

Synthese eines chiralen, nicht-racemischen Aziridinons (α -Lactams)^{1,2)}

Helmut Quast* und Holger Leybach

Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg,
Am Hubland, D-8700 Würzburg

Eingegangen am 5. September 1990

Key Words: *tert*-Leucine / Diazotation / Butanoic acid, (*S*)-2-chloro-3,3-dimethyl-, and derivatives / Aziridinones / α -Lactams / Amino acids, α -alkyl-, and esters / Oxazolidine-2,5-diones / Circular dichroism

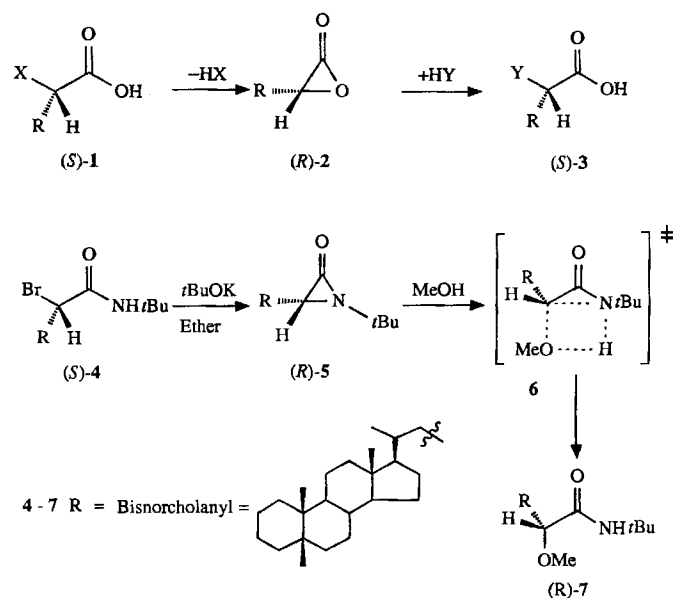
Synthesis of a Chiral, Nonracemic Aziridinone (α -Lactam)^{1,2)}

(*S*)-*tert*-Leucine [(*S*)-**14**] is diazotized affording a mixture of the expected α -chloro and α -hydroxy acids (*S*)-**15** and (*S*)-**16** and the rearranged β -chloro and β -hydroxy acids (*R*)-**12** and (*S*)-**11**. Separation produces a 51% yield of pure (*S*)-**15** (e.e. $\geq 97.4\%$) which is converted via the acid chloride (*S*)-**17** into the α -chloro amides (*S*)-**18a** and **b** (e.e. = 99.0 and 95.2%, respectively). On treatment with *t*BuOK, the latter is converted into the α -lactam (*R*)-**22b** (59%, e.e. $\geq 91.0\%$, $[\alpha]_D^{20} = -293.7$), which is accompanied by small amounts of its ring-opening product (*R*)-**23b**. Only the α -amino ester (*R*)-**23a** is formed from the α -chloro amide (*S*)-**18a** and *t*BuOK. While the enantiomers of the halo amides **13**, **18a**, **b**, **24a**, **b** and of the 3-pentyl esters of the hydroxy acid **16** are separated by GC on chiral columns, the α -lactam **22b** and the α -amino esters **23a**, **b** require conversion into separable derivatives without involving the stereogenic center. Thus, alkaline hydrolysis of **22b** as well as

acidic cleavage of **23** yield the α -amino acids **25** which are cyclized to the oxazolidine-2,5-diones **26** by means of bis(trichloromethyl) carbonate ("triphosgene"). As shown by the high enantiomeric excess of the products derived from (*S*)-*tert*-leucine [(*S*)-**14**] none of the reactions described results in a considerable degree of racemization. Authentic samples of **11** and **12** are synthesized from the Reformatsky product **21**. The absolute configurations of the major enantiomers derived from (*S*)-**14** are based on the retention on chiral GC columns, the signs of optical rotations, and CD spectra. The mechanism of the rearrangement leading to the β -hydroxy and β -chloro acids (*S*)-**11** and (*R*)-**12** is interpreted in terms of a stereospecific 1,2-methyl shift occurring simultaneously with the ring cleavage of the (protonated) α -lactone (*R*)-**2** (*R* = *t*Bu) which is the crucial intermediate formed in the diazotization of (*S*)-**14**.

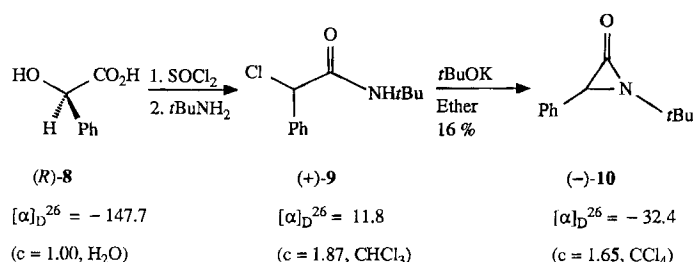
Bei nucleophiler Substitution an der α -Stellung von α -chiralen, nicht-racemischen Carbonsäuren bleibt unter bestimmten Bedingungen die Konfiguration erhalten³⁾. In diesen Fällen konkurriert die benachbarte Carboxyl-Gruppe erfolgreich mit dem externen Nucleophil. Durch interne S_N2 -Typ-Reaktion der Carboxyl-Gruppe unter Inversion entsteht ein α -Lacton **2**⁴⁾, dessen Ring schließlich durch das externe Nucleophil unter erneuter Inversion zur homochiralen, α -substituierten Carbonsäure **3** geöffnet wird. Theoretische Studien der Gasphasen-Dissoziation des Chloracetat-Ions bestätigen diesen Mechanismus⁵⁾. Im Gegensatz zu α -Lactonen reagieren Aziridinone (α -Lactame), von denen viele in reiner Form isolierbar sind, mit Nucleophilen in zweierlei Weise. So addieren sich zum Beispiel Alkoholate an die Carbonyl-Gruppe, was im folgenden Schritt zur Spaltung des Rings an der Bindung N–CO führt, wodurch α -(Alkylamino)carbonsäureester entstehen. Weniger reaktive Nucleophile, zum Beispiel Halogenid-Ionen und Alkohole, greifen das potentielle Stereozentrum C-3 an, wie im Falle von α -Lactonen, und ergeben durch ringöffnende Substitution α -substituierte Carbonsäureamide⁶⁾. Diese Ringöffnung der Aziridinone soll aber nach Sarel und Mitarbeitern unter *Retention* der Konfiguration verlaufen. Die Schlußfolgerung von Sarel et al. beruht auf dem Ergebnis der Methanolyse des Aziridinons (*R*)-**5** (\rightarrow (*R*)-**7**), das mit der Bisnorcholanyl-Gruppe einen großen chiralen Substituenten an C-3 trägt. Dieser überraschende stereochemische Verlauf, der durch

den Übergangszustand **6** gedeutet wurde⁷⁾, steht aber nicht in Einklang mit dem Prinzip der mikroskopischen Reversibilität und dem stereochemischen Verlauf der analogen Ringöffnung von α -Lactonen. Um die Stereochemie der nucleophilen Öffnung der Bindung N–C-3 eines Aziridinons ohne den Einfluß chiraler Substituenten untersuchen zu kön-



nen, haben wir das chirale, nicht-racemische Aziridinon (*R*)-**22b** synthetisiert, worüber wir hier berichten.

Schon wenige Jahre nach dem ersten Nachweis eines Aziridinons haben Baumgarten und Mitarbeiter aus (*R*)-(-)-Mandelsäure [(*R*)-**8**] das chirale, nicht-racemische Aziridinon (-)-**10** unbekannter Konfiguration und Enantiomeren-Reinheit hergestellt und dadurch gezeigt, daß bei der Base-induzierten 1,3-Dehydrochlorierung des α -Chloramids (+)-**9** achirale Zwischenstufen nicht durchlaufen werden⁸⁾. Angesichts der geringen Stabilität des Aziridinons (-)-**10** und der Leichtigkeit der Racemisierung chiraler Phenylessigsäure-Derivate erscheint (-)-**10** wenig geeignet für Untersuchungen der Stereochemie nucleophiler Ringöffnungen. Solche Nachteile besitzen die enantiomeren 1,3-Di-*tert*-butylaziridinone (*R*)- und (*S*)-**22b** und *tert*-Butylessigsäure-Derivate nicht: Diese zeigen keine Neigung zur Racemisierung durch Deprotonierung/Reprotonierung⁹⁾, während das racemische Aziridinon (*R,S*)-**22b** besonders stabil, gut zugänglich und bequem zu handhaben ist¹²⁾.



Tab. 1. Literaturangaben über Herstellung und physikalische Daten der nicht-racemischen 2-Halogen-3,3-dimethylbutansäuren **15** und **19**; Drehwinkel ($[\alpha]_{\text{D}}$) wurden in Methanol gemessen

Verb.	a)	Schmp. [°C]	Sdp./Druck [°C/Torr]	$[\alpha]_{\text{D}}$	Temp. [°C]	Konz. [g/100 ml]	$[\alpha]_{\text{D}}$ extrap. ^{b)}
(<i>R</i>)- 15	A ¹³⁾	67 - 70	83 - 84/1.5-2	-9.9	27	0.323	
	B ¹³⁾			-14.3	27	0.203	-17.3
(<i>S</i>)- 15	C ¹⁶⁾		85/2	9.55	25	2	30
(<i>R</i>)- 19	D ¹⁷⁾	66	115 - 120/12	-14.4	27	4.91 ^{c)}	-14.4
	E ¹³⁾			-10.0	27	0.05	-12.0
(<i>S</i>)- 19	F ¹⁶⁾	70	90 - 95/2	4.55	25	1	18.2
	G ¹⁷⁾			14.0	23	5.00 ^{c)}	14.0

a) Methode: A: Fraktionierende Kristallisation des Chinchonidin-Salzes von (*R,S*)-**15**. — B: Aus (*R*)-(+)-*tert*-Leucin [(*R*)-**14**] ($[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +8.4$, $c = 0.910$, in Wasser) und konz. Salpetersäure/konz. Salzsäure (1:2). — C: Durch Chromsäure-Oxidation des Aldehyds [Enantiomeren-Überschuß = 32%, ¹H-NMR in Gegenwart von Eu(hfc)₃]. — D: Aus *N*-Formyl-(*R*)-(+)-*tert*-leucin und Nitrosylbromid. — E: Aus (*R*)-(+)-*tert*-Leucin [(*R*)-**14**] und konz. Salpetersäure/konz. Bromwasserstoffsäure, nach präparativer Gaschromatographie. — F: Durch Chromsäure-Oxidation des Aldehyds [Enantiomeren-Überschuß = 25%, ¹H-NMR in Gegenwart von Eu(hfc)₃]. — G: Aus *N*-Formyl-(*S*)-(-)-*tert*-leucin und Nitrosylbromid. — b) Aufgrund der angenommenen Enantiomeren-Überschüsse für vollständige optische Reinheit = 100% Enantiomeren-Überschuß extrapoliert. — c) In Ethanol gemessen.

Als Vorstufen eines chiralen, nicht-racemischen 1,3-Di-*tert*-butylaziridinons (*R*)- oder (*S*)-**22b** kamen nicht-racemische 3,3-Dimethylbutansäure-Derivate mit guten Abgangsgruppen in α -Stellung, insbesondere Brom (**19**, **24b**)

oder Chlor (**15**, **17**, **18b**) in Frage. (*R*)-(-)-2-Chlor-3,3-dimethylbutansäure [(*R*)-**15**] wurde aus dem racemischen Gemisch¹³⁾ durch fraktionierende Kristallisation des Chinchonidin-Salzes¹⁴⁾ und durch Racemat-Spaltung mit (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin¹⁵⁾ hergestellt. (*R*)-(-)- und (*S*)-(+)-2-Brom-3,3-dimethylbutansäure [(*R*)- und (*S*)-**19**] erhielt man durch Racemat-Spaltung mit 1-Phenylethylamin¹⁵⁾, (*S*)-**15** und (*S*)-**19** mit geringem Enantiomeren-Überschuß durch Oxidation der entsprechenden Aldehyde mit Chromsäure¹⁶⁾. (*R*)-**15**¹³⁾, (*R*)-**19**^{13,17)} und (*S*)-**19**¹⁷⁾ mit höherer Enantiomeren-Reinheit wurden aus (*R*)-(+)- bzw. (*S*)-(-)-*tert*-Leucin [(*S*)-**14**] gewonnen. Während die absolute Konfiguration dieser nicht-racemischen α -Halogen-carbonsäuren gesichert ist¹³⁾, wurde ihr Enantiomeren-Überschuß meist nicht direkt bestimmt, sondern beruht auf dem der Vorstufen und der angenommenen Stereospezifität ihrer Umwandlung. Es ist daher nicht verwunderlich, daß die von verschiedenen Autoren angegebenen Drehwerte erheblich voneinander abweichen. Die Literaturangaben über Herstellung und physikalische Daten der nicht-racemischen 2-Halogen-3,3-dimethylbutansäuren **15** und **19** sind in Tab. 1 zusammengestellt.

