

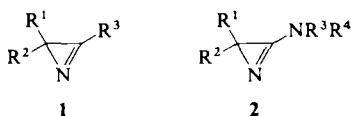
Von Heinz Heimgartner*

Mit dem erneuten Aufschwung der Peptidchemie ist auch das Interesse an nicht-proteinogenen Aminosäuren gestiegen. Dazu gehören unter anderem α,α -disubstituierte Glycine, deren bekanntester Vertreter Aib (2-Aminoisobuttersäure, 2-Methylalanin) ist. Diese α -Aminosäuren kommen in natürlichen Oligopeptiden vor, z. B. in den Peptaibolen, einer Klasse Membran-aktiver Ionophore, die aus Pilzkulturen gewonnen werden. Die zweifache Substitution am α -C-Atom von Aminosäuren schränkt die konformationelle Freiheit von Peptiden stark ein. Dadurch werden bestimmte Sekundärstrukturen begünstigt; so induzieren α,α -disubstituierte α -Aminosäuren die Bildung von β -Turns oder Helices. Für den Aufbau von Oligopeptiden, cyclischen Peptiden und Depsipeptiden (Peptoliden), die solche α,α -disubstituierte α -Aminosäuren enthalten, sind 3-Amino-2H-azirine ideale Ausgangsstoffe. Die Ringspannung dieser Moleküle ermöglicht ihren Einsatz bei Peptid-Kupplungen, ohne daß zusätzliche aktivierende Reagentien notwendig sind. Unter Verwendung von 3-Amino-2H-azirinen läßt sich auch eine große Zahl von Heterocyclen synthetisieren, die α,α -disubstituierte α -Aminosäuren als Bauelemente im Gerüst aufweisen. Treibende Kraft dieser Reaktionen ist die Entspannung bei der Öffnung des dreigliedrigen Ringes, die meist in einer Ringerweiterungsreaktion erfolgt. Die mechanistische Abklärung der zum Teil komplizierten Reaktionsverläufe bietet einige Überraschungen.

1. Einführung

Moleküle mit gespannten, dreigliedrigen Ringen erwecken seit mehr als hundert Jahren das Interesse der Chemiker. Nachdem die Existenzfähigkeit solcher organischer Verbindungen vorerst verneint wurde^[1], lieferte A. von Baeyer 1885 mit seiner Spannungstheorie^[2] eine erste theoretische Grundlage für ihre Betrachtung. Die Voraussage, daß es sich bei drei- und viergliedrigen Ringen um unbeständige, schwer zugängliche Verbindungen handelt, erwies sich als äußerst stimulierend sowohl für die theoretische als auch für die präparative Organische Chemie^[3]. Heute sind dreigliedrige Carbo- und Heterocyclen aus dem Arsenal des Organikers nicht mehr wegzudenken^[4, 5].

Eine gut untersuchte und synthetisch genutzte Klasse ungesättigter, dreigliedriger Heterocyclen sind die 2H-Azirine **1**, deren Synthese und Reaktivität in den vergangenen zwanzig Jahren Gegenstand vieler Studien war (vgl.^[6, 7]). Dabei wurde gezeigt, daß mit **1** sowohl via thermische^[8-11] als auch via photochemische^[12-16] und metallkatalysierte Prozesse^[17, 18] eine Vielzahl von stickstoffhaltigen Heterocyclen synthetisiert werden kann. Bemerkenswert ist der Befund, daß 2H-Azirine je nach Reaktionstypus unter Spaltung der C(2),C(3)-, der N(1),C(2)- oder der N(1),C(3)-Bindung reagieren können (typische Beispiele siehe^[19-21]).



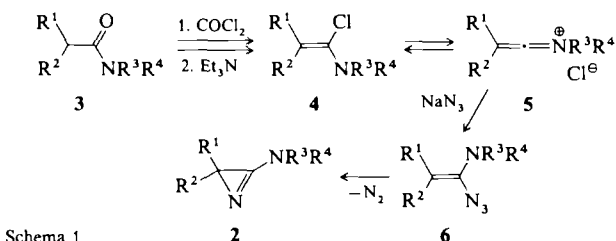
Anders als die 2H-Azirine **1**, bei denen es sich um cyclische Imine handelt, sind 3-Amino-2H-azirine **2** cyclische Amidine mit endocyclischer CN-Doppelbindung. Die ersten Vertreter

[*] Prof. Dr. H. Heimgartner
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich
Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich (Schweiz)

dieser Stoffklasse sind 1970 von Rens und Ghosez beschrieben worden^[22]. Das Vorliegen einer nucleophilen Amidin-Gruppe, die zugleich Teil der gespannten Azirin-Struktur ist (mit einer geschätzten Ringspannung von ca. 200 kJ mol⁻¹^[23]), ist die Ursache für die vielseitige Reaktivität dieser Heterocyclen^[25]. Die leichte Zugänglichkeit durch die im folgenden beschriebenen Reaktionen macht 3-Amino-2H-azirine **2** deshalb zu wertvollen Ausgangsmaterialien für die Organische Synthese.

2. Synthese und Struktur der 3-Amino-2H-azirine

Die allgemeinste Synthese beruht auf dem schon erwähnten Verfahren von Rens und Ghosez^[22] (Schema 1). Dabei werden aus *N,N*-disubstituierten Carbonsäureamiden **3** durch Umsetzung mit Phosgen, gefolgt von basenkatalysierter HCl-Abspaltung, α -Chlorenamine **4** hergestellt. Diese reagieren mit Natriumazid via Keteniminium-Salze **5** zu α -Azidoenaminen **6**, die in situ unter N₂-Abspaltung **2** lie-



Schema 1.

fern^[26]. Auf diese Weise wurde unter Verwendung von [1-¹⁵N]Natriumazid auch das für mechanistische Untersuchungen benutzte [1-¹⁵N]-markierte **2a*** (R¹-R⁴ = Me) hergestellt^[27]. Während im Falle von 2,2-Dialkyl-3-(dimethylamino)-2H-azirinen (**2**, R¹, R² = Alkyl, R³, R⁴ = Me), die Umsetzungen mit Phosgen in Dichlormethan

und mit Natriumazid in Ether oder Dimethylformamid in Ausbeuten von ca. 70% zum Azirin führen, empfehlen sich bei reaktionsträgen Amiden **3** (R^1 und/oder $R^3 = \text{Aryl}$) modifizierte Bedingungen. Beispielsweise wird bei Zusatz von ca. 5% Dimethylformamid bei der Reaktion mit Phosgen das Chlorenamin **4** spontan gebildet^[28, 29]. Eine zweite Möglichkeit bietet der Umweg über das Thioamid^[30, 31], wobei die HCl-Abspaltung zu **4** ebenfalls ohne Zugabe von

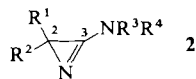


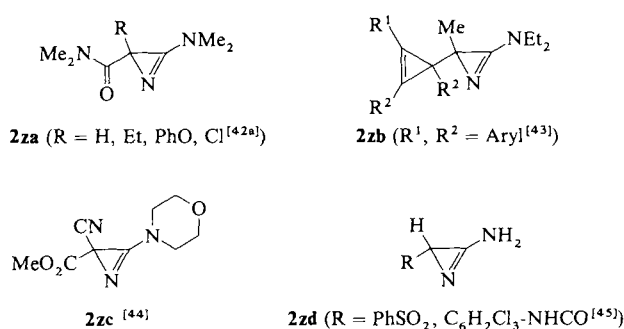
Tabelle 1. Via Chlorenamine **4** synthetisierte 3-Amino-2H-azirine **2**.

2	R^1	R^2	R^3	R^4	Lit.
a	Me	Me	Me	Me	[22, 26, 29]
aa	Me	Me	Et	Et	[26]
ab	Me	Me	$-(CH_2)_5-$		[26]
ac	Me	Me	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$		[26]
ad	Me	Me	Me	Ph	[29, 30, 34]
ae	Me	Me	Me	[a]	[30, 34]
af	Me	Me	Me	[b]	[30, 34]
ag	Me	Me	Me	$C_6H_4NO_2$ (p)	[28]
b	Me	Et	Me	Me	[29]
ba	Me	Et	Me	Ph	[29]
c	Me	iPr	Me	Me	[28, 29]
ca	Me	iPr	Me	Ph	[31]
d	Me	iBu	Me	Ph	[35]
e	Me	PhCH ₂	Me	Me	[29]
ea	Me	PhCH ₂	Me	Ph	[36]
f	Me	CH ₂ =CH	Me	Me	[26, 37]
g	Me	CH ₂ =C(CH ₃)	Me	Me	[31]
h	Me	CH ₂ =CHCH ₂	Me	Me	[28, 38]
i	Me	Ph	Me	Me	[26]
j	Me	MeO ₂ C	Me	Me	[33]
k	Me	MeS	Me	Me	[39]
l	Me	PhS	Me	Me	[39]
m	Et	Ph	Me	Me	[26]
n	Et	Ph	Me	Ph	[30, 34]
o	Pr	Pr	Me	Me	[29]
p	Ph	Ph	Me	Me	[28]
q	Ph	MeO ₂ C	Me	Me	[33]
r	$-(CH_2)_3-$		Me	Me	[29]
s	$-(CH_2)_4-$		Me	Me	[31]
sa	$-(CH_2)_4-$		Me	Ph	[40]
t	$-(CH_2)_5-$		Me	Me	[26, 29]
ta	$-(CH_2)_5-$		Et	Et	[26]
tb	$-(CH_2)_5-$		Me	Ph	[29]
u	$-(CH_2)_6-$		Me	Me	[29]
ua	$-(CH_2)_6-$		Me	Ph	[40]
v	Me	H	Me	Ph	[32]
w	iPr	H	Et	Et	[26]
x	tBu	H	Me	Me	[26]
y	Ph	H	Me	Ph	[32]
z	Ph	N ₃	Et	Et	[41]

[a] $C_6H_4OCH_2CH=CH_2$ (o). [b] $C_6H_4OCH_2CH=CHCO_2Et$ (o).

