

Aminosäuren, 17^[1]

Eine neue Synthese von Didehydrodipeptiden und Didehydrotripeptiden

Franz Effenberger*, Jürgen Kühlwein^[2a], Martin Hopf^[2b] und Uwe Stelzer^[2c]Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart,
Pfaffenwaldring 55, D-70569 Stuttgart

Eingegangen am 23. Juli 1993

Key Words: 2-Azidocarboxylates / Rhenium catalysts / Peptides / Amino acids

Amino Acids, 17^[1]. – A New Synthesis of Didehydro Dipeptides and Didehydro Tripeptides

Esters of *N*-phthaloyl-protected (*R*)- or (*S*)-didehydro dipeptides **5–7** were obtained in good yields by the perrhenate-catalyzed decomposition of 2-azidocarboxylates **1** with *N*-phthaloyl-protected (*R*)- or (*S*)-amino acid chlorides **2** in presence of at least equimolar amounts of *N*-methyl-2-pyridone (**4**) as acylation catalyst. Esters of didehydro tripeptides **16** were obtained in a comparable procedure from the optically active amino acid chlorides **2** and 2-(2-azidoacyl)amino acid

esters **15**, which were prepared from 2-azidocarboxylic acids **12** or the corresponding chlorides **13** with 2-amino acid ester hydrochlorides (*S*)-**14**. – As an example, the unprotected (*S*)-alanyl-didehydrovalin **20** was prepared from the didehydro dipeptide **18a** without any racemization by hydrolysis of the benzyl ester and subsequent hydrogenolytic removal of the *N*-phthaloyl group.

Peptide, die 2,3-Didehydroaminosäuren enthalten, werden in vielen Naturstoffen gefunden und zeigen häufig interessante biologische Aktivitäten^[3,4]. Erwartungsgemäß hat der Einbau von Dehydroaminosäuren in Peptide starke Auswirkungen auf deren Struktur und deren Eigenschaften^[5]. Da außerdem die bei 2,3-Didehydroaminosäuren sehr erfolgreich verlaufende enantioselektive Hydrierung zu optisch aktiven 2-Aminosäuren auch auf 2,3-Didehydrodipeptide übertragen werden kann, stellt die Hydrierung von Didehydrodipeptiden eine interessante Variante zur Darstellung bestimmter Dipeptide dar^[6]. Neuen Wegen zur Gewinnung von Didehydrodipeptiden kommt aus den angeführten Gründen große Bedeutung zu.

Über Synthesen von Didehydropeptiden, insbesondere die Darstellung von 2,3-Didehydrodipeptiden, wurde verschiedentlich zusammenfassend berichtet^[3]. Zu den neueren Entwicklungen gehört die erfolgreiche Anwendung von *N*-Carboxy-didehydro-aminosäureanhydriden zur Darstellung von Didehydrodipeptiden^[7]. Ferner konnten durch Kondensation von Phosphor-Yliden mit geeignet substituierten Oxamidestern, die über 2-Aminonitrile erhalten werden, ebenfalls Didehydrodipeptide dargestellt werden^[8]. Besonders für die mit den üblichen Verfahren schlecht zugänglichen Didehydroalaninpeptide wurden verbesserte Methoden zur β -Eliminierung, ausgehend von entsprechenden Serinderivaten, beschrieben^[9].

In der mit Perrhenaten katalysierten Stickstoffabspaltung aus 2-Azidocarbonsäureestern – in Gegenwart von überschüssigem Acetanhydrid in Eisessig als Lösungsmittel – hatten wir einen einfachen Zugang zu *N*-Acetyl-2,3-didehydro-2-aminosäureestern gefunden^[10]. In der voranstehenden Arbeit^[1] zeigten wir, daß diese Reaktion nicht nur auf das Acetylierungsmedium Acetanhydrid/Essigsäure be-

schränkt ist. Durch Verwendung von Carbonsäurechloriden anstelle von Acetanhydrid/Eisessig konnte eine Vielzahl, an der Aminogruppe unterschiedlich substituierter, *N*-Acyl-2,3-didehydro-2-aminocarbonsäureester auf einfache Weise und in zum Teil sehr guten Ausbeuten hergestellt werden^[1].

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Ausweitung dieser Methode auf die Darstellung von Didehydrodipeptiden und Didehydrotripeptiden, ausgehend von 2-Azidocarbonsäureestern bzw. 2-*N*-(Azidoacyl)aminocarbonsäureestern, die unter Perrhenat-Katalyse mit *N*-geschützten 2-Aminocarbonsäurechloriden umgesetzt werden.

Darstellung *N*-geschützter Didehydrodipeptidester

Voraussetzungen für eine Übertragung der Darstellung von *N*-Acyl-didehydroaminosäureestern auf die Synthese von Didehydrodipeptiden, ausgehend von 2-Azidocarbonsäureestern mit Carbonsäurechloriden^[1], sind eine ausreichende Aktivierung der einzusetzenden 2-Aminosäurechloride sowie die Auswahl geeigneter säurestabiler Aminoschutzgruppen.

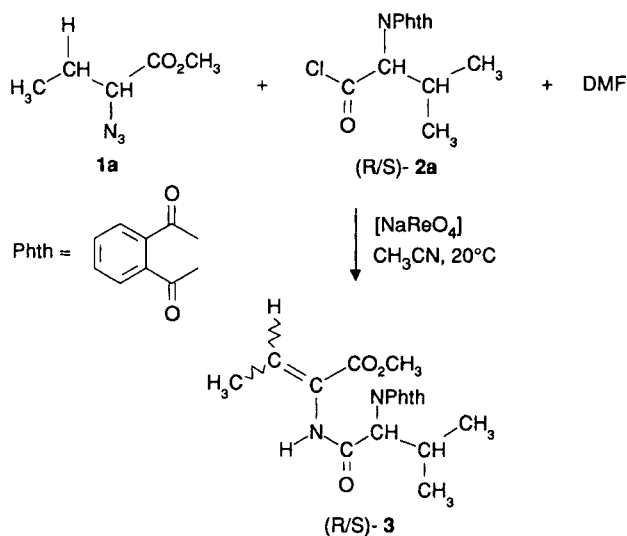
Nach den bisherigen Untersuchungen^[1] erscheinen uns 2-Aminocarbonsäurechloride, die durch DMF^[1] oder andere, vergleichbare Verbindungen aktiviert sind^[11], als Acylierungsagenzien zur Darstellung von Didehydrodipeptiden als am besten geeignet.

Die Entscheidung für Säurechloride als Acylierungsmittel schließt säurelabile *N*-Schutzgruppen, wie z.B. Urethan-Schutzgruppen, aus. Von den gebräuchlichen säurestabilen *N*-Schutzgruppen^[12] – Phthaloyl-, Trifluoracetyl- und Tosylgruppe – haben wir uns für den Phthaloyl-Rest entschieden, da diese Schutzgruppe eine zusätzliche Aktivierung des Säurechlorids bewirkt^[13]. Die Abspaltungsbedingungen für die *N*-Phthaloylgruppe konnten in jüngster Zeit deutlich

verbessert werden^[14]. Phosphonioethoxycarbonyl-aminosäurechloride^[15a] haben wir wegen ihrer aufwendigen Darstellung nicht verwendet. 2-Aminosäurechloride mit der ebenfalls säurestabilen 9-Fluorenyl-methoxycarbonyl-Schutzgruppe^[15b] sind bisher noch nicht beschrieben worden.

Zur Abschätzung des Acylierungspotentials von *N*-Phthaloyl-aminosäurechloriden wurde zunächst 2-Azidobutansäure-methylester (**1a**) mit racemischem *N*-Phthaloyl-valylchlorid [(*R/S*)-**2a**] in Acetonitril als Lösungsmittel unter Zugabe von Natriumperrhenat als Katalysator und DMF als „Säurechlorid-Aktivator“ eingesetzt. Die IR-spektroskopische Verfolgung zeigte, daß die Reaktion bei Raumtemperatur erst nach sieben Tagen abgeschlossen ist und dabei das erwartete Dehydridepeptid (*R/S*)-**3** (Schema 1) mit nur 30proz. Ausbeute erhalten wird.

Schema 1



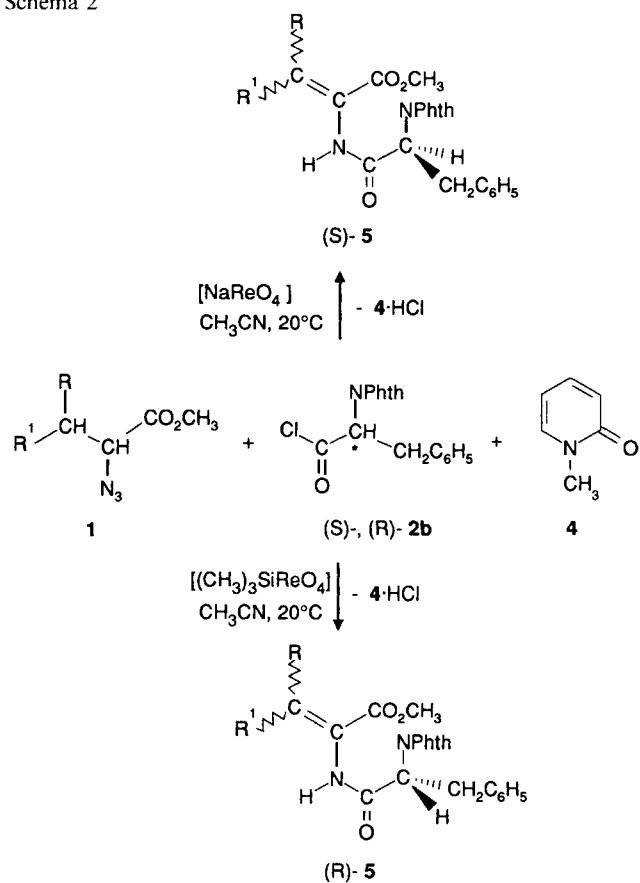
Möglichkeiten einer Verbesserung dieser Verhältnisse sahen wir vor allem in einer weiteren Optimierung des „Säurechlorid-Aktivators“. Bei Verwendung verschiedener Säureamide (DMF, *N*-Methylformamid, Formamid, Pyrrolidon, *N*-Methylpyrrolidon und andere) im Überschuß, zum Teil als Lösungsmittel^[16a], stellt man keine Abhängigkeit der Aktivierung von der Struktur des Säureamids fest. Litvinenko und Titskii^[17] konnten dagegen anhand kinetischer Untersuchungen der Benzoylierung von *m*-Chloranilin mit Benzoylchlorid deutliche Unterschiede in der katalytischen Wirkung der verschiedenen Säureamide aufzeigen. Als weitaus wirksamster Katalysator hatte sich *N*-Methyl-4-pyridon erwiesen, dessen Katalysekonstante bei diesen Untersuchungen ca. 18mal größer als die von *N*-Methyl-2-pyridon (**4**) und ca. 24mal größer als die von DMF war^[17].

