

**Asymmetrische Synthese von α -Alkylcarbonsäuren
über N-Acyl-Dihydropyrazine
sowie
Studien zur Selbstreproduktion chiraler Zentren
an Bislactimethern**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fachbereiche
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Werner Baussmerth
aus Stolzenburg

SD 141/692

Göttingen 1991

**Asymmetrische Synthese von α -Alkylcarbonsäuren
über N-Acyl-Dihydropyrazine
sowie
Studien zur Selbstreproduktion chiraler Zentren
an Bislactimethern**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fachbereiche
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Werner Bausmerth
aus Stolzenburg

Göttingen 1991

SD 141/692

Senckenbergische Bibliothek
Frankfurt a. Main

D 7

Referent: Prof. Dr. L. Fitjer

Korreferent: Prof. Dr. H. Lackner

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Oktober 1991

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Organische Chemie der Universität Göttingen im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. U. Schöllkopf in der Zeit von Januar 1988 bis April 1991 ausgeführt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. U. Schöllkopf danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit sowie für sein stetes und hilfreiches Interesse am Fortgang der Untersuchungen.

Herrn Dr. U. Groth danke ich für viele wertvolle Anregungen sowie für die wissenschaftliche Betreuung.

Herrn Prof. Dr. L. Fitjer danke ich für die freundliche Unterstützung.

Den Mitarbeitern der Abteilungen für NMR-Spektroskopie und für Massenspektroskopie danke ich für die Aufnahme der Spektren und die Beratung in spektroskopischen Problemen.

Allen Kolleginnen und Kollegen danke ich für ihre Diskussionsbeiträge.

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil		Seite
1	Einleitung und Problemstellung	1
2	Allgemeines zur asymmetrischen Synthese	9
2.1	Begriffsbestimmung	9
2.2	Energetische Betrachtung und Modellvorstellung	10
2.3	Begriffe und Definitionen zur Stereoselektivität einer asymmetrischen Synthese	12
2.4	Nomenklatur der Isomeren und Konformeren	14
3	Darstellung des Diketopiperazins 35	16
4	Darstellung des Dihydropyrazins 3a	18
5	Metallierung des Dihydropyrazins 3a	19
6	Synthese von α -Alkylcarbonsäuren über N-Acyl-Dihydropyrazine	21
6.1	Allgemeines	21
6.2	Dihydropyrazin 13b	23

6.2.1	Darstellung des N-Propionyl-Dihydropyrazins <u>13b</u>	23
6.2.2	Konstitutionsbeweis	25
6.3	2'-Alkyl-Dihydropyrazine <u>41</u>	25
6.3.1	Darstellung der alkylierten Dihydropyrazine vom Typ <u>41</u>	25
6.3.2	Konstitutionsbeweis und Bestimmung der Dia- stereomerenverhältnisse	26
6.3.3	Konfigurationszuordnung und Diskussion	27
6.4	Hydrolyse der 2'-Alkyl-Dihydropyrazine <u>41</u>	28
6.4.1	Allgemeines	28
6.4.2	Hydrolyse des Alkylierungsproduktes <u>41a</u>	28
6.4.3	Konstitutionsbeweis	29
6.4.4	Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses und Zuordnung der Konfiguration	29
6.5	Fazit	30
7	Synthese der Dihydropyrazine <u>63</u> - Vorstufen für Dipeptid- estern mit frei wählbaren Sequenzen -	31
7.1	Allgemeines	31
7.2	Das Konzept der Selbstreproduktion von Chiralität	33
8	Synthese der Modellverbindungen <u>68</u>	38
8.1	Darstellung des Diketopiperazins <u>67</u>	38
8.2	Darstellung des Dihydropyrazins <u>24</u>	39
8.3	Dihydropyrazin <u>25</u>	39

8.4	Schutz der OH-Funktion	40
8.4.1	Allgemeines	40
8.4.2	Silylether <u>68</u>	41
8.4.3	Konstitutionsbeweis	42
9	Modellstudien zu <u>54</u>	42
9.1	Umsetzung der Dihydropyrazine <u>68a-c</u> mit Benzylbromid	42
9.2	Versuche zur Desilylierung der Dihydropyrazine <u>70a, 71a</u>	44
9.2.1	Allgemeines	44
9.2.2	Versuche zur Desilylierung	45
10	Darstellung der Dihydropyrazine des Typs <u>71</u>	46
10.1	Alkylierung des Dihydropyrazins <u>68b</u>	46
10.2	Konstitutionsbeweis	47
10.3	Zuordnung der absoluten Konfiguration und Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse der Dihydropyrazine <u>71a-d</u>	48
11	Dihydropyrazine <u>74</u>	48
11.1	Desilylierung der Dihydropyrazine <u>71</u>	48
11.2	Konstitutionsbeweis	49
11.3	Zuordnung der Konfiguration	50
12	Retro-Aldol-Reaktion der Dihydropyrazine <u>74</u> zu den Dihydropyrazinen <u>77</u>	51
12.1	Allgemeines	51

12.2	Umsetzung der Dihydropyrazine 74 mit Kalium-tert.-Butanolat	52
12.3	Konstitutionsbeweis	54
12.4	Konfigurationszuordnung und Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse	54
12.5	Diskussion	54
13	Zusammenfassung	56
14	Ausblick	57

Experimenteller Teil

1	Allgemeines	61
2	Darstellung des Bislactimethers 3a	64
2.1	(4S)-4-Isopropyl-oxazolidin-2,5-dion 32	64
2.2	(3S)-3-Isopropyl-piperazin-2,5-dion 35	64
2.3	(2S)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl- pyrazin 3a	65
3	Darstellung des N-Propionyl-dihydropyrazins 13b	65
3.1	(2S)-1,2-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl- 1-propionylpyrazin 13b	66

4	Darstellung der 2'-Alkyl-dihydropyrazine <u>41</u>	67
	4.1 Allgemeine Vorschrift	67
5	Darstellung der (S)-2-Methyl-3-phenylpropionsäure <u>42a</u>	71
6	Darstellung des (S)-2-Methyl-3-phenylpropionsäuremethylesters <u>45</u>	72
7	Darstellung des Dihydropyrazins <u>25</u>	72
8	Darstellung des (2'R,5'S)-1-(2',5'-Dihydro-3',6'-dimethoxy-2',5'-dimethyl-pyrazin-2'-yl)-1-methyl-ethanols <u>25</u>	73
9	Einführung der Trialkylsilylschutzgruppen	74
	9.1 Allgemeine Versuchsvorschrift	74
10	Baseninduzierte Alkylierung der Dihydropyrazine <u>68</u>	77
	10.1 Allgemeine Vorschrift	77
11	Abspaltung der Schutzgruppe	83
	11.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift	83
12	Retroaldolreaktion	87
	12.1 Allgemeine Versuchsvorschrift	87
	Literaturverzeichnis	93

THEORETISCHER TEIL

1 Einleitung und Problemstellung

Die meisten biologischen Wirkstoffe (Pharmaka, Pflanzenschutzmittel, Nahrungsmittelzusätze etc.) sind chirale Moleküle. In der Regel zeigt nur eines der Enantiomeren die charakteristische Wirkung, während der Antipode unwirksam oder gar toxisch ist¹⁾. Da das nicht wirksame Enantiomere den Stoffwechsel bzw. die Umwelt unnötig belastet, ist die Anwendung racemischer Produkte nicht vertretbar. Synthesen für enantiomerenreine Verbindungen besitzen deshalb in der Chemie der Wirkstoffe eine erhebliche Bedeutung, die sich wegen der in naher Zukunft zu erwartenden Verschärfung der gesetzgeberischen Auflagen weiter erhöhen wird.

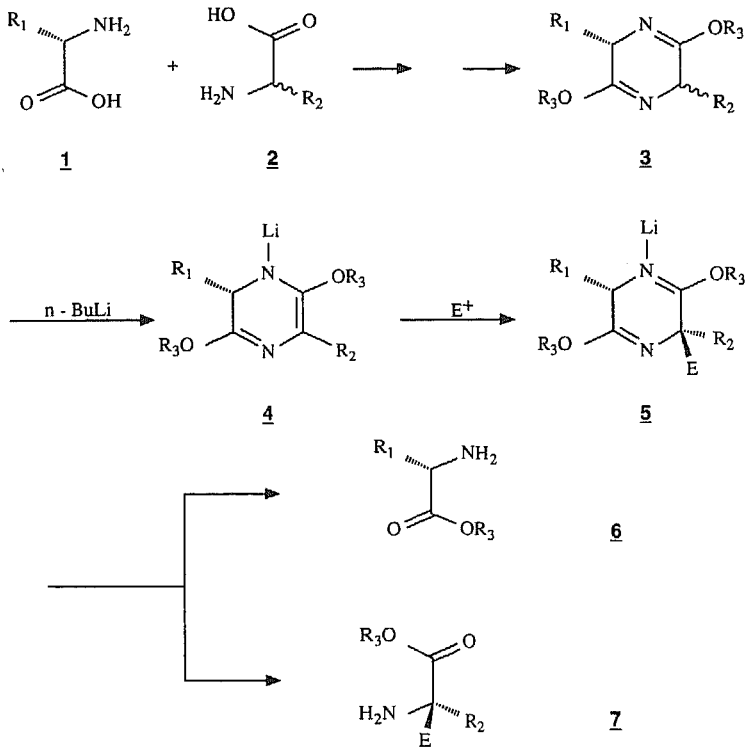
Aus ökologischen und ökonomischen Gründen sind Verfahren anzustreben, bei denen nur das gewünschte Enantiomere entsteht. Hierzu kann man entweder von leicht verfügbaren, optisch aktiven Naturstoffen ("chiral pool")²⁾ ausgehen oder von einer prochiralen Verbindung, die unter Verwendung eines enantiomerenreinen Hilfsstoffes in das angestrebte Enantiomere überführt wird ("chiral ökonomische Synthese")³⁾. Der chiral ökonomische Schritt kann entweder eine Racematspaltung oder eine asymmetrische Synthese sein⁴⁾.

Asymmetrische Synthesen von enantiomerenreinen, nicht-proteinogenen α -Aminosäuren haben aufgrund deren nachgewiesener biologischer Aktivität in letzter Zeit erhöhte Bedeutung erlangt.

Besonderes Interesse verdient die asymmetrische Synthese von α -Aminosäuren und von Dipeptiden wegen ihrer potentiellen oder nachgewiesenen biologischen Aktivität.

Schöllkopf und Mitarbeiter entwickelten in den letzten Jahren ein breit anwendbares Verfahren zur asymmetrischen Synthese nicht proteinogener α -Aminosäuren⁵⁾. Der Schlüsselschritt in diesem "Bis lactimetherverfahren" ist die baseninduzierte Umsetzung des Heterocyclus **3** mit Elektrophilen. Der Angriff des Elektrophils am Azaenolat **4** erfolgt dabei von der sterisch weniger abgeschirmten Seite. Die hydrolytische Spaltung der Iminoethergruppen von **5** gelingt unter schonenden Bedingungen und liefert die α -Aminosäureester **7** in bis zu 95 % optischer Reinheit. Der chirale Hilfsstoff **6** kann in der Regel destillativ oder chromatographisch von **7** abgetrennt werden.

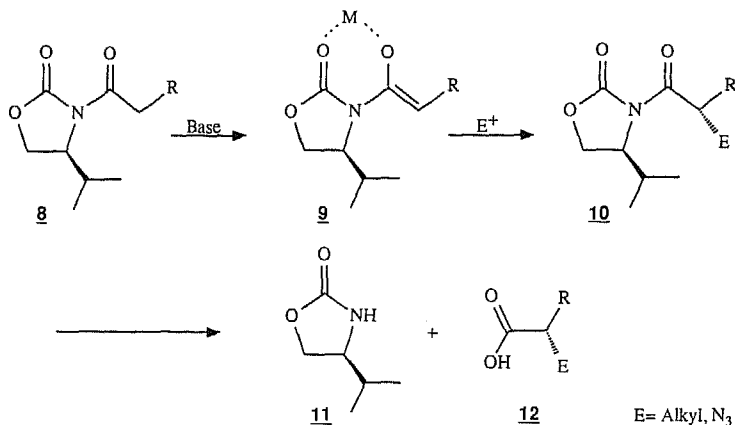
1-7	a	b	c	d	e
R ¹	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	t-C ₄ H ₉	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇
R ²	H	CH ₃	H	H	CH ₃
R ³	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅



Schema 1: Asymmetrische Synthese von α -Aminosäuren nach dem Bislactim-etherverfahren

Nahezu enantiomerenreine α -substituierte Carbonsäuren sind nach Evans⁶⁾ über N-acylierte Oxazolidinone vom Typ **8** zugänglich. Nach Deprotonierung des Oxazolidinons **8** an C-2' und Umsetzung mit Elektrophilen (z.B. mit Alkylhalogeniden oder Azidübertragungsreagenzien) erhält man hochdiastereoselektiv die an C-2' substituierten Produkte **10**. Nach Hydrolyse sind die Zielmoleküle **12** in nahezu

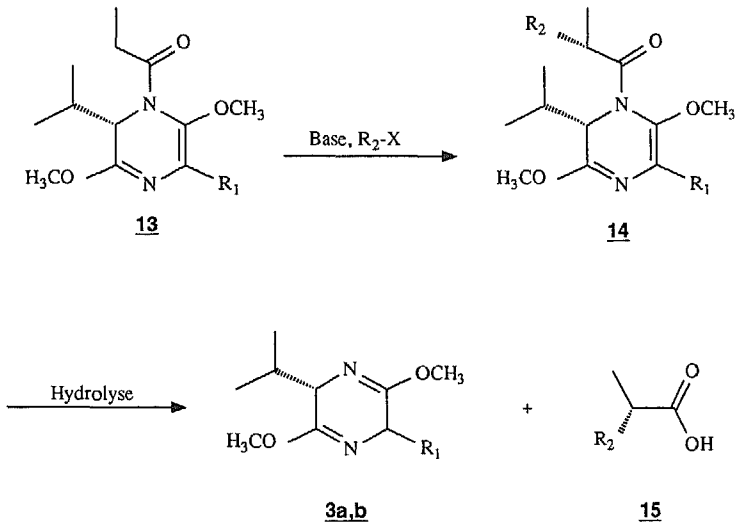
enantiomerenreiner Form zugänglich. Das chirale Hilfsreagenz **11** kann zurückgewonnen werden. Dieses Verfahren hat jedoch den Nachteil, daß zur Synthese des N-acylierten Oxazolidinons **8** optisch reines Valinol benötigt wird, welches durch selektive Reduktion von Valin dargestellt werden muß.



Im ersten Teil der vorliegenden Dissertation sollte untersucht werden, ob auch Dihydropyrazine des Typs **13** zur Synthese von α -substituierten Carbonsäuren geeignet sind. Die Dihydropyrazine **13** sind nach Westphalen⁷⁾ durch N-Acylierung des lithiierten Bislactimethers **5b** zugänglich.

Nach Rabe⁸⁾, kann das N-propionylierte Dihydropyrazin **13a** regioselektiv an C-2' deprotoniert und diastereoselektiv alkyliert werden. Die Hydrolyse der Alkylierungsprodukte **14a** zu α -Alkylpropansäuren des Typs **15** gelang bisher jedoch nicht. Auf diese Ergebnisse aufbauend, sollte geprüft werden, ob das an C-5 unsubstituierte Dihydropyrazin **13b** als Templat zur asymmetrischen Synthese von α -substituierten

Carbonsäuren geeignet ist. Dazu sollte nach regioselektiver Alkylierung des Heterocyclus **13b** an C-2' eine Methode zur Hydrolyse der Alkylierungsprodukte **14b** erarbeitet werden.



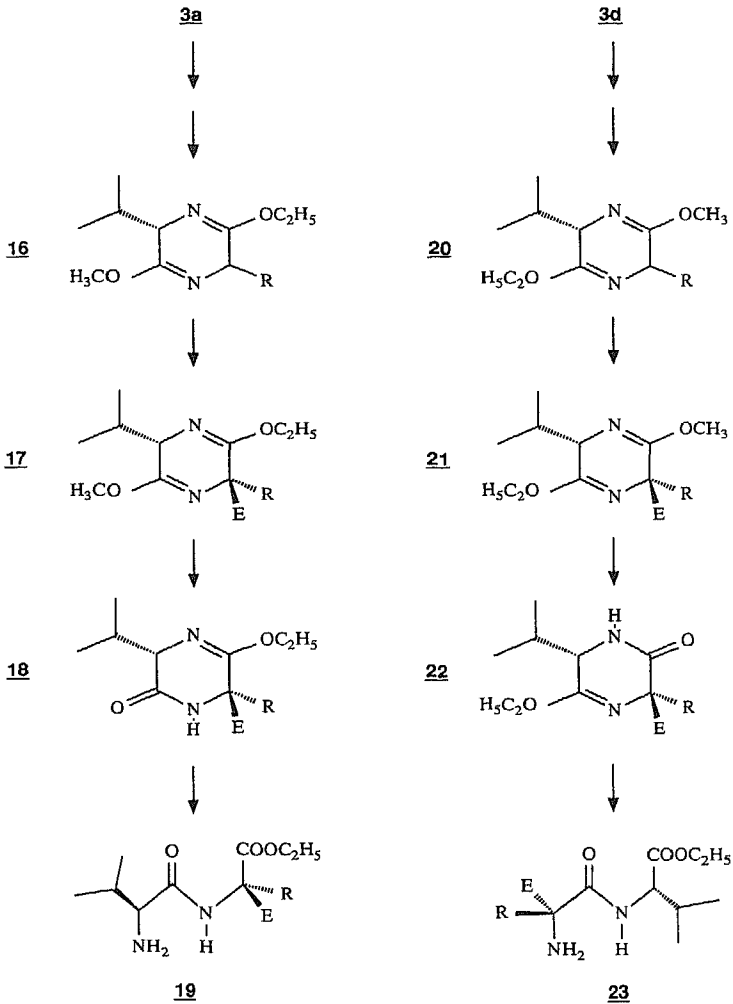
13, 14	a	b
R^1	H	CH_3

R^2 = Alkyl, Aryl

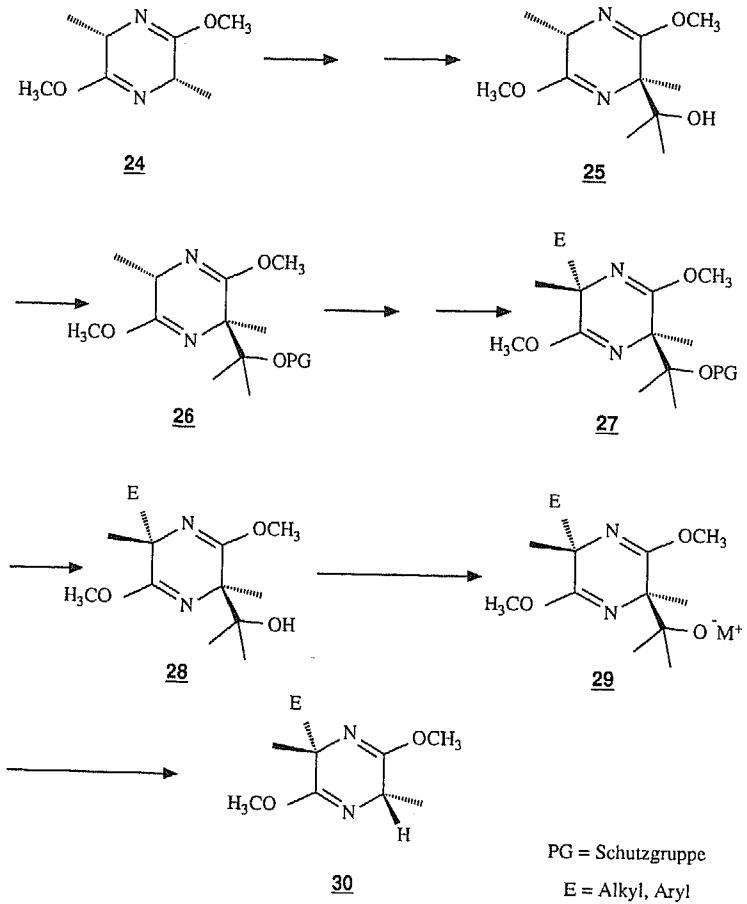
Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob Dipeptidester über das Bislactimetherverfahren zugänglich sind, die kein L-Valin enthalten.