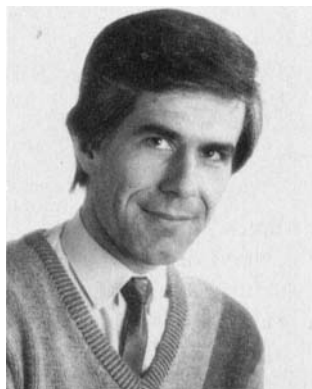
Base eintritt. Auch die Synthese einiger an C(2) monosubstituierter 3-Amino-2H-azirine (siehe **2v–y**) ist auf einem leicht modifizierten Wege gelungen^[26, 32] (Tabelle 1). In einigen Fällen führt die Umsetzung des Chlorenamins **4** mit Natriumazid zu isolierbaren 5-Amino-4H-1,2,3-triazolen, die photochemisch unter N₂-Abspaltung in die 3-Amino-2H-azirine umgewandelt werden können^[33].

Zu den 3-Amino-2H-azirinen **2a–zd** führen weitere Zugänge, die sich allerdings viel weniger allgemein anwenden lassen^[42–45]. Die auf diesen Wegen hergestellten Azirine weisen Substituenten auf, die mit der Synthese nach Gho-sez^[26] nicht verträglich sind. Bemerkenswert am Reaktionsweg zu den Azirinen vom Typ **2zc**^[44] ist, daß die sonst kurzlebigen α -Azidoenamine isoliert werden können. Die via eine Neber-Umlagerung zugänglichen Vertreter **2zd**^[45] zeichnen sich insbesondere durch die unsubstituierte Amino-Gruppe an C(3) aus. Die Verbindungen vom Typ **2a–zd** sind bisher kaum weiter umgesetzt worden.



Bei den 3-Amino-2H-azirinen **2** handelt es sich in der Regel um stabile Flüssigkeiten oder Festkörper, die bei 0°C unter Ausschluß von Feuchtigkeit und Säuren jahrelang ohne Veränderung haltbar sind. Eine Ausnahme bilden die Vinyl-substituierten Verbindungen **2f** und **2g**, die sich auch bei 0°C langsam zersetzen. Geeignete Lösungsmittel für Reaktionen sind Ether, Tetrahydrofuran (THF), Dichlormethan, Acetonitril und Dimethylformamid (DMF), d.h. polare aprotische Lösungsmittel, aber z.B. auch Toluol und 2-Propanol.

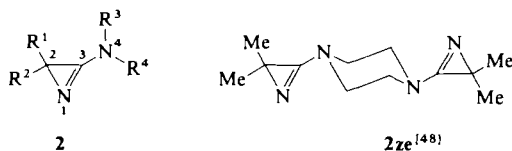
Die Struktur von vier 3-Amino-2H-azirinen ist durch Röntgenkristallographie ermittelt worden (Tabelle 2). Sie weisen übereinstimmend neben einer relativ kurzen C(2),C(3)- und einer langen N(1),C(2)-Einfachbindung eine gedehnte N(1),C(3)-Doppelbindung sowie eine verkürzte C(3),N(4)-Einfachbindung auf, was eine ausgeprägte Delo-



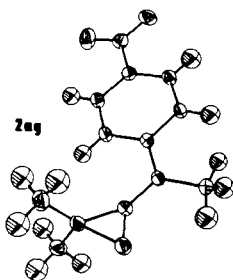
Heinz Heimgartner wurde 1941 in Münsterlingen (Schweiz) geboren. Das Chemiestudium an der Universität Zürich schloß er 1972 mit der Promotion bei Professor Hans Schmid ab. Seiner Dissertation „Photochemische und thermische aromatische sigmatrope Umlagerungen in Kohlenwasserstoffen“ wurde die Auszeichnung durch die Fakultät verliehen. Als Oberassistent, während er seine Habilitation vorbereitete, mußte er 1976 nach dem Tode von Professor Schmid die Verantwortung für die Forschungsgruppen Reaktionsmechanismen und Photochemie übernehmen. 1978 wurde er mit dem Preis der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft und der Werner-Medaille für „die Erforschung der Chemie der Aminoazirine und ihrer Verwendung in der Organischen Synthese“ ausgezeichnet. Seit seiner Habilitation (1980) ist er Leiter einer eigenen Forschungsgruppe. Heimgartner befaßt sich besonders mit Heterocyclen-Chemie, der Chemie kleiner Ringe, Reaktionsmechanismen, Organischer Photochemie und Peptidchemie. 1987 wurde er zum Titularprofessor ernannt.

Tabelle 2. Bindungslängen in einigen 3-Amino-2*H*-azirinen **2** (in Å).

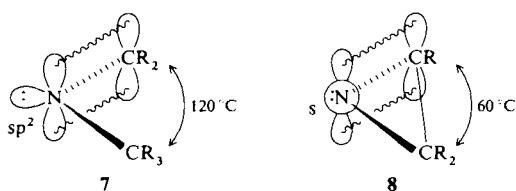
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	C(2),C(3)	N(1),C(2)	N(1),C(3)	C(3),N(4)	Lit.
2za'	PhO	CONMe ₂	Me	Me	1.430	1.490	1.279	1.317	[42b]
2y	Ph	H	Me	Ph	1.440	1.568	1.262	1.345	[46]
2ag	Me	Me	Me	C ₆ H ₄ NO ₂ (<i>p</i>)	1.441	1.570	1.270	1.354	[47]
2ze [a]	Me	Me	–(CH ₂) ₂ –	N(R)-(CH ₂) ₂ –	1.428	1.574	1.254	1.342	[48]

[a] 1,4-Bis(2,2-dimethyl-2*H*-azirin-3-yl)piperazin (siehe Formel).

kalisierung des N(4)-Elektronenpaares mit dem π -System der CN-Doppelbindung beweist^[42b, 46–48] (vgl. auch^[49]). Abbildung 1 zeigt die Kristallstruktur von **2ag**.

Abb. 1. Struktur von 2,2-Dimethyl-3-[*N*-methyl-*N*-(4-nitrophenyl)amino]-2*H*-azirin **2ag** im Kristall.

Wie in Amidinen üblich, ist das disubstituierte N(1)-Atom das nucleophilste und vermutlich auch das basischste Zentrum der 3-Amino-2*H*-azirine **2**^[50]. Die Basizität von **2a** (R¹–R⁴ = Methyl, p*K*_b = 7,1^[54]) ist jedoch deutlich geringer als diejenige des vergleichbaren *N,N,N'*-Trimethylisobutyramidins (p*K*_b = 3,0^[54])^[55]. Die geringere Basizität der 2*H*-Azirine im Vergleich zu der von nichtcyclischen Amidinen und Iminen kann mit der Modellvorstellung von unterschiedlichen Hybridisierungen des disubstituierten N-Atoms erklärt werden: Während offenkettige (C = N)-Verbindungen eine sp²-Hybridisierung mit Interorbitalwinkeln von ca. 120° erlauben, ist in dreigliedrigen Ringen ein nichthybridisiertes N-Atom mit Interorbitalwinkeln von ca. 90° energetisch günstiger. Das freie Elektronenpaar ist demzufolge im ersten Fall in einem sp²-Orbital (7), im zweiten Fall dagegen in einem s-Orbital (8) lokalisiert.

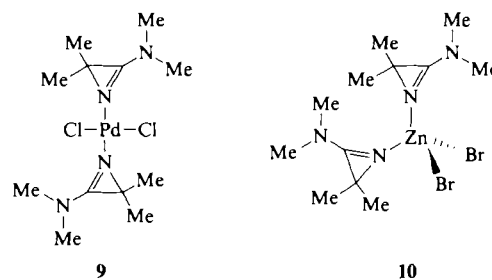


Die Ringspannung der 3-Amino-2*H*-azirine **2** ist aus den IR-, ¹³C-NMR- und ¹⁵N-NMR-Spektren erkennbar. Die

Absorption der $\nu(\text{C}=\text{N})$ -Schwingung erscheint in Chloroform im Bereich von 1760–1805 cm^{–1}, während nicht gespannte Amidine bei 1590–1680 cm^{–1} absorbieren^[57]. Im ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃) treten die Signale für C(2) und C(3) von 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin **2a** bei δ = 39,8 bzw. 168,1 auf, während die entsprechenden Signale von 3,6-Bis(dimethylamino)-2,2,5,5-tetramethyl-2,5-dihydropyrazin bei δ = 54,5 bzw. 162,6 erscheinen^[58]. Das ¹⁵N-NMR-Spektrum (CDCl₃) von **2a** zeigt für N(1) und Me₂N Signale bei δ = –179,7 bzw. –326,4 ($\delta(\text{CH}_3\text{NO}_2) = 0$)^[57], in vergleichbaren Amidinen ohne Ringspannung liegen derartige Signale bei $\delta \approx -155$ bzw. ≈ -312 ^[27, 59].