Entgegen den Befunden von Litvinenko et al., die bei den angeführten kinetischen Untersuchungen nur 10 Molprozent Säureamid als Katalysator einsetzten^[17], konnten wir bei Anwendung molarer Mengen an Säureamid feststellen, daß *N*-Methyl-2-pyridon (**4**) dem *N*-Methyl-4-pyridon als Katalysator weit überlegen ist^[2a,1]. Wir haben deshalb **4** in mindestens äquimolaren Mengen als Acylierungskatalysa-

tor für alle weiteren in dieser Arbeit beschriebenen Reaktionen zur Darstellung von Didehydropeptiden verwendet. Bei der in Schema 1 beschriebenen Reaktion konnte so durch Ersatz des DMF durch **4** – unter sonst gleichen Bedingungen – die Ausbeute an Didehydrodipeptid (*R/S*)-**3** von 30 auf 72% gesteigert werden.

Um zu klären, inwieweit die Konfiguration der eingesetzten Aminosäurechloride bei diesen Reaktionen erhalten bleibt, sowie zur Ermittlung der Anwendungsbreite dieser Reaktion, haben wir eine Reihe von α -Azidocarbonsäuremethylestern **1** mit den besonders racemisierungsfreudigen *N*-Phthaloyl-geschützten Säurechloriden von (*S*)- und (*R*)-Phenylalanin (*S*)-**2b** bzw. (*R*)-**2b** umgesetzt (Schema 2, Tab. 1).

Schema 2



1, 5	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	H	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃
R ¹	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	CH ₃	H	(CH ₃) ₂ CH	C ₂ H ₅

Mit Ausnahme der Reaktion von **1f** ($R = R^1 = H$) werden unter den optimierten Reaktionsbedingungen sehr gute Ausbeuten an Dehydridepeptiden **5** erhalten, wenn man für die Reaktionen von **1g** und **1h** Umsatzausbeuten zugrundelegt (Tab. 1). Bei **1f** ist die Reaktion schon nach einem Tag vollständig abgelaufen; eine Verbesserung der Ausbeute konnte jedoch auch nach längeren Reaktionszeiten nicht erreicht werden, was auf der Bildung nicht charakterisierbarer Nebenprodukte beruht.

Tab. 1. Umsetzung von **1** mit (*S*)- und (*R*)-**2b** zu (*S*)- und (*R*)-2-[(*N*-Phthaloylphenylalanyl)amino]-2-alkensäure-methylestern **5** in Acetonitril bei Raumtemperatur in Gegenwart von Perrhenat (MReO_4 , 2 Mol-%, bezogen auf **1**); EA = Ethylacetat

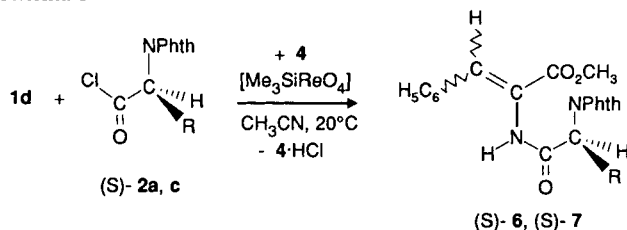
1	MReO ₄ M=	Reaktions- zeit [d]	5	Ausb. [%]		[α] _D ²⁰ (c=1, EA) (Z)
				(Z)	(E)	
a	Na	5	(<i>S</i>)- 5a	78.8	1.8	-159.6
	Me ₃ Si	0.5	(<i>R</i>)- 5a	79.4	2.1	+160.1
b	Na	5	(<i>S</i>)- 5b	87.7	-	-161.2
	Me ₃ Si	2.5	(<i>R</i>)- 5b	94.0	-	+162.5
c	Na	5	(<i>S</i>)- 5c	90.4	1.5	-156.2
	Me ₃ Si	2.5	(<i>R</i>)- 5c	90.0	2.6	+157.4
d	Na	5	(<i>S</i>)- 5d	74.5	7.5	-91.3
	Me ₃ Si	0.5	(<i>R</i>)- 5d	77.4	9.2	+92.4
e	Na	5	(<i>S</i>)- 5e		89.1	-124.8
	Me ₃ Si	2.5	(<i>R</i>)- 5e		93.5	+124.2
f	Na	1	(<i>S</i>)- 5f	35.4 ^[a]		-142.0
	Me ₃ Si	6 h	(<i>R</i>)- 5f	34.9		+141.3
g	Na	7	(<i>S</i>)- 5g	59.6	1.4 ^[b]	-150.2
	Me ₃ Si	2.5	(<i>R</i>)- 5g	53.7	2.5 ^[c]	+149.8
h	Na	7	(<i>S</i>)- 5h	26.9	42.9 ^[d]	-111.4
	Me ₃ Si	2.5	(<i>R</i>)- 5h	30.6	45.9 ^[e]	+113.4

^[a] Nach 6 d 36% Ausb. – ^[b] Umsatz-Ausb. 86%. – ^[c] Umsatz-Ausb. 90%. – ^[d] Isomerenmisch (*E*):(*Z*) = 1.6:1; Umsatz-Ausb. 97%. – ^[e] Isomerenmisch (*E*):(*Z*) = 1.5:1; Umsatz-Ausb. 93%.

Obwohl Edukte und Produkte unter den milden Reaktionsbedingungen weitgehend stabil sind, war eine Verkürzung der Reaktionszeit wünschenswert. Die Umsetzungen von (*R*)-**2b** mit den Aziden **1a–h** in Gegenwart von Trimethylsilylperrhenat anstelle des Natriumperrhenats (Tab. 1) verlief mindestens doppelt so schnell, jedoch waren die Ausbeuten vergleichbar mit denen bei der Katalyse mit dem Natriumsalz.

Zur Ermittlung der Anwendungsbreite der neuen Didehydrodipeptid-Synthese wurde neben der Variation der Azidoverbindungen **1** auch das *N*-Phthaloyl-aminosäurechlorid variiert und außer den Phenylalaninchloriden (*S*)- und (*R*)-**2b** noch die *N*-Phthaloyl-geschützten Chloride von (*S*)-Valin [(*S*)-**2a**] und (*S*)-Alanin [(*S*)-**2c**] eingesetzt und in beiden Fällen 2-Azido-3-phenylpropionsäure-methylester (**1d**) als Reaktionspartner verwendet (Schema 3).

Schema 3

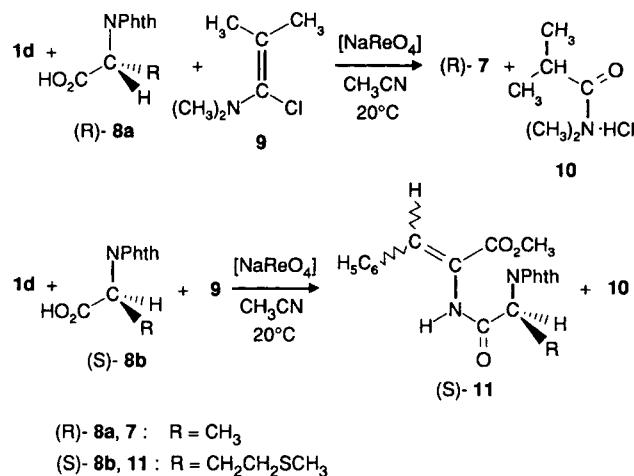


	R	Ausb. [%]
(S)- 2a, 6	CH(CH ₃) ₂	83.2 (Z), 7.4 (E)
(S)- 2c, 7	CH ₃	67.9 (Z), 10.3 (E)

Da einige Säurechloride *N*-geschützter 2-Aminosäuren aufgrund ihrer Instabilität nicht isoliert werden konnten, haben wir für diese Fälle ein „Eintopfverfahren“ entwickelt, bei dem die Säurechloride in situ dargestellt und sofort weiter umgesetzt wurden. Als Chlorierungsagens eignet sich hierfür besonders das leicht zugängliche 1-Chlor-*N,N*,2-tri-

methyl-1-propenylamin^[18] (**9**), das bei der Chlorierung einer Carbonsäure als einziges Nebenprodukt *N,N*,2-Trimethylpropionsäureamid (**10**) liefert. Nach diesem Verfahren wurden *N*-Phthaloyl-(*R*)-alanin [(*R*)-**8a**], dessen Säurechlorid stabil und isolierbar ist, und *N*-Phthaloyl-(*S*)-methionin [(*S*)-**8b**], bei dem eine Isolierung als Säurechlorid infolge der Cyclisierungsreaktionen mit dem γ -ständigen Schwefel nicht möglich ist, mit der Azidoverbindung **1d** umgesetzt (Schema 4).

Schema 4



Die Ausbeute ist im Falle der Bildung von (*R*)-**7** mit ca. 81% vergleichbar mit der bei der Umsetzung des isolierten Säurechlorids (*S*)-**2c** zum Didehydrodipeptid (*S*)-**7** (s. Schema 3). Die Ausbeute bei der Darstellung von (*S*)-**11** ist mit 44% zwar niedriger; es wird jedoch mit dem „Eintopfverfahren“ ein gangbarer Weg für instabile 2-Aminosäurechloride aufgezeigt. Erstaunlicherweise ist letztere Reaktion exotherm und schon nach 15 min beendet.

