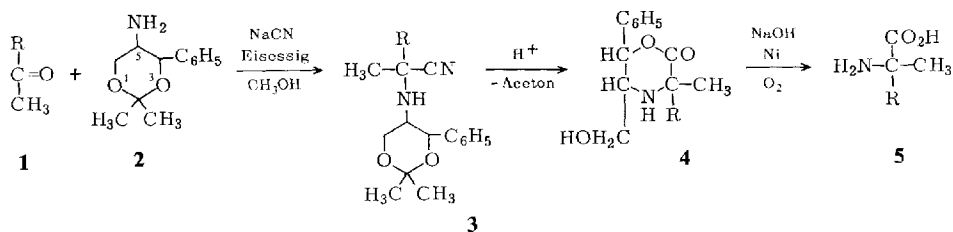
Alkyl methyl ketones **1** react with [4*S*;5*S*](+)-5-amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxane (**2**) and sodium cyanide/acetic acid in methanol to yield aminonitriles **3**. The latter are transformed *via* the lactones **4** into the corresponding optically active  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -amino acids **5**. Comparison of the ORD curves with those of known structurally similar amino acids makes it possible to determine the absolute configuration of **5**. When ketones **1** having an even number of carbon atoms in the alkyl-chain R are used as starting materials,  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -amino acids **5** with *S*-configuration are obtained, whereas ketones **1** with an uneven number of carbon atoms yield **5** with *R*-configuration. In the case of branched residues in **1** the configuration is dependent on the number of carbon atoms in the longest chain. The configuration of  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -amino acids **5** formed from aminonitriles **3** may be predicted from the chemical shift of the  $\alpha$ -methyl group in **3**. It is not yet possible to give an interpretation of the stereochemical course of the formation of the new center of chirality.

\* Korrespondenz bitte an diesen Autor richten.

<sup>1)</sup> II. Mitteil.: K. Weinges, G. Graab, D. Nagel und B. Stemmlé, Chem. Ber. **104**, 3594 (1971).

Die asymmetrische *Strecker*-Synthese mit substituierten Phenylacetonen und dem [4*S*; 5*S*]-Amin **2** führt zu  $\alpha$ -Methylphenylalaninen mit *S*-Konfiguration<sup>1)</sup>. Die Synthese verläuft mit einer 100proz. Stereoselektivität. Beim Einsetzen verschiedener Alkylmethylketone der allgemeinen Formel **1** gelangten wir zu einigen nicht erwarteten Ergebnissen.

Geht man von den Alkylmethylketonen **1b** und **1d** aus, deren Kohlenstoffkette *R* geradzahlig ist, so erhält man mit **2** die  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminosäuren **5b** und **5d** mit *S*-Konfiguration. Aus den Ketonen **1c** und **1e** mit ungeradzahligem Kohlenstoffkette



	R
a	-CH <sub>3</sub>
b	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
c	-[CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
d	-[CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>
e	-[CH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>
f	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
g	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

*R* erhält man die  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminosäuren **5c** und **5e** mit *R*-Konfiguration. Bei Verzweigungen des Alkylrestes ist die Anzahl der Kohlenstoffatome der längsten Kette ausschlaggebend; so entsteht aus **1f** (gerade Anzahl C-Atome) eine *S*- und aus **1g** (ungerade Anzahl C-Atome) eine *R*- $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminosäure.

Die Konfiguration von **5b–e** wurde durch Vergleich ihrer ORD-Kurven (Abb. 1) mit bereits bekannten ORD-Kurven strukturell ähnlicher Aminosäuren bestimmt<sup>2,3)</sup>. Die in Abb. 1 wiedergegebenen schlichten Kurven sind die langwelligen Ausläufer positiver *Cotton*-Effekte für **5b** und **5d** bzw. negativer *Cotton*-Effekte für **5c** und **5e**<sup>4–6)</sup>. Da die Carboxylgruppe direkt an das Chiralitätszentrum gebunden ist, erhält man eine chirale Absorptionsbande für diese im UV bei 205–210 m $\mu$ , was einem  $n_p$ - $\pi^*$ -Übergang<sup>7)</sup> entspricht, vergleichbar mit dem  $n_p$ - $\pi^*$ -Übergang der Carbonylgruppe bei Ketonen<sup>8)</sup>. Entsprechend zeigen die  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminosäuren **5b** und **5d** eine positive, **5c** und **5e** dagegen eine negative CD-Kurve.