Nach Lange⁹⁾ können nicht-proteinogene Dipeptidester über die Dihydropyrazine **3a** und **3d** dargestellt werden (vergl. Schema 2). Nach dieser Methode sind Dipeptidester mit Valin in N- oder C-terminaler Position erhältlich, jedoch ist das Verfahren bisher auf Dipeptidester mit einer Valineinheit beschränkt.

Daher sollte ein Konzept erarbeitet werden, das die Synthese von Dipeptidestern mit frei wählbarer Sequenz ermöglicht. Es sollte geprüft werden, ob die O-geschützte Serineinheit in Dihydropyrazinen des Typs **26** als Induktor für die Synthese heterocyclischer Dipeptidester-Vorstufen geeignet ist (siehe Schema 3). Das Dihydropyrazin **25** ist nach Schöllkopf, Hartwig und Groth¹⁰⁾ über das Bislactimetherverfahren in einer optischen Ausbeute von 85 % d.e. zugänglich. Geschützte Aldoladdukte des Typs **26** sollten baseninduziert zu den Bislactimethern **27** alkylierbar sein. Nach Entfernen der Schutzgruppe und Deprotonierung des Carbinols zu **29**, sollte man durch Retro-Aldol-Reaktion unter Reproduktion des stereogenen Zentrums an C-2¹¹⁾ die Dihydropyrazine **30** erhalten.



Schema 2: Synthese von Dipeptidestern nach dem Bisactimetherverfahren



Schema 3: Konzept zur Selbstreproduktion stereogener Zentren an Bislactimethern

2 Allgemeines zur asymmetrischen Synthese

2.1 Begriffsbestimmung

"Asymmetrische Synthesen sind Prozesse, die aus achiralen Verbindungen unter intermediärer Benutzung optisch aktiver Stoffe, jedoch unter Vermeidung jedes analytischen Vorgangs, optisch aktive Stoffe erzeugen". Diese klassische, allgemeine Definition von Marckwald¹²⁾ aus dem Jahre 1904 ist im Prinzip auch heute noch gültig. Sie wurde allerdings im Laufe der letzten Jahrzehnte mehrfach präzisiert bzw. modifiziert.

Je nachdem, ob das induzierende Zentrum nach der Synthese aus dem Molekül abgespalten wird oder darin verbleibt, spricht Pracejus¹³⁾ von einer "externen" bzw. "internen" asymmetrischen Synthese.

Velluz¹⁴⁾ unterteilt die "externe" asymmetrische Synthese in "direkte" und "indirekte" Methoden. Bei der "direkten" Synthese reagiert ein prochirales Substrat mit einem chiralen Reagenz (z.B. katalytische Hydrierung mit optisch aktiven Katalysatoren)¹⁵⁾. Wird das Substrat mit einem chiralen Hilfsstoff verbunden, der nach der eigentlichen stereoselektiven Reaktion wieder abgespalten wird, spricht man von einer "indirekten externen" asymmetrischen Synthese.

Nach Izumi und Tai¹⁶⁾ unterteilt man asymmetrische Synthesen in "enantioselektive" und "diastereoselektive" Synthesen. Eine Synthese ist dann enantioselektiv, wenn man direkt die Enantiomeren erhält (nach Velluz "direkte externe" asymmetrische Synthese). Werden dagegen diastereomere Produkte gebildet, aus

denen in einem weiteren Reaktionsschritt das chirale Hilfsreagenz wieder abgespalten werden muß, handelt es sich um eine diastereoselektive Reaktion ("indirekte externe" asymmetrische Synthese).

Im heutigen Sprachgebrauch nennt man eine asymmetrische Synthese dann "enantioselektiv", wenn am Ende des Syntheseweges eine enantiomerenangereicherte Verbindung isoliert wird, gleichgültig ob die Synthese über isolierbare diastereomere Zwischenstufen abläuft oder nicht.

2.2 Energetische Betrachtung und Modellvorstellung

Bei einer asymmetrischen Synthese entstehen zwei (oder mehrere) Stereoisomere (Enantiomere oder Diastereomere) über diastereomere Übergangszustände in unterschiedlichen Mengen. Die bevorzugte Bildung eines Diastereomeren kann man auf eine thermodynamische oder kinetische Reaktionskontrolle zurückführen.

Bei thermodynamischer Kontrolle müssen die Produkte nachträglich equilibrieren können. Das Konzentrationsverhältnis der entstehenden Diastereomere ist dabei durch ihre unterschiedliche Stabilität bestimmt, d.h. durch die Differenz der freien Enthalpien des Grundzustandes. Ist die Reaktion kinetisch kontrolliert, so hängt das Verhältnis der gebildeten Diastereomeren von der Größe des Energieunterschiedes der Übergangszustände, $\Delta\Delta G^\ddagger$, der beiden konkurrierenden Reaktionen ab¹⁷⁾. Mit der Eyring-Gleichung¹⁸⁾ erhält man:

$$\Delta\Delta G^\ddagger = -RT \ln \frac{D_1}{D_2}$$

D_1 : Konzentration des Diastereomeren D_1

D_2 : Konzentration des Diastereomeren D_2

Da die Geometrie von Übergangszuständen keiner direkten Beobachtung zugänglich ist, greift man auf Modellvorstellungen zurück, in denen zwischen produkt- und eduktähnlichen Übergangszuständen unterschieden wird. Nach dem Hammond-Postulat¹⁹⁾ haben exergonische Reaktionen einen auf der Reaktionskoordinate "frühen", eduktähnlichen Übergangszustand. Endergonische Reaktionen besitzen einen "späten", produktähnlichen Übergangszustand.

Bei einem "frühen" Übergangszustand erfolgt die Annäherung der Reaktionspartner aus ihren Grundzustandskonformationen mit einem Minimum an sterischer Hinderung und einem Maximum an Überlappung der reagierenden Orbitale. Die Reaktionen sind annäherungskontrolliert ("steric approach control"). Reaktionen mit einem "späten" Übergangszustand verlaufen dagegen unter "product development control"²⁰⁾. In diesem Fall sind Gestalt und Bindungsverhältnisse der Übergangszustände denen der Produkte ähnlich.

Bei annäherungskontrollierten Reaktionen kann auch das thermodynamisch ungünstigere Diastereomer bevorzugt gebildet werden, während bei produktkontrollierten Reaktionen das thermodynamisch günstigere Diastereomer immer das kinetisch Begünstigte ist.

2.3 Begriffe und Definitionen zur Stereoselektivität einer asymmetrischen Synthese

Die in dieser Arbeit beschriebenen asymmetrischen Synthesen führen zunächst zu Diastereomeren. Aus diesem Grund wird zur Charakterisierung der asymmetrischen Induktion die Diastereomerenreinheit d.e. (%) ("diastereomeric excess") angegeben, die wie folgt definiert ist:

$$\text{d.e. (\%)} = \frac{D_1 - D_2}{D_1 + D_2} \cdot 100$$

Andere Autoren beschreiben das Ausmaß der asymmetrischen Induktion mit d.s. (%) ("diastereoselectivity")²¹).

$$\text{d.s. (\%)} = \frac{D_1}{D_1 + D_2} \cdot 100$$

In der vorliegenden Arbeit wurden die Diastereomerenverhältnisse ¹H-, ¹³C-NMR-spektroskopisch und kapillargaschromatographisch bestimmt.

In Analogie zur Definition der Diastereomerenreinheit gibt die Enantiomerenreinheit e.e. (%) ("enantiomeric excess")²²⁾ den Überschuß eines Enantiomeren gegenüber dem anderen an:

$$\text{e.e. (\%)} = \frac{E_1 - E_2}{E_1 + E_2} \cdot 100$$

Das Enantiomerenverhältnis E_+ : E_- kann in vielen Fällen ¹H-NMR-spektroskopisch mit Hilfe von chiralen Verschiebungsreagenzien²³⁾ aus den Intensitäten geeigneter Signale ermittelt werden. Das chirale Shiftreagenz bildet mit dem Enantiomergemisch diastereomere Assoziante, die unterschiedliche NMR-Spektren liefern. Diese Methode kann nur bei Verbindungen mit geeigneten Donorfunktionen angewendet werden, die mit dem Shiftreagenz komplexieren, z.B. NH_2 , OH, OR, und $\text{C}=\text{O}$ ²⁴⁾.

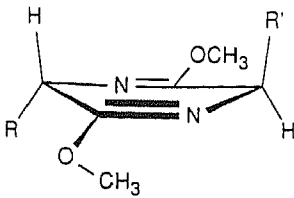
Die optische Reinheit P (%) ist definiert als das Verhältnis des spezifischen Drehwertes einer teilracemischen Verbindung zum spezifischen Drehwert des reinen Enantiomeren²⁵⁾.

$$P (\%) = \frac{[\alpha]_{\text{D exp}}^{20}}{[\alpha]_{\text{D max}}^{20}} \cdot 100$$

Durch Assoziatbildung der Moleküle in der Probe (vor allem bei höher konzentrierten Lösungen) kann das optische Drehvermögen einer Substanz verändert werden, so daß es zu Unterschieden zwischen P (%) und e.e. (%) kommen kann²⁶. Die ¹H-NMR-spektroskopische Bestimmung der Enantiomerenreinheit ist daher der polarimetrischen Methode vorzuziehen.

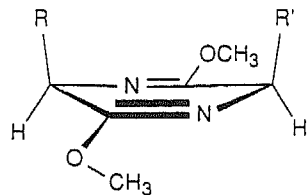
2.4 Nomenklatur der Isomeren und Konformeren

Die in dieser Arbeit synthetisierten disubstituierten 2,5-Dihydropyrazine werden nach der R/S-Nomenklatur und der cis/trans-Nomenklatur benannt. Bei den trans-Isomeren **31a** befinden sich die Isopropylgruppe und der eingeführte Substituent auf unterschiedlichen Seiten der Ringebene. Dagegen sind bei den cis-Isomeren **31b** beide Substituenten auf der gleichen Seite der Ringebene angeordnet.



trans

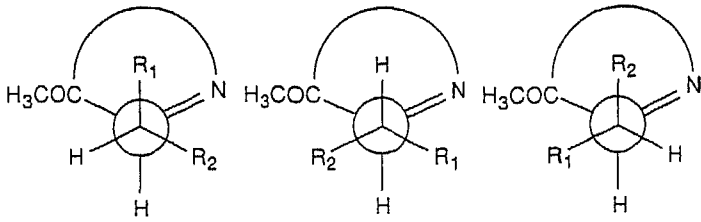
31a



cis

31b

Zur Bezeichnung der Seitenkettenkonformation bei β -disubstituierten Verbindungen wird die Stellung der benachbarten H-Atome berücksichtigt²⁷⁾.



syn-klinal (-60°)

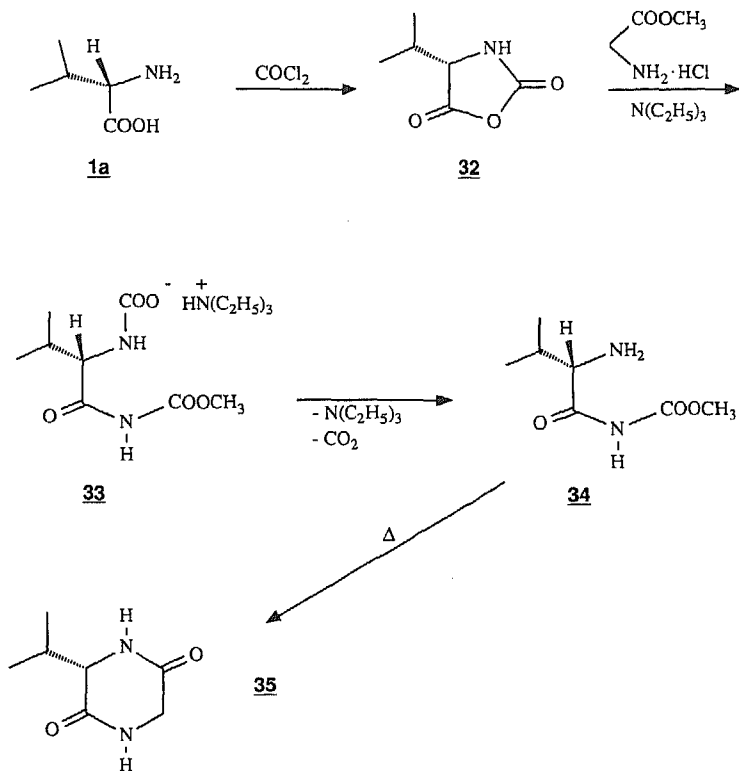
anti-periplanar

syn-klinal ($+60^\circ$)

3 **Darstellung des Diketopiperazins 35**

Das gemischte Diketopiperazin 35 wurde nach der N-Carbonsäureanhydrid-Methode²⁸⁾ dargestellt. Hierzu überführte man L-Valin 1a mit Phosgen in THF bei 45° C in das (4S)-4-Isopropyl-oxazolindin-2,5-dion 32 (L-Valin-N-carbonsäureanhydrid, Leuch'scher Körper). Dieses setzte man bei -70 bis -50° C mit Glycinmethylesterhydrochlorid in Gegenwart von Triethylamin zum Dipeptidcarbaminsäuresalz 33 um²⁹⁾. Die Salzbildung verhindert die Anlagerung eines weiteren (4S)-4-Isopropyl-oxazolindin-2,5-dion 32 an das Dipeptid. Beim Erwärmen zerfällt das Carbaminsäuresalz 33 in den Dipeptidester 34, Kohlendioxid und Triethylamin. Der Dipeptidester 34 cyclisiert in Toluol bei 110° C zum 2,5-Diketopiperazin 35.

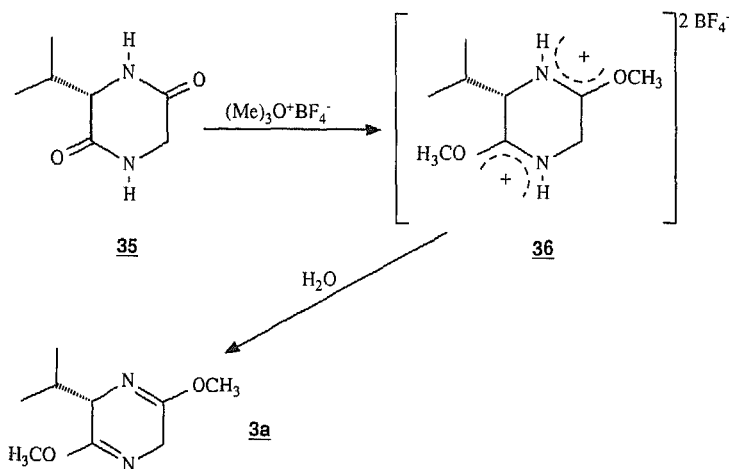
Die Konstitution des 2,5-Diketopiperazins **35** wurde von Groth³⁰) bewiesen.



Schema 4: Synthese des Diketopiperazins **35**

4 Darstellung des Dihydropyrazins **3a**

Das Dihydropyrazin **3a** erhielt man durch O-Alkylierung des 2,5-Diketo-piperazins **35** mit Trimethyloxoniumtetrafluorborat³¹⁾ in Dichlormethan. Aus dem primär entstandenen Tetrafluorborat **36** wurde der Bislactimether **3a** mit Phosphatpuffer (pH = 7) freigesetzt. Die optische Reinheit des Induktors blieb bei der Reaktion erhalten.



Die Konstitution und Konfiguration der Dihydropyrazins **3a** wurde von Groth³⁰⁾ bewiesen.

Nach Maywald³²⁾ liegt der monosubstituierte Bislactimether **3a** in einer flachen Bootkonformation mit pseudoaxialer Anordnung der Isopropylgruppe vor. Die Isopropylgruppe nimmt bevorzugt die synklinale (-60°)-Konformation ein.

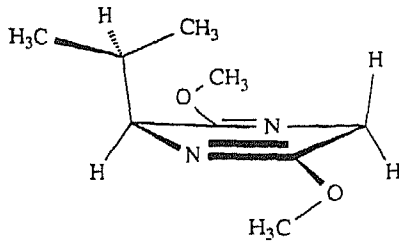
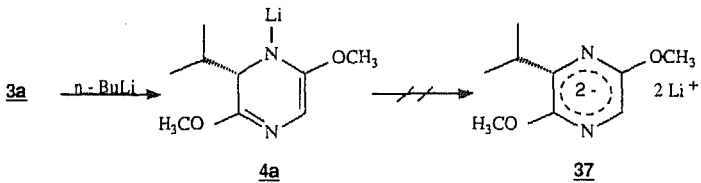


Abb. 1 Vorzugskonformation des Dihydropyrazins **3a**

5 Metallierung des Dihydropyrazins **3a**

Das Dihydropyrazin **3a** metallierte man bei -78° C in THF mit der equimolaren Menge n-Butyllithium zu der Lithiumverbindung **4a**. Die Metallierung erfolgte regioselektiv an C-5. Eine Deprotonierung an C-2 - sie würde zur Zerstörung der Chiralität des induzierenden Zentrums führen - ist wegen des +I-Effektes der Isopropylgruppe erschwert.

Eine Zweitmetallierung der Lithioverbindungen **4a** zum Dianion **37** ist nicht zu befürchten, da hierbei ein antiaromatisches 8π -Elektronensystem entstehen würde³³).



Das lithiierte Dihydropyrazin **4a** sollte als Azaenolat vorliegen. Wie kryoskopische Messungen am Beispiel des lithiierten Dihydropyrazins **38**, cyclo-(R,S-Ala-R,S-Ala) zeigten, liegen lithiierte Dihydropyrazine in THF bei -108°C weitgehend monomer vor (Aggregationsgrad 1.15)³⁴. Demgegenüber konnte durch Röntgenstrukturanalyse eine dimere Struktur von **38** im Kristall nachgewiesen werden³⁴).

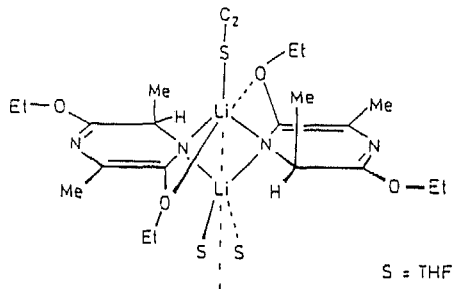
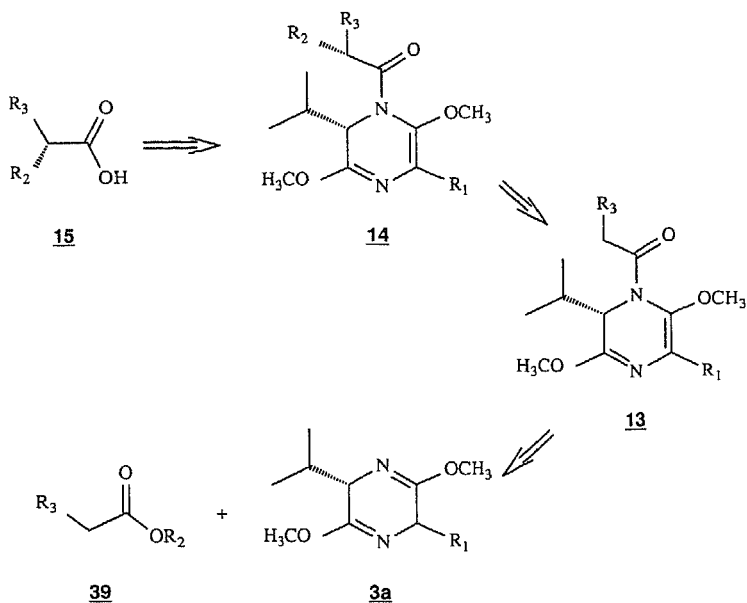


Abb. 2

Einkristallstruktur von **38**

6 Synthese von α -Alkylcarbonsäuren über N-Acyl-dihydropyrazine

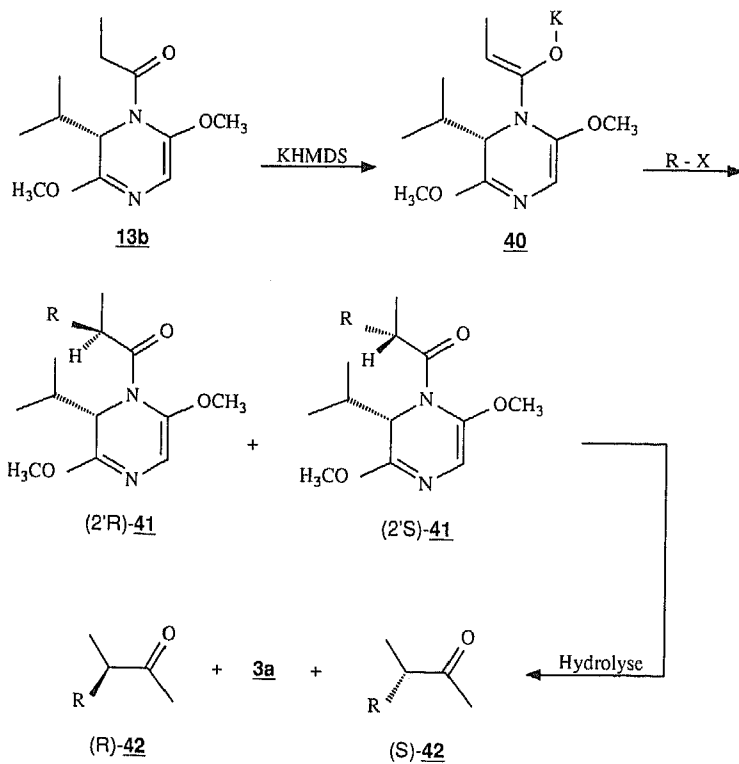


Schema 5: Retrosynthese der α -Alkylcarbonsäuren **15**

6.1 Allgemeines

Das N-Propionyldihydropyrazin **13b** sollte nach Rabe⁸⁾ und in Analogie zu Arbeiten von Evans⁶⁾ stereoselektiv zum Z-Enolat **40** deprotoniert werden können.