Die (*E*)/(*Z*)-isomeren Didehydrodipeptide konnten durch MPLC oder HPLC getrennt werden. In Analogie zu Didehydroaminosäureestern^[1] wurden auch die (*E*)- und (*Z*)-Isomeren der Didehydrodipeptide durch Vergleich der ¹H-NMR-Signale der β -Alkyl-, Vinyl-, Ester- und Amid-Protonen zugeordnet. Auch hier werden die Signale der entsprechenden Protonen der (*E*)-Isomeren gegenüber denen der (*Z*)-Isomere zu tieferem Feld verschoben; dagegen werden bei (*E*)-**5d** die Methoxy-Protonen durch den *cis*-ständigen Phenyl-Ring abgeschirmt und die Signale gegenüber denen von (*Z*)-**5d** zu höherem Feld verschoben^[19] (s. Exp. Teil). Mit Ausnahme von **5h** mit einem Isomerenverhältnis (*E*):(*Z*) = 1.6:1 überwiegen die (*Z*)-Isomeren. Die Zuordnung von (*E*)- und (*Z*)-**5h** orientierte sich an Untersuchungen an β -disubstituierten 2-Alkensäure-Derivaten, nach denen Alkyl-Gruppen, die *cis*-ständig zur Ester-Funktion angeordnet sind, bei tieferem Feld absorbieren als Alkyl-Gruppen, die eine *cis*-Position zur Acylamino-Funktion einnehmen^[20]. So findet man für das Signal der CH₂-Gruppe des R¹-Substituenten bei (*E*)-**5h** eine deutliche Tieffeld-Verschiebung (2.54 ppm) gegenüber 2.14 ppm bei (*Z*)-**5h**. Die Resonanz der Ester- und Amid-Protonen ist dagegen bei beiden Isomeren identisch.

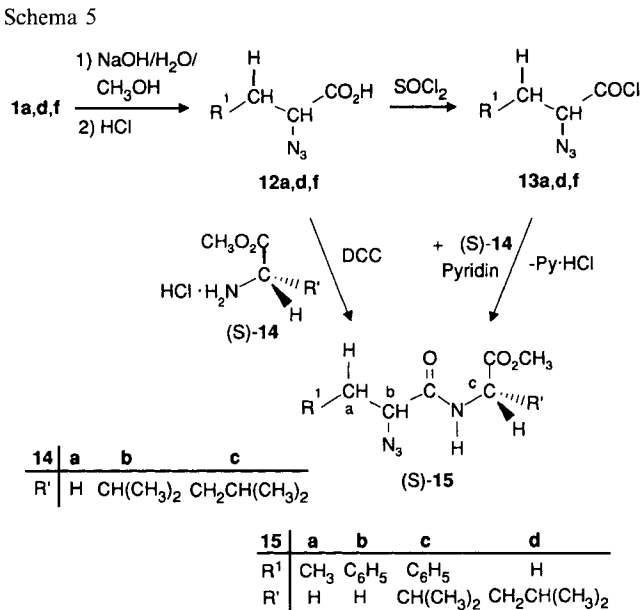
Der Erhalt der Chiralität bei den Peptidknüpfungen wurde mittels HPLC an 3,5-Dinitrophenylglycinamid-Phasen bestimmt, wobei die Nachweisgrenze des jeweils quantitativ zugemischten anderen Enantiomers bei $\leq 2\%$ lag. Somit konnte der Erhalt der Konfiguration ($\geq 98\%$) der eingesetzten Aminosäurederivate unter den Verknüpfungsbedingungen nachgewiesen werden.

Darstellung *N*-geschützter Didehydrotripeptidester

Didehydrotripeptide sollten, nach der oben beschriebenen Methode zur Darstellung von Didehydrodipeptiden, entweder ausgehend von Dipeptidsäurechloriden mit 2-Azidocarbonsäureestern oder ausgehend von 2-[(2-Azidoacyl)amino]carbonsäureestern **15** mit 2-Aminocarbonsäurechloriden zugänglich sein. Von beiden Synthesewegen konnte jedoch nur der zweite realisiert werden, da es uns – in Übereinstimmung mit Literaturangaben^[5,21] – nicht gelang, Säurechloride von Dipeptiden in reiner Form darzustellen.

2-[(2-Azidoacyl)amino]carbonsäureester **15** sind durch Verknüpfung von 2-Azidocarbonsäurechloriden **13** oder den freien Säuren **12** mit 2-Aminosäureester-hydrochloriden **14** oder, ausgehend von 2-[(2-Halogenacyl)amino]carbonsäureestern, über eine nucleophile Substitution von Halogenid durch Azid zugänglich^[21a,22]. Wir wählten die Umsetzungen von **12** oder **13** mit den Aminosäurederivaten **14** zur Darstellung von **15** (Schema 5, Tab. 2).

Schema 5



Auf eine Trennung der gebildeten Enantiomeren- oder Diastereomerenpaare der Verbindungen (*S*)-**15c, d** wurde verzichtet, da bei der nachfolgenden Darstellung der Didehydrotripeptide das zweite Asymmetriezentrum durch Ausbildung der Doppelbindung wieder wegfällt.

In früheren Untersuchungen hatten wir gefunden, daß sich 2-Azidocarbonsäureamide in vergleichbarer Weise wie die entsprechenden Ester in einer durch Perrhenat katalysierten Reaktion mit Acylierungsmitteln zu Didehydroami-

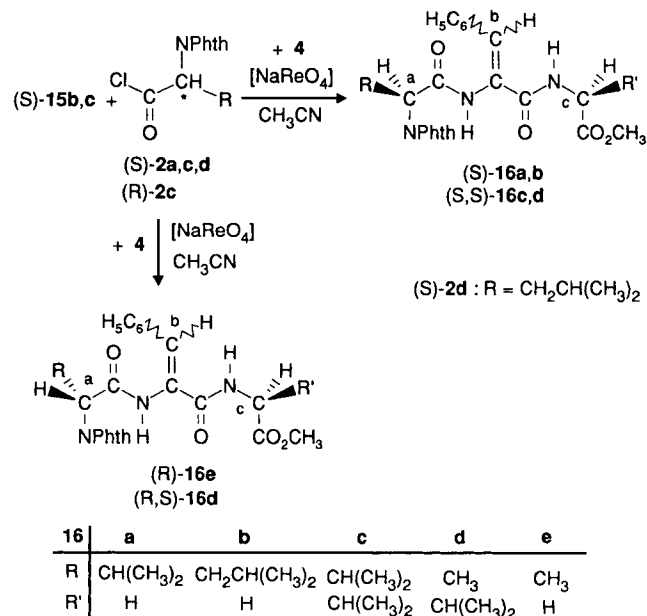
Tab. 2. 2-[(2-Azidoacyl)amino]carbonsäure-methylester **15** aus den 2-Azidocarbonsäure-methylestern **1a, d, f** über die entsprechenden Säuren **12** oder Säurechloride **13** durch Umsetzung mit den Aminosäure-methylester-hydrochloriden **14** bei Raumtemperatur

Ausgangsverbindungen 1, 12, 13	R ¹	14	Reaktionszeit [h]	CH ₂ Cl ₂ (ml)	Produkte 15	Ausb. [%]	Schmp. [°C]
1a, 12a	CH ₃	a	48	50	a	58	-
1d, 12d	C ₆ H ₅	a	48	40	b	64	73 - 75
1f, 12f	H	(<i>S</i>)- c	96	35	(<i>S</i>)- d	66	-
1a, 13a	CH ₃	a	20	45	a	62	-
1d, 13d	C ₆ H ₅	a	20	45	b	72	73 - 75
1d, 13d	C ₆ H ₅	(<i>S</i>)- b	20	45	(<i>S</i>)- c	83	48
1f, 13f	H	(<i>S</i>)- c	48	30	(<i>S</i>)- d	50	-

nosäureamiden umsetzen lassen^[23]. Es war deshalb zu erwarten, daß die 2-Azidoamide **15** in vergleichbarer Weise reagieren. In der Tat gelang es, mittels der durch Perrhenat katalysierten Zersetzung der Azidoacylaminoester **15** unter Zugabe *N*-Phthaloyl-geschützter Aminosäurechloride **2** eine Reihe von Didehydrotripeptiden **16** in zum Teil guten Ausbeuten darzustellen (Schema 6, Tab. 3).

Dabei war besonders der Einbau von Dehydrophenylalanin in Tripeptide von Interesse, da diese Dehydroamino-säure als Baustein in wichtigen Natur- und Wirkstoffen, wie z. B. Celenamiden, Tentoxinen, dem Albonoursin und dem Angiotensin II, vorkommt^[3,4]. Im Bradykinin oder dem Enkephalin kann der Austausch von Phenylalanin durch Dehydrophenylalanin die biologische Aktivität erhöhen.

Schema 6



Erwartungsgemäß nehmen Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeuten mit zunehmender Größe der Substituenten R und R' ab. Insbesondere die Alkylreste R' der C-terminalen Aminosäure haben einen starken Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit (Tab. 3). Durch Vergrößerung der Katalysatormenge und durch Anwendung eines Überschusses an *N*-Methyl-2-pyridon (**4**) konnte die Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit teilweise kompensiert werden (Tab. 3).

Tab. 3. Umsetzung der 2-[(2-Azidoacyl)amino]carbonsäure-methylester **15b**, **c** mit *N*-Phthaloyl-aminosäurechloriden **2** in Gegenwart von NaReO₄ und 1-Methyl-2(1*H*)-pyridon (**4**) in Acetonitril bei Raumtemperatur

Ausgangsverb.	NaReO ₄ ^a	4 ^a	Reakt.-zeit [d]	Produkte	Ausb. [%]	$[\alpha]_D^{20}$ (c, EtOH)
15	2	[mol%]	[mol%]	16	(Z) (E)	(c, EtOH)
b (S)- 2a	4	161	5	(S)- 16a	56 8	+54.9 (1.04) (Z)
b (S)- 2a	2	400	6		69 8	-46.5 (0.99) (E)
b (S)- 2d	2	105	20	(S)- 16b	8 -	-8.1 (1.0) (Z)
b (S)- 2d	4	400	10		67 6	-23.6 (0.86) (E)
(S)- c (S)- 2a	2	400	18	(S,S)- 16c	28 10	+35.0 (1.18) (Z) -35.1 (0.59) (E)
(S)- c (S)- 2c	6	400	11	(S,S)- 16d	36 11	+33.7 (1.18) (Z) -74.9 (0.83) (E)
(S)- c (R)- 2c	2	400	9	(R,S)- 16d	10 -	-40.6 (0.95) (Z)
(S)- c (R)- 2c	4	400	10		30 7	-25.5 (0.83) (E)
b (R)- 2c	2	105	11	(R)- 16e	57 11	-43.6 (1.0, CH ₂ Cl ₂)(Z)
b (R)- 2c	4	105	5.5		60 10	
b (R)- 2c	2	400	5		67 8	+36.1 (0.68) (E)

^[a] Mol-% bezogen auf **15**.