3. Reaktionen von 3-Amino-2*H*-azirinen

Praktisch alle bis heute bekannten Umsetzungen mit 3-Amino-2*H*-azirinen **2** verlaufen unter Öffnung des dreigliedrigen Ringes. Eine Ausnahme bilden lediglich Reaktionen mit Palladium-Komplexen^[52] oder mit Übergangsmetallhalogeniden^[53], die zu Komplexen des Typs (Azirin)₂MX₂ (z.B. **9** und **10**) führen (siehe Abb. 2), sowie Umsetzungen mit Trimethylsilyltriflat und Trityltetrafluoroborat^[51]. Mit diesen beiden Reagentien entstehen Aziridinium-Salze, die mit Nucleophilen zu 2-Aminoaziridinen oder offenkettigen Folgeprodukten weiterreagieren.



Von speziellem Interesse ist die Beobachtung, daß bei den unter Ringöffnung verlaufenden Reaktionen – ähnlich wie bei 3-Phenyl-2*H*-azirinen – je nach Reaktionsbedingungen selektiv jeweils eine Bindung des dreigliedrigen Ringes gebrochen wird^[25, 60, 61]. Dabei werden reaktive Zwischenprodukte gebildet, die für den Aufbau neuer *N*-Heterocyclen verwendet werden können (Schema 2).

3.1. Reaktionen unter Spaltung der C(2),C(3)-Bindung

Die Bestrahlung von 3-(*N*-Methyl-*N*-phenylamino)-2*H*-azirinen **2** (R³ = Me, R⁴ = Ph) in Dimethoxyethan mit UV-

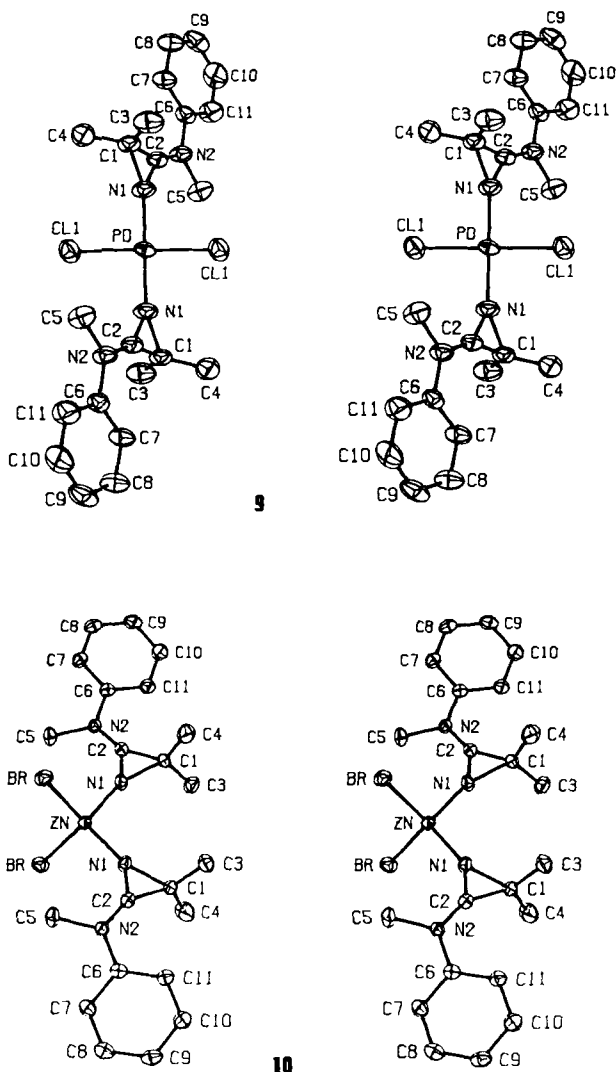
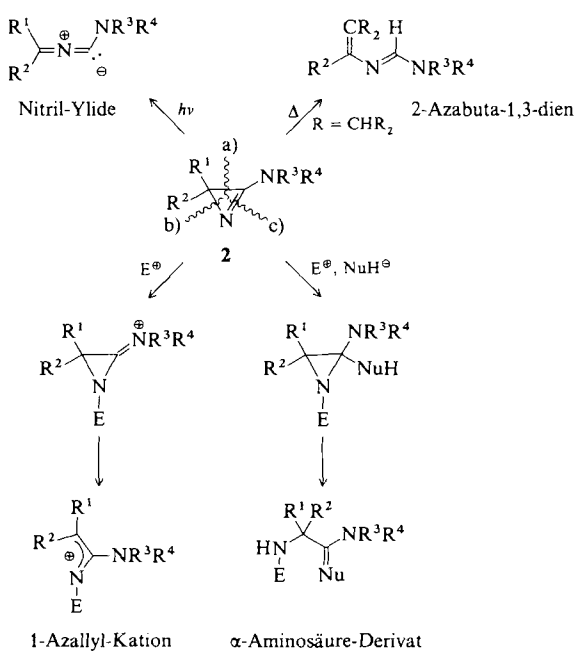
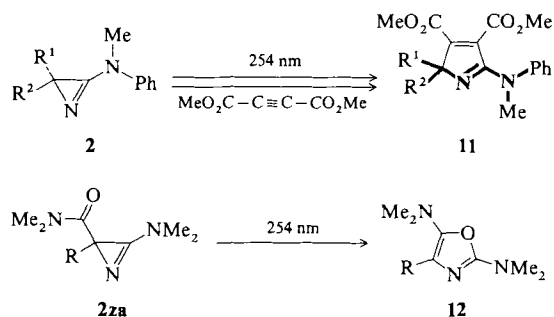


Abb. 2. Struktur der Azirin-Metall-Komplexe 9 und 10 im Kristall (Stereobilder).



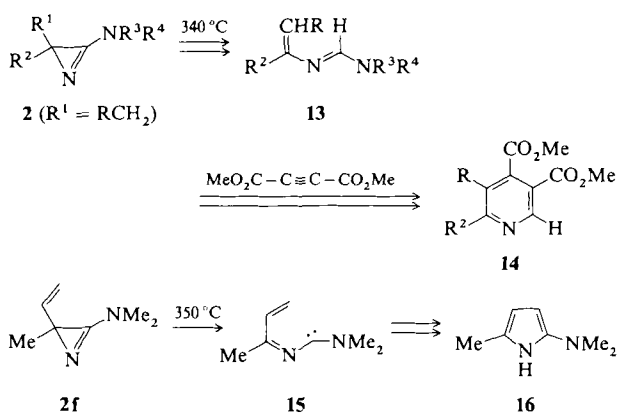
Schema 2.

Licht ($\lambda = 254$ nm) in Gegenwart von Dipolarophilen liefert fünfgliedrige Heterocyklen wie 11 (Schema 3)^[30]. Dabei wird offensichtlich die CC-Bindung des Azirin-Ringes gebrochen. Dieser Ringöffnungs-Modus, der bei der Photolyse von 3-Phenyl-2H-azirinen ausführlich studiert worden ist^[16], führt über ein 1,3-dipolares Zwischenprodukt, ein Nitrilylid. Da die 3-Amino-2H-azirine 2 bei kürzeren Wellenlängen absorbieren als entsprechende 3-Phenyl-2H-azirine und daher für die Anregung kurzwelliges UV-Licht verwendet werden muß, ist die präparative Bedeutung ihrer Photolyse geringer. Ebenfalls via Spaltung der CC-Bindung verläuft die photochemische Isomerisierung des Azirins 2a zum 1,3-Oxazol 12 (Schema 3)^[62a]. Analoge thermische Oxazol-Bildungen sind erst kürzlich beschrieben worden^[62b].



Schema 3.