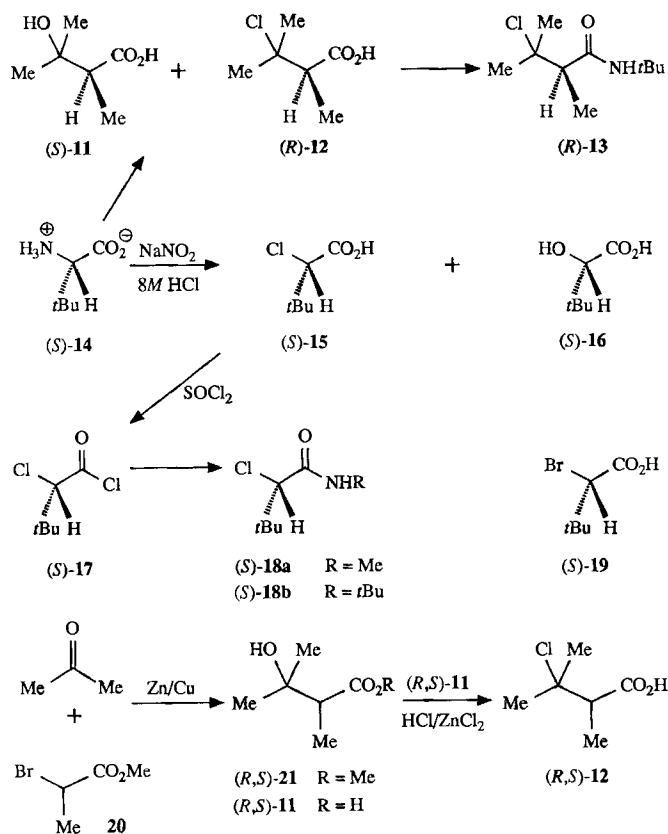
Präparative Ergebnisse

In dem technisch hergestellten (*S*)-(-)-*tert*-Leucin [(*S*)-**14**]¹⁸⁾ steht ein Ausgangsmaterial von sehr hoher Enantiomeren-Reinheit ($\geq 99.8\%$ Enantiomeren-Überschuß¹⁹⁾) zur Verfügung. Seine Umwandlung in eine 2-Halogen-3,3-dimethylbutansäure wurde bisher noch nicht beschrieben. Die Überführung von α -Aminosäuren in α -Chlor- oder α -Brom-carbonsäuren geht auf Walden zurück²⁰⁾. Sie gelingt mit Nitrosylbromid²⁰⁾, mit Nitrit in wäßriger Halogenwasserstoffsäure²¹⁻²³⁾, mit Nitrit in Fluorwasserstoff/Pyridin in Gegenwart von Kaliumhalogenid²⁴⁾ oder, nach Renard und Karrer^{25,26)}, mit einem Gemisch von konzentrierter Salpetersäure und konzentrierter Salzsäure. Aliphatische α -Aminosäuren ohne weitere funktionelle Gruppen reagieren mit Nitrit in wäßriger Salzsäure fast vollständig unter Retention (Enantiomeren-Überschuß der α -Chlorcarbonsäuren $95 - \geq 99\%$)^{22,23)}, während die Methode von Renard und Karrer bis 12% Inversion ergibt²⁶⁾. Ähnliches gilt für die Umsetzung mit Nitrit in wäßriger Bromwasserstoffsäure, die im Falle von (*S*)-Leucin zu 7% unter Inversion verläuft²³⁾. Die Retention der Konfiguration wird auf eine α -Lacton-Zwischenstufe zurückgeführt²⁷⁾.

Angesichts der zu erwartenden höheren Stereospezifität der Umsetzung von (*S*)-*tert*-Leucin [(*S*)-**14**] zur α -Chlorcarbonsäure (*S*)-**15** und der besseren Handhabbarkeit nicht-racemischer α -Chlorcarbonsäuren im Vergleich zu solchen α -Bromcarbonsäuren²⁸⁾ versprach die kürzlich optimierte Methode mit Natriumnitrit und 6 M Salzsäure²²⁾ den besten Erfolg. Wir erhielten mit 8 M Salzsäure die besten Ergebnisse. Aus (*S*)-*tert*-Leucin entstanden jedoch vier Carbonsäuren: Petrolether extrahierte aus der Reaktionslösung selektiv ein Gemisch der beiden Chlorcarbonsäuren (*R*)-**12** und (*S*)-**15** im Verhältnis 1:9 (¹H-NMR), die nach Sublimation im Vakuum mit 62% Ausbeute anfielen. Anschließend Extraktion der an Natriumchlorid gesättigten Lösung mit Dichlormethan lieferte mit 16% Ausbeute ein Öl, das

aus den entsprechenden Hydroxycarbonsäuren (S)-11 und (S)-16 im Verhältnis 3:2 bestand.

Zur Isolierung der reinen α -Chlorcarbonsäure (*S*)-**15** wurde die β -Chlorcarbonsäure (*R*)-**12** mit Natronlauge in Produkte übergeführt, die nach Ansäuern nicht mehr mit Petrolether aus der wäßrigen Phase extrahiert wurden. Auf diese Weise erhielt man 51% reine, kristallisierte α -Chlorcarbonsäure (*S*)-**15** mit über 97.4% Enantiomeren-Überschuß. Die Struktur (*R*)-**12** der anderen, nur im Gemisch mit (*S*)-**15** erhaltenen Chlorcarbonsäure wurde durch Vergleich ihrer ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten mit denen der authentischen, racemischen Verbindung (*R,S*)-**12** gesichert. Diese erhielt man aus der β -Hydroxycarbonsäure (*R,S*)-**11** mit Zinkchlorid und konzentrierter Salzsäure.



Tab. 2. Ausbeuten, Enantiomeren-Überschüsse, Schmelzpunkte, Siedepunkte und IR-Daten der 3,3-Dimethylbutansäure-Derivate **15–18**, **23–25**, der 2,3-Dimethylbutansäure-Derivate **11–13**, **21** und des Aziridinons **22b**; Literaturdaten stehen in eckigen Klammern

Verb.	a)	Ausb. [%]	b) [%]	Schmp. [C°]	Sdp./Druck [C°/Torr]	IR [cm ⁻¹] C=O	(CCl ₄) OH oder NH
(<i>R,S</i>)-11	A	69			82/5·10 ⁻² [160/35] ²⁹⁾	1700	3580, 3520
(<i>S</i>)-11	B	10 ^{c)}					
(<i>R,S</i>)-12	C	78		44 - 46	50 - 60/5·10 ^{-2 d)}	1710	3520
(<i>R</i>)-12	B	8 ^{c)}	≥77.0				
(<i>R,S</i>)-13	D	80		129 - 130		1685	3440
(<i>S</i>)-15	B	51	≥97.4	56 - 57	50 - 60/5·10 ^{-2 d)}	1725	3520
{(<i>R,S</i>)-15				56 - 57	80 - 82/1-2] ¹³⁾		
(<i>R,S</i>)-16	E	82		86 - 87 [87 - 88] ³⁰⁾	1720 [81 - 95/0.8	1710	3550, 3520 3430-3450] ³¹⁾

Tab. 2 (Fortsetzung)

Verb.	a)	Ausb. [%]	b) [%]	Schmp. [C°]	Sdp./Druck [C°/Torr]	IR [cm ⁻¹] C=O	(CCl ₄) OH oder NH
(S)-16	B	6 ^c	≥94.3				
(S)-17	F	93			50/18	1780 ^c	
(S)-18a	D	76	99.0	118 - 119		1680	3450
(S)-18b	G	98	95.2	131 - 132		1680	3420
[(R,S)-18b]				130.5 - 132		1665	3410 ^b) ³²⁾
(R,S)-21	H	86			56 - 57/7.5 [70 - 71/10] ³³⁾	1720	3530
(R,S)-22b	I	81			40/0.5	1840 ^c)	
	[I	80			50/1.5	1840 ^c) ^{12b)}	
	[J	68			38/0.4	1835 ^c) ^{12a)}	
(R)-22b	K	59	≥91.0		60/0.5 ⁸⁾		
(R,S)-23a	L	56 ^c)			30/5•10 ⁻² d)	1740 ^c)	3340
(R)-23a	M	60 ^c)	≥83.1				
(R,S)-23b	L	80 ^c)				1720	3330
(R)-23b	N	2	≥89.0		60/0.1 ⁸⁾		
(R,S)-24b	G	90		156 - 158 [156 - 157]		1675 1675	3420 3400] ^{12a)}
(R,S)-25a	O	83		213 - 215 ^{b)}		1750	3420
•HCl							
(R)-25a	O	66	≥83.1				
•HCl							
(R,S)-25b	O	96		185 - 187 ^{h)}	120/5•10 ⁻² d)	1690	3320, 3080
•HCl							
(R)-25b	P	82	≥91.0				
•HCl							
(R,S)-26a	Q	64		65 - 66		1850, 1780	
(R)-26a	R		83.1				
(R,S)-26b	Q	72		68 - 69		1840, 1770	
(R)-26b	R		91.0				

^{a)} Methode A: Alkalische Verseifung von (R,S)-21. — B: Diazotierung von (S)-14 in 8 M Salzsäure. — C: Aus (R,S)-11, Zinkchlorid und konz. Salzsäure. — D: Durch Umsetzung der Carbonsäure mit Thionylchlorid und danach mit dem primären Amin. — E: Durch Reduktion von 2-Oxo-3,3-dimethylbutansäure mit Natriumtetrahydridborat. — F: Aus (S)-15 und Thionylchlorid. — G: Aus dem Carbonsäurechlorid und *tert*-Butylamin. — H: Durch Reformatsky-Reaktion³⁴⁾ aus 20 und Aceton. — I: Durch 1,3-Dehydrobromierung von (R,S)-24b mit Kaliumhydroxid in Gegenwart von 18-Krone-6. — J: Durch 1,3-Dehydrobromierung von (R,S)-24 mit Kalium-*tert*-butylat. — K: Durch 1,3-Dehydrochlorierung von (S)-18b mit Kalium-*tert*-butylat. — L: Aus (R,S)-24 und Kalium-*tert*-butylat. — M: Aus (S)-18a und Kalium-*tert*-butylat. — N: Als Nebenprodukt bei der Umsetzung von (S)-18b mit Kalium-*tert*-butylat. — O: Aus (R,S)-23 bzw. (R)-23 und 6 M Salzsäure. — P: Aus (R)-22b und Natriumhydroxid in Dioxan. — Q: Aus (R,S)-25 und Bis(trichlormethyl)carbonat in Gegenwart von Triethylamin. — R: Aus (R)-25 und Bis(trichlormethyl)carbonat in Gegenwart von Natriumhydroxid. — ^{b)} Durch Kapillar-Gaschromatographie an einer Chirasil-L-Val-Säule direkt [(S)-18, (R)-26] oder nach Derivatisierung bestimmter Enantiomeren-Überschuß. Für (R)-12 wurde er durch Gaschromatographie des Amids (R)-13 an einer Lipodex-C-Säule ermittelt. — ^{c)} Ausbeute an Rohprodukt. — ^{d)} Sublimation; die angegebene Temperatur ist die Badtemperatur. — ^{e)} Film. — ^{f)} In Trichlormethan gemessen. — ^{g)} Badtemperatur bei der Destillation über eine 30-cm-Spaltrohr-Kolonne. — ^{h)} Sublimation.

Das Gemisch der Hydroxycarbonsäuren (*S*)-**11** und (*S*)-**16** wurde nicht getrennt. Die Struktur seiner beiden Komponenten wurde durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Vergleich mit den authentischen, racemischen Hydroxycarbonsäuren (*R,S*)-**11** und (*R,S*)-**16** bewiesen. Die β -Hydroxycarbonsäure (*R,S*)-**11** wurde durch Hydrolyse des Esters (*R,S*)-**21** hergestellt, der durch Reformatsky-Reaktion erhalten wurde. Die α -Hydroxycarbonsäure (*R,S*)-**16** wurde durch Natriumtetrahy-

dridoborat-Reduktion der entsprechenden α -Oxocarbonsäure gewonnen (Tab. 2).