Die durch Mitteldruckchromatographie getrennten (*E*- und (*Z*)-Isomeren wurden in Analogie zu den Didehydrodipeptidestern durch Vergleich der chemischen Verschiebungen der Vinyl- und Amid-Protonen zugeordnet; die Signale der Protonen der (*E*-Isomeren werden gegenüber denen der (*Z*-Isomeren zu tieferem Feld verschoben. Daneben werden – wie bereits für Alkoxy-Protonen der Esterfunktion beschrieben^[19] – die zum Aromaten *cis*-ständigen NH-Protonen abgeschirmt und deren Signale somit gegenüber denen der *trans*-ständigen Protonen zu höherem Feld verschoben (s. Exp. Teil). In den Dehydrotripeptiden **16** überwiegt der Anteil der (*Z*-Isomere deutlich. Große Substituenten R' an der C-terminalen Aminosäure scheinen den Anteil an (*E*-Isomeren zu erhöhen.

Da weder ¹H-NMR-spektroskopisch noch bei der Mitteldruckchromatographie Diastereomerenbildung zu beobachten ist, kann man annehmen, daß auch die Didehydrotripeptidester-Bildung ohne Racemisierung verläuft.

Darstellung ungeschützter Didehydrodipeptide

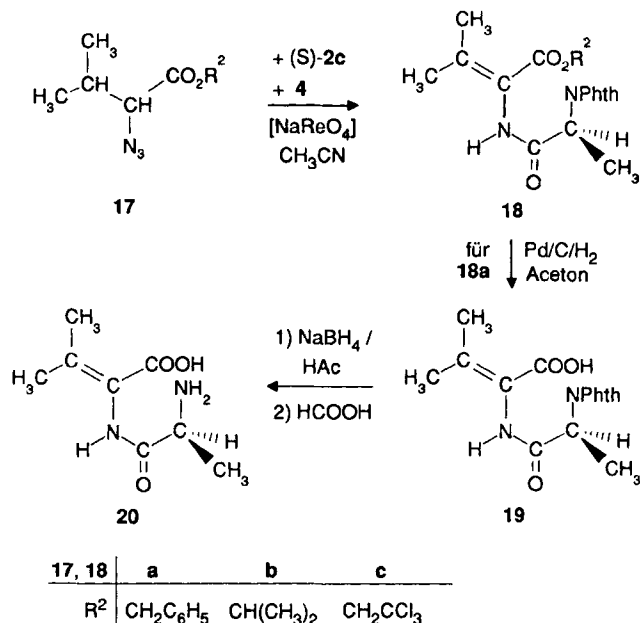
Nachdem sich die durch Perrhenat katalysierte Umsetzung von 2-Azidocarbonsäureestern **1** mit *N*-Phthaloyl-2-aminosäurechloriden **2** als einfache Methode zur Darstellung *N*-geschützter Didehydrodipeptidester erwiesen hatte, bemühten wir uns um eine racemisierungsfreie Hydrolyse der Esterfunktion und Abspaltung der *N*-Phthaloyl-Schutzgruppe.

Völlig ungeschützte Didehydropeptide sind in der Literatur bisher kaum beschrieben worden. Lediglich B. Rzeszotarska et al.^[4a,24] beschreiben die Darstellung von Dehydroalanin- und Dehydrophenylalanin-Peptiden durch säurekatalysierte Abspaltung der Benzoyloxycarbonyl- oder Trifluoracetylgruppe.

Da sich die bisher ausschließlich dargestellten Methylester als unerwartet hydrolysestabil erwiesen, haben wir die unterschiedlichen 2-Azido-3-methylbutansäureester **17a**, **b**^[1] und **c** hergestellt und sie mit (*S*)-**2c** auf dem oben beschriebenen Weg zu den Didehydrodipeptidestern **18a–c** mit Benzyl-, Isopropyl- und Trichlorethylestergruppen umgesetzt (Schema 7) und mit einer für den jeweiligen Ester

bekanntem Methode in die freie Säure **19** übergeführt. Am besten geeignet erwies sich dabei der Benzylester **18a**, der sich unter den von uns gewählten Reaktionsbedingungen hydrogenolytisch mit 84% Ausbeute zu *N*-Phthaloyl-alanyldidehydrovalin (**19**) spalten ließ, ohne daß die C=C-Bindung hydriert wird und ohne daß es zu einer Racemisierung kommt (Schema 7). Die Abspaltung der Trichlorethylgruppe in **18c** gelang reduktiv mit Zink/Essigsäure bei 0°C, die Ausbeute lag jedoch deutlich unter der des Benzylesters. Die Isopropylestergruppe in **18b** konnte dagegen unter ausreichend milden Bedingungen nicht abgespalten werden.

Schema 7



Zur Abspaltung der Phthaloyl-Schutzgruppe wurde nach der Methode von Ganem et al.^[14] die Säure **19** mit NaBH₄ und Essigsäure in 2-Propanol mit 91% Rohausbeute in das Ammoniumsalz der ungeschützten Verbindung **20** übergeführt und dieses dann mit Ameisensäure umgesetzt. Das bei dieser Reaktion entstandene Ammoniumformiat wurde absublimiert. Nach Umkristallisation konnten wir auf diese Weise reines kristallines (*S*)-Alanyl-didehydrovalin (**20**) mit 68% Ausbeute erhalten (Schema 7). Über die von uns beschriebene Methode sind somit auch ungeschützte Didehydrodipeptide zugänglich.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

¹H-NMR: Varian T 60 sowie Bruker WP 80 und CXP 300. – IR: Perkin-Elmer-Photometer 457 und 700 E. – Drehwerte: Perkin-Elmer-Polarimeter 241 mit Glasküvette (*l* = 1 dm). – Präparative Säulenchromatographie: Glassäulen verschiedener Größe mit Kieselgel S, Korngröße 0.032–0.063 mm (Riedel-de Haen). – MPLC: Säule (25 × 2.4 cm) mit Kieselgel Typ C, Korngröße 0.015–0.025 mm (Merck), 6300 theoretische Böden. – HPLC: Spektrophotometer Uvikon 720 LC (Kontron), Pumpe LDC-Milton-Roy Constametric Model III, Säule (250 × 4.6 mm) mit Kieselgel LiChrosorb Si 100, 7 µm (Merck), Säule (250 × 32 mm) mit

LiChrosorb Si 60, 5 µm (Merck) sowie Säule (250 × 4.6 mm) mit Pirkle Covalent Phenylglycin Modified Spherisorb S 5 NH, 5 µm (Regis). – Alle Lösungsmittel wurden getrocknet und destilliert eingesetzt. Die Reaktionen wurden unter Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt.

Die 2-Azidocarbonsäure-methylester **1** wurden nach Lit.^[10], die *N*-Phthaloyl-aminosäuren **8** nach Lit.^[25], die *N*-Phthaloyl-aminosäurechloride **2** nach Lit.^[21b,26] und 1-Methyl-2(1*H*)-pyridon (**4**) nach Lit.^[27] hergestellt.

Umsetzung von 1a mit (R/S)-2a zu 2-(N-Phthaloylvalyl)amino-2-butensäure-methylester [(R/S)-3]: a) Eine Lösung von 715.7 mg (5.0 mmol) **1a**, 1.39 g (5.25 mmol) **(R/S)-2a**, 383.8 mg (5.25 mmol) Dimethylformamid (DMF) und 13.7 mg (0.05 mmol) NaReO₄ in 5 ml Acetonitril wird 7 d bei Raumtemp. gerührt. Dann engt man i. Vak. ein, nimmt den Rückstand in Chloroform auf, wäscht mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mit Wasser neutral. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und der Rückstand an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (7:3) chromatographiert; Ausb. 523.4 mg (30%) (*Z*)-Isomer, Schmp. 135°C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.90 (d, *J* = 7 Hz, 3 H, CH₃), 1.19 (d, 3 H, CH₃), 1.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CH₃), 2.60–3.33 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 3.73 (s, 3 H, OCH₃), 4.58 (d, *J* = 11 Hz, 1 H, CH-NPhth), 6.82 (q, *J* = 7.5 Hz, 1 H, CH), 7.67–8.10 (m, 4 H, Phth), 8.27 (s, 1 H, NH). – C₁₈H₂₀N₂O₅ (344.4): ber. C 62.78, H 5.85, N 8.13; gef. C 62.83, H 5.78, N 8.06.

b) Analog a), jedoch mit 572.9 mg (5.25 mmol) **4**; Ausb. 1.24 g (72%) (*Z*)-Isomer. – Daten s. unter a).