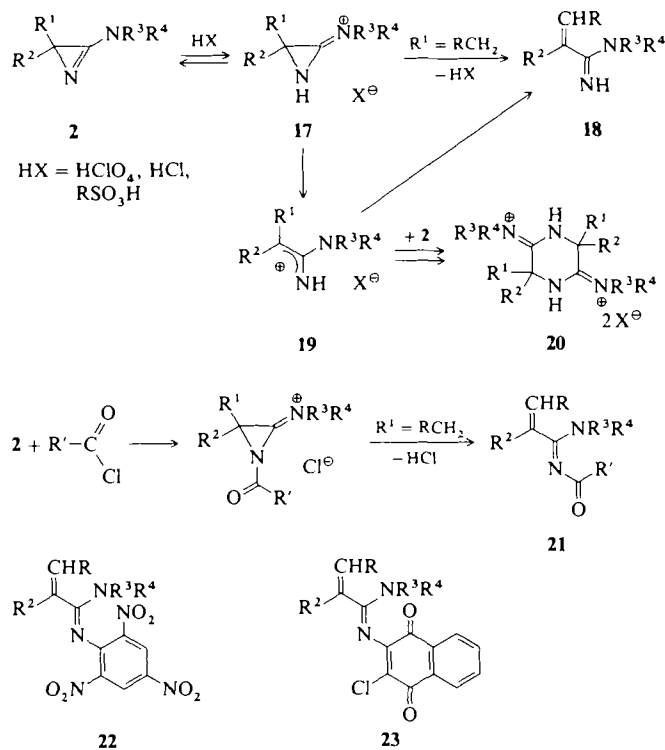
Die C(2),C(3)-Bindung von 3-Amino-2H-azirinen wird auch bei der Pyrolyse bei 340–400 °C gespalten^[30,63]. Bei den dabei gebildeten 2-Azabuta-1,3-dienen vom Typ 13 handelt es sich um nützliche Heterodiene, die z. B. via Diels-Alder-Reaktionen zur Synthese von Pyridinen 14 (Schema 4) eingesetzt wurden. Auch die bei der Thermolyse von 2f beobachtete Ringerweiterung zum Pyrrol 16 verläuft unter Spaltung der CC-Bindung^[37]. Als Zwischenprodukt ist – wie bei der Bildung von 13 – ein Carben vom Typ 15 wahrscheinlich.



Schema 4.

3.2. Reaktionen unter Spaltung der N(1),C(2)-Bindung

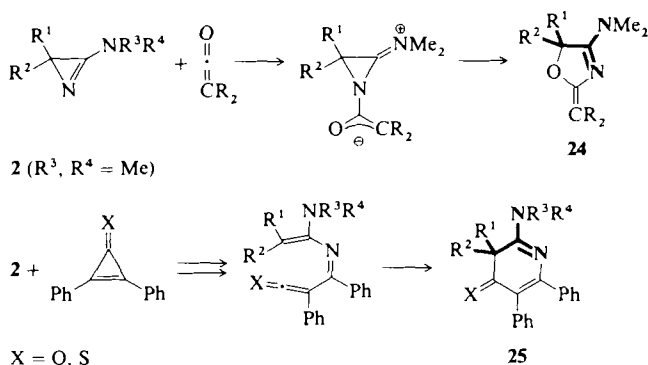
Ebenfalls in Analogie zur Chemie der 3-Phenyl- und 3-Alkyl-substituierten 2H-Azirine gehen 3-Amino-2H-azirine 2



Schema 5.

mit sehr starken Protonensäuren, z. B. HClO_4 , HCl , RSO_3H , unter nicht-nucleophilen Reaktionsbedingungen eine Ringöffnung unter Bruch der NC-Einfachbindung ein. Als Hauptprodukte sind dabei Acrylamidine **18** und die Bis(*N,N*-dialkyliminium)-Salze **20** (Schema 5) isoliert worden^[22, 54, 64]. Als Zwischenprodukt ist ein 1-Azallyl-Kation vom Typ **19**, das durch Ringöffnung von **17** entsteht, wahrscheinlich. Auch die Umsetzung von **2** mit Carbonsäurechloriden^[65, 66], Chlorarenen und Chlorchinonen^[67] führt zu Acrylamidinen des Typs **21**, **22** bzw. **23**.

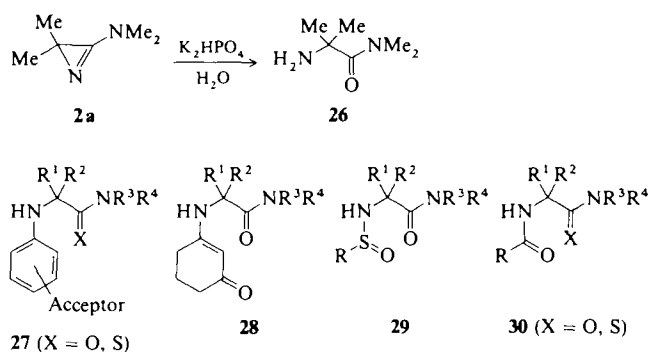
Von besonderem Interesse sind die Reaktionen von **2** mit Elektrophilen, die zur Bildung neuer Heterocyclen führen. Von den bekannten Beispielen sollen hier nur zwei erwähnt werden: So setzen sich 2,2-Dialkyl-3-(dimethylamino)-2*H*-azirine **2** ($\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alkyl}$, $\text{R}^3, \text{R}^4 = \text{Me}$) mit Ketenen zu 2,5-Dihydro-4-(dimethylamino)-2-methylen-1,3-oxazolen **24** um^[68, 69], und mit Cyclopropenonen bzw. -thionen bilden sich in guten Ausbeuten Pyridin-4(3*H*)-one bzw. -thione **25** (Schema 6)^[70].



Schema 6.

3.3. Reaktionen unter Spaltung der N(1),C(3)-Bindung

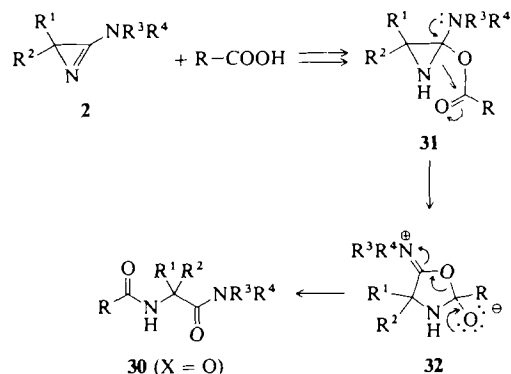
Die NC-Doppelbindung von 3-Amino-2*H*-azirinen **2** wird beispielsweise bei der Hydrolyse mit Kaliumhydrogenphosphat in Wasser gespalten.^[54] Dabei bildet sich, wie in allen übrigen Beispielen dieses Ringöffnungs-Typus, ein Amid einer α, α -disubstituierten α -Aminosäure (z. B. **26**, Schema 7). Die Produkte **27–30** entstehen bei der Umsetzung von **2** mit aktivierten Phenolen und Thiophenolen^[71], mit cyclischen, enolisierbaren 1,3-Diketonen^[72], mit Sulfinsäuren^[64] bzw. mit Carbon-^[72] und Thiocarbonsäuren^[38, 73]. Alle Reaktionen verlaufen glatt und in der Regel schon bei etwa 0°C.



Schema 7.

Durch Variation der Substrate bei den Umsetzungen mit Phenolen und 1,3-Dicarbonylverbindungen wurde gezeigt, daß das 3-Amino-2*H*-azirin **2** bei all diesen Reaktionen primär durch Protonierung aktiviert werden muß. Bei Substraten mit $\text{pK}_a > 8$ tritt nämlich keine Reaktion mehr ein. Handelt es sich dagegen beim Reagens um eine sehr starke Säure (z. B. HCl , RSO_3H), wird die N(1),C(2)-Bindung gespalten (siehe Abschnitt 3.2 und Schema 2). Diese Tatsache wird mit dem Fehlen eines guten Nucleophils erklärt, das das durch Protonierung gebildete Iminium-Salz abfangen kann, bevor die Ringöffnung eintritt.

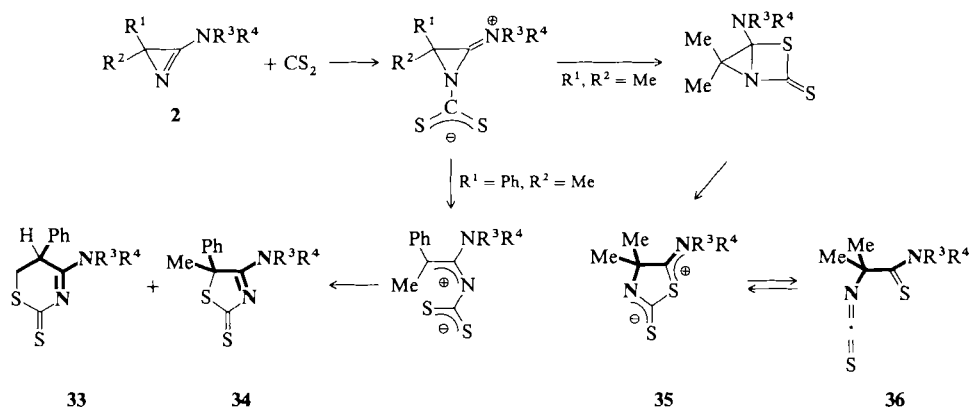
Mit diesen Überlegungen läßt sich für die Bildung der Diamide **30** der folgende Mechanismus ableiten (Schema 8): Das nach Protonierung des Ring-N-Atoms und nucleophiler Addition des Carboxylats entstandene Aziridin-Zwischenprodukt **31** geht via intramolekularen nucleophilen Angriff des Aziridin-N-Atoms an der Carboxy-Gruppe eine Ring-erweiterung zum Zwitterion **32** ein, dessen Ringöffnung zum Produkt **30** führt. Treibende Kraft für die Reaktion ist einer-



Schema 8.

seits die Ringspannung von **2** und andererseits die Bildung von zwei Amid-Gruppen.