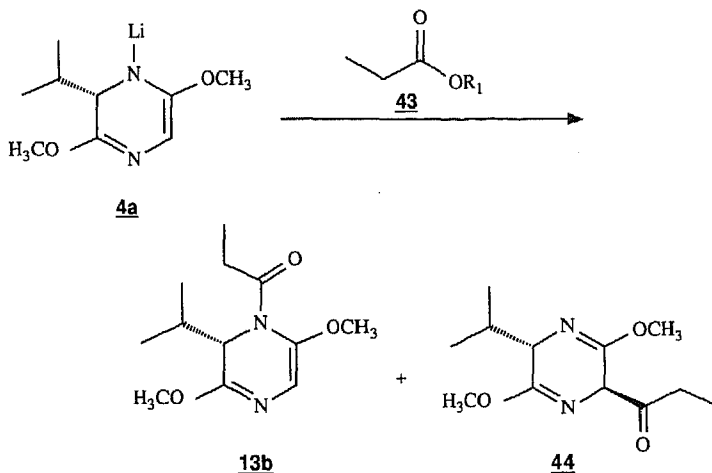
Bei der Umsetzung des Z-Enolats **40** mit Alkylierungsreagenzien sollten die 2'-substituierten Dihydropyrazine **41** gebildet werden. Nach Hydrolyse der Alkylierungsprodukte **41** sollten die α -Alkylcarbonsäuren **42** anfallen; der chirale Hilfsstoff **3a** sollte zurückgewonnen werden können.



6.2 Dihydropyrazin **13b**

6.2.1 Darstellung des N-Propionyl-Dihydropyrazins **13b**

Das N-Propionyldihydropyrazin **13b** sollte nach Westphalen⁷⁾ und Rabe⁸⁾ durch Reaktion des Azaenolats **4a** mit Propionsäureestern **43** zugänglich sein. Rabe erhielt das N-Propionyldihydropyrazin **13a** nach Umsetzung des lithiierten Bislactimethers **4b** mit Propionsäuremethylester in einer Ausbeute von 80 %. Bei der analogen Reaktion des Azaenolats **4a** mit Propionsäuremethylester konnte man das Dihydropyrazin **13b** jedoch nur in einer Ausbeute von 34 % isolieren.



Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch Busch³⁵⁾ und Dippel³⁶⁾. Bei der Reaktion wurde eine Vielzahl von nicht identifizierbaren Nebenprodukten gefunden, die vermutlich auf Nebenreaktionen des Methanolat-Ions während der langen Reak-

tionszeit zurückzuführen ist. Nach Busch³⁵⁾ sollte eine Deprotonierung von **13b** in Position C-2' durch Methanolat-Ionen möglich sein, wonach eine Weiterreaktion mit Propionsäuremethylester erfolgen sollte.

Tabelle 1: Umsetzung von **4a** mit Propionsäuremethylester **43a**

Versuch	Bedingungen	Ausbeute 13b [%]
1.	1.5 eq. 43a , 5 h / -78° C	34
2.	1.3 eq. 43a , 1-3 h / -78° C	39
3.	invers, 3 eq. 43a , 3 h / -78° C	31

Die Bildung von Nebenprodukten sollte durch Verwendung der gegenüber dem Methylester weniger reaktiven Phenylester vermindert werden können. Aufgrund der geringeren Basizität des Phenolat-Ions sollten Nebenreaktionen unterdrückt werden können.

Man tropfte eine Lösung des lithiierten Azaenolats **4a** in THF langsam zu einer auf -78° C gekühlten Lösung von 1.5 Äquivalenten Propionsäureester **43** und rührte das Reaktionsgemisch 30 min bei dieser Temperatur. Nach Neutralisation mit 1.0 Äquivalent Essigsäure und wässriger Aufarbeitung reinigte man die Rohprodukte säulenchromatographisch. Tabelle 2 informiert über die Ergebnisse.

Tabelle 2: Umsetzung von **4a** mit den Propionsäurephenylestern **43b,c**

	R ₁	Ausbeute [%]	Isomerenverhältnis 13b : 44 ^{a)}
43b	-C ₆ H ₅	64	30 : 1
43c	-p-Cl-C ₆ H ₄	53	27 : 1

a) gaschromatographisch am Rohprodukt bestimmt

6.2.2 Konstitutionsbeweis

Die Konstitution des Dihydropyrazins **13b** wurde durch IR-, ¹H-NMR-, ¹³C-NMR-Spektren, sowie durch eine CH-Analyse gesichert. Charakteristisch im IR-Spektrum sind die Absorptionsbanden bei $\nu = 1670 \text{ cm}^{-1}$ für die C=O- und $\nu = 1645 \text{ cm}^{-1}$ für die C=N-Valenzschwingung sowie $\nu = 1625 \text{ cm}^{-1}$ für die C=C-Valenzschwingung. Das Verhältnis der Isomeren **13b** und **44** bestimmte man kapillargaschromatographisch.

6.3 2'-Alkyl-Dihydropyrazine **41**

6.3.1 Darstellung der alkylierten Dihydropyrazine vom Typ **41**

Zu einer auf -78° C gekühlten Lösung von 1.1 Äquivalenten einer 0.5 N Lösung von Kaliumhexamethyldisilazid in Toluol tropfte man 1.0 Äquivalente N-Propionyl-Dihydropyrazin **13b** langsam hinzu, ließ 30 min bei dieser Temperatur rühren und fügte anschließend eine auf -78° C vorgekühlte Lösung von 1.5 Äquivalenten

Alkylhalogenid in THF hinzu. Nach 4 h Rühren bei -78°C ließ man die Reaktionsmischung innerhalb von 12 h auf Raumtemperatur kommen, neutralisierte mit Phosphatpuffer-Lösung (pH 7) und arbeitete auf. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3: Darstellung der 2'-alkylierten Dihydropyrazine **41**

41	R	Ausbeute [%]	d.e. [%] ^{a)}
a	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	80	61
b	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	76	57
c	$-\text{n-C}_4\text{H}_9$	74	58

a) kapillargaschromatographisch bestimmt

6.3.2 Konstitutionsbeweis und Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse

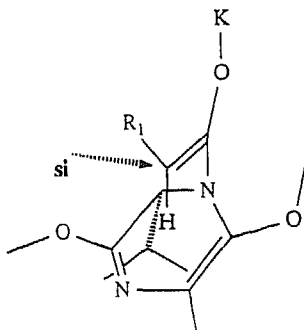
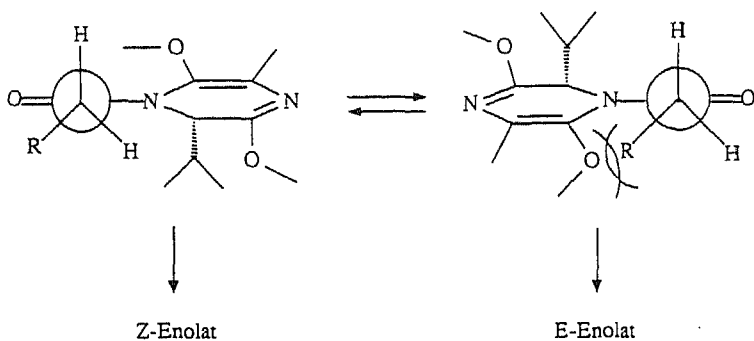
Die Konstitution der Dihydropyrazine **41a-c** wurde durch IR-, $^1\text{H-NMR}$ - und teilweise auch durch $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren gesichert. In den IR-Spektren sind die starken Absorptionsbanden für die $\text{C}=\text{C}$ -, $\text{C}=\text{N}$ - und die $\text{C}=\text{O}$ -Valenzschwingungen bei $\nu = 1620\text{ cm}^{-1}$, $\nu = 1645\text{ cm}^{-1}$ und $\nu = 1675\text{ cm}^{-1}$ charakteristisch.

Die Diastereomerenverhältnisse wurden kapillargaschromatographisch bestimmt.

6.3.3 Konfigurationszuordnung und Diskussion

Nach Alkylierung des metallierten N-Propionyl-Dihydropyrazins **13a** konnten die Alkylierungsprodukte **41** in chemischen Ausbeuten von 74 bis 80 % und optischen Ausbeuten von 57 - 61 % d.e. isoliert werden.

In Analogie zu den Untersuchungen von Evans³⁷⁾ dürfte das Kaliumenolat **40** bevorzugt in der Z-Konfiguration vorliegen. Für die Bildung des Z-Enolats sind vermutlich die sterischen Wechselwirkungen zwischen der CH₃-Gruppe der Propionyleinheit und der 6-Methoxy-Gruppe ausschlaggebend.



In einer nicht-chelatkontrollierten Reaktion sollte die "Re" Seite des Enolats **40** durch die 6-Methoxy-Gruppe sterisch abgeschirmt sein. Ein Angriff des Alkylhalogenids sollte bevorzugt von der "Si" Seite erfolgen und zu den (2'S)-konfigurierten Alkylierungsprodukten **41** führen.

Die (2'S)-Konfiguration des Hauptdiastereomeren des 2'-Benzyl-Dihydropyrazins **41a** konnte nach dessen Hydrolyse durch Drehwertvergleich bewiesen werden (siehe Kap. 6.4.). Die Hauptdiastereomeren der Dihydropyrazine **41b,c** dürften in Analogie zu **41a** ebenfalls (2'S)-konfiguriert sein.

6.4 Hydrolyse der 2'-Alkyl-Dihydropyrazine **41**

6.4.1 Allgemeines

Die Dihydropyrazine vom Typ **41** sollten unter milden basischen Bedingungen³⁷⁾ unter Abspaltung des chiralen Auxiliars **3a** hydrolysiert werden können. Nach Untersuchungen von Rabe⁸⁾ und Busch³⁵⁾ sind die Verbindungen vom Typ **41** gegenüber milden Basen unter schonenden Bedingungen jedoch inert. Die N-Acyl-Bindung der Dihydropyrazine vom Typ **41** konnten jedoch nach Gassmann³⁸⁾ gespalten werden.

6.4.2 Hydrolyse des Alkylierungsproduktes **41a**

Man suspendierte 6.0 Äquivalente Kalium-tert.-butanolat in Ether kühlte auf 0 ° C und versetzte mit 2 Äquivalenten Wasser³⁸⁾. Zu dieser Suspension tropfte man eine Lösung von **41a** in wenig Ether und ließ nach Entfernen des Kühlbads ca. 3 h bis

zum Ende der Reaktion (DC-Kontrolle) bei Raumtemperatur rühren. Nach Aufarbeitung isolierte man die (S)-2-Methyl-3-phenylpropionsäure **42a** in einer Ausbeute von 90 %. Daneben konnte man den chiralen Hilfsstoff **3a** zu 70 % zurückgewinnen. Wie in Abschnitt 6.4.4 gezeigt wird, verläuft die Hydrolyse racemisierungsfrei.

6.4.3 Konstitutionsbeweis

Die Konstitution der (S)-2-Methyl-3-phenylpropionsäure **42a** wurde durch IR- und ¹NMR-Spektren gesichert. Im IR-Spektrum ist die starke Absorptionsbande der -OH Valenzschwingung bei $\nu = 3200\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$ zu erkennen.

6.4.4 Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses und Zuordnung der Konfiguration

Anhand des experimentell gefundenen Drehwertes von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.08$ ($c = 14.00$, CH_2Cl_2), konnte dem Hauptenantiomeren der Carbonsäure **42a** aufgrund des Drehsinns (+) die (S)-Konfiguration zugeordnet werden. Für die spezifische Drehung der enantiomerenreinen (S)-2-Methyl-3-phenylpropionsäure werden in der Literatur³⁹⁾ unterschiedliche Werte angeführt, so daß die Berechnung der optischen Reinheit P nicht möglich war.

In der Literatur sind folgende Drehwerte verzeichnet:

$[\alpha]^{20} = +20.10$ (unverd.), $[\alpha]^{20} = +20.74$ (unverd.) und $[\alpha]^{20} = +20.35$ (unverd.)^{39a)};

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.12$ (unverd.)^{39b)};

$[\alpha]_D = +22.65$ (unverd.) und $[\alpha]_D = +27.06$ ($c = 3.73$, Benzol), $[\alpha]_D = +27.72$ ($c = 3.28$, CH_3Cl)^{39c};

$[\alpha]_D^{20} = +23.5$ (unverd.) und $[\alpha]_D^{24} = +20.4$ (unverd.)^{39d};

$[\alpha]_D^{25} = +19.1$ (unverd.)^{39e};

$[\alpha]_D^{21} = +17.9$ ($c = 5.00$, A)^{39f}.

Daher überführte man zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit die Carbonsäure **42a** mit Diazomethan in den Methylester **45**. An diesem wurde der Enantiomerenüberschuß durch ein ¹H-NMR-Shiftexperiment bestimmt. Nach Zugabe von 40 % $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ ermittelte man an Hand einer ¹H-NMR-Analyse ein Enantiomerenverhältnis (**S**)-**45a** : (**R**)-**45a** von 6.5 : 1 (e.e. = 64 %). Dieser Wert stimmt im Rahmen der Meßgenauigkeit mit der auf der Stufe des Dihydropyrazins **41a** bestimmten Diastereoselektivität von 67 % d.e. überein. Folglich verläuft die Hydrolyse des Dihydropyrazins **41a** ohne Racemisierung an C-2'.

6.5 Fazit

Das N-Propionyl-Dihydropyrazin **13b** kann mit KHMDS selektiv in C-2'-Position deprotoniert werden. Durch Alkylierung erhielt man die 2'-Alkyl-dihydropyrazine **41** mit Diastereoselektivitäten von 57-61 % d.e.. Mit Kalium-tert.-Butanolat/ H_2O gelangen deren Hydrolyse zu α -Alkylcarbonsäuren racemisierungsfrei.

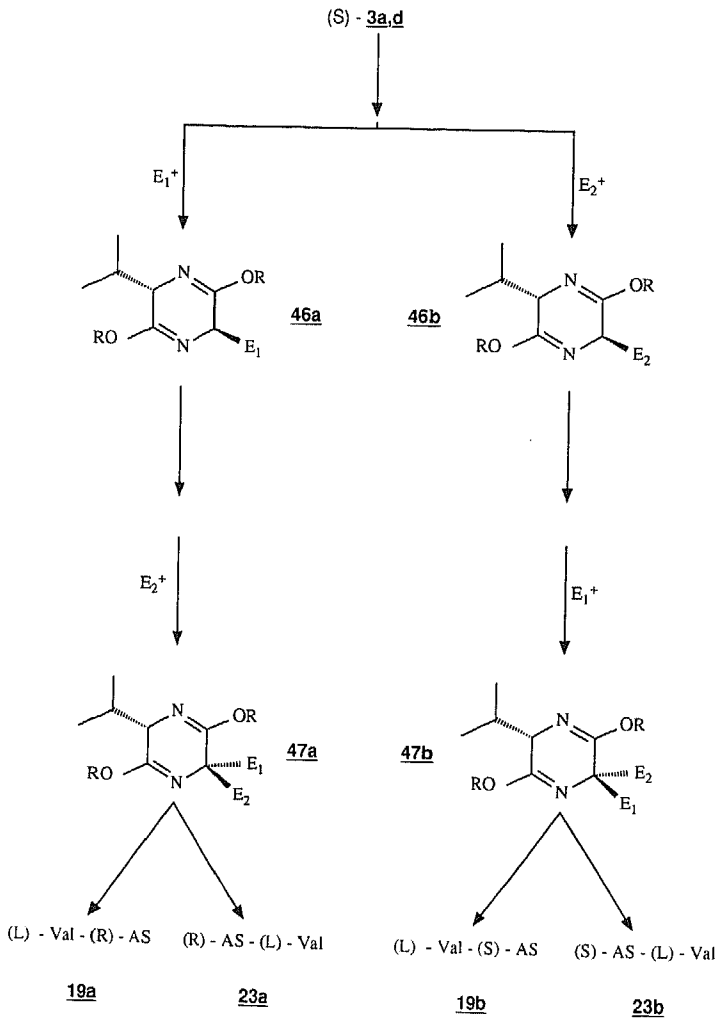
7 **Synthese der Dihydropyrazine 63 - Vorstufen für Dipeptidester mit frei wählbaren Sequenzen -**

7.1 **Allgemeines**

Wie schon in der Einleitung dargelegt, gelingt nach dem "Bislactimetherverfahren"⁵⁾ die diastereospezifische baseninduzierte Alkylierung der Dihydropyrazine vom Typ 3.

Durch zwei aufeinanderfolgende baseninduzierte Alkylierungen der monosubstituierten Dihydropyrazine 3a,d erhält man trisubstituierte Bislactimether der Typen 47a,b mit Diastereoselektivitäten von bis zu >95 % d.e. . Die beiden Substituenten E¹ bzw. E² sind frei wählbar und über die Reihenfolge der Alkylierungen kann die Konfiguration des neu aufzubauenden Stereozentrums an C-5 gesteuert werden³⁰⁾. Ausgehend von Dihydropyrazinen des Typs 47a,b sollten nach Lange⁹⁾ (siehe Schema 2, Seite 7) die Dipeptidester 19a,b sowie 23a,b mit frei wählbaren Resten E¹, E² und voraussagbarer Konfiguration am aufzubauenden Stereozentrum zugänglich sein. Systembedingt enthalten diese neben der Aminosäure-Komponente AS (mit frei wählbaren Resten E) als zweite Komponente jedoch immer Valin.

Von besonderem Interesse sind daher Dihydropyrazine, die nach diesem Verfahren Dipeptidester mit frei wählbarer Sequenz zugänglich machen.