Tab. 4. Umsetzung zu den Dehydripeptidestern (*S*)- und (*R*)-**5** sowie physikalische und NMR-Daten (CDCl₃, TMS als interner Standard, δ-Werte); PE/EA = Petrolether/Ethylacetat

Ausgangsverb. 1	(<i>S</i>)-, (<i>R</i>)- 5	Ausb. g (<i>Z</i>)	Ausb. g (<i>E</i>)	Chromatogr. PE/EA	Schmp. [°C] (<i>Z</i>)
a	(<i>S</i>)- 5a	1.55	0.035	3:2	133.5–134
a	(<i>R</i>)- 5a	1.56	0.041	3:2	134
b	(<i>S</i>)- 5b	1.78	-	7:3	109
b	(<i>R</i>)- 5b	1.91	-	7:3	109
c	(<i>S</i>)- 5c	1.90	0.032	7:3	110–111
c	(<i>R</i>)- 5c	1.89	0.054	7:3	110–111
d	(<i>S</i>)- 5d	1.69	0.17	3:2	174
d	(<i>R</i>)- 5d	1.76	0.21	3:2	174
e	(<i>S</i>)- 5e		1.81	3:2	118–120
e	(<i>R</i>)- 5e		1.90	3:2	118–120
f	(<i>S</i>)- 5f		0.67	7:3	-
f	(<i>R</i>)- 5f		0.66	7:3	-
g	(<i>S</i>)- 5g	1.25	0.03	7:3	100–101
g	(<i>R</i>)- 5g	1.13	0.053	7:3	100–101
h	(<i>S</i>)- 5h	1.47 (E/ <i>Z</i>) ^[a]		3:2	111
h	(<i>R</i>)- 5h	1.61 (E/ <i>Z</i>) ^[a]		3:2	112
5	Summenformel (Molmasse)	Ber. Gef.	C	H	N
a	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅ (392.4)		67.34 67.41	5.14 5.08	7.14 6.98
b	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₅ (406.4)		67.97 68.03	5.46 5.48	6.89 6.66
c	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₅ (420.5)		68.56 68.76	5.75 5.65	6.66 6.86
d	C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₅ (454.5)		71.36 71.32	4.88 5.02	6.16 5.90
e	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₅ (406.4)		67.97 67.72	5.46 5.44	6.89 6.88
f	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₅ (378.4)		66.66 66.52	4.79 4.53	7.40 7.36
g	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₅ (420.5)		68.56 68.59	5.75 5.89	6.66 6.68
h	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₅ (420.5)		68.56 68.17	5.75 5.71	6.66 6.74

Tab. 4 (Fortsetzung)

a	1.78 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3 H, CH ₃), 3.58–3.63 (m, 2 H, CH ₂ Ph), 3.67 (s, 3 H, OCH ₃), 5.23–5.29 (m, 1 H, CH-N), 6.81 (q, 1 H, CH), 7.09–7.20 (m, 5 H, Ph), 7.58 (s, 1 H, NH), 7.66–7.79 (m, 4 H, Phth)
a	1.87 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H, CH ₃), 3.58–3.63 (m, 2 H, CH ₂ Ph), 3.78 (s, 3 H, OCH ₃), 5.15–5.20 (m, 1 H, CH-N), 7.12 (q, 1 H, CH), 7.08–7.23 (m, 5 H, Ph), 7.63–7.82 (m, 4 H, Phth), 8.02 (s, 1 H, NH)
b	1.05 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 3 H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 2.16 (quint, <i>J</i> =7.4 Hz, 2 H, CH ₂ CH ₃), 3.58–3.63 (m, 2 H, CH ₂ Ph), 3.66 (s, 3 H, OCH ₃), 5.23–5.29 (m, 1 H, CH-N), 6.67 (t, 1 H, CH), 7.11–7.20 (m, 5 H, Ph), 7.62 (s, 1 H, NH), 7.66–7.81 (m, 4 H, Phth)
c	0.92 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3 H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.47 (sext, 2 H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 2.13 (q, 2 H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.54–3.63 (m, 2 H, CH ₂ Ph), 3.66 (s, 3 H, OCH ₃), 5.24–5.29 (m, 1 H, CH-N), 6.71 (t, <i>J</i> =3.4 Hz, 1 H, CH), 7.10–7.22 (m, 5 H, Ph), 7.61 (s, 1 H, NH), 7.63–7.81 (m, 4 H, Phth)
c	0.94 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3 H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.48 (sext, 2 H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 2.53 (q, 2 H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.54–3.62 (m, 2 H, CH ₂ Ph), 3.77 (s, 3 H, OCH ₃), 5.15–5.21 (m, 1 H, CH-N), 7.11 (m, 6 H, CH, Ph), 7.66–7.81 (m, 4 H, Phth), 8.04 (s, 1 H, NH)
d	3.61–3.63 (m, 2 H, CH ₂ Ph), 3.74 (s, 3 H, OCH ₃), 5.23–5.26 (m, 1 H, CH-N), 7.10–7.27 (m, 5 H, Ph), 7.28–7.33 (m, 6 H, Ph, NH), 7.38 (s, 1 H, CH), 7.67–7.79 (m, 4 H, Phth)
d	3.59 (s, 3 H, OCH ₃), 3.61–3.64 (m, 2 H, CH ₂ Ph), 5.16–5.20 (m, 1 H, CH-N), 7.14–7.29 (m, 10 H, Ph), 7.67–7.81 (m, 4 H, Phth), 8.38 (s, 1 H, NH)
e	1.81 (s, 3 H, CH ₃), 2.14 (d, <i>J</i> =0.6 Hz, 3 H, CH ₃), 3.57–3.61 (m, 2 H, CH ₂ Ph), 3.63 (s, 3 H, OCH ₃), 5.18–5.24 (m, 1 H, CH-N), 7.10–7.18 (m, 5 H, Ph), 7.45 (s, 1 H, NH), 7.67–7.78 (m, 4 H, Phth)
f	3.62–3.68 (m, 2 H, CH ₂ Ph), 3.72 (s, 3 H, OCH ₃), 5.23–5.29 (m, 1 H, CH-N), 5.95 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1 H, CH), 6.66 (s, 1 H, CH), 7.10–7.20 (m, 5 H, Ph), 7.66–7.79 (m, 4 H, Phth), 8.50 (s, 1 H, NH)
g	1.03 u. 1.04 [2d, <i>J</i> =6.6 Hz, 6 H, CH(CH ₃) ₂], 2.52–2.64 [m, 1 H, CH(CH ₃) ₂], 3.54–3.65 (m, 2 H, CH ₂ Ph), 3.68 (s, 3 H, OCH ₃), 5.22–5.28 (m, 1 H, CH-N), 6.53 (d, <i>J</i> =10.4 Hz, 1 H, CH), 7.09–7.23 (m, 5 H, Ph), 7.51 (s, 1 H, NH), 7.66–7.84 (m, 4 H, Phth)
g	1.04 u. 1.05 [2d, <i>J</i> =6.6 Hz, 6 H, CH(CH ₃) ₂], 3.30–3.33 [m, 1 H, CH(CH ₃) ₂], 3.57–3.63 (m, 2 H, CH ₂ Ph), 3.77 (s, 3 H, OCH ₃), 5.15–5.20 (m, 1 H, CH-N), 6.95 (d, <i>J</i> =10.2 Hz, 1 H, CH), 7.13–7.27 (m, 5 H, Ph), 7.68–7.81 (m, 4 H, Phth), 7.96 (s, 1 H, NH)
h	1.01 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 3 H, CH ₂ CH ₃), 2.11 (d, <i>J</i> =0.7 Hz, 3 H, CH ₃), 2.14 (q, 2 H, CH ₂ CH ₃), 3.58–3.62 (m, 2 H, CH ₂ Ph), 3.65 (s, 3 H, OCH ₃), 5.19–5.25 (m, 1 H, CH-N), 7.10–7.23 (m, 5 H, Ph), 7.46 (s, 1 H, NH), 7.67–7.81 (m, 4 H, Phth)
h	1.08 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 3 H, CH ₂ CH ₃), 1.80 (s, 3 H, CH ₃), 2.51 (q, 2 H, CH ₂ CH ₃), 3.58–3.62 (m, 2 H, CH ₂ Ph), 3.65 (s, 3 H, OCH ₃), 5.19–5.25 (m, 1 H, CH-N), 7.09–7.23 (m, 5 H, Ph), 7.46 (s, 1 H, NH), 7.66–7.81 (m, 4 H, Phth)

^[a] Trennung der (*E*)- und (*Z*)-Isomeren mit HPLC.

2-(*N*-Phthaloyl-(*S*)-phenylalanyl)amino-2-alkensäure-methylester (*S*)-**5** und 2-(*N*-Phthaloyl-(*R*)-phenylalanyl)amino-2-alkensäure-methylester (*R*)-**5**. – **Allgemeines:** Bei Raumtemp. gibt man unter Rühren eine Lösung von jeweils 1.65 g (5.25 mmol) (*S*)-**2b** in 5 ml Acetonitril zu einem Gemisch aus **1**, jeweils 0.57 g (5.25 mmol) **4** und Natriumperrhenat (2 Mol-%, bezogen auf **1**). Nach der angegebenen Reaktionszeit (Tab. 1) wird das Reaktionsgemisch i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und so lange mit Wasser gewaschen, bis die wäßrige Phase farblos ist. Diese wäßrige Phase bringt man unter Mischen der Phasen mit 1 M Natriumhydrogencarbonat-Lösung vorsichtig auf pH = 7–8, trennt die organische Phase ab, wäscht diese mit Wasser, trocknet mit Magnesiumsulfat und engt ein. Die Darstellung von (*R*)-**5** erfolgt analog, jedoch unter Zugabe einer unter Feuchtigkeitsausschluß hergestellten Stammlösung von frisch sublimiertem Trimethylsilylperrhenat^[28] in Acetonitril (2 Mol-%, bezogen auf **1**) zu **1**, **4** und (*R*)-**2b**. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (7:3 oder 3:2) chromatographiert. Die entsprechenden (*E*)-Isomere werden mit MPLC abgetrennt.

3-Phenyl-2-(*N*-phthaloyl-(*S*)-valyl)amino-2-propensäure-methylester (*S*)-**6**: Wie voranstehend beschrieben aus 1.03 g (5.0 mmol) **1d**, 1.39 g (5.25 mmol) (*S*)-**2a**, 572.9 mg (5.25 mmol) **4** und 32.3 mg

(0.10 mmol) Trimethylsilylperrhenat in 5 ml Acetonitril, 2.5tägiges Rühren und Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (7:3); Ausb. 1.69 g (83%) (Z)-Isomer, Schmp. 84.5–86.5°C, $[\alpha]_D^{20} = -71.5$ ($c = 1$, Ethylacetat). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.89$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.19 (d, 3H, CH_3), 2.92–3.02 [m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.51 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH-NPhth), 7.09–7.45 (m, 6H, Ph, CH), 7.77–7.93 (m, 4H, Phth), 8.34 (s, 1H, NH). – $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (406.4): ber. C 67.97, H 5.46, N 6.89; gef. C 67.72, H 5.53, N 6.77.