Zur gaschromatographischen Bestimmung der Enantiomeren-Reinheit chiraler, nicht-racemischer α -Chlorcarbonsäuren wurden kürzlich Bedingungen optimiert, unter denen die α -Chlorcarbonsäuren mit nur minimaler Racemisierung ($<0.2\%$) die *N*-*tert*-Butylamide ergeben²³. Der kritische Schritt dabei ist die Umsetzung der auf konventionelle Weise mit Thionylchlorid erhaltenen α -Chlorcarbonsäurechloride mit *tert*-Butylamin. Im präparativen Maßstab ergab dieses Verfahren das *N*-*tert*-Butylamid (*S*)-**18b** mit 98% Ausbeute und 95.2% Enantiomeren-Überschuß. Unter ähnlichen Bedingungen erhielten wir das *N*-Methylamid (*S*)-**18a** mit 75% Ausbeute und 99.0% Enantiomeren-Überschuß.

Aziridinone wurden bisher nur selten durch Base-induzierte 1,3-Dehydrohalogenierung von α -Chlorcarbonsäureamiden sondern meistens aus α -Bromcarbonsäureamiden hergestellt⁶. Wir erhielten aus (*S*)-**18b** mit Kalium-*tert*-butylat in Ether glatt das Aziridinon (*R*)-**22b**. Bei der Extraktion der Reaktionsmischung mit Wasser nach Beendigung der Reaktion ging nur sehr wenig Aziridinon (*R*)-**22b** durch Hydrolyse verloren, denn durch Aufarbeitung der wäßrigen Phase erhielt man nur 2% von dem Aminosäure-hydrochlorid (*R*)-**25b** · HCl. Das rohe Aziridinon (*R*)-**22b** enthielt nur geringe Mengen seiner Vorstufe (*S*)-**18b** und seines Folgeprodukts (*R*)-**23b**, die aber durch fraktionierende Destillation über eine Spaltrohr-Kolonne abgetrennt werden konnten. Auf diese Weise erhielten wir das chirale, nicht-racemische Aziridinon (*R*)-**22b** mit 59% Ausbeute und über 91.0% Enantiomeren-Überschuß (Tab. 2).

Das Folgeprodukt des Aziridinons (*R*)-**22b** wurde durch ¹H- und ¹³C-NMR-Vergleich mit der racemischen Verbindung (*R,S*)-**23b** als α -Aminosäureester (*R*)-**23b** identifiziert. Die racemische Verbindung (*R,S*)-**23b** wurde aus dem α -Brom-*N*-*tert*-butylamid (*R,S*)-**24b** mit überschüssigem Kalium-*tert*-butylat in Ether hergestellt. Dabei addiert das intermediäre Aziridinon (*R,S*)-**22b** Alkoholat an die Carbonyl-Gruppe. Anschließend wird die Bindung N–CO des Aziridinon-Rings geöffnet⁶. Auf die gleiche Weise überführt überschüssiges Kalium-*tert*-butylat in Toluol das α -Chlor-*N*-methylamid (*S*)-**18a** und das α -Brom-*N*-methylamid (*R,S*)-**24a** in die α -(Methylamino)säure-*tert*-butylester (*R*)-**23a** bzw. (*R,S*)-**23a**. Diese Bildung eines α -Aminosäureesters durch Umsetzung eines α -Bromamids mit Kalium-*tert*-bu-

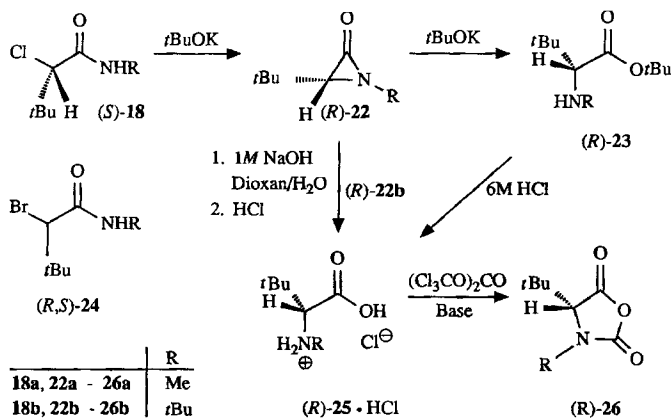
tylat war bereits von Sheehan et al.^{12a,35} beobachtet worden. Die racemischen α -Aminocarbonsäure-*tert*-butylester (*R,S*)-**23** wurden mit halbkonzentrierter Salzsäure zu den α -(Alkylamino)säure-hydrochloriden (*R,S*)-**25** · HCl gespalten, die farblose Kristalle bilden.

König et al. haben α -(Methylamino)säuren mit Phosgen in Oxazolidin-2,5-dione vom Typ **26** übergeführt, um diese an chiralen Trennsäulen gaschromatographisch zu trennen^{36b}. Wir haben die α -(Alkylamino)säure-hydrochloride (*R,S*)-**25** · HCl mit dem bequemer handhabbaren Bis(trichlormethyl)carbonat (Triphosgen)³⁷ zu den Oxazolidin-2,5-dionen (*R,S*)-**26** umgesetzt, die niedrig schmelzende, farblose Kristalle bilden.

Bestimmung der Enantiomeren-Reinheit

Für die Bestimmung der Enantiomeren-Überschüsse der hier beschriebenen Verbindungen ist die Kapillar-Gaschromatographie an chiralen Trennsäulen am besten geeignet³⁸. Dazu wurden die Chlorcarbonsäuren (*R*)-**12** und (*S*)-**15** in die *N*-*tert*-Butylamide (*R*)-**13** bzw. (*S*)-**18b** übergeführt. Die Trennung der Enantiomerenpaare (*R*)-**13**/(*S*)-**13** und (*R*)-**18b**/(*S*)-**18b** gelang erwartungsgemäß an einer 25-m-Chirasil-L-Val-Säule²³. Diese war auch geeignet für die α -Chlor-*N*-methylamide (*R*)- und (*S*)-**18a**, die α -Brom-*N*-alkylamide (*R*)- und (*S*)-**24a**, sowie (*R*)- und (*S*)-**24b**²³ und schließlich die 3-Pentylester der α -Hydroxycarbonsäuren (*R*)- und (*S*)-**16**, nicht jedoch für die 3-Pentylester der β -Hydroxycarbonsäuren (*R*)- und (*S*)-**11**³⁹. Die enantiomeren α -Chlorcarbonsäuren (*R*)-**15** und (*S*)-**15** konnten auch ohne Derivatisierung, und zwar an einer 25-m-Lipodex-C-Säule⁴⁰ getrennt werden. Allerdings wurde das nur in geringer Menge vorliegende (*R*)-Enantiomer an zweiter Stelle eluiert, so daß sein Anteil (ca. 1.5%) nicht ganz so genau bestimmt werden konnte. Wegen des sehr kleinen Trennfaktors der β -Chlorcarbonsäureamide (*R*)- und (*S*)-**13** wurden noch andere chirale Trennsäulen getestet. Mit einer 50-m-XE-60-L-Valin-(*S*)- α -Phenylethylamid-Säule³⁸ und einer 25-m-Lipodex-D-Säule⁴⁰ wurden für (*R*)-**13**/(*S*)-**13** ebenfalls nur sehr kleine Trennfaktoren erreicht. Dagegen wurde mit einer 25-m-Lipodex-C-Säule fast eine Basistrennung erzielt, wodurch der Enantiomeren-Überschuß der β -Chlorcarbonsäure (*R*)-**12** ermittelt werden konnte (Tab. 2). Den gleichen Wert nehmen wir für die β -Hydroxycarbonsäure (*S*)-**11** an.

Auch die Aziridinone (*R*)-**22b** und (*S*)-**22b**, sowie ihre Ringöffnungsprodukte, die α -(Alkylamino)säure-*tert*-butylester (*R*)- und (*S*)-**23** konnten nicht auf der Chirasil-L-Val-Säule getrennt werden. Für die gaschromatographische Ermittlung der Enantiomeren-Reinheit des Aziridinons (*R*)-**22b** kam nur eine Derivatisierung in Frage, bei der das stereogene Zentrum nicht angetastet wird⁶. Mit Natriumhydroxid in Dioxan/Wasser wurde das racemische Aziridinon (*R,S*)-**22b** glatt zur α -Aminosäure (*R,S*)-**25b** hydrolysiert, die als Hydrochlorid isoliert und mit Bis(trichlormethyl)carbonat zum racemischen Oxazolidin-2,5-dion (*R,S*)-**26b** cyclisiert wurde (siehe oben)⁴¹. Ähnliche *N*-Methyl-Verbindungen wurden nämlich an einer XE-60-L-Valin-(*R*)- α -Phenylethylamid-Säule^{36b} getrennt. Die Trennung der Oxazolidin-2,5-dione (*R*)- und (*S*)-**26a**, sowie (*R*)- und (*S*)-



Tab. 3. Bedingungen und Ergebnisse der Kapillar-Gaschromatographie einiger 2,3- und 3,3-Dimethylbutansäure-Derivate, der Aziridinone (R)- und (S)-**22b** und der Oxazolidindione (R)- und (S)-**26** an chiralen Trennsäulen

Verb.	Säule ^{a)}	Temp. [°C]	t_R ^{b)} [min]	α ^{c)}
(R,S)- 11d	A	110	4.35	-
	C	60 → 190 ^{e)}	42.98	-
(R,S)- 12	C	60 ⁱ⁾ → 200 ^{e)}	41.31 41.43	1.003 -
(R,S)- 13	A	50 → 100 ⁱ⁾	33.92 34.15	1.007 S
	B	100 → 150 ⁱ⁾	21.00 21.09	1.004 -
	C	60 ⁱ⁾ → 200 ^{e)}	12.66 12.94	1.023 S
	D	60 ⁱ⁾ → 120 ⁱ⁾	59.00 59.60	1.010 -
(R,S)- 15	C	60 ⁱ⁾ → 200 ^{e)}	45.27 45.66	1.009 S
(R,S)- 16d	A	110	4.03 4.18	1.037 S ^{39a)}
(R,S)- 18a	A	80	10.44 11.18	1.071 R
	C	60 ⁱ⁾ → 200 ^{e)}	11.64 12.63	1.085 R
(R,S)- 18b	A	80	11.64 12.63	1.085 R
	C	60 ⁱ⁾ → 200 ^{e)}	21.52 22.72	1.031 R
(R,S)- 22b	A	50 → 100 ^{h)}	13.00	-
	C	60 ⁱ⁾ → 200 ^{e)}	11.62	-
(R,S)- 23a	A	70	6.93	-
(R,S)- 23b	A	50	19.45	-
(R,S)- 24a	A	100	8.83 9.52	1.078 R
(R,S)- 24b	A	100	8.06 8.55	1.061 R
(R,S)- 26a	A	100	16.84 17.31	1.028 R
	B	150	17.47 18.47	1.058 R
(R,S)- 26b	A	100	24.36 24.78	1.017 R
	B	150	24.36 24.78	1.017 R

^{a)} Säule A: 25-m-Chirasil-L-Val-Säule; Säule B: 50-m-XE-60-L-Valin-(S)- α -Phenylethylamid-Säule; Säule C: 25-m-Lipodex-C-Säule; Säule D: 25-m-Lipodex-D-Säule. — ^{b)} Netto-Retentionszeiten. — ^{c)} Zuerst eluiertes Enantiomer. — ^{d)} Als 3-Pentylester. — ^{e)} Temperaturgradient: 2°C/min. — ^{f)} Temperaturgradient: 1°C/min. — ^{g)} 10 min isotherm. — ^{h)} Temperaturgradient: 0.5°C/min. — ⁱ⁾ 20 min isotherm.

26b gelang an der Chirasil-L-Val-Säule. Damit stand eine Methode zur Derivatisierung und Analyse des Aziridinons (R)-**22b** zur Verfügung. Da bei allen Derivatisierungen stets mit geringfügiger Racemisierung zu rechnen ist³⁸⁾, sind die vor der Derivatisierung vorhandenen Enantiomeren-Überschüsse in den meisten Fällen vermutlich etwas größer als die in Tab. 2 angegebenen Werte. Die Trennfaktoren sind in Tab. 3 zusammengestellt.

Bestimmung der Konfiguration

Die absoluten Konfigurationen der hier untersuchten chiralen, nicht-racemischen Verbindungen, die noch nicht bekannt waren (vgl. Tab. 1), können aufgrund der Konfiguration der Ausgangsverbindung (S)-*tert*-Leucin [(S)-**14**], des stereochemischen Verlaufs analoger Reaktionen und einiger Annahmen vorhergesagt werden. Die erwarteten Konfigurationen wurden mit Hilfe der Kapillar-Gaschromatographie an chiralen Trennsäulen und chiroptischen Methoden verifiziert.