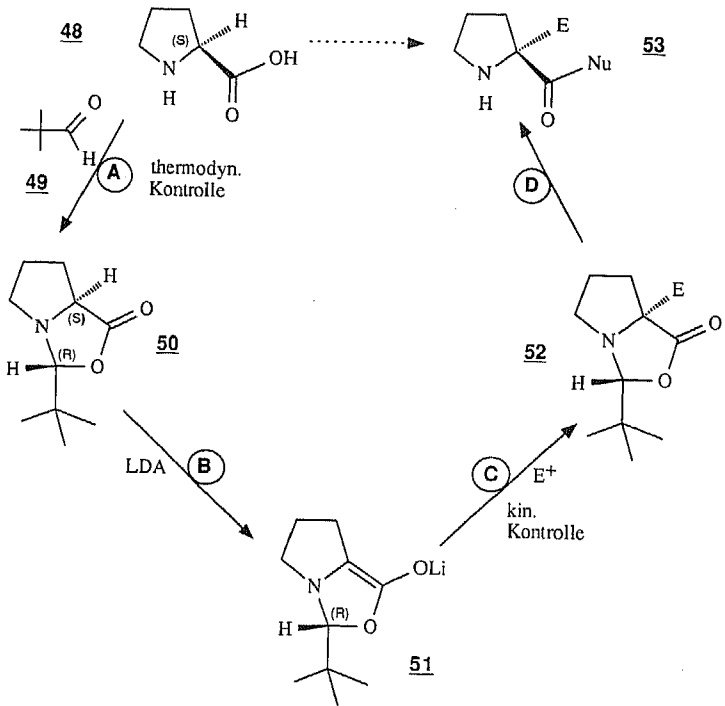


Schema 6: Darstellung von Dipeptidestern nach dem Bis lactimetherverfahren

7.2 Das Konzept der Selbstreproduktion von Chiralität

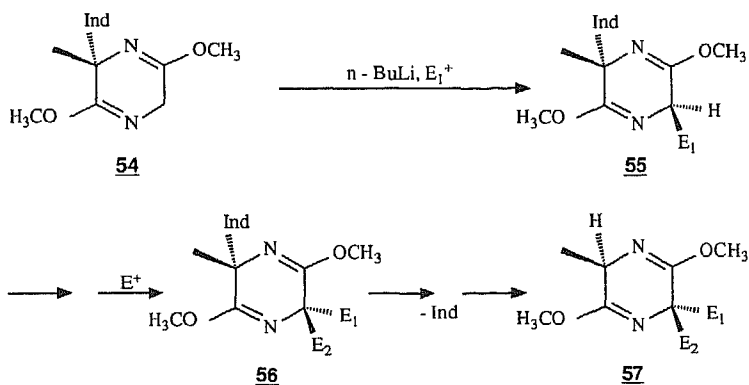
Seebach¹¹⁾ prägte 1983 den Begriff der "Selbstreproduktion von Chiralität". Darunter versteht er eine mehrstufige Reaktionssequenz, in deren Verlauf an einem stereogenen Zentrum ein Substituent - in der Regel ein Proton - gegen einen anderen Substituenten unter Erhalt der Konfiguration ausgetauscht wird.

Das Konzept von Seebach sei an folgendem Beispiel exemplarisch erläutert: Bei der thermodynamisch kontrollierten Umsetzung von Pivalaldehyd zum Bicyclus **50** induziert L-Prolin die Bildung eines neuen Chiralitätszentrums (Reaktionsschritt A). In Schritt B wird durch Deprotonierung das ursprüngliche Zentrum zerstört, wobei ein chirales, nicht racemisches Enolat **51** entsteht, in dem die chirale Information des Prolinderivates **50** an C-2 konserviert ist. In Schritt C erfolgt unter asymmetrischer Steuerung durch das Aminal-Zentrum an C-2 der diastereoselektive, kinetisch kontrollierte Angriff eines Elektrophils, wobei in diesem Reaktionsschritt zu **52** die chirale Information wieder an das ursprüngliche Zentrum an C-5 zurücktransferiert wird. Nach dieser diastereoselektiven Reaktion wird der Bicyclus hydrolytisch gespalten. Ergebnis dieser mehrstufigen Synthese ist die Substitution des α -H-Atoms des Prolins unter Retention der Konfiguration. Nach diesem Verfahren sind Diastereoselektivitäten bis >99 % d.e. zu erzielen.



Schema 7: Selbstreproduktion von Chiralität nach Seebach

Eine analoge "Selbstreproduktion der Chiralität" sollte auch mit Bislactimethern des Typs **54** zu erzielen sein. Eine der Hauptanforderungen an Substrate ist die Abspaltbarkeit des induzierenden Substituenten **Ind** - des "Vehikels" zur diastereoselektiven Substitution an C-5 - (**56** -----> **57**) -.

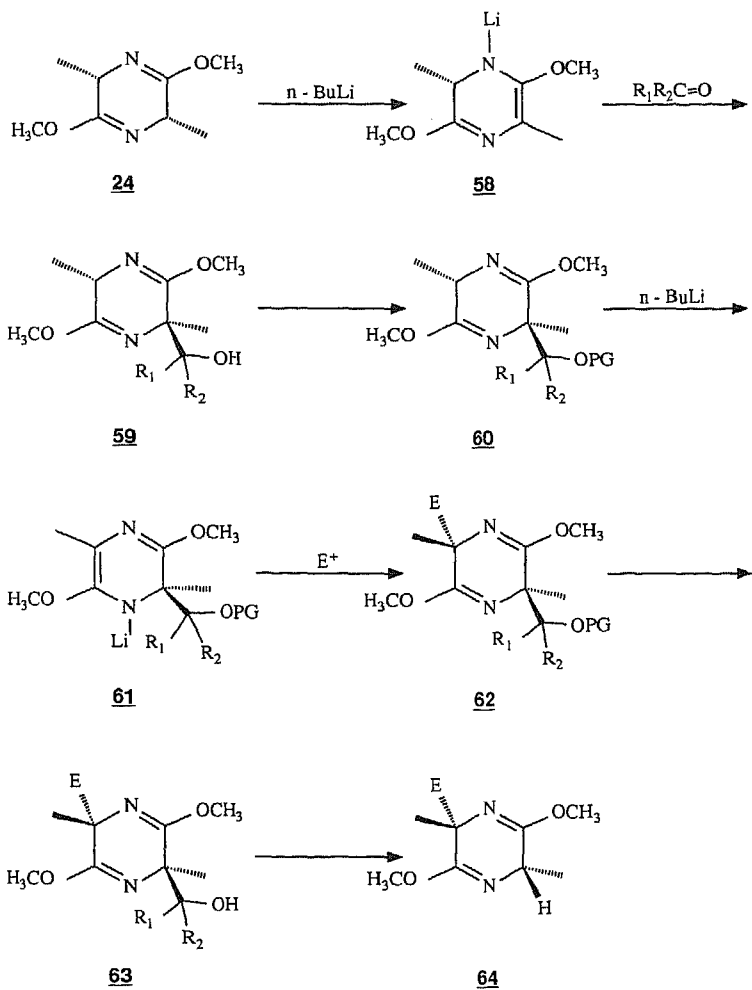


Schema 8: Konzept der Selbstreproduktion stereogener Zentren an Bislactimethern

Für die Realisierung dieses Konzepts scheinen die nach Groth³⁰⁾ zugänglichen Aldoladdukte des Typs **59** geeignet. Bei Umsetzung der Dihydropyridazine **59** mit starken Basen (z.B. Kalium-tert.-Butanolat) erfolgt eine Retro-Aldol-Spaltung⁹⁾. Eine Carbinol-Funktion würde also die, an die induzierende Gruppe **Ind** gestellte

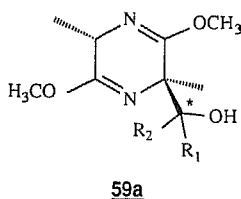
Anforderung der Abspaltbarkeit erfüllen. Nach Einführung einer gegenüber starken Basen stabilen Schutzgruppe sollten die Dihydropyrazine des Typs **60** an C-5' zu den Azaenolaten **61** deprotonierbar sein. Bei der anschließenden Umsetzung mit Elektrophilen sollte die $-R_2C-O-PG$ -Gruppe - analog zur Isopropylgruppe der Bislactimether **3** - eine asymmetrische Induktion bewirken.

Über Dihydropyrazine des Typs **64** sollten nach der Methode von Lange⁹⁾ α -methylsubstituierte Dipeptidester mit frei wählbarem Substituenten E zugänglich sein, womit eine erste Variation der Methode nach Lange gelingen könnte. Eine freie Variation der Dipeptidester-Sequenzen sollte sich durch eine Weiterentwicklung dieses Konzepts ergeben. (Siehe Ausblick).



Schema 9: Selbstreproduktion des stereogenen Zentrums C-5 am Bislactim-ether **24**

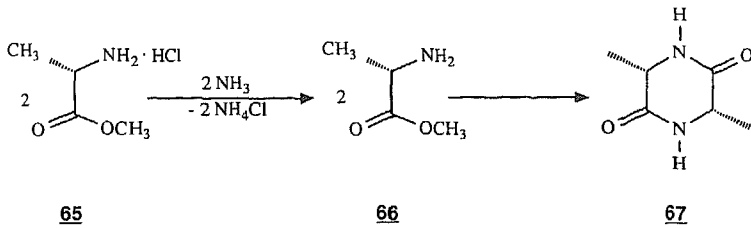
Bei der Aldoladdition unsymmetrischer Carbonylverbindungen (Aldehyde oder unsymmetrische Ketone) an Azaenolate des Typs **58** wird in der Seitenkette an C-1 ein zusätzliches Chiralitätszentrum gebildet³⁰⁾ (C-1: d.e. = 41-74 %), das das angestrebte einfache Modell komplizieren würde (**59a**). Zu diesem Zeitpunkt der Untersuchungen dieser Substanzklasse sollten möglichst einfache Verbindungen dieses Typs untersucht werden. Daher wurden die Untersuchungen am einfachsten Vertreter dieser Substanzklasse, dem Acetonaddukt **25** vorgenommen.



8 Synthese der Modellverbindungen **68**

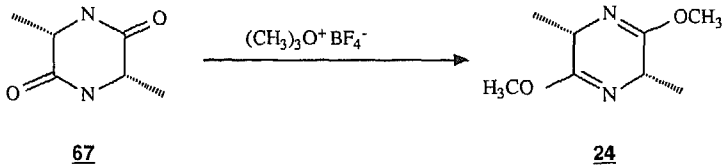
8.1 Darstellung des Diketopiperazins **67**

Das Diketopiperazin **67** erhielt man durch 12 stündiges Erhitzen von L-Alaninmethylester **66** auf 80 °C in bis zu 85 % Ausbeute⁴⁰⁾. Durch zweimaliges Umkristallisieren (Wasser) ließ sich cyclo-(L-Ala-L-Ala) **67** auf 93 % optische Reinheit anreichern^{40b)}.



8.2 Darstellung des Dihydropyrazins 24

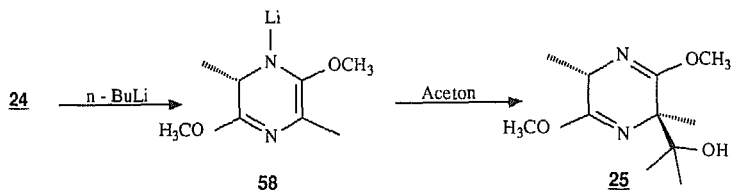
Die O-Methylierung des Diketopiperazins 67 zum Dihydropyrazin 24 erfolgte durch Umsetzung mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat in Methylenchlorid (vergl. Kap. 4 und Lit. 10).



8.3 Dihydropyrazin 25

Zur Synthese von 25 versetzte man das lithiierte Dihydropyrazin 58 bei -78°C mit einer Lösung von 1.1 Äquivalenten Aceton in THF. Nach 4 h Rühren neutralisierte man mit 1.0 Äquivalenten Essigsäure und arbeitete auf. Nach Destillation erhielt man

das Dihydropyrazin **25** in einer chemischen Ausbeute von 80 % mit einer Diastereomerenreinheit von 85 %. (vergl. Lit. 10).



8.4 Schutz der OH-Funktion

8.4.1 Allgemeines

Für den Syntheseschritt der baseninduzierten Alkylierung des Carbinols **25** muß die OH-Funktion geschützt werden. Es sollte eine Schutzgruppe eingesetzt werden, die unter schonenden Bedingungen einföhrbar ist, eine ausreichende Basenstabilität besitzt und unter milden Bedingungen abzuspalten ist.

Den oben gestellten Anforderungen könnten Trialkylsilyl-Schutzgruppen genügen. Solche Schutzgruppen sind grundsätzlich unter milden Bedingungen einföhrbar und sollten nach dem Alkylierungsschritt unter schonenden Bedingungen wieder abzuspalten sein. Darüberhinaus sollten Trialkylsilyl-Schutzgruppen sich auf Grund ihres sterischen Anspruchs auch auf die Rolle des $-\text{C}(\text{CR}_2)\text{-OPG}$ -Substituenten als Induktor bei der asymmetrischen Alkylierung positiv auswirken.

8.4.2 Silylether **68**

Das Aldoladdukt **25** konnte in fast quantitativer Ausbeute in die Trialkylsilylether **68** überführt werden. Die Einführung der Schutzgruppen TMS (Trimethylsilyl-), TBDMS (tert.-Butyldimethyl-) und TES (Triethylsilyl-) gelang nach Corey⁴¹⁾ in Ausbeuten von 92 - 96 %. Zur Silylierung der sterisch gehinderten tertiären Alkoholfunktion mußten die im Vergleich zu den Trialkylsilylchloriden reaktiveren Trifluormethansulfonsäuretrialkylsilylester (Trialkylsilyltriflate) eingesetzt werden. So versetzte man eine Lösung des Dihydropyrazins **25** in CH_2Cl_2 bei -20°C mit 2.25 Äquivalenten 2,6-Lutidin und tropfte unter Rühren 1.3 Äquivalente des jeweiligen Trialkylsilyltriflats innerhalb von 20 min zu. Nach 2 h Rühren unter Beibehaltung der Temperatur von -20°C wurde aufgearbeitet. Die Rohprodukte reinigte man chromatographisch.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 4 zusammengefaßt.

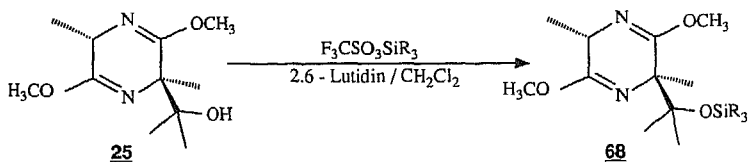


Tabelle 4: Trialkylsilylether **68**

68	-SiR ₃	Ausbeute [%]
a	TBDMS	92
b	TES	93
c	TMS	96

8.4.3 Konstitutionsbeweis

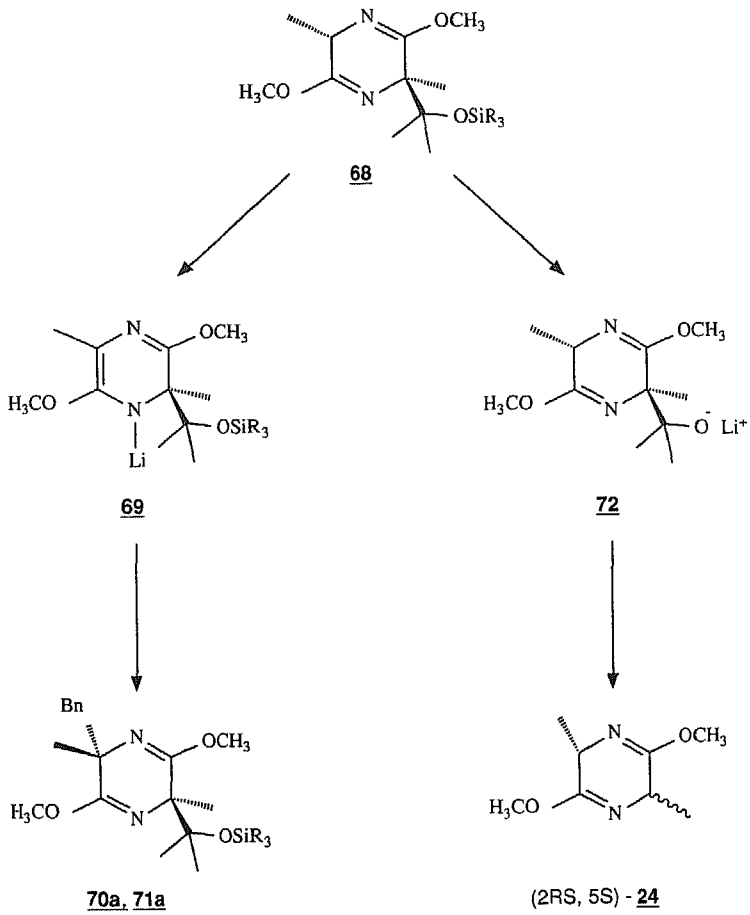
Die Konstitutionen der Dihydropyrazine 68a-c wurden durch IR-, ¹H-NMR- und auch teilweise durch ¹³C-NMR-Spektren und C,H-Analysen gesichert. In den IR-Spektren sind die starken Absorptionsbanden für C=N bei $\nu = 1690 \text{ cm}^{-1}$ charakteristisch.

9 Modellstudien zu 54

9.1 Umsetzung der Dihydropyrazine 68a-c mit Benzylbromid

Man setzte die Dihydropyrazine 68 zunächst exemplarisch mit Benzylbromid um. Dazu überführte man die Dihydropyrazine mit 1.2 Äquivalenten n-Butyllithium in THF unter Zusatz von 2.4 Äquivalenten des Cosolvens DMEU in die Lithium-Azanolate 69. Nach 20 min Rühren wurden 1.5 Äquivalente Benzylbromid innerhalb von 15 min hinzugegeben. Man rührte bei dieser Temperatur noch weitere 4 h, ließ die Reaktionsmischung dann innerhalb von 12 h auf Zimmertemperatur kommen, neutralisierte mit Phosphatpuffer-Lösung (pH 7) und arbeitete auf.

Bei der Umsetzung der Dihydropyrazine 68a,b erhielt man nach chromatographischer Reinigung die Alkylierungsprodukte 70a bzw. 71a in Ausbeuten von 68 bzw. 72 %. Beim Versuch 68c zu benzylisieren, isolierte man zu 60 % das Dihydropyrazin (2RS,5S)-24. Unter den Bedingungen der Metallierung wird die TMS-Schutzgruppe abgespalten. Das resultierende Alkoholat 72 unterliegt dann einer Retro-Aldol-Reaktion.



Schema 10: Darstellung der tetrasubstituierten Bislactimether **70a**, **71a**

Über die Ergebnisse informiert die Tabelle 5.

Tabelle 5: Benzylierung der silylgeschützten Dihydropyrazine **68**

	-SiR ₃	Ausbeute [%]	Konfiguration C-5'
70a	TBDMS	68	S
71a	TES	72	S

Wie diese Versuche zeigen, können die TBDMS- bzw. TES-geschützten Dihydropyrazine **68a,b** baseninduziert alkyliert werden. Die TMS-Schutzgruppe hingegen ist unter den Bedingungen der Deprotonierung nicht stabil.

9.2 Versuche zur Desilylierung der Dihydropyrazine **70a, 71a**

9.2.1 Allgemeines

Für die Abspaltung von O-Silylschutzgruppen sind in der Literatur eine Vielzahl von Methoden beschrieben, von denen die meisten auf der großen Affinität von Silicium zu "nackten" Fluoridionen basieren. Andere Methoden nutzen die Empfindlichkeit der Silylether gegenüber Säuren zu deren Spaltung. Weitere Methoden bedienen sich spezieller Reagenzien⁴²⁾

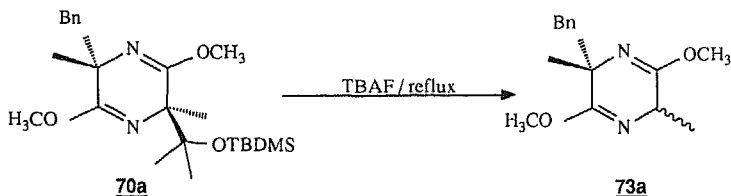
9.2 Versuche zur Desilylierung

Die Abspaltung der Silylschutzgruppe der Bislactimether **70a**, **71a** wurde zunächst nach den gängigsten Methoden unter Verwendung von Fluoridionen versucht. Die Versuchsbedingungen waren folgende:

- TBAF (Tetrabutylammoniumfluorid) als Trihydrat in THF^{43/44}) bei Raumtemperatur, 1 - 6 d.
- KF/18-Krone-6⁴⁵) 15:1 in Ether, 48 h, RT.
- BF₃/Etherat⁴⁶⁻⁴⁸): doppelt molare Menge in CHCl₃, 48 h, RT.
- HF/Acetonitril⁴⁹): halbkonzentrierte wässr. HF/CH₃CN, 48 h, RT.

Bei all diesen Versuchen konnte die Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe nicht erreicht werden. Sowohl das TBDMS-geschützte Dihydropyrazin **70a** als auch das TES-geschützte **71a** wurden zu 75 - 90 % zurückgewonnen.

Beim Versuch, **70a** unter drastischeren Bedingungen mit TBAF in THF unter Rückfluß zu desilylieren, erfolgte nach Abspaltung der Schutzgruppe eine Retro-Al-dol-Reaktion. Bei der Aufarbeitung wurde das vollständig epimerisierte Dihydro-pyrazin (**2RS,5S**)-**73a** zu 75 % isoliert.



Die Spaltung des Silylethers **71a** gelang dagegen in nahezu quantitativer Ausbeute mit HOAc/THF/H₂O 10:2.5:1^{50/51}); man erhielt das Dihydropyrazin **74a** nach Säulenchromatographie zu 90 %.