3-Phenyl-2-(N-phthaloyl-(S)-alanyl)amino-2-propensäuremethylester (S)-7: Wie oben beschrieben aus 1.03 g (5.0 mmol) **1d**, 1.25 g (5.25 mmol) (S)-**2c**, 572.9 mg (5.25 mmol) **4** und 32.3 mg (0.10 mmol) Trimethylsilylperrhenat in 5 ml Acetonitril, 2.5tägiges Rühren und Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (7:3); Ausb. 1.28 g (68%) (Z)-Isomer, Schmp. 184–185°C, $[\alpha]_D^{20} = -72.8$ ($c = 0.5$, Ethylacetat). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.78$ (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 5.07 (q, 1H, CH-NPhth), 7.39 (s, 1H, CH), 7.28–7.52 (m, 5H, Ph), 7.60 (s, 1H, NH), 7.73–7.90 (m, 4H, Phth). – $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ (378.4): ber. C 66.66, H 4.79, N 7.40; gef. C 66.80, H 4.88, N 7.45.

1-Chlor-N,N,2-trimethyl-2-propenylamin (9): Es wurde nach Lit.^[18] hergestellt.

3-Phenyl-2-(N-phthaloyl-(R)-alanyl)amino-2-propensäuremethylester (R)-7: Zu 1.15 g (5.25 mmol) (R)-**8a** in 2.5 ml Acetonitril tropft man bei 0°C unter Feuchtigkeitsausschluss und starkem Rühren 701.7 mg (5.25 mmol) **9** in 2.5 ml Acetonitril und rührt noch 15–20 h bei 0°C. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen, gibt unter Feuchtigkeitsausschluss und Rühren 1.03 g (5.0 mmol) **1d** und 27.3 mg (0.10 mmol) NaReO_4 zu und rührt noch ca. 48 h. Man arbeitet wie für (S)- und (R)-**5** beschrieben auf; Ausb. 1.31 g (66%) (Z)-Isomer, Schmp. 184–185°C, $[\alpha]_D^{20} = +73.2$ ($c = 1$, Ethylacetat). – NMR-Daten s. bei (S)-7.

3-Phenyl-2-(N-phthaloyl-(S)-methionyl)amino-2-propensäuremethylester (S)-11: Wie für (R)-7 beschrieben aus 1.47 g (5.25 mmol) (S)-**8b**, 701.7 mg (5.25 mmol) **9**, 1.03 g (5.0 mmol) **1d** und 27.3 mg (0.10 mmol) NaReO_4 in 5 ml Acetonitril und 15 min. Rühren; Ausb. 820 mg (36%) (Z)-Isomer, Schmp. 173.5–174°C, $[\alpha]_D^{20} = -83.4$ ($c = 1$, Ethylacetat). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.07$ (s, 3H, SCH_3), 2.50–2.65 (m, 4H, CH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 5.11–5.16 (m, 1H, CH-NPhth), 7.26–7.45 (m, 6H, Ph, CH), 7.69 (s, 1H, NH), 7.71–7.90 (m, 4H, Phth). – $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (438.5): ber. C 63.00, H 5.06, N 6.39, S 7.31; gef. C 63.11, H 5.06, N 6.35, S 7.18.

Aminosäure-methylester-hydrochloride 14: Sie wurden nach Lit.^[27] hergestellt.

2-[(2-Azidoacyl)amino]carbonsäure-methylester 15. – *Allgemeines:* a) Eine Lösung von **1**, Wasser, Methanol und NaOH (Mengenangaben in Tab. 5) wird 30 min bei 50°C gerührt, anschließend mit HCl neutralisiert und i.Vak. eingengt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen, mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Man nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf, gibt **14** zu, tropft bei 0°C unter Rühren langsam Triethylamin zu und versetzt dann mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC). Man rührt noch 3 h bei 0°C und 60 h bei Raumtemp., filtriert und schüttelt das Filtrat zweimal mit je 50 ml 5proz. Zitronensäure, 1 N Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser aus, trocknet mit Magnesiumsulfat und engt i.Vak. ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (7:3) chromatographiert.

b) Wie unter a) beschrieben, jedoch nach Aufnehmen in Diethylether, Waschen und Einengen, hat man den Rückstand 2 h unter

Tab. 5. Umsetzung zu 2-[(2-Azidoacyl)amino]carbonsäure-methylestern **15** sowie physikalische und NMR-Daten (CDCl_3 , TMS als interner Standard, δ -Werte); $\text{NEt}_3 = \text{Triethylamin}$, $\text{Py} = \text{Pyridin}$

		Ausgangsverbindungen						Produkte	
1 g	14 g	NaOH	MeOH	HCl	SOCl_2	DCC g	Base g	15	Ausb.
(mmol)	(mmol)	(ml)	(ml)	(ml)	(ml)	(mmol)	(mmol)	15	g
a 3.87 (27.1)	a 3.77 (30.0)	35	10	35	-	6.19 (30.0)	NEt_3 3.04 (30.0)	a	3.16
d 4.45 (21.7)	a 3.11 (24.8)	25	8	25	-	5.12 (24.8)	NEt_3 2.51 (24.8)	b	3.65
f 2.97 (23.0)	c 3.63 (20.0)	26	6	26	-	4.17 (20.2)	NEt_3 2.02 (20.0)	(S)- d	3.70
a 3.87 (27.1)	a 3.77 (30.0)	35	10	35	10	-	Py 8.70 (110.0)	a	3.36
d 6.16 (30.0)	a 3.76 (29.9)	36	12	36	10	-	Py 8.70 (110.0)	b	5.65
d 6.16 (30.0)	b 5.03 (30.0)	36	10	36	15	-	Py 8.70 (110.0)	(S)- c	7.61
f 2.97 (23.0)	c 3.63 (20.0)	26	6	26	10	-	Py 5.90 (74.6)	(S)- d	2.76
15	Summenformel (Molmasse)	Ber. Gef.	C	H	N				
a	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ (200.2)		42.00 41.95	6.04 5.98	27.99 27.93				
b	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ (262.3)		54.96 54.84	5.38 5.47	21.36 21.26				
(S)- c	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ (304.4)		59.20 59.08	6.62 6.65	18.41 18.15				
(S)- d	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ (242.3)		49.58 49.70	7.49 7.69	23.13 22.89				
a	1.03 (t, 3 H, CH_3), 1.89–2.00 (m, 2 H, a- CH_2), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 4.01 (dd, 1 H, b-CH), 4.06 (d, 2 H, c- CH_2), 6.88 (s, 1 H, NH)								
b	2.96–3.39 (m, 2 H, a- CH_2), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 3.94–4.25 (m, 3 H, b-CH, c- CH_2), 6.82 (s, 1 H, NH), 7.24–7.36 (m, 5 H, Ph)								
c	0.73–0.97 [m, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.80–2.33 [m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.77–3.43 (m, 2 H, a- CH_2), 3.70 (s, 3 H, OCH_3), 4.07–4.63 (m, 2 H, b-, c-CH), 6.70 (d, 1 H, NH), 7.17–7.33 (m, 5 H, Ph)								
d	0.93–0.96 [m, 6 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.55 (d, 3 H, a- CH_3), 1.55–1.71 [m, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 4.06–4.14 (m, 1 H, c-CH), 4.57–4.64 (m, 1 H, b-CH), 6.69 (d, 1 H, NH)								

Rückfluß mit Thionylchlorid gerührt, Thionylchlorid und Lösungsmittelreste i.Vak. entfernt und dann die Suspension von **14** in Dichlormethan zugegeben. Anschließend tropft man Pyridin, gelöst in Dichlormethan, zu und rührt noch 2 d bei Raumtemp. Man gießt das Reaktionsgemisch auf Eis, wäscht die organische Phase mit Wasser, 5proz. HCl und Wasser, trocknet mit Magnesiumsulfat, engt ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (7:3).

Umsetzung zu den N-Phthaloyl-geschützten Didehydrotripeptiden 16. – *Allgemeines:* Zu (R)-, (S)-**2** wird eine Lösung von NaReO_4 , **4** und **15** (Mengenangaben in Tab. 6) in 2–3 ml Acetonitril gegeben und bei Raumtemp. die jeweils angegebene Zeit (Tab. 3) gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (IR-spektroskopisch verfolgt) entfernt man das Lösungsmittel i.Vak., nimmt den Rückstand in 100 ml Dichlormethan auf, wäscht zweimal mit je 50 ml 1 N Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet mit Magnesiumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat chromatographiert. Das Eluat wird eingengt und die (Z)- und (E)-Isomere durch MPLC mit Petrolether/Ethylacetat als Laufmittel getrennt. Nach Einengen werden die Produkte 1 h bei 100°C i.Vak. getrocknet.

2-Azido-3-methylbutansäure-(2,2,2-trichlorethyl)ester (17c): Man erhitzt 3.28 g (20.9 mmol) **1e** mit ethanolischer KOH 1 h unter Rühren auf 60°C, gibt dann 3.74 g (31.5 mmol) Thionylchlorid zu und rührt 2 h bei 60°C. Das überschüssige Thionylchlorid entfernt man bei Raumtemp. i.Vak., setzt 3.78 g (25.3 mmol) 2,2,2-Trichlorethanol und 1.97 g (25.0 mmol) Pyridin zu und rührt 6 h bei 80°C. Nach Abkühlen gießt man das Reaktionsgemisch auf Eis, extra-

hiert dreimal mit Diethylether, wäscht die vereinigten Extrakte mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet mit Magnesiumsulfat, engt ein und destilliert den Rückstand i.Vak.; Ausb. 3.65 g (63%), Sdp. 75.5–77°C/0.03 Torr. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.10 (dd, 6H, CH_3), 2.07–2.63 (m, 1H, CH), 4.91 (d, 1H, CH), 4.95 (d, 2H, CH_2CCl_3).

N-Phthaloyl-geschützte Didehydridipeptidester 18: Wie für **16** beschrieben jedoch 3 Mol-% NaReO_4 und 5 ml Acetonitril; Aufnehmen in 50 ml Dichlormethan, Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (7:3), Umkristallisieren aus Petrolether/Ethylacetat und Trocknen bei 50°C i.Vak.