Einen Hinweis auf die absolute Konfiguration der α -Chlorcarbonsäuren (R)- und (S)-**15** und der daraus hergestellten *N-tert*-Butylamide (R)- und (S)-**18b** gibt die Retention ähnlicher *N-tert*-Butylamide bei der Kapillar-Gas-

Tab. 4. Enantiomeren-Überschüsse, spezifische Drehwinkel $[\alpha]_D^{20}$ [Grad · 10⁻¹ · cm² · g⁻¹], molare Elliptizitäten Θ [Grad · 10⁻³ · cm² · mol⁻¹] und UV-Daten einiger 3,3-Dimethylbutansäure-Derivate sowie des Aziridinons (R)-**22b**; Literaturangaben stehen in eckigen Klammern

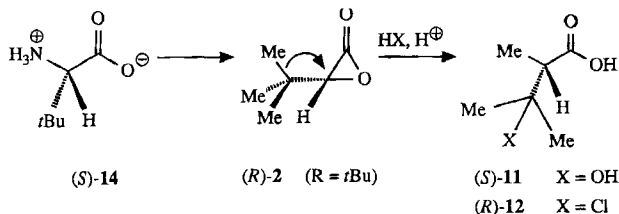
Verb.	[%] ^{a)}	$[\alpha]_D^{20}$	Konz. [g/100 ml]	$[\alpha]_D$ extrap. ^{b)}	Lösungsmittel
(S)- 14 ·HCl	≥99.8	6.1	1.11	6.1	Methanol 2M HCl (1:1) 5M HCl ^{18b)}
(S)- 15c)	≥99.8	7.4	5.00	7.4	
(S)- 15c)	≥97.4	34.2	0.98	35.1	Methanol
(S)- 18b	96.2	30.6	1.07	31.8	Methanol
(R)- 22b	≥91.0	-267.3	1.25	-293.7	Hexan
(R)- 23b	≥89.0	-19.9	1.06	-22.4	Hexan
(R)- 25b ·HCl	≥91.0	-35.7	1.15	-39.2	Methanol
		CD-Spektrum λ_{max} [nm] (Θ)	UV-Spektrum λ_{max} [nm] (log ϵ)		
(S)- 14 ·HCl	209	(5540)	Methanol 2M HCl (1:1)		
(S)- 15	222	(7640)	221	(2.274)	Acetonitril
	[218	(1160)	210	(2.322)	Cyclohexan ^{d)} 1 ¹³⁾
	[225	(1440)	220	(2.130)	EPA ^{d, e)} 1 ¹³⁾
(S)- 18b	209	(-3330)	233	(4466)	240 (2.895)
(R)- 22b	207	(3690)	249	(-35300)	245 (2.715)
(R,S)- 22b			251	(-35000)	251 (2.03)
(R)- 23b	226	(-9310)	Acetonitril		
(R)- 25b ·HCl	211	(-9280)	239	(3.216)	Methanol/ 2M HCl (1:1)

^{a)} Durch Kapillar-Gaschromatographie an einer Chirasil-L-Val-Säule direkt [(S)-**18**] oder nach Derivatisierung bestimmter Enantiomeren-Überschuß. — ^{b)} Für vollständige optische Reinheit = 100% Enantiomeren-Überschuß extrapolierte spezifische Drehwerte. — ^{c)} Literaturangaben siehe Tab. 1. — ^{d)} Das für die Herstellung verwendete (S)-*tert*-Leucin [(S)-**14**] hatte einen Enantiomeren-Überschuß von 82.7%. — ^{e)} Ether, 2-Methylbutan, Ethanol im Volumenverhältnis 5:5:2.

chromatographie an einer Chirasil-L-Val-Säule, wobei die (R)-Enantiomeren vor den (S)-Enantiomeren eluiert werden²³⁾. Damit wurde die (S)-Konfiguration der durch Diazotierung von (S)-*tert*-Leucin [(S)-**14**] gebildeten α -Chlorcarbonsäure (S)-**15** bestätigt. Das gleiche Retentionsverhalten [(R) vor (S)] zeigen übrigens auch die α -Chlor-*N*-methylamide (R,S)-**18a**, die α -Brom-*N-tert*-butylamide (R)- und (S)-**24b**²³⁾ und sehr wahrscheinlich auch die α -Brom-*N*-methylamide (R)- und (S)-**24a**.

Im Falle der α -chiralen β -Chlor-*N-tert*-butylamide (R)- und (S)-**13** scheint die Reihenfolge der Elution umgekehrt zu sein, denn im Falle der *N-tert*-Butylamide β -chiraler β -Chlorcarbonsäuren werden die (R)-Enantiomeren nach den (S)-Enantiomeren eluiert^{23c)}. Der für β -chirale β -Chlorcarbonsäuren gefundene Zusammenhang zwischen absoluter Konfiguration und Retentionsverhalten gilt vermutlich auch für (R)- und (S)-**13**, und die Gerüstumlagerung bei der Diazotierung von (S)-*tert*-Leucin [(S)-**14**] erfolgt unter Retention der Konfiguration [\rightarrow (R)-**12**]. Auch bei der Desaminierung anderer α -Aminocarbonsäuren mit salpetriger

Säure verliefen nämlich solche 1,2-Verschiebungen von Alkyl- und Aryl-Gruppen zum α -Kohlenstoff-Atom unter Retention der Konfiguration, die als Ergebnis von zwei aufeinander folgenden Inversionen unter Beteiligung von α -Lacton-Zwischenstufen zu interpretieren ist⁴³⁾. Wir nehmen an, daß die (R)-12 entsprechende β -Hydroxycarbonsäure die homochirale Konfiguration (S)-11 besitzt.



Aufgrund des bekannten Retentionsverhalten der 3-Pentylester der α -Hydroxycarbonsäuren (R)- und (S)-16 auf einer Chirasil-L-Val-Säule³⁹⁾ ließ sich die (S)-Konfiguration des bei der Diazotierung von (S)-tert-Leucin [(S)-14] gebildeten Enantiomeren (S)-16 bestätigen.

König und Mitarbeiter zeigten, daß bei der Kapillar-Gaschromatographie von 4-Alkyl-3-methyloxazolidin-2,5-dionen vom Typ 26 an einer XE-60-L-Valin-(R)- α -Phenylethylamid-Säule die (S)-Enantiomeren vor den (R)-Enantiomeren eluiert werden^{36b)}. Das aus (S)-18a hergestellte 4-tert-Butyl-3-methyloxazolidin-2,5-dion [(R)-26a] wurde aber aus der Chirasil-L-Val-Säule zuerst eluiert. Dasselbe galt für das aus dem Aziridinon (R)-22b erhaltene 3,4-Di-tert-butylloxazolidin-2,5-dion [(R)-26b] und zwar sowohl bei der Chromatographie an der Chirasil-L-Val-Säule als auch bei Verwendung einer XE-60-L-Valin-(S)- α -Phenylethylamid-Säule. Auf diesen Säulen verhalten sich Oxazolidin-2,5-dione vom Typ 26 offenbar anders als auf der von König et al. verwendeten^{36b)}.

Den in der Literatur angegebenen Drehsinn der (S)- α -Chlorcarbonsäure (S)-15¹³⁾ können wir bestätigen. Dagegen war der auf vollständige optische Reinheit extrapolierte spezifische Drehwert höher als die in der Literatur¹³⁾ angegeben Werte (Tab. 1 und 4).

Das aus dem Aziridinon (R)-22b gewonnene N-tert-Butyl-tert-leucin-hydrochlorid [(R)-25b · HCl] zeigte einen negativen, (S)-tert-Leucin-hydrochlorid [(S)-14 · HCl] unter den gleichen Bedingungen einen positiven Drehsinn. Dieser Befund bestätigt die für das Aminosäure-hydrochlorid (R)-25b · HCl und seine Vorstufen (R)-23b und (R)-22b aufgrund der gaschromatographischen Ergebnisse angenommene (R)-Konfiguration. Auffallend ist der sehr große spezifische Drehwert des Aziridinons (R)-22b.

Galetto und Gaffield zeigten, daß die (S)- α -Chlorcarbonsäure (S)-15 einen positiven Cotton-Effekt bei $\lambda \approx 220$ nm zeigt¹³⁾. Wir fanden für die (S)- α -Chlorcarbonsäure (S)-15 ebenfalls eine positive CD-Bande bei $\lambda = 222$ nm.

(S)- α -Aminocarbonsäure-alkylester geben bei $\lambda \approx 210$ nm einen positiven und bei $\lambda \approx 240$ nm einen negativen Cotton-Effekt^{44,45)}. Ähnlich verhalten sich (S)- α -Aminosäuren (bei $\lambda = 205\text{--}209$ nm positive, bei $\lambda = 244\text{--}252$ nm negative CD-Bande)^{44,46)}. Zum Beispiel gibt (S)-tert-Leucin-hydro-

chlorid [(S)-14 · HCl] bei $\lambda = 209$ nm einen positiven Cotton-Effekt. Der (R)- α -Aminocarbonsäureester (R)-23b zeigt bei $\lambda = 226$ nm und das daraus erhaltene (R)- α -Aminosäure-hydrochlorid (R)-25b · HCl bei $\lambda = 211$ nm eine negative CD-Bande (Tab. 4).

Sarel und Mitarbeiter fanden für ein chirales, nicht-racemisches Aziridinon, dem sie die Konfiguration (R)-5 zuordneten, in Dioxan eine sehr intensive, negative CD-Bande bei $\lambda = 252.5$ nm ($\Theta_{\min} = -20120$) und eine positive CD-Bande bei $\lambda = 207.5$ nm ($\Theta_{\max} = +1680$)⁷⁾. Das hier untersuchte Aziridinon (R)-22b bekannter Enantiomerenreinheit zeigt qualitativ gleiche chiroptische Eigenschaften (Tab. 4).

Diskussion

Die vielfach erprobte Diazotierung von α -Aminosäuren in wäßriger Salzsäure²²⁾ ergibt im Falle von (S)-tert-Leucin [(S)-14] neben der gewünschten α -Chlorcarbonsäure (S)-15 noch die entsprechende α -Hydroxysäure (S)-16 sowie die umgelagerte α -Methyl- β -chlorcarbonsäure (R)-12 und α -Methyl- β -hydroxycarbonsäure (S)-11, die aber leicht abgetrennt werden können. Die im 0.25-mol-Maßstab isolierte, reine α -Chlorcarbonsäure (S)-15 ist nur zu höchstens 2.6% racemisiert. Die Substitution der Amino-Gruppe verläuft somit zu mindestens 97.4% stereospezifisch unter Retention über das α -Lacton (R)-2 ($R = tBu$). Damit wird die nützliche¹⁵⁾ α -Chlorcarbonsäure (S)-15 in hoher Enantiomeren-Reinheit gut zugänglich. Die Umwandlung von (S)-15 in das Aziridinon (R)-22b gelingt in drei Schritten, wobei wiederum nur geringfügige Racemisierung (insgesamt höchstens 6.4%) in Kauf genommen werden muß. In dem Aziridinon (R)-22b steht erstmals ein chirales nicht-racemisches Aziridinon hoher, bekannter Enantiomeren-Reinheit für mechanistische und präparative Untersuchungen zur Verfügung.

Ganz besonderen Dank schulden wir der Firma Degussa AG, Hanau, für die großzügige Überlassung von (S)-tert-Leucin, sowie den Herren Prof. Dr. P. Schreier, A. Bernreuther und D. Lutz, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, für die multidimensionale Gaschromatographie an chiralen Trennsäulen. Frau E. Ruckdeschel danken wir für die Messung von Hochfeld-NMR-Spektren. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeines: Ausbeuten, Enantiomeren-Überschüsse, Schmelzpunkte, Siedepunkte und IR: Tab. 2. — Bedingungen und Ergebnisse der Kapillar-Gaschromatographie: Tab. 3. — Drehwerte, CD- und UV-Daten: Tab. 4. — ¹H-NMR: Tab. 5. — ¹³C-NMR: Tab. 6. — Summenformeln, Molmassen und Elementaranalysen: Tab. 7. — Schmelzpunkte wurden in zugeschmolzenen Kapillaren mit einem Gerät der Fa. Büchi, Flawil, Schweiz, oder mit einem Kofler-Mikroheiztisch der Fa. C. Reichert, Wien, bestimmt. — Drehwerte: Polarimeter 241 MC der Fa. Perkin-Elmer. — CD: Dichrograph CD 6 der Fa. Jobin-Yvon (F-91163 Longjumeau Cedex, Frankreich). — UV: Spektrometer U 3200 der Fa. Hitachi. — IR: Spektrometer 1420 der Fa. Perkin-Elmer. — NMR: Spektrometer AC 200 und AC 250 der Fa. Bruker.