Die TBDMS-Schutzgruppe des Bislactimethers **70a** konnte dagegen auch unter diesen Bedingungen nicht abgespalten werden.

Die Methoxyiminoethergruppen wurden unter diesen Reaktionsbedingungen nicht gespalten.

Da sich das TBDMS-geschützte Dihydropyrazin **68a** als Baustein für das angestrebte Synthesekonzept als ungeeignet erwies, wurde für die weiteren Untersuchungen das TES-geschützte Dihydropyrazin **68b** eingesetzt.

10 Darstellung der Dihydropyrazine des Typs 71

10.1 Alkylierung des Dihydropyrazins 68b

Das Dihydropyrazin **68b** wurde wie unter Kap. 9.1 beschrieben mit verschiedenen Alkylhalogeniden umgesetzt. Man erhielt die Alkylierungsprodukte **71a-d** nach chromatographischer Reinigung in Ausbeuten von 65 bis 75 %.

Tabelle 6 informiert über die Ergebnisse.

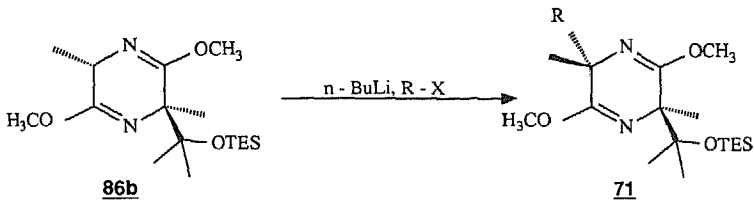


Tabelle 6: Dihydropyrazine 71

<u>71</u>	R	Ausbeute [%]	Konfiguration d.e. [%]	
			C-5'	
<u>a</u>	-CH ₂ C ₆ H ₅	72	S	>95 a)b)
<u>b</u>	-n-C ₃ H ₇	63	S	89a)
<u>c</u>	-n-C ₄ H ₉	60	S	92a)
<u>d</u>	-n-C ₇ H ₁₅	55	S	>95a)

a) kapillargaschromatographisch bestimmt.

b) im ¹H-NMR-Spektrum ist nur ein Satz von Signalen zu erkennen.

10.2 Konstitutionsbeweis

Die Konstitution der Dihydropyrazine 71a-d wurden durch IR-, ¹H-NMR- und teilweise auch durch ¹³C-NMR-Spektren sowie durch C,H-Analysen gesichert. In den IR-Spektren sind die starken Absorptionsbanden für die C=N-Valenzschwingung bei $\nu = 1690 \text{ cm}^{-1}$ charakteristisch.

10.3 Zuordnung der absoluten Konfiguration und Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse der Dihydropyrazine 71a-d

Die Diastereomerenreinheit bestimmte man kapillargaschromatographisch und ^{13}C -spektroskopisch. Die Konfigurationszuordnung gründet sich auf die flache bootförmige Vorzugskonformation der Dihydropyrazine, in der die Substituenten an C-2' und C-5' pseudoaxiale Positionen einnehmen. Im ^1H -NMR-Spektrum des Dihydropyrazins 71a erfährt das Resonanzsignal der cis-ständigen C-2' Methylgruppe des Hauptdiastereomeren durch den Anisotropieeffekt der Benzylgruppe einen Hochfeldshift von $\Delta\delta=0.85$ ppm im Vergleich zum C-2'- CH_3 Signal von 68b. Daraus leitete man für das C-2' von 71a die (S)-Konfiguration ab. In Analogie zu 71a darf für 71b-d ebenfalls die (2'S,5'S)-Konfiguration angenommen werden.

11 Dihydropyrazine 74

11.1 Desilylierung der Dihydropyrazine 71

Zur Abspaltung der TES-Gruppe versetzte man je 5-10 mmol der Dihydropyrazine 71 mit 60 ml 80 %-iger Essigsäure, fügte portionsweise THF hinzu, bis eine homogene Lösung entstand und rührte 12 h bei Raumtemperatur. Nach dem Aufarbeiten erhielt man die Carbinole 74 in Ausbeuten von 88-92 %. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 7 zusammengefaßt.

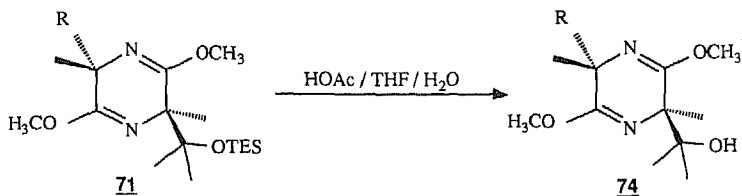


Tabelle 7: Dihydropyrazine 74

<u>74</u>	R	Ausbeute [%]
<u>a</u>	-CH ₂ C ₆ H ₅	90
<u>b</u>	-n-C ₃ H ₇	88
<u>c</u>	-n-C ₄ H ₉	92
<u>d</u>	-n-C ₇ H ₁₅	88

11.2 Konstitutionsbeweis

Die Konstitution der Dihydropyrazine 74a-d wurden durch IR-, ¹H-NMR-, ¹³C-NMR-Spektren und C,H-Analysen gesichert. In den IR-Spektren sind die starken Absorptionsbanden für die C=N-Valenzschwingung bei $\nu = 1690 \text{ cm}^{-1}$ charakteristisch, außerdem sind starke -OH Valenzschwingungen bei $\nu = 3200 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ zu erkennen.

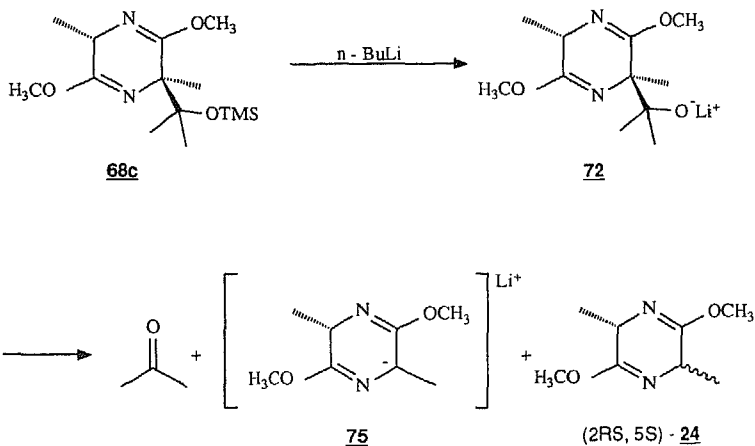
11.3 Zuordnung der Konfiguration

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **74a** ist das Resonanzsignal der C-2'-Methylgruppe im Vergleich zum Signal der C-5'-Methylgruppe um $\Delta\delta=1.14$ ppm aufgrund des Anisotropieeffektes der cis-ständigen Benzylgruppe zu höherem Feld verschoben. Daraus ergibt sich für C-2' des Dihydropyrazins **74a** die (S)-Konfiguration. Für die Dihydropyrazine **74b-d** wird in Analogie zu **74a** ebenfalls (2'S,5'S)-Konfiguration angenommen.

12 Retro-Aldol-Reaktion der Dihydropyrazine 74 zu den Dihydropyrazinen 77

12.1 Allgemeines

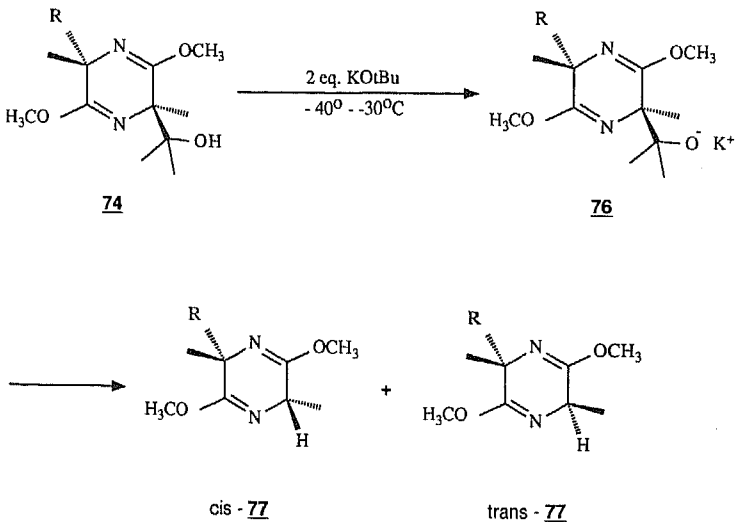
Bei der Umsetzung des Dihydropyrazins 68c mit n-Butyllithium erhielt man zu 60 % das Dihydropyrazin (2RS,5S)-24. Im Anschluß an die Desilylierung durch n-Butyllithium unterlag das resultierende Alkoholation 72 einer Retro-Aldol-Spaltung unter Epimerisierung an C-2. Beim Versuch 68c zu benzylieren ließ man die Reaktionsmischung von -78°C auf 0°C erwärmen und neutralisierte mit Phosphat-Pufferlösung (pH 7). Offenbar verläuft die Protonierung des Bislactimether-Anions 75 unter diesen Bedingungen nicht diastereoselektiv.



Aufgrund dieses Befundes sollte untersucht werden, ob die Retro-Aldol-Reaktion von Dihydropyrazinen des Typs **74** über die Wahl der einzusetzenden Base und über die Variation der Reaktionstemperatur in Bezug auf deren Stereochemie zu steuern ist.

12.2 Umsetzung der Dihydropyrazine **74** mit Kalium-tert.-Butanolat

Als Base für die Retro-Aldol-Reaktion sollte sich Kalium-tert.-Butanolat eignen, da aufgrund der relativ guten Löslichkeit dieses Alkalialkoholats in THF eine homogene Reaktionsführung möglich sein sollte.



Zu einer auf -40°C gekühlten Suspension von 2.0 Äquivalenten Kalium-tert.-Butanolat in THF tropfte man 1.0 Äquivalente **74** hinzu und rührte 4 h unter Beibehaltung dieser Temperatur. Zur Vervollständigung der Reaktion ließ man auf -30°C erwärmen (DC-Kontrolle). Nach ca. 1/2 h versetzte man die Reaktionsmischung mit Phosphat-Pufferlösung (pH 7) und arbeitete auf. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhielt man die Dihydropyrazine **77** in Ausbeuten von 55-60 %. Über die Ergebnisse informiert Tabelle 8.

Tabelle 8: Dihydropyrazine **77**

<u>77</u>	R	Ausbeute [%]	d.e. [%]
a	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	59	75 ^{a)b)}
b	$-\text{n-C}_3\text{H}_7$	63	56 ^{a)}
c	$-\text{n-C}_4\text{H}_9$	60	60 ^{a)}
d	$-\text{n-C}_7\text{H}_{15}$	55	61 ^{a)}

a) kapillargaschromatographisch bestimmt

b) $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt

12.3 Konstitutionsbeweis

Die Konstitutionen der Dihydropyrazine 77a-d wurden durch IR-, $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren sowie durch C,H-Analysen gesichert. In den IR-Spektren sind die starken Absorptionsbanden für die C=N-Valenzschwingung bei $\nu = 1690 \text{ cm}^{-1}$ charakteristisch.

12.4 Konfigurationszuordnung und Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse

Die Diastereomerenverhältnisse wurden kapillargaschromatographisch und an Hand der ^{13}C -Spektren bestimmt. Die Konfiguration an C-2 konnte analog zu Kap. 9.4 auf Grund des Anisotropieeffektes der Benzylgruppe zugeordnet werden. Im Falle des Dihydropyrazins 77a wird das Resonanzsignal der cis-C-2 Methylgruppe im Vergleich zum Signal der trans-C-2-Methylgruppe um $\Delta\delta=0.72 \text{ ppm}$ zu hohem Feld verschoben. Das Hauptdiastereomere der Verbindung 77a ist somit (5S,5S)-konfiguriert. Aus Analogiegründen wird für 77b-d ebenfalls (2S,5S)-Konfiguration angenommen.

12.5 Diskussion

Bei der Retroaldolreaktion des Carbinols 74a erhielt man als Hauptdiastereomeres das cis-konfigurierte Dihydropyrazin 77a (d.e. = 75%), dessen Konfiguration sich eindeutig belegen ließ. Die für Protonierungsreaktionen recht hohe Diastereoselektivität zugunsten des thermodynamisch weniger begünstigten cis-Diastereomeren läßt

sich unter der Annahme einer irreversiblen, also kinetisch kontrollierten Protonierungsreaktion erklären.

Dem nach der Retro-Aldol-Reaktion zunächst gebildeten Bislactimetheranion stehen prinzipiell zwei Protonenquellen zur Verfügung. Einerseits könnte intermediär gebildetes tert.-Butanol als voluminöser Protonenspender durch einen Angriff von der weniger abgeschirmte Seite des Bislactimetheranions zum cis-Produkt führen, andererseits könnte aber auch Aceton direkt nach seiner Abspaltung vom Heterocyclus das zurückbleibende Anion protonieren. Unmittelbar nach der Abspaltung sollte sich das Acetonmolekül direkt über dem Heterocyclus auf dessen sterisch weniger abgeschirmten Seite befinden. In engem Kontakt zum Bislactimetheranion - eventuell im Lösungsmittelkäfig - könnte es dann zur Protonenübertragung kommen.

Eine Protonierung am N-Atom zum N-protonierten Dihydropyrazin und anschließende Tautomerisierung, wie sie von Groth³¹⁾ und Hartwig⁵²⁾ für die Umsetzung von lithiierten Bislactimethern mit Essigsäure diskutiert wurde, ist auszuschließen. Nach einem solchen Mechanismus sollte sich das thermodynamisch favorisierte trans-Dihydropyrazin bilden. Groth und Hartwig erhielten trans-Dihydropyrazine mit Diastereoselektivitäten von 34 bis 52 % d.e..

14 Zusammenfassung

Über Dihydropyrazine vom Typ 13 sind nach Deprotonierung mit KHMDS in Position C-2' und Umsetzung mit Elektrophilen Dihydropyrazine des Typs 41 zu 74-80 % mit Diastereoselektivitäten von 57-67 % d.e. zugänglich.

Dihydropyrazine vom Typ 41 sind Vorstufen für α -Alkyl-Carbonsäuren und liefern bei der Hydrolyse mit Kalium-tert.-Butanolat/Wasser Carbonsäuren 42 zu 90 %. Die Hydrolyse verläuft racemisierungsfrei. Der chirale Hilfsstoff 3a kann zurückgewonnen werden.

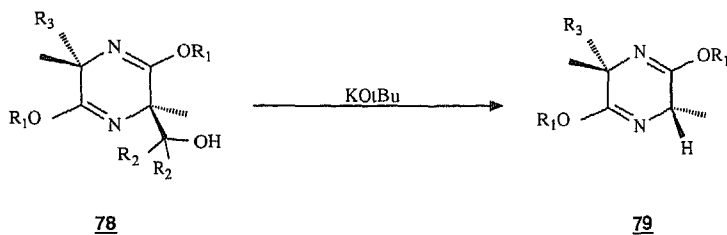
Die O-silylgeschützten Dihydropyrazine 68a,b sind hochdiastereoselektiv baseninduziert zu Dihydropyrazinen der Typen 70, 71 alkylierbar.

Die Dihydropyrazine 74 liefern über eine Retro-Aldolreaktion bei der Umsetzung mit Kalium-tert.-Butanolat unter Selbstreproduktion des stereogenen Zentrums an C-2 diastereoselektiv die Dihydropyrazine 77 in Ausbeuten von 55 - 60 % (d.e.= 56 - 75 %).

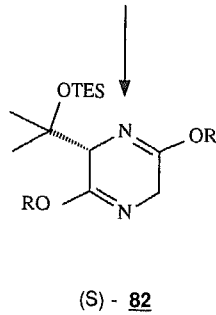
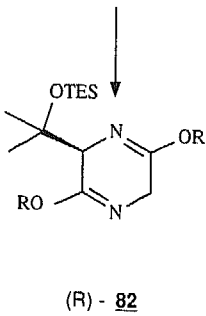
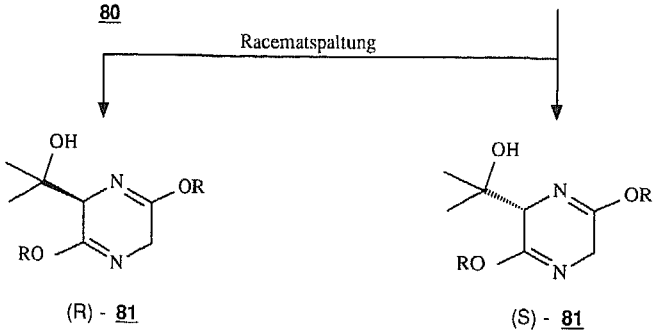
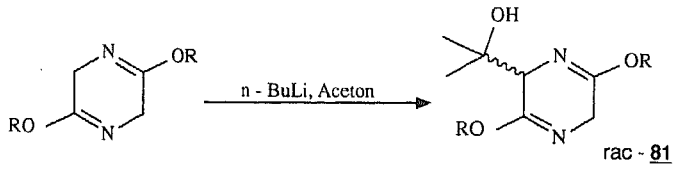
14 Ausblick

Unter Selbstreproduktion des stereogenen Zentrums an C-2 wird bei einer Retro-Aldol-Reaktion der Dihydropyrazine vom Typ **74** diastereoselektiv protoniert.

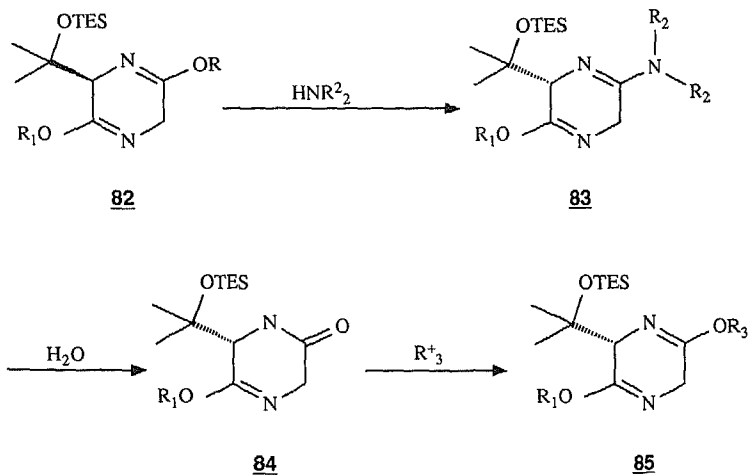
Durch Variation der Substituenten R^2 in Bis-lactimethern des Typs **78** sollte die Reaktionsgeschwindigkeit der Reto-Aldol-Spaltung erhöht werden können, so daß die Reaktion bei tieferer Temperatur durchgeführt werden kann. Dies dürfte zu einer Erhöhung der Diastereoselektivitäten führen.



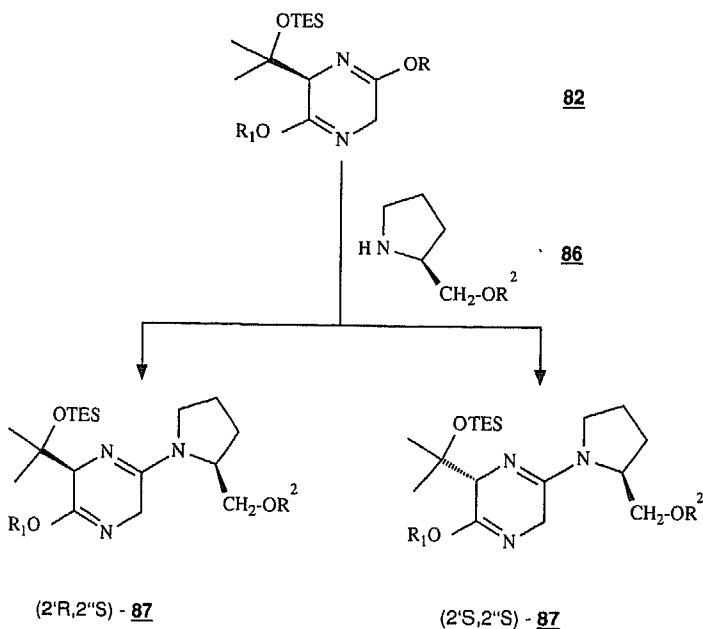
Analog zum Dihydropyrazin **68b** sollten die Bislactimether **82** umgesetzt sein. Die enantiomerenreinen Bislactimether **81** sollte man aus dem Bislactimether **80** von cyclo-(Gly-Gly) erhalten. Nach baseninduzierter Aldoladdition an Aceton sollte eine Racematspaltung⁵³⁾ zu den enantiomerenreinen Dihydropyrazinen **81** führen und diese wiederum zu den Dihydropyrazinen **82**. Diese Bislactimether, Template für Dipeptidester, bieten erweiterte Möglichkeiten zur Variierung von Dipeptidsequenzen nach Lange⁹⁾. Die sukzessive Substitution der 2'- und 5'-H-Atome sollte sich mit dem Prinzip der Selbstreproduktion stereogener Zentren kombinieren lassen (siehe Schema 2, S. 7 Schema 6, S. 32 und Schema 9, S. 37).