Ebenfalls N(1),C(3)-Ringöffnungen von **2** sind in großer Zahl bei Reaktionen mit NH-aciden Verbindungen^[74] und bei Umsetzungen mit Heterocumulenen beobachtet worden, z.B. mit Schwefelkohlenstoff^[75–77], Isocyanaten^[69, 78, 79], Isothiocyanaten^[78, 80, 81] und Keteniminien^[82]. Während mit Ketenen wie erwähnt ausschließlich eine N(1),C(2)-Spaltung eintritt, hängt der Typ der Ringöffnung bei den übrigen Heterocumulenen zusätzlich von der Art der Substituenten



Schema 9.

an C(2) von **2** ab (z.B. werden mit CS₂ je nach Substituent die Produkte **33** und **34** oder **35** und **36** gebildet, Schema 9). Dabei erleichtert eine Phenyl-Gruppe an C(2) die Spaltung der N(1),C(2)-Bindung.

Zusammenfassend kann festgehalten werden: Bei der Umsetzung von **2** mit mäßig starken Protonensäuren (*pK_a* ca. 3–8) und mit einigen Heterocumulenen wird die CN-Doppelbindung gespalten; es bilden sich Derivate α,α -disubstituierter α -Aminosäuren. Bei 3-Amino-2*H*-azirinen **2** handelt es sich somit offenbar um Synthese-Äquivalente von α,α -disubstituierten α -Aminosäuren.

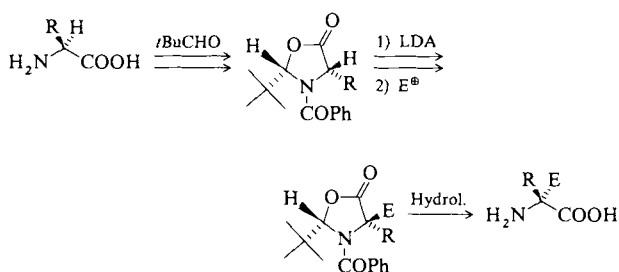
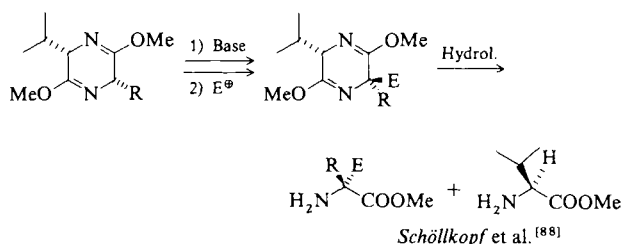
4. Vorkommen und Bedeutung α,α -disubstituierter α -Aminosäuren

α,α -Disubstituierte α -Aminosäuren gehören zu den nicht-proteinogenen Peptidbausteinen. Bereits 1872 synthetisierte Urech den ersten Vertreter, 2-Methylalanin (2-Aminoisobuttersäure, Aib), durch Hydrolyse von 5,5-Dimethylhydantoin^[83]. Später benutzten Tiemann et al. die Strecker-Synthese zur Herstellung mehrerer, auch unsymmetrisch substituierter (racemischer) α -alkylierter α -Aminosäuren^[84]. Die erste optisch aktive α,α -disubstituierte α -Aminosäure, (–)-(R)-2-Ethylalanin (D-Isovalin, D-Iva) erhielten Ehrlich et al. im Jahre 1908 durch eine mikrobiologische Racematspaltung^[85]. Diese Methode wurde später durch andere Verfahren zur Enantiomerentrennung (vor allem Kristallisationen^[86] und chromatographische Verfahren^[87]) abgelöst. Heute stehen einige enantioselektive Syntheseverfahren für α,α -disubstituierte α -Aminosäuren zur Verfügung, z.B. die „Bislactimether-Methode“ von Schöllkopf et al.^[88], die

„Selbstreproduktion des Chiralitätszentrums“ von Seebach et al.^[89] (Schema 10), sowie enzymatische^[90] und andere Verfahren^[91].

Die anhaltende Suche nach neuen Syntheseverfahren für α,α -disubstituierte α -Aminosäuren (siehe z.B.^[92]) beweist das aktuelle Interesse an diesen Verbindungen, welches vor allem auf der nachgewiesenen oder potentiellen biologischen Aktivität beruht. Vor allem α -Methyl- α -aminosäuren und ihre Derivate können z.B. als Inhibitoren von Enzymen wirken, welche die entsprechenden proteinogenen Aminosäuren

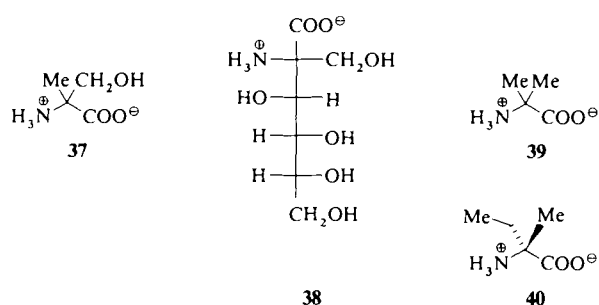
metabolisieren^[93]. Bekannte Beispiele sind 2-Methyl-3(3,4-dihydroxyphenyl)alanin (2-Methyl-dopa; antihypertensive Wirkung durch Hemmung der Dopa-Decarboxylase^[94]), 2-Methylasparaginsäure (inhibiert die zugehörige Transaminase^[95]) und 2-Ethylphenylalanin (bakteriostatische Wirkung^[96]).



Schema 10. LDA = Lithiumdiisopropylamid.

In der Natur treten neben einigen verzweigten Serin-Derivaten, z.B. α -Methylserin **37** (im Antibioticum Amicetin)^[97] oder 2-Amino-2-desoxy-2-hydroxymethyl-D-mannonsäure **38** (als Synthese-Zwischenprodukt für das Antibioticum

Thermozymocidin)^[98] vor allem 2-Methylalanin **39** (Aib)^[99] und D-2-Ethylalanin **40** (D-Iva)^[100] auf. Letztere kommen in hohen Anteilen (bis 50%) in natürlichen Polypeptid-Antibiotica und amphiphilen Ionophoren, den Peptaibolen, vor^[101, 102].



Da Aib nicht in natürlichen Proteinen vorkommt, verwendet man es als Modellschubstanz bei Untersuchungen von Transportmechanismen von Aminosäuren^[103]. α -Methyl- α -aminosäuren werden aber auch zur Modifizierung der Sequenz von Peptidhormonen eingesetzt, um diese z. B. gegenüber enzymatischem Abbau resistenter zu machen^[104], um bevorzugte Konformationen des Peptid-Rückgrates^[105–107] zu stabilisieren oder um Einflüsse auf die biologische Aktivität eines Peptids zu studieren (siehe z. B.^[116–118]).

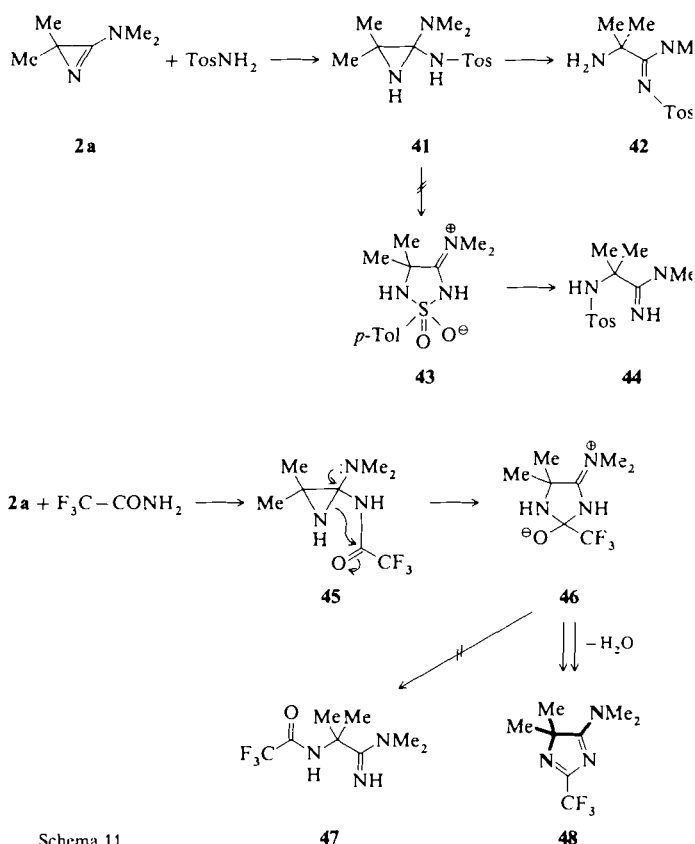
Der Einbau von α,α -disubstituierten α -Aminosäuren in eine Peptidkette bewirkt infolge der konformationellen Restriktionen eine Zunahme des helicalen Anteils^[119] oder die Bildung von spezifischen β -Turns^[120–122] und bietet sich somit zur Synthese von Oligopeptid-Segmenten mit stabiler Sekundärstruktur an^[112]. Dabei kann z. B. die Löslichkeit von hydrophoben Peptiden in polaren Lösungsmitteln erhöht werden^[119]. Wie das Beispiel der Peptaibole zeigt, können solche Peptide zudem die Permeabilität von Membranen für Ionen modifizieren (siehe z. B.^[102]). Auch beim Studium von Struktur-Wirkungs-Beziehungen erleichtert die Verringerung der Flexibilität des Peptid-Rückgrates die Suche nach „aktiven Konformationen“, die von den physiologischen Rezeptoren erkannt werden^[123].