Kapillar-Gaschromatographie (KGC): Gaschromatograph Chrompack-Packard Modell 436 mit Flammen-Ionisations-Detektor und Integrator Chromatopac C-R6A der Fa. Shimadzu. — Säule A: WCOT-(25 m \times 0.25 mm)-„Fused-Silica“-Kapillarsäule belegt mit Chirasil-L-Val, Filmdicke 0.11 μ m, Fa. Chrompack, 0.5 bar N_2 , „Split Injection“ 1:80, Detektortemp. *D* und Injektortemp. *I* = 220°C. — Säule B: WCOT-(50 m \times 0.25 mm)-„Fused-Silica“-Kapillarsäule belegt mit XE-60-L-Valin-(*S*)- α -Phenylethylamid, Filmdicke 0.11 μ m, Fa. Chrompack, 1.1 bar N_2 , „Split Injection“ 1:100, *D* und *I* = 220°C.

Multidimensionale Gaschromatographie: Doppelofen-Gaschromatograph Siemens Sichromat 2 mit Split-Injektor (250°C, 1:38) und 2 Flammen-Ionisations-Dektoren (250°C). Vortrennung in Ofen 1 an einer DB-5-„Fused-Silica“-Kapillarsäule (25 m \times 0.25 mm, Filmdicke = 0.25 μ m, ict Handelsgesellschaft m. b. H., Frankfurt am Main) im Temperaturprogramm 80–280°C, 5°C/min und 20 min isotherm. Haupttrennung in Ofen 2 an einer (25 m \times 0.25 mm)-„Fused-Silica“-Kapillarsäule belegt mit Heptakis(2,3,6-tri-*O*-pentyl)- β -cyclodextrin (Lipodex-C, Fa. Macherey & Nagel, Düren) (Säule C) oder an einer (25 m \times 0.25 mm)-„Fused-Silica“-Kapillarsäule belegt mit Heptakis(3-*O*-acetyl-2,6-di-*O*-pentyl)- β -cyclodextrin (Lipodex-D, Fa. Macherey & Nagel, Düren) (Säule D). Kopplung mittels „Live-Schaltung“ mit 30-Sekunden-„Cuts“. Trägergas Helium 0.42 ml/min bei Ofen 1 und 0.67 ml/min bei Ofen 2.

Die Enantiomeren-Überschüsse sind Mittelwerte aus fünf Gaschromatogrammen. Die Standardabweichung betrug bei (*S*)-**18a** und **b** weniger als 0.1%, bei dem 3-Pentylester von (*S*)-**16** 0.5%, bei (*R*)-**26a** 1.2% und bei (*R*)-**26b** 0.2%.

Derivatisierung der Chlorcarbonsäuren: In Anlehnung an Lit.^{22,23} gab man zu einer Lösung von ca. 10 mg (*S*)-**15** oder einem Gemisch aus (*R*)-**12** und (*S*)-**15** in 0.5 ml Dichlormethan 0.5 ml einer 2proz. Lösung von Thionylchlorid in Dichlormethan und erwärmte 0.5 h auf 50°C. Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid wurden i. Vak. destilliert. Den Rückstand löste man in 1 ml Dichlormethan, kühlte auf –16°C und gab in 0.5 h 1 ml einer 2proz. Lösung von *tert*-Butylamin in Dichlormethan zu. Man wusch mit je 1 ml wässriger 2 M Salzsäure und Natriumcarbonat-Lösung, trocknete mit Magnesiumsulfat, entfernte das Lösungsmittel im Stickstoff-Strom und löste den Rückstand in 0.5 ml Dichlormethan.

Derivatisierung der Hydroxycarbonsäuren: In Anlehnung an Lit.³⁹ gab man zu ca. 4 mg eines Gemischs von (*S*)-**11** und (*S*)-**16** in einem 2-ml-Gefäß mit Schraubverschluß 0.5 ml einer Lösung von 10 Vol.-% Essigsäurechlorid in 3-Pentanol, erwärmte im Trockenschrank 1 h auf 110°C, entfernte das Lösungsmittel im Stickstoff-Strom und löste den Rückstand in 0.5 ml Dichlormethan.

Die Enantiomeren-Überschüsse von (*R*)-**22b**, (*R*)-**23** und (*R*)-**25**·HCl wurden nach Überführung der Verbindungen in (*R*)-**26** bestimmt.

Derivatisierung von (*R*)-25**·HCl:** In Anlehnung an Lit.^{36b} gab man nacheinander zu einer Lösung von ca. 2 mg (*R*)-**25**·HCl in 200 μ l Dichlormethan 50 μ l einer wässrigen 0.5 M Natriumhydroxid-Lösung sowie 5 mg Bis(trichlormethyl)carbonat³⁷ und ließ die Lösung 1 h bei 20–25°C stehen. Man gab 1 ml Dichlormethan zu, wusch mit 200 μ l wässriger 0.5 M Natriumhydroxid-Lösung, trocknete mit Magnesiumsulfat, destillierte das Lösungsmittel i. Vak. und löste den Rückstand [(*R*)-**26**] in 200 μ l Dichlormethan.

Derivatisierung von (*R*)-23**:** Man rührte eine Lösung von ca. 3 mg (*R*)-**23** in 0.5 ml 6 M Salzsäure 0.5 h bei 20–25°C, destillierte das Lösungsmittel i. Vak. vollständig ab und erhielt einen farblosen Rückstand [(*R*)-**25**·HCl], der zu (*R*)-**26** umgesetzt wurde.

Derivatisierung von (*R*)-22b**:** Man gab zu einer Lösung von ca. 5 mg (*R*)-**22b** in 1.0 ml Dioxan 120 μ l wässrige 1 M Natriumhydroxid-Lösung, erhitze 15 min auf 70°C, gab bei 20–25°C portionsweise ca. 5 mg Bis(trichlormethyl)carbonat zu und ließ die Lösung 1 h stehen. Man gab 2 ml Dichlormethan und 0.5 ml Wasser zu, trennte die organische Phase ab, trocknete mit Magnesiumsulfat, destillierte das Lösungsmittel i. Vak. und löste den Rückstand [(*R*)-**26b**] in 200 μ l Dichlormethan.

Lösungsmittel und Reagenzien: Aus Umlaufapparaturen unter Argon (99.998%) oder nachgereinigtem Stickstoff wurden destilliert: Dichlormethan über Diphosphorpentoxid, Tetrahydrofuran und Toluol über Natriumhydrid, Diethylether über Kalium/Natrium-Legierung, Dioxan über Natrium, Aceton über Calciumsulfat-Hemihydrat, *tert*-Butylamin über Calciumhydrid. — Thionylchlorid wurde frisch destilliert. — Kalium-*tert*-butylat wurde dreimal bei $5 \cdot 10^{-2}$ Torr sublimiert und unter Argon gehandhabt.

Vergleichsverbindungen

Nach Literaturangaben wurden hergestellt: 2-Brom-3,3-dimethylbutansäure-*N*-methylester [(*R,S*)-**24a**]⁴⁷; 2-Brom-3,3-dimethylbutansäure-*N*-*tert*-butylamid^{12a}) [(*R,S*)-**24b**] aus 2-Brom-3,3-dimethylbutansäurechlorid und *tert*-Butylamin mit 90% Ausb. und Schmp. 156–158°C (Lit.^{12a}) Schmp. 156–157°C; 2-Brompropansäure-methylester⁴⁸) (**20**) erhielt man aus 2-Brompropansäurebromid und Methanol mit 85% Ausb. als farblose Flüssigkeit mit Sdp. 45–46°C/14 Torr (Lit.⁴⁸) 145–146°C).

3-Hydroxy-2,3-dimethylbutansäure-methylester [(*R,S*)-**21**]: In Anlehnung an Lit.³⁴ erhitze man unter Argon 15.0 g Zink/Kupfer (0.22 mol) und einen kleinen Iod-Kristall in 150 ml Tetrahydrofuran 15 min zum Sieden, tropfte zu der siedenden Lösung in 1.25 h eine Lösung von 31.5 g (0.189 mol) **20** und 7.08 g (0.122 mol) Aceton in 150 ml Tetrahydrofuran und rührte 1 h. Unter Eiskühlung tropfte man 600 ml 1 M wässrige Schwefelsäure zu, gab 300 ml Ether zu, wusch fünfmal mit je 50 ml 0.5 M wässriger Schwefelsäure und trocknete mit Magnesiumsulfat. Man destillierte das Lösungsmittel i. Vak., den gelben Rückstand bei 57–58°C/8 Torr (Lit.³³) 70 bis 71°C/10 Torr) und erhielt 15.4 g (86%) farbloses Öl.

3-Hydroxy-2,3-dimethylbutansäure [(*R,S*)-**11**]: Bei 20–25°C gab man zu 7.50 g (51.3 mmol) (*R,S*)-**21** 75 ml wässrige 1 M Natriumhydroxid-Lösung (75.0 mmol) und rührte 1 h bei 20–25°C. Man gab 100 ml 2 M Salzsäure zu, sättigte mit Natriumchlorid, extrahierte fünfmal mit je 100 ml Dichlormethan, trocknete mit Magnesiumsulfat, destillierte das Lösungsmittel i. Vak., den gelben Rückstand bei 82°C/5 $\cdot 10^{-2}$ Torr (Lit.²⁹) 160°C/35 Torr) und erhielt 4.70 g (69%) farbloses Öl.

3-Chlor-2,3-dimethylbutansäure [(*R,S*)-**12**]: In Anlehnung an Lit.⁴⁹ gab man bei 0°C zu einer Lösung von 4.20 g (31.0 mmol) Zinkchlorid in 4 ml konz. Salzsäure 300 mg (2.30 mmol) (*R,S*)-**11** und rührte 7 h. Man extrahierte dreimal mit je 10 ml Petrolether (Siedebereich 30–70°C), wusch mit 10 ml Wasser und trocknete mit Magnesiumsulfat. Man destillierte das Lösungsmittel i. Vak., sublimierte den farblosen, öligen Rückstand bei 50°C Badtemp./5 $\cdot 10^{-2}$ Torr und erhielt 0.27 g (78%) farblose Kristalle mit Schmp. 44–46°C.

N-*tert*-Butyl-3-chlor-2,3-dimethylbutansäureamid [(*R,S*)-**13**]: Man erhitze eine Lösung von 200 mg (1.30 mmol) (*R,S*)-**12** in 400 mg (3.40 mmol) Thionylchlorid 2 h zum Sieden. Man destillierte überschüssiges Thionylchlorid i. Vak., löste den Rückstand in 2 ml Dichlormethan und tropfte bei 0°C in 0.5 h eine Lösung von 240 mg (3.30 mmol) *tert*-Butylamin in 2 ml Dichlormethan zu. Man rührte 0.5 h bei 0°C, 2 h bei 20–25°C, wusch mit je 1 ml wässriger 2 M Salzsäure und Natriumcarbonat-Lösung und trocknete mit Magne-

siumsulfat. Nach Destillation des Lösungsmittels i. Vak. erhielt man 260 mg farblose Kristalle mit Schmp. 120–125°C. Aus Petrolether (Siedebereich 30–70°C) kristallisierten 220 mg (80%) farblose Nadeln mit Schmp. 129–130°C.

2-Hydroxy-3,3-dimethylbutansäure [(R,S)-16]: In Anlehnung an Lit.⁵⁰⁾ tropfte man bei 0°C zu einer Lösung von 3.04 g (20.0 mmol) 2-Oxo-3,3-dimethylbutansäure und 400 mg (10.0 mmol) Natriumhydroxid in 10 ml Wasser in 0.5 h eine Lösung von 400 mg (10.6 mmol) Natriumtetrahydridoborat in 8 ml 0.2 M Natriumhydroxid-Lösung. Man rührte 24 h bei 20–25°C, gab bei 0°C 20 ml 2 M Salzsäure zu, sättigte mit Natriumchlorid, extrahierte viermal mit je 50 ml Ether, trocknete mit Magnesiumsulfat, destillierte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 2.50 g farblores Pulver mit Schmp. 64–66°C. Aus Trichlormethan/Petrolether (Siedebereich 50 bis 70°C) kristallisierten bei –30°C 2.18 g (82%) farblose Kristalle mit Schmp. 86–87°C (Lit.⁵⁰⁾ 87–88°C).