Nach Einführung der TES-Schutzgruppe bietet die Umsetzung der Bislactimether **82** zu Lactimether-Amidinen **83** nach Kühnle⁵⁴⁾ einen einfachen Zugang zu den "gemischten Lactimethern" **85**, wichtige Zwischenstufen im Verfahren nach Lange, die zu Dipeptidestern führen.



Darüberhinaus ist zu prüfen, ob durch den Einsatz chiraler Amine (z. Bsp. Prolinoether **86**), bei der Umsetzung von rac-**82** zu den Lactimether-Amidinen **87** eine kinetische Racematspaltung zu erzielen ist.



EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemeines

Die Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen:

IR: Infrarotspektrometer 298 der Firma Perkin-Elmer & Co. GmbH,
Bodensee Überlingen

¹H-NMR: HA 100, FT 80A, XL 100, VXR 200 und VXR 500 der Firma Varian
Associated, Palo Alto California (USA)

¹³C-NMR: FT 80A, XL 200 und XL 500 der Firma Varian Associated, Palo Alto
California (USA)

MS: Massenspektrometer MAT 731 oder 311 A der Firma Varian

Für die ¹H-NMR-Signale wurden folgende Abkürzungen verwandt:

s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), sp (Septett), m (Multiplett). Die chemischen Verschiebungen der ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren sind in δ -Werten angegeben und beziehen sich auf Tetramethylsilan bzw. Deuteriochloroform als inneren Standard.

Die kapillargaschromatographischen Analysen wurden mit einem Gaschromatographen vom Typ Fractovap 2300 der Firma Carlo Erba S.p.A., Rodano, Mailand (Italien) und Wasserstoff als Trägergas durchgeführt. Es wurden die Quarzsäulen WCOT CP Sil 5 CB 0.22 mm Innendurchmesser, 50 m, 0.13 mm Filmstärke

der kovalent gebundenen stationären Phasen sowie WCOT Sil 19 CB, 0.22 mm, 50 m, 0.21 mm Filmdicke der stationären Phase der Firma Chrompack Middelburg (Niederlande) verwendet. Zur Integration der Signale des Flammenionisierungsdetektors wurde der Data Processor Chromatopac C-3 A der Firma Shimadzu Corporation, Tokyo (Japan) benutzt.

Für die Niederdruckchromatographie (1.0 - 1.5 bar) wurde Kieselgel 60, Korngröße 0.040 - 0.063 mm, 240 - 400 mesh, der Fa. E. Merck, Darmstadt verwendet.

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Totolli der Fa. W. Büchi, Flavil (Schweiz) ermittelt und sind unkorrigiert.

Die Elementaranalysen führte das Mikroanalytische Laboratorium des Instituts für Organische Chemie der Universität Göttingen aus.

Die Drehwerte wurden in Küvetten mit dem Polarimeter Modell 141 der Fa. Perkin-Elmer gemessen.

Lösungsmittel wurden destilliert und gegebenenfalls getrocknet eingesetzt. Reaktionen mit metallorganischen Verbindungen wurden unter trockenem und hochreinem Argon ausgeführt.

Folgende Abkürzungen wurden verwendet:

DMEU	Dimethylethylenharnstoff
Eu(hfc) ₃	Tris-[3-(heptafluorpropyl)-hydroxymethylen]- d-camphorato]-europium(III)
HOAc	Essigsäure
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	Litiumdiisopropylamid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	Tert.-Butyldimethylsilyl-
TBDMSCl	tert-Butyldimethylsilylchlorid
TES	Triethylsilyl-
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl-
-triflat	Trifluormethansulfonsäure-.....-ester

2 Darstellung des Bislactimethers 3a

2.1 (4S)-4-Isopropyl-oxazolidin-2,5-dion 32

In eine Suspension von 0.4 mol L-Valin 1a in 600 ml THF leitete man bei 40° C einen kräftigen Phosgenstrom ein, bis sich das L-Valin 1a vollständig gelöst hatte. Das THF wurde i. Vak. abgezogen. Zur vollständigen Entfernung des entstandenen Chlorwasserstoffs wurde der Rückstand in etwas THF aufgenommen und das Solvens i. Vak. abgezogen. Man erhielt quantitativ 32, das sofort weiterverarbeitet wurde.

2.2 (3S)-3-Isopropyl-piperazin-2,5-dion 35

In einem 2 l Dreihalskolben wurden 0.4 mol Glycinmethylesterhydrochlorid, 90.0 g (0.9 mol) Triethylamin und 500 ml Chloroform vorgelegt und auf -60° C gekühlt. Unter kräftigem mechanischen Rühren wurde bei -60 bis -50° C die Lösung aus 0.4 mol (4S)-4-Isopropylloxazolidin-2,5-dion 32 in 400 ml Chloroform zugetropft. Anschließend ließ man 3 h bei -70° C rühren. Man ließ auf Raumtemperatur kommen, zog das Solvens i. Vak. ab und nahm den Rückstand in 1.2 l Toluol auf. Man saugte vom Triethylaminhydrochlorid ab und wusch dreimal mit je 150 ml Toluol nach. Das Filtrat wurde 15 h bei mechanischem Rühren unter Rückfluß erhitzt. Man kühlte auf 0° C, saugte ab, wusch mit Diethylether und trocknete den Rückstand 5 d i. Vak. bei 50° C. Man erhielt 45 g (72 %) 35 (Spektroskopische Daten vgl. Lit. 30).

2.3 (2S)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin 3a

9.4 g (0.060 mol) (3S)-3-Isopropyl-piperazin-2,5-dion 35, 22.2 g (0.150 mol) Trimethyloxoniumtetrafluoroborat und 200 ml Dichlormethan wurden insgesamt 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 d Rühren gab man weitere 8.9 g (0.060 mol) Trimethyloxoniumtetrafluoroborat hinzu. Es wurde mit einer Lösung aus 28.1 g (0.180 mol) $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ und 106.8 g (0.600 mol) $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 500 ml Wasser (Phosphatpufferlösung pH = 7) versetzt, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 60 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen trocknete man über MgSO_4 , zog das Solvens i. Vak. ab und destillierte den Rückstand. Man erhielt 8.8 g (80 %) 3a vom Siedepunkt $50^\circ \text{C}/0.1 \text{ Torr}$ (Spektroskopische Daten vgl. Lit. 30).

3 Darstellung des N-Propionyl-dihydropyrazins 13b

Zu einer Lösung von 1.84 g (10.0 mmol) (2S)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin 3a in 50 ml abs. THF gab man bei -78°C 7.6 ml (12.0 mmol) einer 1.57 N Lösung n-Butyllithium in Hexan und rührte 15 min. Anschließend tropfte man diese Lösung durch einen Teflonschlauch zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 15.0 mmol des jeweiligen Carbonsäureesters in 20 ml abs. THF. Man ließ 30 min rühren und versetzte dann mit 0.70 ml (12.0 mmol) Essigsäure (in 10 ml THF). Nach Zugabe von 50 ml Phosphatpufferlösung (pH 7) und 30 ml Ether wurde die org. Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert. Bei der Reaktion mit Phenylestern extrahierte man die vereinigten org. Phasen noch zweimal mit je 25 ml 1 N Natriumhydroxid-Lösung (zur Entfernung des gebildeten

Phenols). Die org. Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Solvens i. Vak. abgezogen. Die Rohprodukte wurden chromatographisch gereinigt.

3.1 (2S)-1,2-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-1-propionylpyrazin **13b**

1. Es wurden 1.84 g (10.0 mmol) **3a** und 2.23 g (15.0 mmol) Propionsäuremethylester **43a** eingesetzt. Das Rohprodukt reinigte man durch Niederdruckchromatographie (Ether/Petrolether 1 : 7; $R_f = 0.15$) und erhielt 0.66 g (39 %) **13b**.

2. Es wurden 1.84 g (10.0 mmol) **3a** und 2.25 g (15.0 mmol) Propionsäurephenylester **43b** eingesetzt. Nach niederdruckchromatographischer Reinigung (s.o.) erhielt man 1.54 g (64 %) **13b**.

3. Es wurden 1.84 g (10.0 mmol) **3a** und 2.76 g (15.0 mmol) Propionsäure-p-chlorphenylester **43c** eingesetzt. Nach niederdruckchromatographischer Reinigung (s.o.) erhielt man 1.27 g (53 %) **13b**.

IR (Film): $\nu = 1625 \text{ cm}^{-1}$ (C=C), 1645 cm^{-1} (C=N), 1675 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ und 0.95 (2d, $^3J = 7.0$ Hz; je 3 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.12 (t, $^3J = 7.3$ Hz; 3 H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.84 - 2.15 (m; 1 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.31 und 2.66 (ABM₃-System, $J_{AB} = 16.6$ Hz, $J_{AM} = J_{BM} = 7.3$ Hz; 2 H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_3$), 3.70 und 3.74 (2s, je 3 H, 3- und 6-OCH₃), 4.74 (d, $J = 10.0$ Hz; 1 H, 2-H), 5.66 (s, 1 H, 5-H).

^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ = 9.15 ($\text{CO}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 18.66 und 18.81 ($\underline{(\text{CH}_3)_2\text{C}}\text{H}$), 27.47 ($\underline{(\text{CH}_3)_2\text{C}}\text{H}$), 28.71 ($\text{CH}_3-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CO}$), 53.37 (C-2), 55.68 und 56.69 (3- und 6- OCH_3), 99.75 (C-5), 141.83 (C-6), 160.89 (C-3), 175.13 (C=O).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$	(240.30)	Ber.	C	59.98	H	8.39
		Gef.	C	59.94	H	8.49

4 Darstellung der 2'-Alkyl-dihydropyrazine 41

4.1 Allgemeine Vorschrift

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 11.0 ml (5.5 mmol) einer 0.5 N Lösung von Kaliumhexamethyldisilazid in Toluol in 40 ml THF gab man 1.2 g (5.0 mmol) N-Propionyl-dihydropyrazin 13b langsam hinzu, ließ 30 min bei dieser Temperatur rühren und tropfte anschließend eine auf -78°C vorgekühlten Lösung von 1.5 Equivalenten Alkyl- bzw. Arylhalogenid (gelöst in 15 ml THF) innerhalb von 20 min zu. Nach 4 h Rühren bei -78°C ließ man die Reaktionsmischung innerhalb von 12 h auf Raumtemperatur kommen und neutralisierte mit Phosphatpuffer-Lösung (pH 7). Man trennte die org. Phase ab und extrahierte die wässrige Phase dreimal mit je 30 ml Ether. Die org. Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Solvens i. Vak. abgezogen. Die Rohprodukte wurden chromatographisch gereinigt.

4.1.1 (2S)-1,2-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-1-[(2'-methyl-1'-oxo-3'-phenyl)-propyl]-pyrazin **41a**

Eingesetzt wurden 2,40 g (10.0 mmol) **13b** und 2,56 g (15.0 mmol) Benzylbromid. Nach Niederdruckchromatographischer Reinigung (Ether/Petrolether 7:1; $R_f = 0.15$) erhielt man 2,64 g (80 %) **41a**.

Das Diastereomerenverhältnis (nach chromatographischer Reinigung kapillargaschromatographisch bestimmt) betrug (2S,2'S)-**41a** : (2S,2'R)-**41a** = 4.13 : 1.

IR (Film): $\nu = 1620 \text{ cm}^{-1}$ (C=C), 1645 cm^{-1} (C=N), 1670 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84$ und 0.90 (2d, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$; je 3 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.23 (d, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$; 3 H, CH- CH_3), 1.72 - 1.99 (m, 1 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.56 (dd, A-Teil eines ABX-System, $J_{AB} = 13.5 \text{ Hz}$, $J_{AX} = 6.5 \text{ Hz}$; 1 H, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 2.85 (dd, B-Teil eines ABX-System, $J_{AB} = 13.5 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 8.5 \text{ Hz}$; 1 H, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 3.02 - 3.24 (m, 1 H CO- CH), 3.65 und 3.68 (2s, je 3 H, 3- und 6-O CH_3), 4.50 (d, $J = 10.0 \text{ Hz}$; 1 H, 2-H), 5.55 (s, 1 H, 5-H), 7.02 - 7.45 (m, 5 H, $-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.08$ (CO-CH- CH_3), 17.52 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 18.76 und 19.38 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 32.75 ($\text{CH}_3\text{-CH-CO}$), 40.46 (C-2), 40.96 ($\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 57.44 und 58.85 (3-O CH_3 und 6-O CH_3), 107.75 (C-5), 125.99 , 128.22 , 128.73 und 130.03 ($-\text{C}_6\text{H}_5$), 145.83 (C-6), 159.80 (C-3), 177.10 (C=O).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$	(330.43)	Ber.	C	69.06	H	7.93
		Gef.	C	69.13	H	7.99

4.1.2 (2S)-1,2-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-1-[(2'-allyl-1'-oxo)-propyl]-pyrazin **41b**

Eingesetzt wurden 1.2 g (5.0 mmol) **13b** und 0.91 g (7.5 mmol) Allylbromid. Nach Niederdruckchromatographischer Reinigung (Ether/Petrolether 7:1; $R_f = 0.17$) erhielt man 1.01 g (76 %) **41b**.

Das Diastereomerenverhältnis (nach chromatographischer Reinigung kapillargaschromatographisch bestimmt) betrug (2S,2'S)-**41b** : (2S,2'R)-**41b** = 3.65 : 1.

IR (Film): $\nu = 1620 \text{ cm}^{-1}$ (C=C), 1645 cm^{-1} (C=N), 1670 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ und 0.95 (2d, $^3J = 7.0$ Hz; je 3 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.20 (d, $^3J = 7.0$ Hz; 3 H, CH-CH_3), 1.84 - 2.03 (m, 1 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.03 - 2.41 (m, 2 H, $\text{CH-CH}_2\text{-CH=}$), 2.88 - 3.05 (m, 1 H, CO-CH-), 3.75 und 3.78 (2s, je 3 H, 3- und 6- OCH_3), 4.66 (d, $J = 10.0$ Hz; 1 H, 2-H), 4.85 - 5.14 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH-}$), 5.51 - 5.86 (m, 1 H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.69 (s, 1 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.16$ (CO-CH-CH_3), 17.32 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 18.76 und 19.48 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 27.10 ($\text{CH}_3\text{-CH-CO}$), 37.00 (C-2), 38.96 ($\text{CH-CH}_2\text{-CH=}$), 57.64 und 58.89 (3- OCH_3 und 6- OCH_3), 114.78 (C-5), 132.84 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 138.27 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 156.39 (C-6), 161.33 (C-3), 178.23 (C=O).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$	(280.37)	Ber.	C	64.26	H	8.63
		Gef.	C	64.38	H	8.70

4.1.3 (2S)-1,2-Dihydro-3,6-dimethoxy-1-[(2'-methyl-1'-oxo)-hexyl]-
2-isopropyl-pyrazin **41c**

Eingesetzt wurden 1.2 g (5.0 mmol) **13b** und 1.38 g (7.5 mmol) n-Butyliodid. Nach Niederdruckchromatographischer Reinigung (Ether/Petrolether 7:1; $R_f = 0.18$) erhielt man 1.05 g (74 %) **41c**.

Das Diastereomerenverhältnis (nach chromatographischer Reinigung kapillargaschromatographisch bestimmt) betrug (2S,2'S)-**41c** : (2S,2'R)-**41c** = 3.76 : 1.

IR (Film): $\nu = 1620 \text{ cm}^{-1}$ (C=C), 1645 cm^{-1} (C=N), 1670 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ und 0.95 (2d, $^3J = 7.0$ Hz; je 3 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.88 (t, $^3J = 7.3$ Hz; 3 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), $0.99-1.86$ (m, 6 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.20 (d, $^3J = 7.0$ Hz; 3 H, $\text{CH}-\text{CH}_3$), $1.84-2.03$ (m, 1 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), $2.88-3.05$ (m, 1 H, $\text{CO}-\text{CH}-$), 3.75 und 3.78 (2s, je 3 H, 3- und 6- OCH_3), 4.66 (d, $J = 10.0$ Hz; 1 H, 2-H), 5.69 (s, 1 H, 5-H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (296.41)

5 Darstellung der (S)-2-Methyl-3-phenylpropionsäure 42a

Man suspendierte 2.02 g (18 mmol) Kalium-tert.-butanolat in 40 ml Ether, kühlte auf 0 ° C und versetzte mit 0.11 ml Wasser. Zu dieser Suspension tropfte man 41a (gelöst in 5 ml Ether) und ließ nach Entfernen des Kühlbades unter DC-Kontrolle bis zum Ende der Reaktion 3 h rühren, wobei die Reaktionsmischung sich auf Raumtemperatur erwärmte. Danach wurde mit 25 ml einer 0.5 N NaHCO₃-Lösung versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert.

- Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel zog man i. Vak. ab und destillierte den Rückstand. Man erhielt 0.39 g (70 %) des chiralen Hilfsstoffs 3a.

- Die wässrige Phase versetzte man bis zur sauren Reaktion (pH 3.5) portionsweise mit Salzsäure. Diese Lösung extrahierte man viermal mit je 30 ml Ether, trocknete die vereinigten Ether-Phasen über MgSO₄ und zog das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wurde destilliert (Kugelrohrdestillation). Man erhielt 0.44 g (90 %) 42a vom Siedepunkt 160 ° C/16 Torr.

IR (Film): $\nu = 3200 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ (-COOH).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.18$ (d, ³J = 7.0 Hz; 3 H, 2-CH₃), 2.62-2.87 (m, 2 H, CH₂-Phenyl), 3.10 (q, ³J = 7.0 Hz; 1 H, 2-H), 7.19-7.37 (m, 5 H, C₆H₅), 10.68 (s (breit), 1 H -COOH)

C₁₀H₁₂O₂ (164.20)

6 Darstellung des (S)-2-Methyl-3-phenylpropionsäuremethylesters 45

Man versetzte eine Lösung von 0.33 g (2 mmol) 42a in 40 ml Methanol/Wasser : 10/1 mit 30 ml einer Lösung von Diazomethan in Ether, zog das Lösungsmittel i. Vak. ab, nahm den Rückstand in 20 ml Ether auf und wusch mit verd. NaOH-Lösung und Wasser. Nach Trocknung der etherischen Phase über MgSO_4 zog man das Lösungsmittel i. Vak. ab und destillierte. Man erhielt 0.34 g (95 %) 45 (Siedepunkt $105^\circ \text{C}/16 \text{ Torr}$).

IR (Film): $\nu = 1740 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.16$ (d, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$; 3 H, 2- CH_3), 2.60-2.84 (m, 2 H, CH_2 -Phenyl), 3.04 (q, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$; 1 H, 2-H), 3.64 (s, 3 H, OCH_3), 7.15-7.38 (m, 5 H, C_6H_5).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (178.23)

7 Darstellung des Dihydropyrazins 25

7.1 (3S,6S)-3,6-Dimethyl-piperazin-2,5-dion 67

138.57 g (1 mol) L-Alaninmethylesterhydrochlorid 65 wurden in 150 ml wässr. konz. Ammoniaklösung gelöst und 8 mal mit je 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die organi-

schen Phasen wurden vereinigt und i. Vak. auf ein Volumen von ca. 100 ml eingengt. Den Rückstand erhitzte man in einer Destillationsapparatur 6 h bei 80° C. Dabei destillierte Methanol über, wobei 67 als Feststoff zurückblieb. Nach zweimaligem Umkristallisieren (Wasser) erhielt man 60.42 g (85 %) 67.
(Spektroskopische Daten vergl. Lit. 10).