Abspaltung der Benzylester-Gruppe aus 18a zu 3-Methyl-2-[(N-phthaloyl-(S)-alanyl)amino]-2-butensäure (19): Zu 0.25 g (0.61 mmol) **18a** in 50 ml Aceton gibt man 0.1 g Pd/C (10% Pd) und hydriert unter Rühren bei Raumtemp. 3 h bei 1 atm H_2 -Druck. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel i.Vak. entfernt, der Rückstand aus Petrolether/Ethylacetat umkristallisiert und i.Vak. getrocknet; Ausb. 0.164 g (85%), Schmp. 205–206°C, $[\alpha]_D^{20} = +22.6$ ($c = 1.08$, Aceton). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 1.58 (d, 3H, CH_3), 1.68 (s, 3H, CH_3), 2.01 (s, 3H, CH_3), 4.78 (q, 1H, CH), 7.83–7.91 (m, 4H, Phth), 9.18 (s, 1H, NH). – $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (316.3): ber. C 60.75, H 5.10, N 8.86; gef. C 60.79, H 5.10, N 9.01.

Abspaltung der Phthaloyl-Gruppe aus 19 zu (S)-Alanyl-2,3-didehydrovalin (20): 0.6 g (1.89 mmol) **19** und 0.36 g (9.51 mmol) NaBH_4 werden in 17 ml 2-Propanol/3 ml Wasser 48 h bei Raumtemp. gerührt. Man setzt dann 1.97 ml Essigsäure zu und erhitzt 3 h auf 75–80°C. Nach Abkühlen trägt man das Reaktionsgemisch auf den Ionenaustauscher Dowex 50W-X8 (H^+) auf, wäscht mit

Tab. 6. Umsetzung zu den Didehydrotripeptiden **16** sowie physikalische und NMR-Daten (CDCl_3 , TMS als interner Standard, δ -Werte); PE/EA = Petrolether/Ethylacetat

15 g (mmol)	2 g (mmol)	NaReO_4 g (mmol)	4 g (mmol)	16	Ausb. g (Z) (E)	Chrom. ^a PE/EA	Schmp. [°C]
b 1.31 (5.0)	a 1.33 (5.0)	0.055 (0.20)	0.88 (8.06)	a	1.29 0.19	1:2 (6.5:3.5)	130.5 (Z)
b 1.31 (5.0)	a 1.33 (5.0)	0.027 (0.10)	2.18 (20.0)	a	1.59 0.18	"	94.5–95.5 (E)
b 1.31 (5.0)	d 1.68 (6.0)	0.027 (0.10)	0.57 (5.25)	b	0.20	1:2	89–90 (Z)
b 1.31 (5.0)	d 1.54 (5.5)	0.055 (0.20)	2.18 (20.0)	b	1.60 0.15	1:2 (7:3/1:1)	107–109 (E)
c 1.52 (5.0)	a 1.33 (5.0)	0.027 (0.10)	2.18 (20.0)	c	0.71 0.26	3:2 (7:3)	84–86 (Z)
c 1.52 (5.0)	c 1.31 (5.5)	0.082 (0.30)	2.18 (20.0)	d	0.87 0.27	2:3 (8:2)	157–159 (Z)
b 1.31 (5.0)	c 1.19 (5.0)	0.027 (0.10)	0.57 (5.25)	e	1.25 0.24	1:2 (6.5:3.5)	190.5–191 (Z)
b 1.31 (5.0)	c 1.19 (5.0)	0.055 (0.20)	0.57 (5.25)	e	1.30 0.21	"	126.5–127.5 (E)
b 1.31 (5.0)	c 1.19 (5.0)	0.027 (0.10)	2.18 (20.0)	e	1.45 0.17	"	"
c 1.52 (5.0)	c 1.19 (5.0)	0.027 (0.10)	2.18 (20.0)	d	0.24	1:1 (7:3)	86–87 (Z)
c 1.52 (5.0)	c 1.31 (5.5)	0.055 (0.20)	2.18 (20.0)	d	0.71 0.16	"	65–67 (E)
16	Summenformel (Molmasse)	Ber. Gef.	C	H	N		
a	$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$ (463.5)		64.79	5.44	9.07		
b	$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ (477.5)		64.67	5.44	9.06		
			65.40	5.70	8.80		
			65.36	5.73	8.80		
c	$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ (505.6)		66.52	6.18	8.31		
			66.54	6.35	8.29		
d	$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ (477.5)		65.40	5.70	8.80		
(S,S)			65.34	5.76	8.69		
d	$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ (477.5)		65.40	5.70	8.80		
(R,S)			65.33	5.82	8.67		
e	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$ (435.4)		63.44	4.86	9.65		
			63.15	4.80	9.57		

Tab. 6 (Fortsetzung)

16a (Z)	0.87 [d, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.15 [d, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.88 [mc, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 4.09 (mc, 2 H, c- CH_2), 4.54 (d, 1 H, a-CH), 6.92 (t, 1 H, NH), 7.13–7.32 (m, 6 H, Ph, b-CH), 7.76–7.87 (m, 4 H, Phth), 8.32 (s, 1 H, NH)
16a (E)	0.90 [d, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.18 [d, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.00 [mc, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.64 (s, 3 H, OCH_3), 3.93 (d, 2 H, c- CH_2), 4.50 (d, 1 H, a-CH), 6.14 (t, 1 H, NH), 7.25–7.40 (m, 5 H, Ph), 7.75–7.92 (m, 4 H, Phth), 8.09 (s, 1 H, b-CH), 9.17 (s, 1 H, NH)
16b (Z)	0.92 [2 d, 6 H, $(\text{CH}_3)_2$], 1.43 [mc, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.96 und 2.30 [mc, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.66 (s, 3 H, OCH_3), 3.86 (mc, 2 H, c- CH_2), 5.01 (dd, 1 H, a-CH), 7.06 (t, 1 H, NH), 7.14 (s, 1 H, b-CH), 7.20–7.37 (m, 5 H, Ph), 7.70–7.86 (m, 4 H, Phth), 8.24 (s, 1 H, NH)
16b (E)	0.96–0.99 [m, 6 H, $(\text{CH}_3)_2$], 1.53 [mc, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.93 und 2.51 [mc, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.64 (s, 3 H, OCH_3), 3.89 (d, 2 H, c- CH_2), 5.04 (dd, 1 H, a-CH), 6.18 (t, 1 H, NH), 7.25–7.40 (m, 5 H, Ph), 7.72–7.92 (m, 4 H, Phth), 8.19 (s, 1 H, b-CH), 8.66 (s, 1 H, NH)
16c (Z)	0.87 (d, 3 H, CH_3), 0.97 [2 d, 6 H, $(\text{CH}_3)_2$], 1.18 (d, 3 H, CH_3), 2.22 (mc, 1 H, CH), 2.90 (mc, 1 H, CH), 3.71 (s, 3 H, OCH_3), 4.54 (d, 1 H, CH), 4.61 (dd, 1 H, CH), 6.79 (d, 1 H, NH), 7.10–7.30 (m, 6 H, Ph, b-CH), 7.74–7.88 (m, 4 H, Phth), 8.16 (s, 1 H, NH)
16c (E)	0.49 (d, 3 H, CH_3), 0.67 (d, 3 H, CH_3), 0.90 (d, 3 H, CH_3), 1.17 (d, 3 H, CH_3), 1.91 (mc, 1 H, CH), 3.01 (mc, 1 H, CH), 3.63 (s, 3 H, OCH_3), 4.43 (dd, 1 H, CH), 4.50 (d, 1 H, CH), 6.09 (d, 1 H, NH), 7.25–7.40 (m, 5 H, Ph), 7.74–7.92 (m, 4 H, Phth), 8.20 (s, 1 H, b-CH), 9.17 (s, 1 H, NH)
16d (S,S)	1.02 [mc, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.71 (d, 3 H, CH_3), 2.28 [mc, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.71 (s, 3 H, OCH_3), 4.58 (dd, 1 H, c-CH), 5.04 (q, 1 H, a-CH), 6.88 (d, 1 H, Z) NH), 7.23–7.38 (m, 7 H, Ph, b-CH, NH), 7.73–7.90 (m, 4 H, Phth)
16d (S,S)	0.46 (d, 3 H, CH_3), 0.68 (d, 3 H, CH_3), 1.82 (d, 3 H, a- CH_3), 1.89 [mc, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.63 (s, 3 H, OCH_3), 4.33 (dd, 1 H, c-CH), 5.07 (q, 1 H, a-CH), 6.13 (d, 1 H, NH), 7.27–7.44 (m, 5 H, Ph), 7.72–7.90 (m, 4 H, Phth), 8.35 (s, 1 H, b-CH), 8.69 (s, 1 H, NH)
16d (R,S)	0.90 (d, 3 H, CH_3), 0.93 (d, 3 H, CH_3), 1.75 (d, 3 H, a- CH_3), 2.16 (mc, 1 H, CH), 3.74 (s, 3 H, OCH_3), 4.51 (dd, 1 H, CH), 5.04 (q, 1 H, a-CH), 6.93 (d, 1 H, NH), 7.22 (s, 1 H, b-CH), 7.24–7.42 (m, 5 H, Ph), 7.69 (s, 1 H, NH), 7.73–7.87 (m, 4 H, Phth)
16d (E)	0.46 (d, 3 H, CH_3), 0.67 (d, 3 H, CH_3), 1.81 (d, 3 H, a- CH_3), 1.88 (mc, 1 H, CH), 3.63 (s, 3 H, OCH_3), 4.32 (dd, 1 H, CH), 5.07 (q, 1 H, a-CH), 6.13 (d, 1 H, NH), 7.31–7.44 (m, 5 H, Ph), 7.72–7.90 (m, 4 H, Phth), 8.35 (s, 1 H, b-CH), 8.68 (s, 1 H, NH)
16e (Z)	1.69 (d, 3 H, CH_3), 3.66 (s, 3 H, OCH_3), 3.90–3.96 (m, 2 H, c- CH_2), 5.03 (q, 1 H, CH), 7.16 (t, 1 H, NH), 7.23 (s, 1 H, b-CH), 7.25–7.40 (m, 5 H, Ph), 7.71–7.84 (m, 4 H, Phth), 8.09 (s, 1 H, NH)
16e (E)	1.80 (d, 3 H, CH_3), 3.64 (s, 3 H, OCH_3), 3.88 (d, 2 H, c- CH_2), 5.07 (q, 1 H, CH), 6.26 (t, 1 H, NH), 7.30–7.40 (m, 5 H, Ph), 7.73–7.90 (m, 4 H, Phth), 8.11 (s, 1 H, b-CH), 8.60 (s, 1 H, NH)

[a] In Klammern Verhältnis für MPLC.