<sup>2)</sup> M. C. Otey, J. P. Greenstein, M. Winitz und S. M. Birnbaum, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 3112 (1955).

<sup>3)</sup> J. Strem, Y. S. R. Krishna-Prasad und J. A. Schellman, Tetrahedron **13**, 176 (1961).

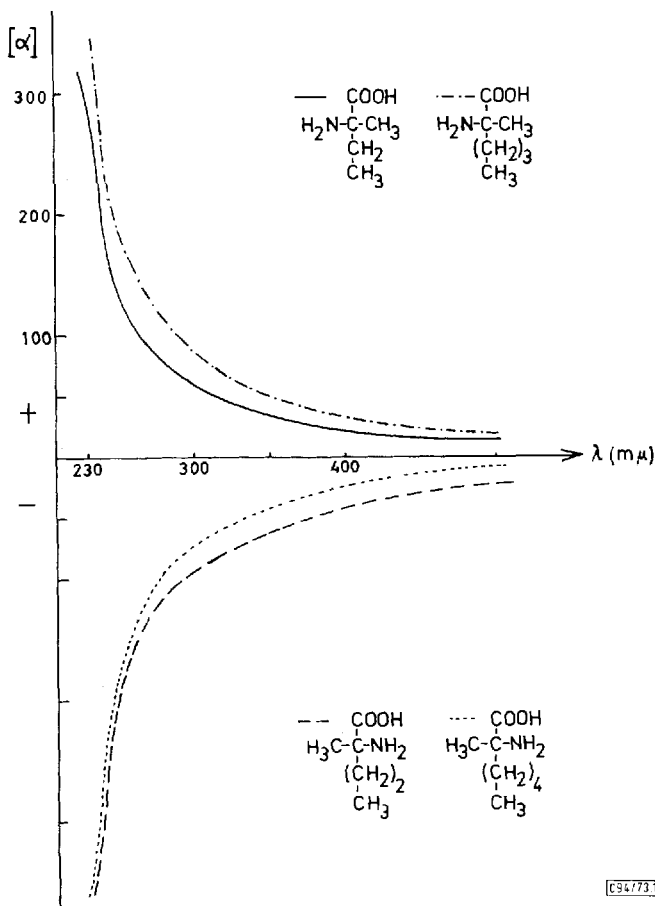
<sup>4)</sup> I. P. Dirkx und F. L. J. Sixma, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **83**, 522 (1964).

<sup>5)</sup> W. Gaffield, Chem. Ind. (London) **1964**, 1460.

<sup>6)</sup> J. Cymerman Craig und S. K. Roy, Tetrahedron **21**, 391 (1965).