5. Synthese von Heterocyclen über Ringerweiterungen von 3-Amino-2H-azirinen

5.1. Reaktionen von 3-Amino-2H-azirinen mit NH-aciden Heterocyclen

Wie in Abschnitt 3.3 erwähnt, setzen sich 3-Amino-2H-azirine **2** nicht nur mit OH-aciden, sondern auch mit NH-aciden Verbindungen unter Spaltung der N(1),C(3)-Doppelbindung um (siehe Übersicht^[74]). Wird z. B. ein 1:1-Gemisch von 4-Toluolsulfonamid und 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin **2a** in 2-Propanol unter Rückfluß erhitzt, isoliert man in ca. 60% Ausbeute das einheitliche 1:1-Addukt **42**^[124], dessen Bildung via das Aziridin **41** formuliert wird (Schema 11). Bemerkenswert ist, daß keine Produkte beobachtet werden, die aus einem nucleophilen Angriff an der Sulfonamid-Gruppe resultieren^[125]. Insbesondere wurde **44**, das in einer zu den Umsetzungen mit Carbonsäuren ana-

logen Reaktion via **43** gebildet werden könnte, nicht beobachtet. Offenbar kann der nucleophile Angriff des Aziridin-N-Atoms von **41** am S-Atom nicht mit der Ringöffnung konkurrieren.



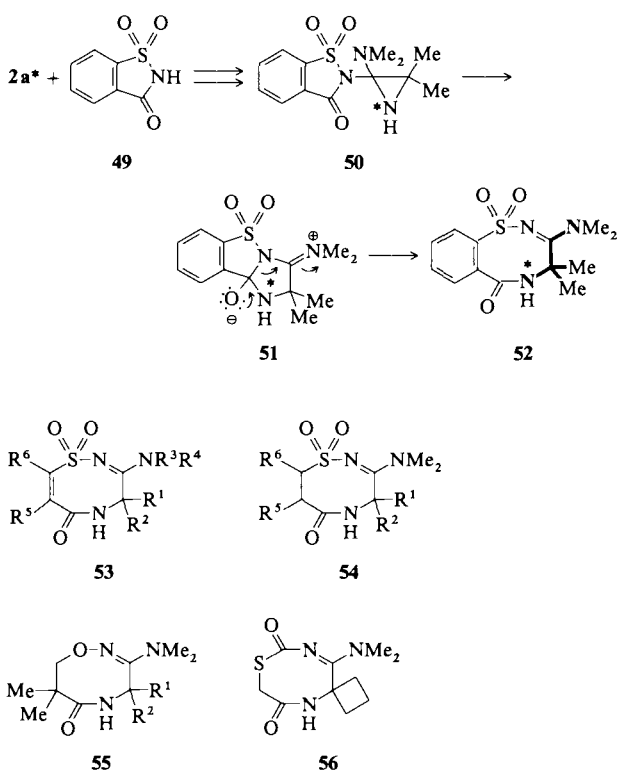
Schema 11.

Bei der entsprechenden Umsetzung von **2a** mit Trifluoracetamid wird dagegen schon bei 0 °C in 80% Ausbeute das 4H-Imidazol **48** gebildet (Schema 11)^[124]. In diesem Fall erfolgt offensichtlich der intramolekulare Angriff des Aziridin-N-Atoms von **45** an der Trifluoracetamid-Gruppe unter Bildung des Zwitterions **46**, das via H₂O-Abspaltung **48** liefert. Die zu den Reaktionen mit Carbonsäuren analoge Öffnung (vgl. Schema 8) von **46** zum Amidamin **47** konnte dagegen nicht beobachtet werden.

5.1.1. Ringerweiterungen zu sieben- bis neungliedrigen Heterocyclen

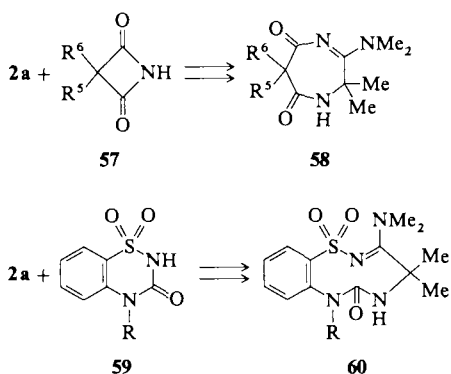
Die erwähnten Ergebnisse zeigen, daß eine Sulfonamid-Gruppe mit **2** zwar Aziridine vom Typ **41** bildet, daß jedoch die Ringerweiterung zu Zwitterionen vom Typ **46** nur mit benachbarten Carbonyl-Gruppen gelingt. Die Kombination dieser beiden Gruppen im gleichen Molekül, wie z. B. in Saccharin (1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid **49**) ermöglicht eine interessante Ringerweiterung zum 4,5-Dihydro-1,2,5-benzothiadiazocin-6-on-1,1-dioxid **52** (Schema 12)^[126]. Der Bildungsmechanismus via das Aziridin **50** und Ringerweiterungen zum Zwitterion **51** und zum Produkt entspricht dem in Schema 8 für die Umsetzung mit Carbonsäuren formulierten. Der Schlüsselschritt der Reaktion ist die Spaltung der zentralen CN-Bindung in **51**. Durch Verwendung von

[1-¹⁵N]-markiertem **2a*** ist bewiesen worden, daß N(5) von **52** aus dem Azirin stammt^[127] und dieses somit als α -Aminosäure-Einheit in den Ring eingebaut wird.



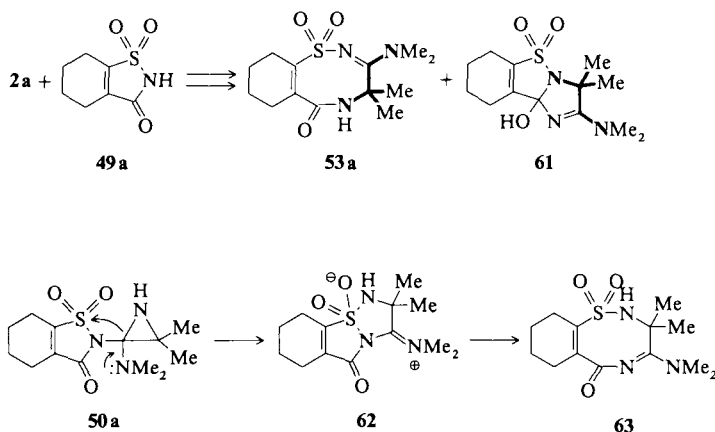
Schema 12.

Derselbe Reaktionsverlauf wurde mit einer Reihe von Isothiazol-3(2*H*)-on- und Isothiazolidin-3-on-1,1-dioxiden^[127], mit 4,4-Dimethylisoxazolidin-3-on^[128] und mit 1,3-Thiazolidin-2,4-dion^[131, 129] realisiert, wobei die achtgliedrigen Heterocyclen **53**–**56** in meist guten Ausbeuten erhalten werden. Ebenso sind in ausgewählten Fällen sieben- und neungliedrige Heterocyclen zugänglich, z.B. durch die in Schema 13 formulierten Reaktionen von Malonimiden **57** und 2*H*-1,2,4-Benzothiadiazin-3(4*H*)-on-1,1-dioxiden **59** zu 1,4-Diazepin-5,7-dion-Derivaten **58**^[130] bzw. 4,5-Dihydro-1,2,5,7-benzothiatiazonin-6(7*H*)-on-1,1-dioxiden **60**^[59, 131]. Bemerkenswert an der Struktur dieser Ringerweiterungsprodukte ist, daß mit Ausnahme des siebengliedrigen **58** alle eine *trans*-Amid-Gruppe im Ring aufweisen.



Schema 13.