2-Methylamino-3,3-dimethylbutansäure-tert-butylester [(R,S)-23a]: Zu einer Lösung von 2.50 g (12.0 mmol) (R,S)-24a in 220 ml Toluol gab man 4.04 g (36.0 mmol) Kalium-tert-butylat und rührte 17 h bei 20–25°C. Man wusch dreimal mit je 25 ml eiskaltem Wasser, extrahierte die wäßrige Phase dreimal mit je 25 ml Diethylether, trocknete mit Kaliumcarbonat, destillierte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 1.36 g (56%) blaßgelbes Öl. Destillation bei 30°C Badtemperatur/5 · 10⁻² Torr an einen –30°C kalten Finger einer Sublimationsapparatur ergab 0.60 g (25%) farblores Öl. Da bei der Destillation jedoch bereits teilweise Zersetzung eintritt, wurde darauf verzichtet, wenn der Ester (R)-23a anschließend mit 6 M Salzsäure zu (R)-25a · HCl gespalten wurde.

(R)-2-Methylamino-3,3-dimethylbutansäure-tert-butylester [(R)-23a]: Zu einer Lösung von 340 mg (3.0 mmol) Kalium-tert-butylat in 30 ml Toluol gab man 170 mg (1.0 mmol) (S)-18a und erwärmte 22 h auf 50°C. Man wusch dreimal mit je 10 ml eiskaltem Wasser, extrahierte die wäßrige Phase viermal mit je 10 ml Diethylether, trocknete mit Kaliumcarbonat, destillierte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 120 mg (60%) blaßgelbes Öl.

2-tert-Butylamino-3,3-dimethylbutansäure-tert-butylester [(R,S)-23b]: Zu einer Lösung von 4.50 g (18.0 mmol) (R,S)-24b in 200 ml Ether gab man bei 20–25°C 4.60 g (41.0 mmol) Kalium-tert-butylat und rührte 40 h. Man gab 500 ml Petrolether (Siedebereich 30–50°C) zu, wusch fünfmal mit je 50 ml eiskaltem Wasser, trocknete mit Kaliumcarbonat, destillierte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 3.50 g (80%) fast farblose Flüssigkeit mit ≥95% Reinheit (KGC, ¹H-NMR). Bei der Destillation im Ölpumpenvakuum tritt teilweise Zersetzung ein.

Pikrat von (R,S)-23b: Man gab 40 mg (0.16 mmol) (R,S)-23b zu 0.5 ml einer gesättigten Lösung von Pikrinsäure in Ethanol und erhitzte kurz zum Sieden. Nach Zugabe von 0.75 ml Wasser erhielt man 50 mg (66%) gelbe Nadeln mit Schmp. 146–148°C. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3130 cm⁻¹, 3100 (NH); 1740 (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.16 (tBu), 1.43 (NtBu), 1.56 (OrBu), 3.41 (CH), 8.89 (2 Ar-H).

2-Methylamino-3,3-dimethylbutansäure-hydrochlorid [(R,S)-25a · HCl]: Man rührte eine Lösung von 360 mg (1.80 mmol) (R,S)-23a in 3 ml 6 M Salzsäure 3 h bei 20–25°C, destillierte das Lösungsmittel i. Vak., wusch das blaßgelbe Pulver mit Aceton und erhielt 270 mg (83%) farblose Kristalle mit Schmp. 213–215°C (Subl.).

(R)-2-Methylamino-3,3-dimethylbutansäure-hydrochlorid [(R)-25a · HCl]: Nach der voranstehenden Vorschrift erhielt man aus 100 mg (0.50 mmol) (R)-23a 60 mg (66%) farblores Pulver mit Schmp. 213–215°C (Subl.) und ≥83.1% Enantiomeren-Überschuß.

2-tert-Butylamino-3,3-dimethylbutansäure-hydrochlorid [(R,S)-25b · HCl]: Nach der Vorschrift für (R,S)-25a · HCl erhielt man aus 2.50 g (10.3 mmol) (R,S)-23b 2.20 g (96%) farblores Pulver mit Schmp. 185–187°C (Subl.).

4-tert-Butyl-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-1,3-oxazol-2,5-dion [(R,S)-26a]: In Anlehnung an Lit.^{36,41)} gab man zu einer Lösung von 100 mg (0.55 mmol) (R,S)-25a · HCl in 30 ml Dichlormethan nacheinander 56 mg (0.55 mmol) Triethylamin sowie 33 mg (0.22 mmol) Bis(trichlormethyl)carbonat³⁷⁾ und rührte 1 h bei 20–25°C. Man filtrierte durch Kieselgel, destillierte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 60 mg (64%) farblose Kristalle mit Schmp. 65–66°C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.13 (CtBu), 3.11 (NCH₃), 3.75 (CH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 26.2 (Me₃), 36.6 (quart. C), 33.6 (NMe), 71.1 (CH), 153.4, 167.4 (CO).

3,4-Di-tert-butyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-oxazol-2,5-dion [(R,S)-26b]: Nach der voranstehenden Vorschrift erhielt man aus 500 mg (2.20 mmol) (R,S)-25b · HCl in 30 ml Dichlormethan, 220 mg (2.20 mmol) Triethylamin und 270 mg (0.90 mmol) Bis(trichlormethyl)carbonat nach 1 h bei 20–25°C 340 mg (72%) farblose Kristalle mit Schmp. 68–69°C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.10 (CtBu), 1.45 (NtBu), 3.95 (CH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 26.8 (Me₃), 28.7 (Me₃), 36.5 (quart. C), 57.4 (quart. C), 68.0 (CH), 152.6, 168.7 (CO).

Versuche

Diazotierung von (S)-(-)-tert-Leucin [(S)-14]. – (S)-3-Hydroxy-2,3-dimethylbutansäure [(S)-11], (R)-3-Chlor-2,3-dimethylbutansäure [(R)-12], (S)-2-Chlor-3,3-dimethylbutansäure [(S)-15] und (S)-2-Hydroxy-3,3-dimethylbutansäure [(S)-16]: In Anlehnung an Lit.²²⁾ tropfte man bei –5 bis –3°C zu einer Lösung von 90.0 g (0.690 mol) (S)-14 in 1200 ml 8 M Salzsäure in 39 h unter heftigem Rühren eine auf –3 bis –5°C gekühlte Lösung von 75.0 g (1.090 mol) Natriumnitrit in 270 ml Wasser, rührte 7 h bei –5 bis –3°C und 18 h bei 20–25°C. Danach entfernte man nitrose Gase i. Vak., extrahierte sechsmal mit je 500 ml Petrolether (Siedebereich 30–70°C), trocknete mit Magnesiumsulfat und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. Sublimation des farblosen Rückstands bei 50°C Badtemp./5 · 10⁻² Torr ergab 63.6 g (61%) farblose Kristalle mit Schmp. 51–54°C, die aus (R)-12 (Enantiomeren-Überschuß ≥77.0%) und (S)-15 (Enantiomeren-Überschuß ≥97.4%) im Verhältnis 1:9 (¹H-NMR) bestanden.

Man sättigte die wäßrige Phase mit Natriumchlorid, extrahierte fünfmal mit je 200 ml Dichlormethan, trocknete mit Magnesiumsulfat, destillierte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 8.00 g gelbes Öl, das aus (S)-11, (R)-12, (S)-15 und (S)-16 (Enantiomeren-Überschuß ≥94.6%) im Verhältnis 43:4:26:27 (¹H-NMR) bestand.

Man brachte die mit Dichlormethan extrahierte wäßrige Phase mit festem Kaliumcarbonat auf pH = 9–10, säuerte mit konz. Salzsäure an, extrahierte fünfmal mit je 200 ml Dichlormethan, trocknete mit Magnesiumsulfat, destillierte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 9.00 g gelbes Öl, das aus (S)-11 und (S)-16 (Enantiomeren-Überschuß ≥94.3%) im Verhältnis 3:2 (¹H-NMR) bestand.

(S)-2-Chlor-3,3-dimethylbutansäure [(S)-15]: Zu einer Lösung von 37.7 g (0.25 mol) des im voranstehenden Versuch erhaltenen Gemischs aus (R)-12 und (S)-15 (1:9) in 250 ml Wasser tropfte man bei 0–2°C 265 ml wäßrige 1 M Natriumhydroxid-Lösung (0.265 mol), rührte 5 min bei 0°C, gab 40 ml konz. Salzsäure (0.480 mol) zu, sättigte die Mischung mit Natriumchlorid und extrahierte sechsmal mit je 300 ml Petrolether (Siedebereich 30–70°C). Man trocknete mit Magnesiumsulfat, destillierte das Lösungsmittel i. Vak., sublimierte den farblosen Rückstand bei 50°C Badtemp./5 · 10⁻² Torr und erhielt 32.8 g farblose Kristalle mit Schmp. 50–53°C, die

noch 2% (*R*)-**12** ($^1\text{H-NMR}$) enthielten. Wiederholung des Verfahrens ergab 31.2 g [51% bezogen auf (*S*)-**14**] farblose Kristalle mit Schmp. 55–57°C [(*R,S*)-**15**¹³: 56–57°C] und $\geq 97.4\%$ Enantiomeren-Überschuß.

(*S*)-2-Chlor-3,3-dimethylbutansäurechlorid [(*S*)-**17**]: Unter Stickstoff erwärmte man eine Lösung von 17.0 g (0.11 mol) (*S*)-**15** in 33.6 g (0.28 mol) Thionylchlorid 3 h auf 60–70°C, destillierte das überschüssige Thionylchlorid i. Vak., den hellgelben Rückstand bei 50°C/18 Torr und erhielt 17.3 g (93%) farbloses Öl.

(*S*)-2-Chlor-*N*,3,3-trimethylbutansäureamid [(*S*)-**18a**]: Man erhitzte eine Lösung von 1.00 g (6.60 mmol) (*S*)-**15** und 2.00 g (16.8 mmol) Thionylchlorid 1 h auf 70–80°C. Man destillierte das überschüssige Thionylchlorid i. Vak., löste den Rückstand in 30 ml Dichlormethan, tropfte die Lösung in 15 min gleichzeitig mit 21 ml einer 0.71 *N* Methylamin-Lösung (14.9 mmol) in Dichlormethan zu 40 ml auf –10°C gekühltes Dichlormethan und rührte 0.5 h. Man wusch mit je 20 ml 2 *M* Salzsäure und 1 *M* Kaliumcarbonat-Lösung, trocknete mit Magnesiumsulfat, destillierte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 0.90 g farblose Kristalle mit Schmp. 112–114°C. Aus Cyclohexan kristallisierten 0.82 g (76%) farblose Nadeln mit Schmp. 118–119°C (Enantiomeren-Überschuß = 99.0%).

(*S*)-*N*-tert-Butyl-2-chlor-3,3-dimethylbutansäureamid [(*S*)-**18b**]: Bei –16°C tropfte man in 1 h zu 500 ml Dichlormethan gleichzeitig eine Lösung von 15.4 g (0.210 mol) *tert*-Butylamin in 350 ml Dichlormethan und eine Lösung von 17.2 (0.100 mol) (*S*)-**17** in 350 ml Dichlormethan und rührte 1 h. Man wusch die Lösung mit 500 ml wäßriger 2 *M* Salzsäure und 250 ml Kaliumcarbonat-Lösung, trocknete mit Magnesiumsulfat, destillierte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 20.2 g (98%) farblose Kristalle mit Schmp. 130–132°C und Enantiomeren-Überschuß = 95.2%. Fraktionierende Kristallisation aus Petrolether (Siedebereich 30–70°C) ergab nacheinander 14.0 g (96.2% Enantiomeren-Überschuß), 4.30 g (94.0% Enantiomeren-Überschuß) und 1.40 g (89.5% Enantiomeren-Überschuß) farblose Nadeln mit Schmp. 131–132°C [(*R,S*)-**18b**³²: 131–132.5°C].