Tab. 7. Umsetzung zu den Didehydridipeptidestern (S)-**18** sowie physikalische und NMR-Daten (CDCl_3 , TMS als interner Standard, δ -Werte)

17 g (mmol)	(S)-2c g (mmol)	4 g (mmol)	Reakt.-zeit [d]	(S)-18	Ausb. g (%)	Schmp. [°C]	$[\alpha]_D^{20}$ (c, Solvens)
a 1.16 (5.0)	1.25 (5.25)	0.57 (5.25)	14	a	1.10 (54)	201	+58.7 (1.0, Aceton)
b 0.93 (5.0)	1.25 (5.25)	0.57 (5.25)	6	b	0.91 (51)	187.5–189	+14.3 (1.0, MeOH)
c 1.37 (5.0)	1.25 (5.25)	0.57 (5.25)	14	c	0.70 (31)	148	+12.6 (1.0, MeOH)
18	Summenformel (Molmasse)	Ber. Gef.	C	H	N	Cl	
a	$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ (407.5)		67.80	5.69	6.88		
			67.90	5.55	6.86		
b	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (358.4)		63.68	6.19	7.82		
			63.59	6.07	7.69		
c	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5$ (447.7)		48.29	3.83	6.26	23.76	
			48.42	3.87	6.17	23.77	
a			1.72 (d, 3 H, CH_3), 1.85 (s, 3 H, CH_3), 2.17 (d, $J=0.5$ Hz, 3 H, CH_3), 5.01 (q, 1 H, CH-N), 5.12 (d, $J=3.6$ Hz, 2 H, CH_2Ph), 7.29 (s, 5 H, Ph), 7.72–7.86 (m, 4 H, Phth)				
b			1.21 [dd, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.78 (d, 3 H, CH_3), 1.83 (s, 3 H, CH_3), 2.16 (d, $J=0.4$ Hz, 3 H, CH_3), 5.02 [m, 2 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH-N], 7.74–7.90 (m, 4 H, Phth)				
c			1.78 (d, 3 H, CH_3), 1.93 (s, 3 H, CH_3), 2.25 (d, $J=0.6$ Hz, 3 H, CH_3), 4.74 (q, 2 H, CH_2CCl_3), 5.06 (q, 1 H, CH-N), 7.89 (m, 4 H, Phth)				

100 ml Wasser, eluiert mit 250 ml 1 N NH₃-Lösung und engt das Eluat ein. Der Rückstand (0.35 g Ammoniumsalz von **20**) wird mit 5 ml Ameisensäure 2 h gerührt, und anschließend wird i. Vak. eingengt. Das gebildete Ammoniumformiat sublimiert man innerhalb 12 h i. Hochvak. ab und kristallisiert den Rückstand aus absol. Ethanol um. Die Zugabe von Ameisensäure, Sublimation und Umkristallisation werden zweimal wiederholt; Ausb. 0.24 g (68%), Schmp. 209–210°C, $[\alpha]_D^{20} = +23.4$ ($c = 1.095$, Wasser). – ¹H-NMR (D₂O): $\delta = 1.60$ (d, 3H, CH₃), 1.73 (s, 3H, CH₃), 1.96 (s, 3H, CH₃), 4.16 (q, 1H, CH). – C₈H₁₄N₂O₃ (186.2): ber. C 51.60, H 7.58, N 15.04; gef. C 51.36, H 7.50, N 14.96.

- [1] 16. Mitteilung: F. Effenberger, J. Kühlwein, K. Drauz, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1295–1301, voranstehend.
- [2] [2a] J. Kühlwein, Teil der Dissertation, Univ. Stuttgart, **1986**. – [2b] M. Hopf, Diplomarbeit, Univ. Stuttgart, **1987**. – [2c] U. Stelzer, Diplomarbeit, Univ. Stuttgart, **1988**.
- [3] [3a] U. Schmidt, J. Häusler, E. Öhler, H. Poisel, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1979**, *37*, 251–327. – [3b] U. Schmidt, A. Lieberknecht, E. Haslinger in *The Alkaloids*, Bd. 26 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1985**, S. 299–326. – [3c] U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild, *Synthesis* **1988**, 159–172.
- [4] [4a] B. Rzeszotarska, *Wiad. Chem.* **1991**, *45*, 689–706; *Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 7335b. – [4b] C. H. Stammer, *Chem. Biochem. Amino Acids, Pept., Proteins*, **1982**, *6*, 33–74. – [4c] K. Noda, Y. Shimohigashi, N. Izumiya in *The Peptides*, Bd. 5 (Hrsg.: E. Gross), Academic Press, New York, **1983**, S. 285–339. – [4d] I. Uchida, N. Shigematsu, M. Ezaki, M. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3053–3056.
- [5] [5a] T. P. Singh, V. S. Chauhan, *Indian J. Chem., Sect. B* **1988**, *27*, 877–880. – [5b] T. P. Singh, P. Narula, H. C. Patel, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **1990**, *46*, 539–545; *Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 191944v. – [5c] D. E. Palmer, C. Pattaroni, K. Nunami, R. K. Chadha, M. Goodman, T. Wakamiya, K. Fukase, S. Horimoto, M. Kitazawa, H. Fujita, A. Kubo, T. Shiba, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5634–5642. – [5d] V. Busetti, M. Crisma, C. Toniolo, S. Salvadori, G. Balboni, *Int. J. Biol. Macromol.* **1992**, *14*, 23–28.
- [6] [6a] A. Kleemann, J. Martens, M. Samson, W. Bergstein, *Synthesis* **1981**, 740–741. – [6b] I. Ojima, T. Kogure, N. Yoda, T. Suzuki, M. Yatabe, T. Tanaka, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1329–1334. – [6c] C. Fuganti, P. Grasselli, L. Malpezzi, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1126–1128. – [6d] I. N. Lisichkina, A. I. Vinogradova, B. O. Tservitinov, M. B. Saporovskaya, V. K. Latov, V. M. Belikov, *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, *1*, 567–570. – [6e] S. Ikeda, T. Yamagishi, M. Yamaguchi, M. Hida, *Chem. Express* **1990**, *5*, 29–32.
- [7] [7a] C. G. Shin, Y. Yonezawa, S. Tokuumi, *Chem. Lett.* **1988**, 1473–1474. – [7b] Y. Yonezawa, N. Takefuji, N. Takahashi, C. G. Shin, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2687–2689. – [7c] Y. Yonezawa, C. G. Shin, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **1989**, *47*, 782–794; *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 179719x.
- [8] D. Person, M. Le Corre, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3069–3072.
- [9] [9a] A. Paquet, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5269–5272. – [9b] D. Ranganathan, K. Shah, N. Vaish, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1145–1147. – [9c] F. Bertl, C. Ebert, L. Gardossi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 8145–8148. – [9d] T. L. Sommerfeld, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1702–1714.
- [10] [10a] F. Effenberger, T. Beißwenger, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 210; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 203. – [10b] F. Effenberger, T. Beißwenger, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1497–1512.
- [11] P. Stelzel, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, **1974**, Bd. 15/2, S. 355–364.
- [12] E. Wunsch, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, **1974**, Bd. 15/1, S. 125, 217, 223, 250.
- [13] F. Effenberger, D. Steegmüller, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 117–123.
- [14] J. O. Osby, M. G. Martin, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2093–2096.
- [15] [15a] H. Kunz, H.-H. Bechtolsheimer, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 2068–2078. – [15b] L. A. Carpino, G. Y. Han, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3404–3409.
- [16] [16a] I. Weisz, L. Otvos, *Arch. Pharm.* **1985**, *318*, 766–768. – [16b] R. R. Koganty, M. B. Shambhu, G. A. Digenis, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *45*, 4511–4514.
- [17] [17a] L. M. Litvinenko, G. D. Titskii, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1966**, *166*, 366–369. – [17b] G. D. Titskii, L. M. Litvinenko, *Zh. Obshch. Khim.* **1970**, *40*, 2680–2688.
- [18] B. Haveaux, A. Dekoker, M. Rens, A. R. Sidani, J. Toye, L. Ghosez, *Org. Synth.* **1979**, *59*, 26–34.
- [19] U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder, D. Hoppe, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *766*, 116–129.
- [20] [20a] E. Galantay, A. Szabo, J. Fried, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 98–102. – [20b] S. Nakatsuka, H. Tanino, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5008–5010. – [20c] V. Austel, W. Steglich, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 2361–2367.
- [21] [21a] J. P. Greenstein, M. Winitz, *Chemistry of the Amino Acids*, Bd. II, S. 819, 832, und dort zit. Literatur, Wiley, New York **1961**. – [21b] G. Losse, G. Müller, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2768–2778. – [21c] T. F. Buckley III, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6157–6163.
- [22] [22a] K. Freudenberg, H. Eichel, F. Leutert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1932**, *65*, 1183–1191. – [22b] W. F. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 112–116. – [22c] E. I. El'kina, M. M. Shemyakin, *J. Gen. Chem. (USSR)* **1943**, *13*, 164–168; *Chem. Abstr.* **1943**, *38*, 1504.
- [23] T. Beißwenger, F. Effenberger, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1513–1522.
- [24] M. Makowski, B. Rzeszotarska, L. Smelka, Z. Kubica, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1457–1464.
- [25] G. H. L. Nefkens, C. I. Tesser, R. J. F. Nivard, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1960**, *79*, 688–698.
- [26] [26a] L. Heslinga, J. F. Arens, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1957**, *76*, 982–995. – [26b] J. C. Sheehan, D. W. Chapman, R. W. Roth, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3822–3825.
- [27] E. A. Prill, S. M. McElvain, *Org. Synth. Coll. Vol. II*, **1950**, S. 419–421.
- [28] M. Schmidt, H. Schmidbaur, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2667–2670.

[163/93]