Speziell erwähnt werden muß die Umsetzung von **2a** mit **49a**, bei welcher neben 88% **53a** ca. 1% des Isomers **61** erhalten wurde (Schema 14)^[127]. Dieses Nebenprodukt, des-



Schema 14.

sen Kristallstruktur neben der von **53a** in Abbildung 3 wiedergegeben ist, entsteht vermutlich über ein Zwitterion **62**, das aus dem nucleophilen Angriff des Aziridin-N-Atoms von **50a** an der Sulfon-Gruppe gebildet wird. Ringerweiterung zu **63**, gefolgt von transanularem Ringschluß, führt zu **61**. Die Bildung dieses Nebenproduktes zeigt, daß der nucleo-

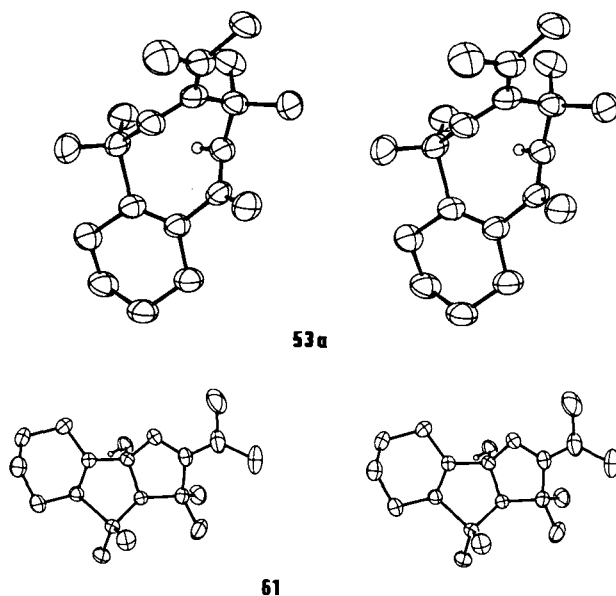
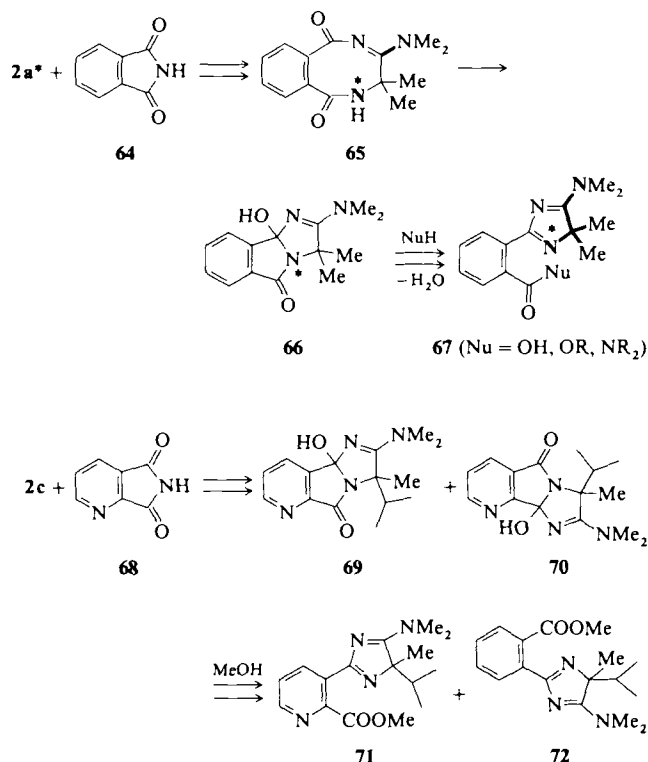


Abb. 3. Struktur von **53a** und **61** im Kristall (Stereobilder).

phile Angriff an der SO₂-Gruppe zwar viel schlechter als derjenige an der CO-Gruppe, aber nicht unmöglich ist. Ein entsprechender nucleophiler Angriff des Azirins **2a** wird auch bei der glatt verlaufenden Reaktion mit 4-Toluolsulfonsäurechlorid beobachtet, wobei in Analogie zu den Umsetzungen mit Carbonsäurechloriden (Schema 5) *N*¹,*N*¹-Dimethyl-*N*²-(4-toluolsulfonyl)methacrylamidin erhalten wird^[65].

Einige Reaktionen von 3-Amino-2*H*-azirinen **2** mit NH-aciden Heterocyclen führen zu Produkten, deren Entstehung via eine Ringerweiterung, die von einem transanularen Ringschluß gefolgt wird, erklärt werden kann. So wird z.B. aus **2a**

und Phthalimid in Acetonitril oder Chloroform bei Raumtemperatur ein 1:1-Addukt gebildet, dem aufgrund der spektralen Daten die 2,3-Dihydro-2,5-benzodiazocin-1,6-dion-Struktur **65** (Schema 15) zukommt^[126]. Die Reinigung des wenig stabilen Rohproduktes durch Umkristallisation aus DMF führt zum tricyclischen Azacyclol **66**, dessen Struktur durch Röntgenkristallographie bewiesen worden ist^[132]. Dasselbe Produkt wird direkt erhalten, wenn **2a** mit Phthalimid in DMF als Lösungsmittel umgesetzt wird.



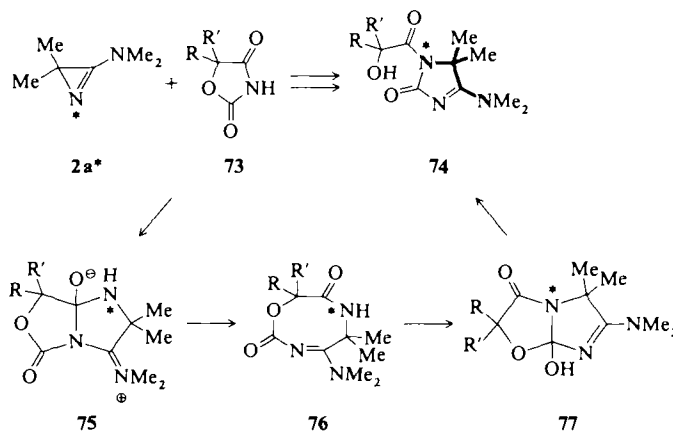
Schema 15.

Daß auch diese Reaktion unter Spaltung der N(1),C(3)-Bindung von **2** verläuft, geht klar aus der Position der Markierung bei Verwendung von $[1-^{15}\text{N}]$ -markiertem **2a*** hervor: Im Azacyclol **66** ist nur N(4) markiert (^{15}N -NMR)^[27]. Behandlung von **65** oder **66** mit nucleophilen Lösungsmitteln wie Wasser, Alkoholen oder Aminen liefert in guten Ausbeuten 2-(4*H*-Imidazol-2-yl)benzoesäure-Derivate vom Typ **67**. Diese Produkte sind deshalb von Interesse, weil sie strukturell nahe verwandt mit potenten Herbiziden^[133] sind. Das Produkt **72**, das nach Methanolyse als Hauptprodukt aus der Umsetzung von 3-(Dimethylamino)-2-isopropyl-2-methyl-2*H*-azirin **2c** und Pyridin-2,3-dicarbonsäureimid **68** erhalten werden kann^[134], unterscheidet sich z. B. von einem der biologisch aktivsten Derivate im wesentlichen nur darin, daß anstelle des fünfgliedrigen Lactams das entsprechende Amidin vorliegt. Allerdings konnte die Hydrolyse zum Lactam bisher nicht befriedigend gelöst werden.

Da die Synthese mit racemischem **2c** durchgeführt wurde, fielen **71** und **72** als Racemate an. Ebenfalls erwähnenswert ist, daß die Azacyclol-Bildung nicht regioselektiv erfolgt, sondern **69** und **70** in vergleichbaren Mengen entstehen. Erstaunlich ist der Befund, daß beide gebildeten Azlactone bei

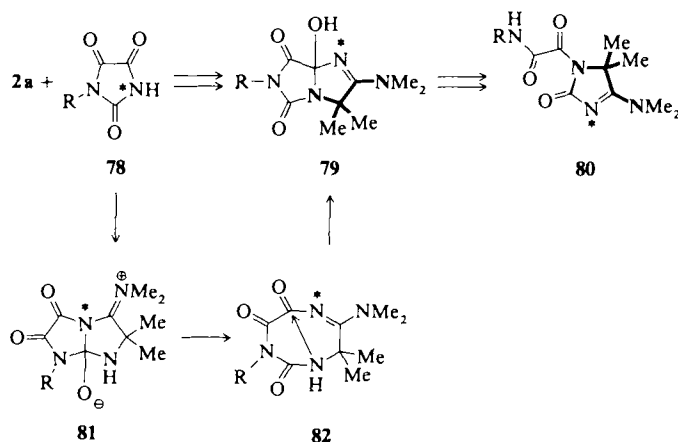
der Methanolyse zu einem Gemisch von **71** und **72** führen, so daß die Trennung der Isomere erst auf dieser Stufe sinnvoll ist. Diese Isomerenbildung läßt sich mechanistisch erklären^[134].

Mit 1,3-Oxazolidin-2,4-dionen **73** setzen sich 3-Amino-2*H*-azirine **2** in Acetonitril bei Raumtemperatur glatt zu 3,4-Dihydroimidazol-2-onen **74** um (Schema 16)^[27, 31, 129]. Die analoge Reaktion mit 1,3-Thiazolidin-2,4-dion verläuft weniger einheitlich und liefert neben dem Mercapto-Analogon von **74** weitere Folgeprodukte. Überraschend ist das Ergebnis der Umsetzung von **73** mit $[1-^{15}\text{N}]$ -markiertem **2a***. Beim gebildeten **74** ist nämlich ausschließlich das substituierte N(3)-Atom markiert. Dieser Befund kann zwanglos mit dem in Schema 16 skizzierten Reaktionsmechanismus via das Zwitterion **75**, Ringerweiterung zum 1,3,6-Oxadiazocin-Derivat **76**, transanularen Ringschluß zu **77** und erneute Ringöffnung erklärt werden. Eine weitere Stütze für diesen Reaktionsverlauf liefert die Isolierung des zu **76** analogen Produktes **56** (Schema 12) bei der Umsetzung von **2r** mit 1,3-Thiazolidin-2,4-dion.