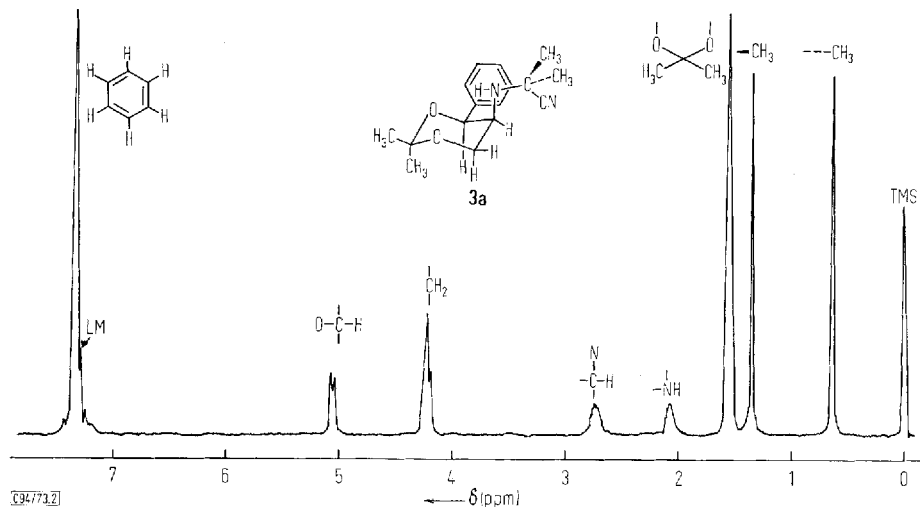
<sup>7)</sup> C. Djerassi, Optical Rotatory Dispersion, McGraw-Hill Book Company, New York 1960.

<sup>8)</sup> J. W. Sidman, Chem. Rev. **58**, 689 (1958).

Abb. 1. ORD-Kurven der  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminosäuren **5b–5e**

Das Aminonitril **3a**, das aus Aceton (**1a**) und **2** erhalten wird, besitzt zwei diastereotopie Methylgruppen, für die verschiedene räumliche Anordnungen möglich sind (siehe Konformationsformel von **3a** in Abb. 2). Die Protonen der beiden Methylgruppen erscheinen im NMR-Spektrum (Abb. 2) bei  $\delta = 0.63$  und  $1.36$  ppm. Die große Differenz der chemischen Verschiebungen von  $0.73$  ppm ist dadurch zu erklären, daß die Protonen der Methylgruppe mit dem Signal bei  $\delta = 0.63$  in den Einflußbereich des äquatorial am 1,3-Dioxanring stehenden Phenylkerns geraten. Die Protonen der anderen Methylgruppe, die „vor der Papierebene“ steht, haben eine chemische Verschiebung von  $\delta = 1.36$  ppm.

Die reinen Aminonitrile, die aus den substituierten Phenylacetonen hergestellt wurden<sup>1)</sup>, zeigen nur ein Signal für die  $\alpha$ -Methylprotonen bei  $\delta = 0.6$  ppm und führen zu  $\alpha$ -Methylphenylalaninen mit *S*-Konfiguration. Bei 24stdg. Stehenlassen in  $\text{CDCl}_3$  tritt Epimerisierung der Aminonitrile ein, die zu einem Gleichgewicht mit den diastereomeren Aminonitrilen führt, deren  $\alpha$ -Methylprotonen bei  $\delta = 1.3$  ppm

Abb. 2. 60 MHz-NMR-Spektrum des Aminonitrils **3a** in  $\text{CDCl}_3$ 

absorbieren. Aus den Intensitäten dieser beiden Signale wurde der prozentuale Anteil der diastereomeren Aminonitrile bestimmt<sup>1)</sup>. Die Ergebnisse ließen den Schluß zu, daß das neu entstandene Chiralitätszentrum der Aminonitrile, deren  $\alpha$ -Methylprotonen eine chemische Verschiebung von  $\delta = 0.6$  ppm zeigen, *S*-Konfiguration besitzt, während bei einer chemischen Verschiebung der  $\alpha$ -Methylprotonen von  $\delta = 1.3$  ppm das neue Chiralitätszentrum *R*-Konfiguration hat. Dies wurde durch unsere jetzigen Untersuchungen bestätigt (s. Tab.). Da beim weiteren Verlauf der Synthese keine Reaktion mehr an diesem Zentrum ausgeführt wird, läßt sich aus den chemischen Verschiebungen der  $\alpha$ -Methylprotonen der Aminonitrile **3** die Konfiguration der entstehenden  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminosäuren **5** voraussagen.