1,3-Di-*tert*-butylaziridinon [(*R,S*)-**22b**]: In Anlehnung an Literaturangaben^{12b}) rührte man unter Stickstoff eine Suspension aus 12.6 g (50.4 mmol) (*R,S*)-**24b**, 2.00 g (7.60 mmol) 18-Krone-6 und 10.4 g (0.185 mol) Kaliumhydroxid-Pulver in 600 ml Dichlormethan 48 h bei 20–25°C. Man wusch dreimal rasch mit je 150 ml eiskalter, gesättigter, wäßriger Kaliumchlorid-Lösung, zweimal mit je 100 ml eiskaltem Wasser, trocknete mit Kaliumcarbonat, destillierte das Lösungsmittel i. Vak. und den blaßgelben Rückstand bei 40°C/0.5 Torr (Lit.^{12b}) 50°C/1.5 Torr). Man erhielt 6.90 g (81%, Lit.^{12b}) 80%) farbloses Öl. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.99 (CtBu), 1.30 (NtBu), 2.74 (CH) [Lit.^{12b}) 0.98 (CtBu), 1.25 (NtBu), 2.61 (CH)]. – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 27.2 (Me_3), 27.9 (Me_3), 31.4 (quart. C), 54.4 (CH), 56.2 (quart. C), 161.2 (C=O).

(*R*)-1,3-Di-*tert*-butylaziridinon [(*R*)-**22b**]: In Anlehnung an Literaturangaben^{12a}) tropfte man bei 0–2°C unter Argon zu einer Lösung von 10.6 g (51.5 mmol) (*S*)-**18b** (Enantiomeren-Überschuß = 96.2%) in 250 ml Ether 270 ml einer frisch bereiteten 0.270 *M* Kalium-*tert*-butylat-Lösung (72.9 mmol) in Ether und rührte 2.5 h bei 0°C. Man gab 1 l Petrolether (Siedebereich 30–50°C) zu, wusch dreimal rasch mit je 100 ml eiskaltem Wasser, trocknete mit Kaliumcarbonat, destillierte das Lösungsmittel i. Vak. und den farblosen, öligen Rückstand bei 40°C/0.5 Torr und erhielt 5.90 g farbloses Öl, das aus (*R*)-**22b**, (*R*)-**23b** und (*S*)-**18b** im Verhältnis 93:4:3 ($^1\text{H-NMR}$) bestand. Als Rückstand der Destillation verblieben 0.50 g (*S*)-**18b** (72.7% Enantiomeren-Überschuß).

Durch fraktionierende Destillation von 8.30 g Gemisch aus (*R*)-**22b**, (*R*)-**23b** und (*S*)-**18b** (90:6:4) in einer 30-cm-Spaltrohr-Ko-

lonne (Fa. Fischer, Bonn) erhielt man bei 60°C Badtemp./0.5 Torr 6.41 g [59% bezogen auf umgesetztes (*S*)-**18b**] (*R*)-**22b** (Enantiomeren-Überschuß $\geq 91.0\%$) als farblose Flüssigkeit und bei 60°C Badtemp./0.1 Torr 0.32 g (47%) (*R*)-**23b** (Enantiomeren-Überschuß $\geq 89.0\%$) als farblose Flüssigkeit. In der Kühlfalle kondensierten 0.90 g farblose Flüssigkeit, die aus (*R*)-**22b** und (*R*)-**23b** im Verhältnis 9:1 ($^1\text{H-NMR}$) bestand. Als Rückstand der Destillation verblieben 0.41 g (98%) (*S*)-**18b** (84.4% Enantiomeren-Überschuß).

Die mit einem Gemisch aus Petrolether (Siedebereich 30–50°C) und Ether extrahierte, wäßrige Phase wurde mit konz. Salzsäure angesäuert. Man destillierte das Lösungsmittel i. Vak. und extrahierte den farblosen, festen Rückstand mit Methanol. Das Lösungsmittel destillierte man i. Vak., sublimierte den blaßgelben Rückstand bei 120°C Badtemp./ $5 \cdot 10^{-2}$ Torr und erhielt 0.20 g (2%) (*R*)-**25b**·HCl (Enantiomeren-Überschuß $\geq 89.1\%$) als farblose Kristalle mit Schmp. 185–187°C (Subl.).

2-*tert*-Butylamino-3,3-dimethylbutansäure-hydrochlorid [(*R,S*)-**25b**·HCl]: Man gab zu einer Lösung von 280 mg (1.65 mmol) (*R,S*)-**22b** in 10 ml Dioxan 10 ml 1 *M* Natriumhydroxid-Lösung, erhitzte 1 h zum Sieden, gab 10 ml 6 *M* Salzsäure zu und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Den farblosen Rückstand sublimierte man bei 120°C Badtemp./ $5 \cdot 10^{-2}$ Torr und erhielt 300 mg (81%) farbloses Pulver mit Schmp. 185–187°C (Subl.).

(*R*)-2-*tert*-Butylamino-3,3-dimethylbutansäure-hydrochlorid [(*R*)-**25b**·HCl]: Nach der voranstehenden Vorschrift erhielt man aus 40 mg (0.24 mmol) (*R*)-**22b** 44 mg (82%) farbloses Pulver mit Schmp. 185–187°C (Subl.) und Enantiomeren-Überschuß $\geq 91.0\%$.

Tab. 5. Chemische Verschiebungen δ und Kopplungskonstanten J [Hz] in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren einiger 2,3- und 3,3-Dimethylbutansäure-Derivate in [D_6]Trichlormethan; Literaturdaten ([D]-Trichlormethan) stehen in eckigen Klammern

Verb.	2- <i>t</i> Bu	2-H				NR	verbr.	Signal
(<i>S</i>)- 15	1.14 [1.15]	4.12 4.08					10.3 8.0	(OH) (OH)] ¹⁶⁾
(<i>R,S</i>)- 16	1.02 [1.05]	3.92 3.90					7.1 6.3	(OH) (OH)] ³¹⁾
(<i>S</i>)- 17	1.16	4.40						
(<i>S</i>)- 18a	1.11	4.13				2.86 ^{a)}	6.3	(NH)
(<i>S</i>)- 18b	1.10	3.98				1.37	6.1	(NH)
[(<i>R,S</i>)- 18b	1.11	3.99				1.37	6.1	(NH)] ³²⁾
(<i>R,S</i>)- 23a ^{b)}	0.96	2.67				2.34	1.6	(NH)
(<i>R,S</i>)- 23b ^{c)}	0.91	2.76				1.01	1.6	(NH)
(<i>R,S</i>)- 24a	1.15	4.15				2.85 ^{d)}	6.2	(NH)
(<i>R,S</i>)- 24b	1.14 [1.13]	4.02 4.00				1.38 1.35	5.9 6.0	(NH) (NH)] ^{12a)}
(<i>R,S</i>)- 25a ^{e)}	1.08	3.72				2.56	8.9	(NH ₂ , OH)
(<i>R</i>)- 25b ^{e)}	1.11	4.04				1.35	9.2 8.1	(NH ₂ , OH)
	2-Me (d)	(q)	³ <i>J</i>	3-Me ₂				
(<i>R,S</i>)- 11	1.25	2.56	7.2	1.26	1.32		7.1	(OH)
(<i>R,S</i>)- 12	1.36	2.90	7.1	1.68	1.71		11.4	(OH)
(<i>R,S</i>)- 13	1.23	2.42	7.0	1.61	1.64	1.32	5.6	(NH)
(<i>R,S</i>)- 21	1.22 [1.03]	2.52 2.77	7.2 7.0	1.20 1.43	1.25 1.51		3.2 4.0	(OH) ^{f)} (OH)] ⁵¹⁾

^a) d, J = 4.9 Hz. – ^b) 1.49 (OrBu). – ^c) 1.46 (OrBu). – ^d) d, J = 4.9 Hz. – ^e) In [D_6]Dimethylsulfoxid gemessen. – ^f) 3.72 (OCH₃). – ^g) 3.92 (OCH₃).

Tab. 6. Chemische Verschiebungen δ in den ^{13}C -NMR-Spektren einiger 2,3- und 3,3-Dimethylbutansäure-Derivate in $[\text{D}]$ Trichlormethan; die chemischen Verschiebungen von *tert*-Butyl-Gruppen sind in der Reihenfolge Methyl-Gruppen, quartäres Kohlenstoff-Atom angegeben

Verb.	CO	C-2	C-3	C-4	2-Me	NR
(S)-15	175.1	66.8	35.1	26.4		
(R,S)-16	178.9	78.3	35.2	25.7		
(S)-17	170.0	74.9	36.2	26.4		
(S)-18a	168.5	71.4	35.6	27.1		26.5
(S)-18b	166.9	71.7	35.5	27.1		28.5 51.6
(R)-23a ^{a)}	174.3	73.3	33.8	26.9		35.5
(R)-23b ^{b)}	176.3	64.1	34.4	26.7		28.0 50.4
(R,S)-24a	168.4	63.9	34.9	27.5		26.6
(R,S)-24b	167.0	64.6	34.9	27.5		28.4 51.6
(R)-25a ^{c)} ·HCl	168.8	69.6	33.21	26.6		32.99
(R)-25b ^{c)} ·HCl	170.8	63.7	33.1	25.1		26.0 59.4
(R,S)-11	180.8	49.2	71.6	25.6 28.8	12.6	
(R,S)-12	179.7	52.0	69.6	29.5 30.8	13.8	
(R,S)-13	172.2	54.6	72.4	30.3 30.7	14.3	28.7 51.3
(R,S)-21 ^{d)}	176.9	49.1	71.0	25.9 28.8	12.6	

^{a)} 28.3, 80.9 (OtBu). — ^{b)} 29.6, 80.3 (OtBu). — ^{c)} In $[\text{D}_6]$ Dimethylsulfoxid gemessen. — ^{d)} 51.7 (OCH_3).

Tab. 7. Summenformeln, Molmassen und Elementaranalysen einiger 2,3- und 3,3-Dimethylbutansäure-Derivate sowie der Oxazolidin-2,5-dione 26

Verb.	Summenformel	Molmasse		Elementaranalyse		
				C	H	N
(R,S)-12	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{ClO}_2$	150.6	Ber. Gef.	47.85 47.91	7.36 7.58	
(R,S)-13	$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{ClNO}$	205.7	Ber. Gef.	58.38 58.72	9.80 10.16	6.81 6.91
(R,S)-18a	$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{ClNO}$	163.7	Ber. Gef.	51.38 51.60	8.62 8.86	8.56 8.64
(R,S)-23a	$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_2$	201.3	Ber. Gef.	65.63 65.42	11.52 11.41	6.96 6.84
(R,S)-23b · $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ ^{a)}	$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_9$	472.5	Ber. Gef.	50.84 51.17	6.83 7.11	11.86 11.82
(R)-25a ·HCl	$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$	181.7	Ber. Gef.	46.28 46.07	8.88 9.05	7.71 7.76
(R)-25b ·HCl	$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$	223.7	Ber. Gef.	53.68 53.39	9.91 9.80	6.26 5.83
(R,S)-26a	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$	171.2	Ber. Gef.	56.13 56.11	7.65 7.70	8.18 7.63
(R,S)-26b	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$	213.3	Ber. Gef.	61.95 62.19	8.98 9.25	6.57 6.34

^{a)} Pikrat.

CAS-Registry-Nummern

(R)-2 (R = CMe_3): 130014-28-7 / (S)-11: 130062-37-2 / (R,S)-11: 130014-09-4 / (R)-12: 130062-38-3 / (R,S)-12: 130014-10-7 / (R)-13: 130062-39-4 / (R,S)-13: 130014-11-8 / (S)-14: 20859-02-3 / (S)-15:

32659-48-6 / (S)-16: 21641-92-9 / (R,S)-16: 22146-54-9 / (S)-17: 130014-15-2 / (S)-18a: 130014-16-3 / (R,S)-18a: 130062-44-1 / (S)-18b: 130014-17-4 / (R,S)-18b: 130062-43-0 / 20: 57885-43-5 / (R,S)-21: 130062-36-1 / (R)-22b: 130014-19-6 / (R,S)-22b: 130062-42-9 / (R)-23a: 130014-20-9 / (R,S)-23a: 130014-12-9 / (R)-23b: 130014-21-0 / (R,S)-23b: 130014-13-0 / (R,S)-23b: · Pikrinsäure: 130014-14-1 / (R,S)-24a: 130014-18-5 / (R,S)-24b: 79704-06-6 / (R)-25a · HCl: 130014-22-1 / (R,S)-25a · HCl: 130014-26-5 / (R)-25b · HCl: 130014-23-2 / (R,S)-25b · HCl: 130014-27-6 / (R)-26a: 130014-24-3 / (R,S)-26a: 130062-40-7 / (R)-26b: 130014-25-4 / (R,S)-26b: 130062-41-8 / 2-Oxo-3,3-dimethylbutansäure: 815-17-8

¹⁾ Herrn Professor Siegfried Hünig zum 70. Geburtstag gewidmet.

²⁾ Die Ergebnisse sind Teil der Dissertation von H. Leybach, Universität Würzburg, 1991.