7.2 (2S,5S)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2,5-dimethyl-pyrazin 24

120 g (0.8 mol) Trimethyloxoniumtetrafluoroborat wurden in 1 l abs. Dichlormethan suspendiert, mit 34.12 g (0.24 mol) Diketopiperazin 67 versetzt und 7 d bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzte das Reaktionsgemisch mit einer Lösung aus 112 g (0.7 mol) NaH₂PO₄·2H₂O und 427 g (2.4 mol) Na₂HPO₄·2H₂O in 2 l H₂O (pH 7), trennte die org. Phase ab und extrahierte die wässrige Phase dreimal mit je 150 ml Dichlormethan. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Solvens i. Vak. abgezogen und der Rückstand destilliert (Siedepunkt 70° C/16 Torr). Man erhielt 32.7 g (80 %) 24.

(Spektroskopische Daten vergl. Lit. 10)

8 Darstellung des (2'R,5'S)-1-(2',5'-Dihydro-3',6'-dimethoxy-2',5'-dimethyl-pyrazin-2'-yl)-1-methyl-ethanols 25

Zu einer Lösung von 2.55 g (15 mmol) (2S,5S)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2,5-dimethyl-pyrazin 24 in 60 ml abs. THF tropfte man bei -78° C 10.5 ml (16.5 mmol) einer 1.57 N Lösung von n-Butyllithium in Hexan und rührte 30 min. Anschließend

tropfte man 1.65 ml (22.5 mmol) Aceton in 10 ml THF gelöst zu. Nach 12 h Rühren bei -78°C ließ man auf 0°C auftauen, neutralisierte mit 0.9 ml Essigsäure (gelöst in 5 ml THF) und zog das Solvens i. Vak. ab. Den Rückstand versetzte man mit 40 ml 0.2 N Phosphatpufferlösung (pH 7) und extrahierte viermal mit je 30 ml Diethylether. Die vereinigten Etherphasen trocknete man über MgSO_4 , zog das Solvens i. Vak. ab und destillierte den Rückstand. Man erhielt 2.77 g (87 %) 25 (Siedepunkt $96^{\circ}\text{C}/16\text{ Torr}$).
(Spektroskopische Daten vergl. Lit. 10)

9 Einführung der Trialkylsilylschutzgruppen

9.1 Allgemeine Versuchsvorschrift

Man versetzte eine Lösung des Dihydropyrazins 25 in CH_2Cl_2 bei -20°C (Eis-Kochsalz-Mischung) mit 2.25 eq. 2,6-Lutidin und tropfte unter mechanischem Rühren 1.3 eq. des jeweiligen Trifluormethansulfonsäuretrialkylsilylestere innerhalb von 20 min zu. Nach 2 h Rühren unter Beibehaltung der Temperatur von -20°C , versetzte man die Reaktionsmischung mit 40 ml 0.2 N Phosphatpufferlösung (pH 7), trennte die org. Phase ab und extrahierte die wässrige Phase dreimal mit je 25 ml CH_2Cl_2 . Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Solvens wurde i. Vak. abgezogen. Die Rohprodukte reinigte man niederdruckchromatographisch (Laufmittel: Petrolether/ Et_3N = 40/1)

9.2 (2'*R*,5'*S*)-1-(2',5'-Dihydro-3',6'-dimethoxy-2',5'-dimethyl-pyrazin-2'-yl)-1-methyl-ethyl-(tert.-butyldimethylsilyl)-ether **68a**

Es wurden 2.50 g (11.8 mmol) **25**, 2.84 g (3.1 ml; 26.5 mmol) 2,6-Lutidin und 4.05 g (3.5 ml; 15.3 mmol) TBDMS-Triflat eingesetzt. Man erhielt 3.71 g (92 %) **68a**; $R_f = 0.17$.

IR (Film): $\nu = 1680 \text{ cm}^{-1}$ (C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ und 0.04 (2s, je 3 H, Si- CH_3), 0.83 (s, 9 H, tert.-Butyl), 1.18 , 1.27 und 1.33 (3s, je 3 H, 2x 1- CH_3 , und 2'- CH_3), 1.32 (d, $^3J = 7.0$ Hz; 3 H, 5'- CH_3), 3.59 und 3.61 (2s, je 3 H, 3'- und 6'- OCH_3), 3.90 (q, $^3J = 7.0$ Hz; 1 H, 5'-H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$	(342.56)	Ber.	C	59.61	H	10.00
		Gef.	C	59.68	H	10.05

9.3 (2'*R*,5'*S*)-1-(2',5'-Dihydro-3',6'-dimethoxy-2',5'-dimethyl-pyrazin-2'-yl)-1-methyl-ethyl-(triethylsilyl)-ether **68b**

Es wurden 2.12 g (10.0 mmol) **25**, 2.41 g (2.6 ml; 22.5 mmol) 2,6-Lutidin und 3.45 g (2.9 ml; 13.0 mmol) TES-Triflat eingesetzt. Man erhielt 3.18 g (93 %) **68b**; $R_f = 0.20$.

IR (Film): $\nu = 1685 \text{ cm}^{-1}$ (C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.52$ (q, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$; 6 H, Si- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 0.89 (t, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$; 9 H, Si- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.23, 1.30 und 1.35 (3s, je 3 H, 2x 1- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$, und 2'- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.36 (d, $^3J = 7.1 \text{ Hz}$; 3 H, 5'- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.65 und 3.67 (2s, je 3 H, 3'- und 6'- $\underline{\text{O}}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.97 (q, $^3J = 7.1 \text{ Hz}$; 1 H, 5'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.58$ (Si- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 6.82 (Si- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 21.17, 23.23, 25.22 und 26.66 (2x 1- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$, 2'- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$, 5'- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 51.76 und 51.90 (3'- und 6'- $\underline{\text{O}}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 52.05 (C-5'), 65.85 (C-3'), 79.41 (C-6'), 163.73 und 164.43 ($\underline{\text{C}}=\underline{\text{N}}$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$	(342.56)	Ber.	C	59.61	H	10.00
		Gef.	C	59.67	H	9.93

9.4 (2'R,5'S)-1-(2',5'-Dihydro-3',6'-dimethoxy-2',5'-dimethyl-pyrazin-2'-yl)-1-methyl-ethyl-(trimethylsilyl)-ether 68c

Es wurden 2.12 g (10.0 mmol) 25, 2.41 g (2.6 ml; 22.5 mmol) 2,6-Lutidin und 2.89 g (2.4 ml; 13.0 mmol) TMS-Triflat eingesetzt. Man erhielt 2.88 g (96 %) 68c; $R_f = 0.19$.

IR (Film): $\nu = 1685 \text{ cm}^{-1}$ (C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.01$ (s, 9 H, Si-CH_3), 1.21, 1.25 und 1.31 (3s, je 3 H, 2x 1-CH_3 , und $2'\text{-CH}_3$), 1.34 (d, $^3\text{J} = 7.1$ Hz; 3 H, $5'\text{-CH}_3$), 3.62 und 3.65 (2s, je 3 H, $3'$ - und $6'\text{-OCH}_3$), 3.94 (q, $^3\text{J} = 7.1$ Hz; 1 H, $5'\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.36$ (Si-CH_3), 21.11, 22.99, 24.90 und 26.69 (2x 1-CH_3 , $2'\text{-CH}_3$, $5'\text{-CH}_3$), 51.86 und 51.96 ($3'$ - und $6'\text{-OCH}_3$), 52.17 (C-5'), 65.84 (C-3'), 79.82 (C-6'), 164.06 und 164.44 (C=N).

$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ (300.48)

10 Baseninduzierte Alkylierung der Dihydropyrazine 68

10.1 Allgemeine Vorschrift

Zu einer Lösung von 5.0 mmol Dihydropyrazin 68 und 1.14 g (1.1 ml; 10.0 mmol) DMEU in 40 ml abs. THF tropfte man bei -78°C unter Argon 3.5 ml (5.5 mmol) einer 1.57 N Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan und rührte 15 min. Anschließend tropfte man bei -78°C eine Lösung von 5.5 mmol der entsprechenden Alkylhalogenide in 10 ml abs THF zu. Nach 12-15 h ließ man auf 0°C erwärmen, zog das Solvens i. Vak. ab und nahm den Rückstand in einem Gemisch aus 30 ml

Diethylether/30 ml 1 N Phosphatpufferlösung (pH 7) auf. Man trennte die Phasen und extrahierte die wässrige Phase dreimal mit je 30 ml Diethylether. Die vereinigten Etherphasen trocknete man über $MgSO_4$ und zog das Solvens i. Vak. ab. Die Rohprodukte wurden niederdruckchromatographisch gereinigt.

10.2 (2'R,5'S)-1-(5'-Benzyl-2',5'-dihydro-3',6'-dimethoxy-2',5'-dimethylpyrazin-2'-yl)-1-methyl-ethyl-(tert.-butyldimethylsilyl)-ether 70a

Es wurden 1.03 g (5.0 mmol) 68a und 0.94 g (0.65 ml; 5.5 mmol) Benzylbromid eingesetzt. Nach chromatographischer Reinigung erhielt man 1.47 g (68 %) 70a. (Petrolether/Ether = 50/1; $R_f = 0.25$)

IR (Film): $\nu = 1685 \text{ cm}^{-1}$ (C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.01$ und 0.04 (2s, je 3 H, Si- CH_3), 0.38 (s, 3 H, 2'- CH_3), 0.84 (s, 9 H, tert.-Butyl), 1.02 , 1.20 und 1.46 (3s, je 3 H, 2x 1- CH_3 , und 5'- CH_3), 2.73 (d, A-Teil eines AB-Systems, $J_{AB} = 12.5 \text{ Hz}$, 1 H, - CH_2 - C_6H_5), 3.14 (d, B-Teil eines AB-Systems, $J_{AB} = 12.5 \text{ Hz}$, 1 H, - CH_2 - C_6H_5), 3.64 (s, 6 H, 3'- und 6'- OCH_3), 6.96 - 7.27 (m, 5 H, - CH_2 - C_6H_5).

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$	(432.67)	Ber.	C	66.62	H	9.32
		Gef.	C	66.58	H	9.38

10.3 (2'R,5'S)-1-(5'-Benzyl-2',5'-dihydro-3',6'-dimethoxy-2',5'-dimethylpyrazin-2'-yl)-1-methyl-ethyl-(triethylsilyl)-ether 71a

Es wurden 1.03 g (5.0 mmol) **68b** und 0.94 g (0.65 ml; 5.5 mmol) Benzylbromid eingesetzt. Nach chromatographischer Reinigung erhielt man 1.56 g (72 %) **71a**. (Petrolether/Ether = 40/1; $R_f = 0.23$)

IR (Film): $\nu = 1685 \text{ cm}^{-1}$ (C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.36$ (s, 3 H, 2'- CH_3), 0.51 (q, $^3J = 7.3$ Hz; 6 H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.88 (t, $^3J = 7.3$ Hz; 9 H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.11, 1.26 und 1.47 (3s, je 3 H, 2x 1- CH_3 , und 5'- CH_3), 2.73 (d, A-Teil eines AB-Systems, $J_{AB} = 12.7$ Hz, 1 H, - $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 3.15 (d, B-Teil eines AB-Systems, $J_{AB} = 12.7$ Hz, 1 H, - $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 3.64 und 3.66 (2s, je 3 H, 3'- und 6'- OCH_3), 6.99-7.26 (m, 5 H, - $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.65$ (Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 6.98 (Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 24.15, 26.49, 26.74 und 28.20 (2x 1- CH_3 , 2'- CH_3 und 5'- CH_3), 47.37 (- $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 51.72 und 51.82 (3'- und 6'- OCH_3), 58.47 (C-1), 66.23 und 78.18 (C-3' und C-6'), 126.40, 127.75, 130.12 und 137.38 (- $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 163.23 und 163.51 (C=N).

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$	(432.67)	Ber.	C	66.62	H	9.32
		Gef.	C	66.66	H	9.36

10.4 (2'R,5'S)-1-(2',5'-Dihydro-3',6'-dimethoxy-2',5'-dimethyl-5'-n-propyl-pyrazin-2'-yl)-1-methylethyl-(triethylsilyl)-ether 71b

Es wurden 1.03 g (5.0 mmol) 68b und 0.68 g (0.50 ml; 5.5 mmol) N-Propylbromid eingesetzt. Nach chromatographischer Reinigung erhielt man 1.21 g (63 %) 71b. (Petrolether/Ether = 50/1; $R_f = 0.26$).

IR (Film): $\nu = 1685 \text{ cm}^{-1}$ (C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.55$ (q, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 6 H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.90 (t, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 9 H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.81-1.85 (m, 7 H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.21, 1.27, 1.31 und 1.38 (4s, je 3 H, 2x 1- CH_3 , 2'- CH_3 und 5'- CH_3) 3.61 (s, 6 H, 3'- und 6'- OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.65$ (Si- $\text{CCH}_2\text{-CH}_3$), 6.98 (Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 14.13 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 17.98 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 24.13, 26.51, 26.73 und 28.17 (2x 1- CH_3 , 2'- CH_3 und 5'- CH_3), 43.61 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 51.65 und 51.79 (3'- und 6'- OCH_3), 58.45 (C-1), 65.60 und 78.01 (C-3' und C-6'), 163.23 und 163.51 ($\text{C}=\text{N}$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$	(384.64)	Ber.	C	62.45	H	10.48
		Gef.	C	62.50	H	10.51

10.5 (2'R,5'S)-1-(5'-n-Butyl-2',5'-dihydro-3', 6'-dimethoxy-2',5'-dimethylpyrazin-2'-yl)-1-methylethyl-(triethylsilyl)-ether 71c

Es wurden 1.03 g (5.0 mmol) 68b und 1.01 g (0.63 ml; 5.5 mmol) n-Butyliodid eingesetzt. Nach chromatographischer Reinigung erhielt man 1.20 g (60 %) 71c. (Petrolether/Ether = 50/1; $R_f = 0.18$).

IR (Film): $\nu = 1690 \text{ cm}^{-1}$ (C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.59$ (q, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 6 H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.91 (t, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 9 H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.88 (t, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 3 H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.99-1.86 (m, 6 H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.21, 1.27, 1.31 und 1.38 (4s, je 3 H, 2x 1- CH_3 , 2'- CH_3 und 5'- CH_3) 3.62 (s, 6 H, 3'- und 6'- OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.64$ (Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 6.97 (Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 14.02 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 22.65 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 24.11, 26.49, 26.72 und 28.16 (2x 1- CH_3 , 2'- CH_3 und 5'- CH_3), 26.95 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 40.94 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 51.65 und 51.76 (3'- und 6'- OCH_3), 58.41 (C-1), 65.60 und 78.01 (C-3' und C-6'), 163.20 und 163.49 (C=N).

$\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$	(398.67)	Ber.	C	63.27	H	10.62
		Gef.	C	63.28	H	10.65

10.6 (2'R,5'S)-1-(2',5'-Dihydro-3',6'-dimethoxy-2',5'-dimethyl-5'-n-heptylpyrazin-2'-yl)-1-methylethyl-(triethylsilyl)-ether 71d

Es wurden 1.03 g (5.0 mmol) 68b und 0.98 g (0.86 ml; 5.5 mmol) n-Heptylbromid eingesetzt. Nach chromatographischer Reinigung erhielt man 1.21 g (55 %) 71d. (Petrolether/Ether = 50/1; $R_f = 0.16$).

IR (Film): $\nu = 1690 \text{ cm}^{-1}$ (C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.53$ (q, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 6 H, Si-CH₂-CH₃), 0.89 (t, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 9 H, Si-CH₂-CH₃), 0.81-1.82 (m, 15 H, -C₇H₁₅), 1.19, 1.24, 1.29 und 1.36 (4s, je 3 H, 2x 1-CH₃, 2'-CH₃ und 5'-CH₃) 3.59 (s, 6 H, 3'- und 6'-OCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.68$ (Si-CH₂-CH₃), 7.03 (Si-CH₂-CH₃), 14.13 (-C₆H₁₂-CH₃), 22.69, 24.69, 29.22, 29.54, 31.86, 41.21 (-C₆H₁₂-CH₃), 24.16, 26.55, 26.77 und 28.21 (2x 1-CH₃, 2'-CH₃ und 5'-CH₃), 51.72 und 51.83 (3'- und 6'-OCH₃), 58.48 (C-1), 65.64 und 78.05 (C-3' und C-6'), 163.23 und 163.54 (C=N).

$\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$	(440.75)	Ber.	C	65.40	H	10.98
		Gef.	C	65.45	H	11.02

11 Abspaltung der Schutzgruppe

11.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

5.0 mmol **71** wurden in 60 ml 80 %-iger Essigsäure suspendiert und portionsweise mit THF (insgesamt ca. 30 ml) versetzt, bis eine homogene Lösung entstand. Anschließend rührte man 12 h bei Raumtemperatur. Danach zog man das Lösungsmittel i. Vak. ab und reinigte den Rückstand durch Niederdruckchromatographie.

11.2 (2'R,5'S)-1-(5'-Benzyl-2',5'-dihydro-3',6'-dimethoxy-2',5'-dimethylpyrazin-2'-yl)-1-methyl-ethanol **74a**

Es wurden 2.16 g (5.0 mmol) **71a** eingesetzt. nach niederdruckchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ether = 20/1; $R_f = 0.15$) erhielt man 1.43 g (90 %) **74a**.

IR (Film): $\nu = 1690 \text{ cm}^{-1}$ (C=N), 3200-3600 cm^{-1} (-OH).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.34$ (s, 3 H, 2'- CH_3), 0.98, 1.23 und 1.48 (3s, je 3 H, 2x 1- CH_3 , und 5'- CH_3), 2.78 (d, A-Teil eines AB-Systems, $J_{\text{AB}} = 12.8$ Hz, 1 H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 3.17 (d, B-Teil eines AB-Systems, $J_{\text{AB}} = 12.8$ Hz, 1 H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 3.56 (s, 1 H, -OH), 3.69 und 3.71 (2s, je 3 H, 3'- und 6'- OCH_3), 6.97-7.26 (m, 5 H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$).

^{13}C -NMR (125.7 MHz, CDCl_3): δ = 20.99, 25.03, 25.39 und 28.45 (2x $1\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, $2'\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ und $5'\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 46.97 ($\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 52.04 und 52.13 ($3'\text{-}$ und $6'\text{-O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 60.93, 63.87 und 73.28 (C-1, C-3' und C-6'), 126.54, 127.77, 130.12 und 137.46 ($\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 162.96 und 163.07 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$	(318.42)	Ber.	C	67.90	H	8.23
		Gef.	C	67.81	H	8.29

11.3 (2'R,5'S)-1-(2',5'-Dihydro-3',6'-dimethoxy-2',5'-dimethyl-5'-n-propyl-pyrazin-2'-yl)-1-methylethanol 74b

Es wurden 1.92 g (5.0 mmol) **71b** eingesetzt. nach niederdruckchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ether = 20/1; R_f = 0.20) erhielt man 1.19 g (88 %) **74b**.

IR (Film): ν = 1690 cm^{-1} (C=N), 3200-3600 cm^{-1} (-OH).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.84-1.86 (m, 7 H, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.08, 1.24, 1.32 und 1.35 (4s, je 3 H, 2x 1-CH_3 , $2'\text{-CH}_3$ und $5'\text{-CH}_3$), 3.65 und 3.68 (2s, je 3 H, $3'\text{-}$ und $6'\text{-OCH}_3$), 3.72 (s, 1 H, -OH).

^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.12$ ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 18.19 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$), 22.91, 25.19, 25.52 und 28.43 ($2\times 1-\underline{\text{C}}\text{H}_3$, $2'-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ und $5'-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 43.19 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 52.20 und 52.35 ($3'$ - und $6'-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 59.43 (C-1), 64.03 und 73.63 (C-3' und C-6'), 162.93 und 164.57 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$	(270.37)	Ber.	C	62.19	H	9.69
		Gef.	C	62.22	H	9.73

11.4 (2'R,5'S)-1-(5'-n-Butyl-2',5'-dihydro-3',6'-dimethoxy-2',5'-dimethyl-5'-pyrazin-2'-yl)-1-methylethanol **74c**

Es wurden 1.99 g (5.0 mmol) **71c** eingesetzt. nach niederdruckchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ether = 20/1; $R_f = 0.20$) erhielt man 1.31 g (92 %) **74c**.

IR (Film): $\nu = 1690\text{ cm}^{-1}$ ($\text{C}=\text{N}$), $3200\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$ ($-\text{OH}$).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86$ (t, $^3J = 7.3\text{ Hz}$; 3 H, $-\text{C}_3\text{H}_6-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.12-1.87 (m, 6 H, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}_3$), 1.08, 1.25, 1.32 und 1.35 (4s, je 3 H, $2\times 1-\underline{\text{C}}\text{H}_3$, $2'-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ und $5'-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.65 und 3.67 (2s, je 3 H, $3'$ - und $6'-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.75 (s, 1 H, $-\text{OH}$).