 $\delta$ -Werte der  $\alpha$ -Methylprotonen der Aminonitrile **3b–g**

Amino-nitril	$\delta$ -Werte der $\text{CH}_3$ -Protonen	Konfiguration des neu entstandenen Chiralitätszentrums
<b>3b</b>	0.6	<i>S</i>
<b>c</b>	1.3	<i>R</i>
<b>d</b>	0.6	<i>S</i>
<b>e</b>	1.3	<i>R</i>
<b>f</b>	0.6	<i>S</i>
<b>g</b>	1.3	<i>R</i>

Gleichzeitig läßt sich aus den NMR-Spektren von **3b–g** entnehmen, daß die Stereoselektivität der Strecker-Synthese mit den Alkylmethylketonen **1b–g**  $> 95\%$  sein muß. Über den stereochemischen Reaktionsverlauf bei der Bildung des neuen Chiralitätszentrums kann bisher keine Aussage gemacht werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit. B. Stemmler dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Doktoranden-Stipendium.

## Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. — Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian-A60-Gerät aufgenommen. — Die Drehwerte wurden mit einem Polarimeter 141 der Fa. Perkin-Elmer gemessen. Als Lösungsmittel zur Bestimmung der spezif. Drehwerte dienten die „Uvasol“-Lösungsmittel der Fa. Merck (Darmstadt). — Die ORD-Kurven wurden mit dem Polarimeter REPM 12 der Fa. Carl Zeiss und die CD-Kurven mit einem Dichrographen, Modell CD 185, der Fa. Jouan (Frankreich) aufgenommen.

### 1. Reaktionsstufe

**Aminonitrile 3:** Äquimolare Mengen von [4*S*;5*S*]-(-)-5-Amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan (**2**), Alkylmethylketon (**1**) und Natriumcyanid werden in Methanol auf 60°C erwärmt. Man fügt unter Rühren Eisessig zu und rührt weitere 15 min bei der angegebenen Temperatur.

**Verfahren A:** Die Reaktionslösung wird im Kältebad (Eis/Kochsalz) gerührt, bis das Reaktionsprodukt auskristallisiert. Um anorganische Salze zu entfernen, wird das Rohprodukt mit Wasser ausgerührt, abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Die farblosen Kristalle werden i. Vak. über NaOH getrocknet.

**Verfahren B:** Fällt beim Abkühlen der Reaktionslösung kein Produkt kristallin aus, so wird in offenem Reaktionsgefäß bei Raumtemp. gerührt, bis die Kristallisation einsetzt. Weitere Aufarbeitung wie bei Verfahren A beschrieben.

[4'*S*;5'*S*]-(-)-*N*-(2',2'-Dimethyl-4'-phenyl-1',3'-dioxan-5'-yl)-2-amino-2-methylpropionitril (**3a**): Aus 2.9 g Aceton, 10.35 g **2**, 2.7 g Natriumcyanid und 4.5 ml Eisessig in 30 ml Methanol nach Verfahren A. Ausb. 12.5 g (91%). Schmp. 128°C (aus Methanol).  $[\alpha]_{589}^{20} = +42.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = +43.7^\circ$  ( $c = 0.9$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$  (274.4) Ber. C 70.03 H 8.08 N 10.21 Gef. C 70.09 H 8.67 N 10.23

[2*S*;4'*S*;5'*S*]-(-)-*N*-(2',2'-Dimethyl-4'-phenyl-1',3'-dioxan-5'-yl)-2-amino-2-methylbutyronitril (**3b**): Aus 18 g Butanon mit 51.75 g **2**, 13.5 g Natriumcyanid und 23 ml Eisessig in 150 ml Methanol nach Verfahren A. Ausb. 65 g (90%). Schmp. 92°C (aus Methanol).  $[\alpha]_{589}^{20} = +45.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = +47.1^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$  (288.4) Ber. C 70.79 H 8.39 N 9.71 Gef. C 70.11 H 8.34 N 9.34