³⁾ W. A. Cowdrey, E. D. Hughes, C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1937**, 1208, 1243; E. Grunwald, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **70** (1948) 841; F. G. Bordwell, A. C. Knipe, *J. Org. Chem.* **35** (1970) 2956; F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **3** (1970) 281; W. H. Saunders, Jr., A. F. Cockerill, *Mechanisms of Elimination Reactions*, 1. Aufl., S. 566, Wiley, New York 1973.

⁴⁾ Zusammenfassungen: G. V. Boyd, in *The Chemistry of Acid Derivatives*, Suppl. B (S. Patai, Ed.), 1. Aufl., Teil 1, S. 496, Wiley, New York 1979; R. S. Givens, N. Levi, *ibid.*, S. 671; J. F. Wolfe, M. A. Ogliaruso, *ibid.*, Teil 2, S. 1065; L'abbé, *Angew. Chem.* **92** (1980) 277; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 276. — Neuere Untersuchungen zum Auftreten von α -Lactonen: B. Strijveen, R. M. Kellogg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **106** (1987) 539; W. Sander, *J. Org. Chem.* **54** (1989) 4265; M. C. Pirrung, W. L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 6388.

⁵⁾ D. Antolovic, V. J. Shiner, E. R. Davidson, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 1375.

⁶⁾ Zusammenfassungen: I. Lengyel, J. C. Sheehan, *Angew. Chem.* **80** (1968) 27; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **7** (1968) 25; G. V. Boyd, in *The Chemistry of Acid Derivatives*, Suppl. B (S. Patai, Ed.), 1. Aufl., Teil 1, S. 518, Wiley, New York 1979; J. A. Deyrup, „Small Ring Heterocycles“ (A. Hassner, Ed.), in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (A. Weissberger, E. C. Taylor, Eds.), 1. Aufl., Bd. 42/1, S. 177, Wiley, New York 1983.

⁷⁾ S. Sarel, B. A. Weissmann, Y. Stein, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 373.

⁸⁾ H. E. Baumgarten, J. F. Fuerholzer, R. D. Clark, R. D. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **85** (1963) 3303.

⁹⁾ Vgl. die Verringerung der Acidität der α -Protonen von Ketonen¹⁰⁾ und Ketimininen¹¹⁾ durch *tert*-Butyl-Gruppen.

¹⁰⁾ H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl., S. 500, Benjamin, Menlo Park, California 1972.

¹¹⁾ H. Quast, R. Frank, A. Heublein, E. Schmitt, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1814.

¹²⁾ ^{12a)} J. C. Sheehan, J. H. Beeson, *J. Am. Chem. Soc.* **89** (1967) 362. — ^{12b)} P. Scrimin, F. D'Angeli, A. C. Veronese, *Synthesis* **1982**, 586.

¹³⁾ W. G. Galetto, W. Gaffield, *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 2437; W. Gaffield, W. G. Galetto, *Tetrahedron* **27** (1971) 915.

¹⁴⁾ K. A. Ogloblin, V. N. Kalikhevich, A. A. Potekhin, V. P. Semenov, *Zhur. Obshch. Khim.* **34** (1964) 170, 1227 [*Chem. Abstr.* **60** (1964) 10525c, **61** (1964) 2967b].

¹⁵⁾ Sumitomo Chemical Co., Ltd. JP 81.131.553 (15. Okt. 1981) [*Chem. Abstr.* **96** (1982) P 68638b]; Sumitomo Chemical Co., Ltd. (Y. Suzuki, O. Kirino, S. Hashimoto, K. Matsumoto, H. Oshio, Inv.), JP 63.211.248 (2. Sept. 1988) [*Chem. Abstr.* **110** (1989) P 59936c].

¹⁶⁾ L. Duhamel, J.-C. Plaquevent, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1982**, II-69.

¹⁷⁾ E. Abderhalden, W. Faust, E. Haase, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **228** (1934) 187.

¹⁸⁾ ^{18a)} C. Wandrey, R. Wichmann, W. Leuchtenberger, M.-R. Kula, A. H. Bückmann, EP Appl. 23.346 (4. Feb. 1981) [*Chem. Abstr.* **95** (1981) 22959h]; E. Schmidt, B. Bossow, R. Wichmann, C. Wandrey, *Kem. Ind. (Zagreb, Jugoslawien)* **35** (1986) 71; C. Wandrey, in *Enzymes as Catalysts in Organic Synthesis* (M. P. Schneider, Ed.), 1. Aufl., S. 263, D. Reidel Publishing Company, Dordrecht 1986. — ^{18b)} H. Lotter, K. Drauz, A. Kleemann, W. Leuchtenberger, C. Wandrey, M.-R. Kula, *Programm und Kurzreferate der 21. Hauptversammlung der Gesellschaft Deutscher Chemiker*, Berlin, September 1987, VCH, Weinheim 1987.

¹⁹⁾ K. Günther, *J. Chromatogr.* **448** (1988) 11.

²⁰⁾ P. Walden, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **28** (1895) 2766. Zusammenfassung: A. Roedig, in *Methoden der organischen Chemie* (Hou-

- ben, Weyl, Müller, Eds.), 4. Aufl., Bd. 5/4, S. 455, Thieme, Stuttgart 1960.
- ²¹⁾ E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **40** (1907) 489; E. Fischer, O. Weichhold, *ibid.* **41** (1908) 1286; A. McKenzie, G. W. Clough, *J. Chem. Soc.* **95** (1909) 777; K. Freudenberg, L. Markert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **60** (1927) 2447; N. Izumiya, A. Nagamatsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **25** (1952) 265; S.-C. J. Fu, S. M. Birnbaum, J. P. Greenstein, *J. Am. Chem. Soc.* **76** (1954) 6054; J. F. Klebe, H. Finkbeiner, *ibid.* **90** (1968) 7255; R. N. Harris III, P. Sundaraman, C. Djerassi, *ibid.* **105** (1983) 2408; H.-G. Lerchen, H. Kunz, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 5257; H.-G. Lerchen, H. Kunz, *ibid.* **28** (1987) 1873; M. Larchevêque, Y. Petit, *ibid.* **28** (1987) 1993; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 130; J. H. Markgraf, H. A. Davis, *J. Chem. Educ.* **67** (1990) 173.
- ²²⁾ B. Koppenhöfer, V. Schurig, *Org. Synth.* **66** (1988) 151; B. Koppenhöfer, R. Weber, V. Schurig, *Synthesis* **1982**, 316.
- ²³⁾ ^{23a)} K. Watabe, S.-C. Chang, E. Gil-Av, B. Koppenhöfer, *Synthesis* **1987**, 225. — ^{23b)} S.-C. Chang, E. Gil-Av, R. Charles, *J. Chromatogr.* **289** (1983) 53; K. Watabe, E. Gil-Av, *ibid.* **318** (1985) 235. — ^{23c)} E. Koch, G. J. Nicholson, E. Bayer, *HRC & CC, J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun.* **7** (1984) 398; B. Koppenhöfer, E. M. Koch, G. J. Nicholson, E. Bayer, *J. Chromatogr.* **406** (1987) 157.
- ²⁴⁾ G. A. Olah, J. Shih, G. K. S. Prakash, *Helv. Chim. Acta* **66** (1983) 1028.
- ²⁵⁾ M. Renard, *Bull. Soc. Chim. Biol.* **28** (1946) 497; P. Karrer, H. Reschowsky, W. Kaase, *Helv. Chim. Acta* **30** (1947) 271; B. Halpern, J. W. Westley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1965**, 246.
- ²⁶⁾ V. Schurig, B. Koppenhöfer, W. Bürkle, *Angew. Chem.* **90** (1978) 993; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17** (1978) 937.
- ²⁷⁾ P. Brewster, F. Hiron, E. D. Hughes, C. K. Ingold, P. A. D. S. Rao, *Nature* **166** (1950) 179.
- ²⁸⁾ B. Strijtveen, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 3664.
- ²⁹⁾ W. H. Perkin, Jr., J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.* **69** (1896) 1482.
- ³⁰⁾ T. Tanabe, S. Yajima, M. Imaidu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **41** (1968) 2178.
- ³¹⁾ W. Hartwig, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1952.
- ³²⁾ H. E. Baumgarten, D. G. McMahan, V. J. Elia, B. I. Gold, V. W. Day, R. O. Day, *J. Org. Chem.* **41** (1976) 3798.
- ³³⁾ A. M. Gakhokidze, *J. Gen. Chem. USSR* **17** (1947) 1327 [*Chem. Abstr.* **42** (1948) 1885b].
- ³⁴⁾ Zusammenfassung: A. Fürstner, *Synthesis* **1989**, 571.
- ³⁵⁾ J. C. Sheehan, I. Lengyel, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 1356.
- ³⁶⁾ ^{36a)} Zusammenfassung: O. Gyllenhaal, J. Vessman, *J. Chromatogr.* **435** (1988) 259. — ^{36b)} W. A. König, E. Steinbach, K. Ernst, *J. Chromatogr.* **301** (1984) 129; *Angew. Chem.* **96** (1984) 516; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 527.
- ³⁷⁾ H. Eckert, B. Forster, *Angew. Chem.* **99** (1987) 92; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 894.
- ³⁸⁾ Zusammenfassungen: W. A. König, *The Practice of Enantiomer Separation by Capillary Gas Chromatography*, 1. Aufl., Hüthig, Heidelberg 1987; V. Schurig, *Kontakte (Darmstadt)* **1986** (1) 3; *Angew. Chem.* **96** (1984) 733; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 747; in *Asymmetric Synthesis* (J. D. Morrison, Ed.), 1. Aufl., Bd. 1, S. 59, Academic Press, New York 1983.
- ³⁹⁾ ^{39a)} B. Koppenhöfer, H. Allmendinger, G. J. Nicholson, E. Bayer, *J. Chromatogr.* **260** (1983) 63. — ^{39b)} H. Frank, J. Gerhardt, G. J. Nicholson, E. Bayer, *J. Chromatogr.* **270** (1983) 159.
- ⁴⁰⁾ W. A. König, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **37** (1989) 471; *Kontakte (Darmstadt)* **1990** (2) 3; W. A. König, S. Lutz, G. Wenz, *Angew. Chem.* **100** (1988) 989; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 979; V. Schurig, H.-P. Nowotny, *Angew. Chem.* **102** (1990) 969; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29** (1990) 939.
- ⁴¹⁾ R. Katakai, Y. Iizuka, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 715.
- ⁴²⁾ J. C. Sheehan, M. Mehdi-Nafissi-V., *J. Am. Chem. Soc.* **91** (1969) 1176.
- ⁴³⁾ K. Koga, C. C. Wu, S. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2283, 2287; R. Keck, J. Rétey, *Helv. Chim. Acta* **63** (1980) 769; J. Barber, R. Keck, J. Rétey, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 1549; F. Faustini, S. De Munari, A. Panzeri, V. Villa, C. A. Gandolfi, *ibid.* **22** (1981) 4533.
- ⁴⁴⁾ Zusammenfassungen: M. Klessinger, J. Michl, *Lichtabsorption und Photochemie organischer Moleküle*, 1. Aufl., S. 131, VCH, Weinheim 1989; G. Snatzke, *Chem. Unserer Zeit* **15** (1981) 78; *ibid.* **16** (1982) 160; *Angew. Chem.* **80** (1968) 15; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **7** (1968) 14; R. Hakansson, in *The Chemistry of Acid Derivatives*, Suppl. B (S. Patai, Ed.), 1. Aufl., Teil 1, S. 67, Wiley, New York 1979.
- ⁴⁵⁾ O. Korver, T. J. Liefkens, *Tetrahedron* **36** (1980) 2019.
- ⁴⁶⁾ C. Toniolo, *J. Chem. Phys.* **74** (1970) 1390.
- ⁴⁷⁾ H. Quast, R. Frank, B. Freudenberg, P. Schäfer, E. Schmitt, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 74.
- ⁴⁸⁾ M. Weinig, *Liebigs Ann. Chem.* **280** (1894) 247.
- ⁴⁹⁾ R. Strohm, in *Methoden der organischen Chemie* (Houben, Weyl, Müller, Eds.), 1. Aufl., Bd. 5/3, S. 832, Thieme, Stuttgart 1962.
- ⁵⁰⁾ W.-Y. Zhang, D. J. Jakiela, A. Maul, C. Knors, J. W. Lauher, P. Helquist, D. Enders, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 4652.
- ⁵¹⁾ M. F. Salomon, S. N. Pardo, R. G. Salomon, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 2446.

[296/90]