^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.02$ ($-\text{C}_3\text{H}_6-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 22.91, 25.19, 25.53 und 28.44 ($2\times 1-\underline{\text{C}}\text{H}_3$, $2'-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ und $5'-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 22.65, 27.12, 40.59 ($-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}_3$), 52.22 und 52.41 ($3'$ - und $6'-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 59.41 (C-1), 64.03 und 73.63 (C-3' und C-6'), 162.93 und 164.62 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$).

$C_{13}H_{28}N_2O_3$	(284.40)	Ber.	C	63.35	H	9.92
		Gef.	C	63.38	H	9.98

11.5 (2'R,5'S)-1-(2',5'-Dihydro-3',6'-dimethoxy-2',5'-dimethyl-5'-n-heptyl-pyrazin-2'-yl)-1-methylethanol 74d

Es wurden 2.20 g (5.0 mmol) 71d eingesetzt. nach niederdruckchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ether = 20/1; $R_f = 0.18$) erhielt man 1.44 g (88 %) 74d.

IR (Film): $\nu = 1690 \text{ cm}^{-1}$ (C=N), 3200-3600 cm^{-1} (-OH).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.81\text{-}1.83$ (m, 15 H, $-\text{C}_7\text{H}_{15}$), 1.05, 1.21, 1.29 und 1.32 (4s, je 3 H, 2x 1-CH_3 , $2'\text{-CH}_3$ und $5'\text{-CH}_3$), 3.62 und 3.64 (2s, je 3 H, 3'- und $6'\text{-OCH}_3$), 3.69 (s, 1 H, $-\text{OH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.12$ ($-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{-CH}_3$), 22.89, 25.21, 25.57 und 28.42 (2x 1-CH_3 , $2'\text{-CH}_3$ und $5'\text{-CH}_3$), 22.66, 24.85, 29.19, 29.49, 31.83, und 40.80 ($-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{-CH}_3$), 52.18 und 52.33 (3'- und $6'\text{-OCH}_3$), 59.40 (C-1), 64.05 und 73.51 (C-3' und C-6'), 162.92 und 164.57 ($\text{C}=\text{N}$).

$C_{18}H_{34}N_2O_3$	(326.48)	Ber.	C	66.22	H	10.50
		Gef.	C	66.28	H	10.56

12 Retroaldolreaktion

12.1 Allgemeine Versuchsvorschrift

Zu einer auf -40° C gekühlten Suspension von 0.70 g (6 mmol) Kalium-tert-butanolat in 40 ml THF tropfte man 3 mmol 74 (gelöst in 10 ml THF) und rührte 4 h unter Beibehaltung der Temperatur von -40° C. Danach ließ man auf -30° C erwärmen und rührte unter Beibehaltung dieser Temperatur zur Vervollständigung der Reaktion (DC-Kontrolle) weitere ca. 30 min. Anschließend versetzte man bei dieser Temperatur mit 20 ml 1 N Phosphatpufferlösung (pH 7). Aus der Reaktionsmischung wurde das THF i. Vak. abgezogen und die wässrige Phase viermal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über $MgSO_4$ und zog das Solvens i. Vak. ab. Den Rückstand reinigte man niederdruckchromatographisch.

12.2 (2S,5S)-2-Benzyl-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2,5-dimethyl-pyrazin 77a

Es wurden 0.95 g (3 mmol) 74a eingesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (Petrolether/Ether = 30/1; $R_f = 0.13$) erhielt man 0.47 g (59 %) 77a.

(2S,5S)-77a : (2S,5R)-77a = 7 : 1 (kapillargaschromatographisch und 1H -NMR-spektroskopisch bestimmt).

IR (Film): $\nu = 1690 \text{ cm}^{-1}$ (C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): (2S,5S)-**77a**: $\delta = 0.33$ (d, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 3 H, 5- CH_3), 1.49 (s, 3 H, 2- CH_3), 2.76 (d, A-Teil eines AB-Systems, $J_{\text{AB}} = 12.8 \text{ Hz}$, 1 H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 3.16 (d, B-Teil eines AB-Systems, $J_{\text{AB}} = 12.8 \text{ Hz}$, 1 H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 3.68 und 3.69 (2s, je 3 H, 3- und 6- OCH_3), 3.79 (q, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 1 H, 5-H), 6.95-7.26 (m, 5 H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): (2S,5R)-**77a**: $\delta = 1.18$ (d, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 3 H, 5- CH_3), 1.51 (s, 3 H, 2- CH_3), 2.81 (d, A-Teil eines AB-Systems, $J_{\text{AB}} = 12.8 \text{ Hz}$, 1 H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 3.18 (d, B-Teil eines AB-Systems, $J_{\text{AB}} = 12.8 \text{ Hz}$, 1 H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 3.77 (q, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 1 H, 5-H), die weiteren Signale sind von den Signalen des Hauptdiastereomeren überlagert.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.99, 25.03, 25.39$ und 28.45 (2x 1- CH_3 , 2'- CH_3 und 5'- CH_3), 46.97 ($-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 52.04 und 52.13 (3'- und 6'- OCH_3), 60.93, 63.87 und 73.28 (C-1, C-3' und C-6'), 126.54, 127.77, 130.12 und 137.46 ($-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 162.96 und 163.07 (C=N).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$	(260.34)	Ber.	C	69.20	H	7.74
		Gef.	C	69.16	H	7.80

12.3 (2S,5S)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2,5-dimethyl-2-n-propyl-pyrazin
77b

Es wurden 0.81 g (3 mmol) **74b** eingestzt. Nach chromatographischer Reinigung (Petrolether/Ether = 30/1; $R_f = 0.20$) erhielt man 0.40 g (63 %) **77b**.

(2S,5S)-**77b** : (2S,5R)-**77b** = 3.55 : 1 (kapillargaschromatographisch bestimmt).

IR (Film): $\nu = 1690 \text{ cm}^{-1}$ (C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): (2S,5S)-**77b**: $\delta = 0.79\text{-}1.79$ (m, 7 H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.28 (s, 3 H, 2- CH_3), 1.33 (d, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 3 H, 5- CH_3), 3.62 und 3.63 (2s, je 3 H, 3- und 6- OCH_3), 4.02 (q, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 1 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): (2S,5S)-**77b**: $\delta = 14.15$ ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 18.19 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 21.91, 28.81 (2- CH_3 und 5- CH_3), 42.86 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 51.79, 52.21 und 52.31 (C-5, 3- und 6- OCH_3), 58.97 (C-2), 162.93 und 164.57 ($\text{C}=\text{N}$).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): (2S,5R)-**77b**: $\delta = 1.32$ (d, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 3 H, 5- CH_3), 3.63 und 3.64 (2s, je 3 H, 3- und 6- OCH_3), 4.00 (q, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 1 H, 5-H), die weiteren Signale sind von den Signalen des Hauptdiastereomeren überlagert.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): (2S,5R)-**77b**: $\delta = 14.31$ ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 17.93 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 22.02, 29.04 (2- CH_3 und 5- CH_3), 43.34 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 51.86, 52.15 und 52.39 (C-5, 3- und 6- OCH_3), 58.85 (C-2), 163.66 und 166.66 ($\text{C}=\text{N}$).

$C_{11}H_{20}N_2O_2$	(212.29)	Ber.	C	62.23	H	9.49
		Gef.	C	62.30	H	9.54

12.4 (2S,5S)-2-n-Butyl-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2,5-dimethyl-pyrazin
77c

Es wurden 0.85 g (3 mmol) **74c** eingesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (Petrolether/Ether = 30/1; $R_f = 0.17$) erhielt man 0.41 g (60 %) **77c**.

(2S,5S)-**77c** : (2S,5R)-**77c** = 4 : 1 (kapillargaschromatographisch bestimmt).

IR (Film): $\nu = 1690 \text{ cm}^{-1}$ (C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): (2S,5S)-**77c**: $\delta = 0.83$ (t, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 3 H, $-\text{C}_3\text{H}_6\text{-CH}_3$), 0.87-1.81 (m, 6 H, $-\text{C}_3\text{H}_6\text{-CH}_3$), 1.28 (s, 3 H, 2- CH_3), 1.33 (d, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 3 H, 5- CH_3), 3.62 und 3.63 (2s, je 3 H, 3- und 6- OCH_3), 4.02 (q, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 1 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): (2S,5S)-**77c**: $\delta = 14.02$ ($-\text{C}_3\text{H}_6\text{-CH}_3$), 22.71, 27.13 und 40.28 ($-\text{C}_3\text{H}_6\text{-CH}_3$), 21.89, 28.79 (2- CH_3 und 5- CH_3), 51.80, 52.20 und 52.29 (C-5, 3- und 6- OCH_3), 58.95 (C-2), 162.94 und 164.49 (C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): (2S,5R)-**77c**: $\delta = 1.32$ (d, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 3 H, 5- CH_3), 3.63 und 3.64 (2s, je 3 H, 3- und 6- OCH_3), 4.01 (q, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 1 H, 5-H), die weiteren Signale sind von den Signalen des Hauptdiastereomeren überlagert.

^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): (2S,5R)-77c: $\delta = 22.71, 26.88$ und 40.81 ($-\text{C}_3\text{H}_6\text{-CH}_3$), $22.01, 29.04$ (2-CH_3 und 5-CH_3), 58.83 (C-2), weitere Signale sind von den Signalen des Hauptdiastereomeren überlagert.

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$	(226.32)	Ber.	C	63.68	H	9.80
		Gef.	C	63.75	H	9.79

12.5 (2S,5S)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2,5-dimethyl-2-n-heptyl-pyrazin
77d

Es wurden 0.98 g (3 mmol) 74d eingestzt. Nach chromatographischer Reinigung (Petrolether/Ether = 30/1; $R_f = 0.13$) erhielt man 0.44 g (55 %) 77d.

(2S,5S)-77d : (2S,5R)-77d = 4.13 : 1 (kapillargaschromatographisch bestimmt).

IR (Film): $\nu = 1690 \text{ cm}^{-1}$ (C=N).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): (2S,5S)-77d: $\delta = 0.81\text{-}1.82$ (m, 15 H, $\text{-C}_7\text{H}_{15}$), 1.29 (s, 3 H, 2-CH_3), 1.32 (d, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 3 H, 5-CH_3), 3.60 und 3.61 (2s, je 3 H, 3- und 6-OCH_3), 4.00 (q, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$; 1 H, 5-H).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): (2S,5R)-77d: $\delta = 1.34$ (s, 3 H, 2- CH_3), 3.62 und 3.64 (2s, je 3 H, 3- und 6- OCH_3), 4.02 (q, $^3J = 7.3$ Hz; 1 H, 5-H), die weiteren Signale sind von den Signalen des Hauptdiastereomeren überlagert.

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$	(268.40)	Ber.	C	67.13	H	10.52
		Gef.	C	67.18	H	10.57

Literaturverzeichnis

- 1) a) W.S. Sexton, Chemical Constitution and Biological Activity, 2. Aufl., S. 70, E.F. Spon London 1963;
b) G. Blaschke, Angew. Chem. 92, 14 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 13 (1980).
- 2) a) D. Seebach und H.-O. Kalinowski, Nachr. Chem. Tech. 24, 415 (1976);
b) S. Hanessian, Acc. Chem. Res. 12, 159 (1979).
- 3) A. Fischli, Chimia 30, 4 (1976).
- 4) A. Fischli, Nachr. Chem. Tech. 25, 390 (1977).
- 5) Übersichten über die Bislactimether-Methode zur asymmetrischen Synthese von Aminosäuren: U. Schöllkopf in J. Streith, H. Prinzbach, G. Schill (Hrsg.): Organic Synthesis, An Interdisciplinary Challenge, Blackwell, Oxford 1985, S. 101; U. Schöllkopf, Pure Appl. Chem. 55 (1983) 1799; Chem. Scr. 25 (1985) 105; U. Schöllkopf in F.L. Bloeschke (Hrsg.): Topics in Current Chemistry, Vol. 109, 1983, Springer Berlin Heidelberg New York; R.M. Williams, Syntheses of Optically Active α -Amino Acids, 1989 Pergamon Press.
- 6) a) D.A. Evans, M.D. Ennis, D.J. Mathre, J. Am. Chem. Soc. 104, 1737 (1982).
b) D.A. Evans, T.C. Britton, J. Am. Chem. Soc. 109, 6881 (1987).
- 7) K.O. Westphalen, Dissertation Universität Göttingen 1983.
- 8) G. Rahe, Diplomarbeit Universität Göttingen 1988.
- 9) M. Lange, Dissertation Universität Göttingen 1989.

- 10) U. Schöllkopf, U. Groth, W. Hartwig, *Angew. Chem.* **92**, 14 (1980); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19**, 212 (1980).
- 11) D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W.B. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 5390 (1983);
D. Seebach, R. Irwin und Th. Weber, *Modern Synthetic Methods* 1986, Vol. 4, 125, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1986.
- 12) W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **37**, 349 (1904).
- 13) H. Pracejus, *Fortschr. Chem. Forsch.* **8**, 493 (1967), S. 494.
- 14) L. Velluz, J. Valls, J. Mathieu, *Angew. Chem.* **79**, 774 (1967); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **6**, 778 (1967).
- 15) M. Asami und T. Mukaiyama, *Heterocyclen* **12**, 499 (1979).
- 16) a) Y. Izumi und A. Tai, *Stereodifferentiating Reactions, the nature of asymmetric reactions*, S. 75, Academic Press, Tokyo 1977;
b) Y. Izumi, *Angew. Chem.*, **83**, 956 (1971); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **10**, 871 (1971).
- 17) G.W. Klumpp, *Reaktivität in der org. Chemie*, Thieme Verlag, Stuttgart 1978.
- 18) a) H. Eyring, *J. Chem. Phys.*, **3**, 107 (1935).
b) D.Y. Curtin, *Record of Chem. Progress*, **15**, 111 (1954).
- 19) G.S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 334 (1955).
- 20) W.G. Dauben, G.J. Fonken und D.S. Noyce, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2579 (1956).
- 21) D. Seebach und R. Naef, *Helv. Chim. Acta* **64**, 2704 (1981).
- 22) I.D. Morrison, H.S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 1971, S. 10.

- 23) Opt. aktive Shiftreagenzien: M.D. McCreary, D.W. Lewis, D.L. Wernik und G.M. Whitesides, J. Am. Chem. Soc. 96, 1038 (1974); H.L. Goering, J.N. Eikenberry, G.S. Koerner und C.J. Lattimer, *ibid.* 96, 1493 (1974).
- 24) a) R. v.Ammon, und R.D. Fischer, Angew. Chem. 84, 737 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, (1972).
b) A.F. Cockerill, G.L. Davies, R.C. Harden und M.D. Rackhaus, Chem. Rev. 73, 553 (1973).
- 25) M. Raban und K. Misloy, Topics in Stereochem. 2, 199 (1967).
- 26) A. Horeau, Tetrahedron Lett. 1969, 3121.
- 27) V. Madison, P.E. Young und E.R. Blout, J. Am. Chem. Soc., 98, 5358 (1976).
- 28) J.L. Bailey, J. Chem. Soc. 1950, 3461.
- 29) K.H. Pospischil, Dissertation Universität Göttingen 1982.
- 30) U. Groth, Dissertation Universität Göttingen 1981.
- 31) a) B. Köhler, Dissertation Universität Göttingen 1986.
b) H. Meerwein in: Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 1. Aufl., Bd. VI/3, S. 340, Thieme Verlag, Stuttgart 1965.
- 32) V. Maywald, Dissertation Universität Göttingen 1987.
- 33) R.R. Schmidt, Angew. Chem. 87, 603 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 581 (1975).
- 34) D. Seebach, W. Bauer, J. Hansen, T. Laube, W.B. Schweizer und J. Dunitz, J. C. S. Chem. Comm. 1984, 853.
- 35) K. Busch, Dissertation Universität Göttingen 1990.
- 36) J. Dippel, Private Mitteilung.
- 37) D.A. Evans, J.M. Takacs, L.R. McGee, M.D. Ennis, D.J. Mathre und J. Bartoli, Pure Appl. Chem. 53, 1109 (1981).

- 38) P.C. Gassman, W.N. Schenk, J. Org. Chem. 42, 918 (1977).
- 39) Beilstein E II, E III, E IV.
- a) L.W. Jones, E.S. Wallis, J. Am. Chem. Soc. 48, 175 (1926).
- b) E.S. Wallis, R.D. Dripps, J. Am. Chem. Soc. 55, 1704 (1933).
- c) Pickard, Yates, J. Chem. Soc. 95, 1019.
- d) A.W. Schrecker, J. Org. Chem. 22, 33 (1957).
- e) P.A. Levene, R.E. Marker, J. Biol. Chem. 110, 299 (1935).
- f) J. Kenyon, H. Phillips, V.P. Pittman, J. Chem. Soc. 1935, 1072, 1083.
- 40) a) E. Fischer, Ber. Deut. Chem. Ges. 39, 453 (1906).
- b) U. Groth, Diplomarbeit Universität Göttingen 1979.
- 41) a) E.J. Corey, A. Venkateswarlu, J. Am. Chem. Soc. 94, 6190 (1972).
- b) E.J. Corey, H. Cho, Ch. Rücker, D.H. Hua, Tetrahedron Lett. 22, 3455 (1981).
- 42) M. Lalonde, T.H. Chan, Synthesis 817 (1985).
- 43) K.K. Ogilvie, S.L. Beaucage, A.L. Schiffman, N.Y. Theriault, K.L. Sandana, Can. J. Chem. 56, 2768 (1978).
- 44) J.H. Clark, Chem. Rev. 80, 429 (1980).
- 45) C. Chavis, E. Dumont, R.H. Wightman, J.C. Ziegler, J.L. Imbach, J. Org. Chem. 47, 202 (1982).
- 46) D.R. Kelly, M. Roberts, R.F. Newton, Synth. Commun. 9, 295 (1979).
- 47) R.E. Ireland, D.M. Obrecht, Helv. Chim. Acta 69, 1273 (1986).
- 48) R.E. TenBrink, J. Org. Chem. 52, 418 (1987).
- 49) Y. Ogawa, M. Nunomoto, M. Shibasaki, J. Org. Chem. 51, 1625 (1986).
- 50) D.R. Andrews, D.H.R. Barton, R.H. Hesse, M.M. Pechet, J. Org. Chem. 51, 4819 (1986).

- 51) T.W. Hart, D.A. Metcalfe, F. Scheinmann, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 156 (1979).
- 52) W. Hartwig, Dissertation Universität Göttingen 1979.
- 53) W. Theilacker, in Houben-Weyl Bd. 4/2, 526 (1955).
- 54) W. Kühnle, Dissertation Universität Göttingen 1988.

LEBENS LAUF

Am 27. Juni 1956 wurde ich als drittes Kind des Lehrers Lorenz Baussmerth und seiner Ehefrau Katharina Baussmerth, geb. Hihn, in Stolzenburg, Kreis Hermannstadt (Rumänien) geboren.

Vom Herbst 1963 bis zum Sommer 1967 besuchte ich die Grundschule in Reußen und vom Herbst 1967 bis zum Sommer 1971 die Grundschule Nr. 10 Hermannstadt. Im September 1971 wurde ich ans Lyzeum Nr. 2 (das ehemalige "Brukenthal-Gymnasium"), Hermannstadt, aufgenommen, an dem ich im Juni 1975 die Reifeprüfung bestand. 1976 absolvierte ich eine kaufmännische Lehre und arbeitete anschließend bis August 1978 als kaufmännischer Angestellter im Textilgroßhandel. Im Oktober 1978 siedelten meine Familie und ich in die Bundesrepublik Deutschland über, wo ich im Januar 1980 am "Ketteler-Kolleg", Mainz, die allgemeine deutsche Hochschulreife erwarb.

Zum Sommersemester 1980 immatrikulierte ich mich an der Georg-August-Universität in Göttingen für das Fach Chemie und legte im Oktober 1984 die Diplom-Chemiker-Vorprüfung ab. In der Zeit von November 1986 bis August 1987 fertigte ich unter der Leitung von Prof. Dr. U. Schöllkopf meine Diplomarbeit an und bestand im Oktober 1987 die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung.

Seither arbeite ich - wiederum in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. U. Schöllkopf - an der vorliegenden Dissertation.

Ich besitze die deutsche Staatsangehörigkeit.