[2*R*;4'*S*;5'*S*]-(+)-*N*-(2',2'-Dimethyl-4'-phenyl-1',3'-dioxan-5'-yl)-2-amino-2-methylvaleronitril (**3c**): Aus 3.8 g 2-Pentanon, 10.35 g **2**, 2.7 g Natriumcyanid und 4.5 ml Eisessig in 30 ml Methanol nach Verfahren B. Ausb. 13 g (86%). Schmp. 84°C (aus Methanol).  $[\alpha]_{589}^{20} = +44.3^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = +47.0^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$  (302.4) Ber. C 71.49 H 8.67 N 9.27 Gef. C 71.35 H 8.69 N 9.22

[2*S*;4'*S*;5'*S*]-(-)-*N*-(2',2'-Dimethyl-4'-phenyl-1',3'-dioxan-5'-yl)-2-amino-2-methylcapronitril (**3d**): Aus 15 g 2-Hexanon, 51.75 g **2**, 13.5 g Natriumcyanid und 23 ml Eisessig in 150 ml Methanol nach Verfahren B. Ausb. 62 g (78%). Schmp. 66°C (aus Methanol bei -8°C).  $[\alpha]_{589}^{20} = +63.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = +65.9^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$  (316.4) Ber. C 72.12 H 8.92 N 8.86 Gef. C 71.98 H 9.09 N 8.74

[2*R*;4'*S*;5'*S*]-(+)-*N*-(2',2'-Dimethyl-4'-phenyl-1',3'-dioxan-5'-yl)-2-amino-2-methylönanthonitril (**3e**): Aus 28.5 g 2-Heptanon, 51.75 g **2**, 13.5 g Natriumcyanid und 23 ml Eisessig in

130 ml Methanol nach Verfahren B. Das Rohprodukt wird nicht mit Wasser ausgerührt, sondern sogleich aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 75 g (90%). Schmp. 71–73°C (aus Methanol im Kühlschrank).  $[\alpha]_{589}^{20} = +45.9^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = +47.1^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$  (330.5) Ber. C 72.68 H 9.15 N 8.47 Gef. C 72.71 H 9.10 N 8.34

[2S;4'S;5'S]-(+)-N-(2',2'-Dimethyl-4'-phenyl-1',3'-dioxan-5'-yl)-2-amino-2,3-dimethylbutyronitril (**3f**): Aus 4.3 g 3-Methyl-2-butanon, 10.35 g **2**, 2.7 g Natriumcyanid und 4.5 ml Eisessig in 30 ml Methanol nach Verfahren B. Ausb. 14 g (93%). Schmp. 94–96°C (aus Methanol).  $[\alpha]_{589}^{20} = +58.7^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = +60.5^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$  (302.4) Ber. C 71.49 H 8.67 N 9.27 Gef. C 71.31 H 8.96 N 9.19

[2R;4'S;5'S]-(-)-N-(2',2'-Dimethyl-4'-phenyl-1',3'-dioxan-5'-yl)-2-amino-2,6-dimethyl-5-heptensäurenitril (**3g**): Aus 6.3 g 2-Methyl-2-hepten-6-on, 10.35 g **2**, 2.7 g Natriumcyanid und 4.5 ml Eisessig in 30 ml Methanol nach Verfahren A. Ausb. 15.7 g (92%). Schmp. 97–99°C (aus Methanol).  $[\alpha]_{589}^{20} = +34.9^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = +35.8^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$  (342.5) Ber. C 73.64 H 8.83 N 8.18 Gef. C 73.52 H 8.86 N 8.17

## 2. Reaktionsstufe

**Lactone 4:** In einem 250-ml-Dreihalskolben werden 100 ml konz. Salzsäure auf  $-5^\circ\text{C}$  gekühlt und langsam 0.03 mol der Aminonitrile **3** eingetragen. Man rührt 1 h bei  $-5^\circ\text{C}$ , 1 h im tauenden Eisbad, 1 h bei Raumtemp. und 4 h bei  $50^\circ\text{C}$ .

**Verfahren C:** Die Reaktionslösung wird auf  $-15^\circ\text{C}$  abgekühlt, nach 2 h der gebildete Niederschlag abgesaugt und mit wenig Eiswasser gewaschen. Das Rohprodukt wird aus Äthanol umkristallisiert.

**Verfahren D:** Fällt bei der Abkühlung außer Ammoniumchlorid kein Produkt aus, so wird die Lösung am Rotationsverdampfer (Badtemp.  $60^\circ\text{C}$ ) zur Trockne eingedampft. Der meist dunkelbraune, zähflüssige Rückstand wird mit n-Butanol ausgekocht und die Lösung erneut bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert.

**Verfahren E:** Werden nach beiden Verfahren keine Kristalle erhalten, so wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel/Celite (5:1) mit Butanol/Eisessig/Wasser (4:1:5; organische Phase) als Elutionsmittel gereinigt. Das chromatographisch reine Produkt wird in ein Acetyl- oder Tosyl-Derivat übergeführt.

[5S;6S]-(-)-5-(Hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-2-oxo-6-phenyl-tetrahydro-1,4-oxazin-hydrochlorid (**4a**): Aus 10 g **3a** und 110 ml konz. Salzsäure nach Verfahren C, jedoch 5 h bei  $80-100^\circ\text{C}$  gerührt. Ausb. 7.5 g (75%). Schmp.  $215^\circ\text{C}$  (Zers.).  $[\alpha]_{589}^{20} = -17.9^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = -17.9^\circ$  ( $c = 1.2$  in Methanol).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{Cl}$  (271.7) Ber. C 57.46 H 6.68 Cl 13.05 N 5.16  
Gef. C 57.59 H 6.56 Cl 13.15 N 5.04

[3S;5S;6S]-(-)-3-Äthyl-5-(hydroxymethyl)-3-methyl-2-oxo-6-phenyl-tetrahydro-1,4-oxazin-hydrochlorid (**4b**): Aus 17.28 g **3b** und 200 ml konz. Salzsäure nach Verfahren E. Als Derivat wurde das p-Toluolsulfonat hergestellt. Ausb. 67%. Schmp.  $137^\circ\text{C}$  (aus Äthanol).  $[\alpha]_{589}^{20} = -14.9^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = -15.4^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NSO}_2$  (403.5) Ber. C 62.50 H 6.24 N 3.47 S 7.95  
Gef. C 62.40 H 6.38 N 3.70 S 7.91

[3R;5S;6S]-(-)-5-(Hydroxymethyl)-3-methyl-2-oxo-6-phenyl-3-propyl-tetrahydro-1,4-oxazin-hydrochlorid (**4c**): Aus 27 g **3c** und 280 ml konz. Salzsäure nach Verfahren B. Ausb. 23 g (86%). Schmp.  $215^\circ\text{C}$  (Zers.).  $[\alpha]_{589}^{20} = -12.05^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = -12.6^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{Cl}$  (299.8) Ber. C 60.09 H 7.40 Cl 11.83 N 4.67  
Gef. C 60.15 H 7.40 Cl 11.95 N 4.59

[3*S*;5*S*;6*S*]-(-)-3-Butyl-5-(hydroxymethyl)-3-methyl-2-oxo-6-phenyl-tetrahydro-1,4-oxazin-hydrochlorid (**4d**): Aus 40 g **3d** und 400 ml konz. Salzsäure nach Verfahren D. Ausb. 35 g (88%). Schmp. ab 195°C (Zers.).  $[\alpha]_{589}^{20} = -13.5^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = -14.1^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol).

C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>Cl (313.8) Ber. C 61.24 H 7.71 Cl 11.30 N 4.46  
Gef. C 61.17 H 7.65 Cl 11.35 N 4.21

[3*R*;5*S*;6*S*]-(-)-5-(Hydroxymethyl)-3-methyl-2-oxo-3-pentyl-6-phenyl-tetrahydro-1,4-oxazin-hydrochlorid (**4e**): Aus 40 g **3e** und 400 ml konz. Salzsäure nach Verfahren D. Ausb. 25 g (63%). Schmp. ab 215°C (Zers.).  $[\alpha]_{589}^{20} = -15.96^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = -16.5^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol).

C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>Cl (327.9) Ber. C 62.27 H 7.99 Cl 10.81 N 4.27  
Gef. C 62.50 H 7.87 Cl 10.91 N 4.33

### 3. Reaktionsstufe

*α*-Methyl-*α*-aminosäuren **5**: 0.04 mol Lacton **4** werden in 90 ml 2 N NaOH unter Erwärmen gelöst und in Gegenwart von 2 g Raney-Nickel 28 h auf 120°C erhitzt, wobei man einen schwachen Luftstrom durch die Lösung perlen läßt. Man filtriert noch warm vom Raney-Nickel ab, wäscht den Filtrerrückstand mit etwas heißem Wasser und extrahiert die alkalische Lösung mit wenig Toluol zur Entfernung der Abbauprodukte des *N*-Alkylrestes. Die wäßr. Phase wird unter Rühren im Eisbad mit 60 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach längerem Kühlen fällt die Aminosäure als Hydrochlorid aus. Die Mutterlauge wird am Rotationsverdampfer (Badtemp. 60°C) bis zur Trockne eingedampft, mit absol. Äthanol durchgeschüttelt und vom NaCl abfiltriert. Nach einiger Zeit kristallisiert weitere Aminosäure aus.

*α*-Methylalanin-hydrochlorid (**5a**): Aus 5.43 g **4a** mit 45 ml 2 N NaOH. Ausb. 2.2 g (79%). Schmp. 251°C (Zers.; aus Äthanol).

[C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>]Cl (139.6) Ber. C 34.41 H 7.22 Cl 25.40 N 10.04  
Gef. C 34.71 H 7.55 Cl 25.23 N 9.45

[*S*]-(+)-*α*-Amino-*α*-methylbuttersäure-hydrochlorid (**5b**): Aus 5.7 g des zähflüssigen Öls von **4b** mit 60 ml 2 N NaOH. Ausb. 2.5 g (74%). Schmp. 220°C (Zers.; aus Äthanol).

[C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>]Cl (153.6) Ber. C 39.09 H 7.87 Cl 23.08 N 9.12  
Gef. C 38.94 H 7.87 Cl 22.62 N 8.80

[*R*]-(-)-*α*-Amino-*α*-methylvaleriansäure-hydrochlorid (**5c**): Aus 19 g **4c** mit 135 ml 2 N NaOH. Ausb. 9.1 g (86%). Schmp. 282°C (Zers.; aus Äthanol/Aceton).

[C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>]Cl (167.6) Ber. C 42.97 H 8.41 Cl 21.15 N 8.35  
Gef. C 43.01 H 8.49 Cl 21.40 N 8.16

[*S*]-(+)-*α*-Amino-*α*-methylcapronsäure-hydrochlorid (**5d**): Aus 30 g **4d** mit 200 ml 2 N NaOH. Ausb. 16 g (92%). Schmp. 304°C (Zers.; aus Äthanol).

[C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>]Cl (181.7) Ber. C 46.27 H 8.87 Cl 19.51 N 7.71  
Gef. C 46.06 H 8.83 Cl 19.53 N 7.95

[*R*]-(-)-*α*-Amino-*α*-methylönanthsäure-hydrochlorid (**5e**): Aus 21 g **4e** mit 130 ml 2 N NaOH. Ausb. 9.5 g (75%). Schmp. 212°C (Zers.; aus Äthanol).

[C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>]Cl (195.7) Ber. C 49.09 H 9.27 Cl 18.12 N 7.16  
Gef. C 49.17 H 9.27 Cl 18.58 N 7.05

Die spezif. Drehwerte der *α*-Methyl-*α*-aminosäuren **5b**—**5e** siehe ORD-Kurven im allgemeinen Teil.

[94/73]