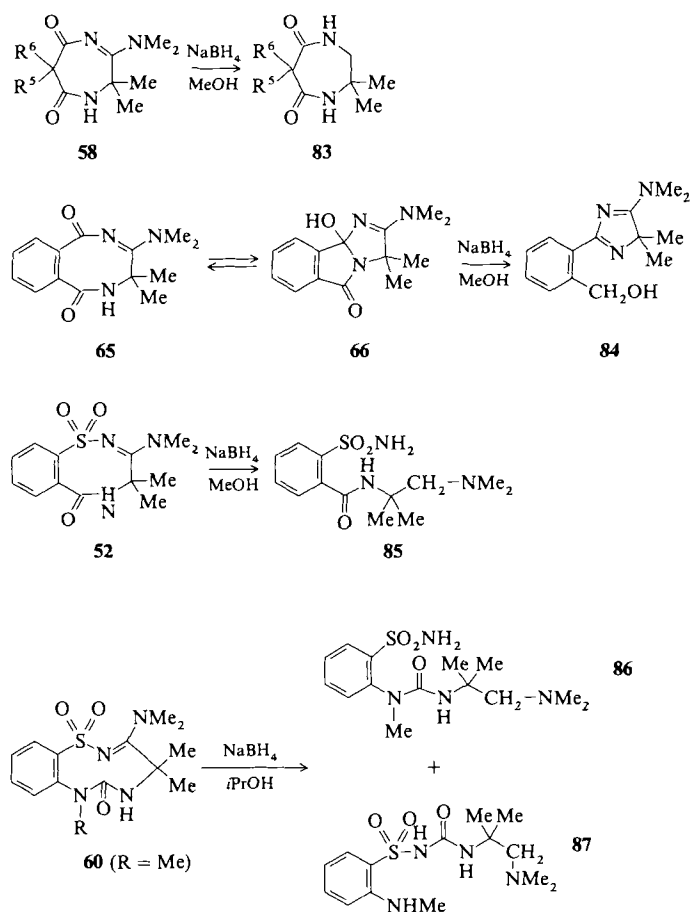


Schema 16.

Ebenfalls via einen komplexen Reaktionsmechanismus verläuft die quantitative Bildung des Azacyclols **79** aus **2a** und monosubstituierten Parabansäuren (Imidazolidin-2,4,5-trionen) **78** in 2-Propanol bei Raumtemperatur (Schema 17)^[135]. Bei Verwendung des $[3-^{15}\text{N}]$ -markierten *N*-Methylderivates von **78** wird im ^{15}N -NMR-Spektrum von **79**



Schema 17.



Schema 18.

die gesamte Markierung am Amidin-N-Atom gefunden^[59]. Damit gelten das Zwitterion **81** und das 1,3,6-Triazocin-2,4,5-trion **82** als sehr wahrscheinliche Zwischenstufen der Reaktion. Beim Erwärmen von **79** in Acetonitril erfolgt im übrigen eine weitere Umlagerung zum 3,4-Dihydroimidazol-2-on **80**, deren Verlauf nicht in allen Details geklärt ist.

Die bei diesen Umsetzungen gebildeten neuartigen Heterocyclen mit sieben bis neun Ringgliedern verhalten sich zum Teil überraschend, auch bei so einfachen Reaktionen wie z.B. Hydrolysen oder Reduktionen. Dies macht insbesonde-

re die Strukturaufklärung mit klassischen Methoden schwierig; deshalb sind von vielen Schlüsselverbindungen Röntgenstrukturanalysen durchgeführt worden.

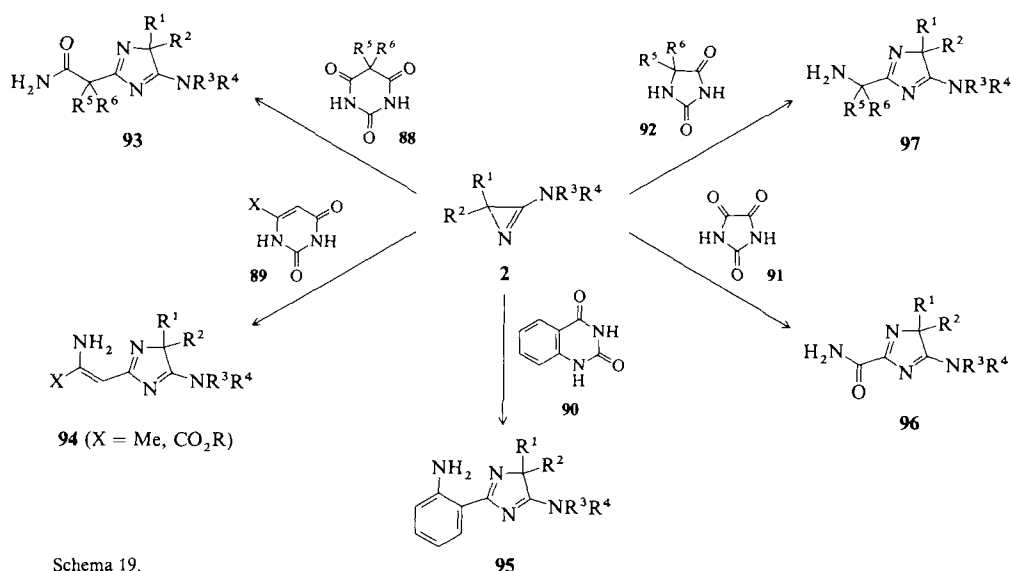
Zur Illustration sind in Schema 18 einige Ergebnisse von NaBH₄-Reduktionen zusammengestellt. Während das Diazepin-Derivat **58** unter Erhaltung des Ringes zu **83** reduziert wird^[130], entsteht bei **65**→**66** durch Reduktion des Azacyclois **66** das Imidazol-Derivat **84**^[126]. Die cyclischen Sulfonamidine **52** und **60** werden dagegen unter Ringöffnung reduziert^[126, 136], wobei im Falle des neungliedrigen **60** die beiden Isomere **86** und **87** gebildet werden. Für das Auftreten von **87** ist wiederum ein transanularer Ringschluß von **60** erforderlich.

5.1.2. Bildung von 4H-Imidazolen

Wie schon aus den voranstehend beschriebenen Umsetzungen von **2** mit NH-aciden Verbindungen hervorgeht, gibt es offenbar eine große Tendenz zur Bildung von Imidazol-Derivaten (Schemata 11 und 15–18). Diese Vermutung wird bei vielen weiteren Reaktionen mit NH-aciden Heterocyclen ($pK_a < 8$) bestätigt. So setzen sich sechs- und fünfgliedrige Heterocyclen mit dem Strukturelement NH-CO-NH-CO **88**–**92** mit **2** unabhängig vom Lösungsmittel durchweg zu 4H-Imidazolen **93**–**97** (Schema 19) um, wobei zum Teil Temperaturen bis ca. 80°C erforderlich sind^[59, 137, 138].

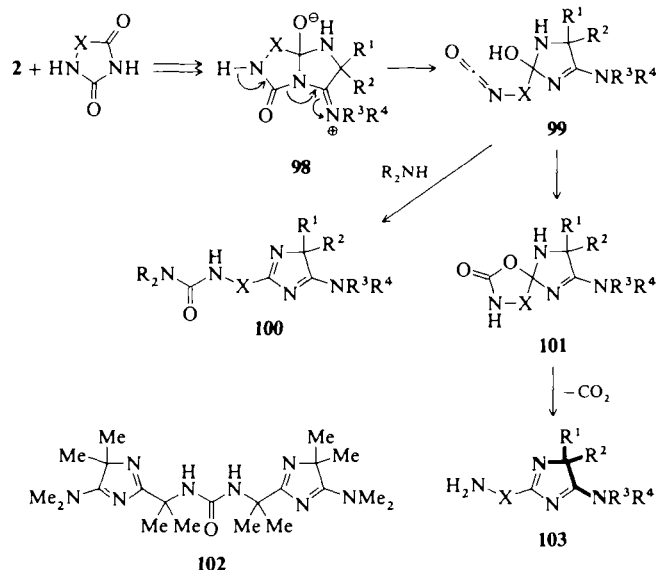
Einige der so gebildeten Produkte gehen leicht Folgereaktionen ein: Beispielsweise führt die Thermolyse von **93** unter Abspaltung von HNCO zum 2-Alkyl-Derivat, wobei Phenylgruppen an C(α) die Fragmentierung erleichtern^[59], und die Enamin-Seitenkette des Derivates **94** wird schon beim Stehen an der Luft zur Carbonylmethyl-Seitenkette hydrolysiert^[138].

Interessant ist die Frage nach der Bildungsweise der 4H-Imidazole, bei denen es sich um decarboxylierte 1:1-Addukte handelt. Offensichtlich wird im Laufe der Reaktion die Harnstoff-Carbonylgruppe des NH-aciden Heterocyclus als CO₂ abgespalten. Ein Mechanismus, der mit den bisherigen Befunden in Einklang steht, ist in Schema 20 formuliert. Dem wie üblich gebildeten Zwitterion **98** steht ein neuer Reaktionspfad zum Isocyanat **99** offen, der via das cyclische



Schema 19.

Urethan **101** und Fragmentierung zum 4*H*-Imidazol **103** führt. Allerdings kann ein alternativer Mechanismus über eine Wasserabspaltung in **99** und anschließende Hydrolyse der Isocyanat-Funktion nicht ausgeschlossen werden.



Schema 20.

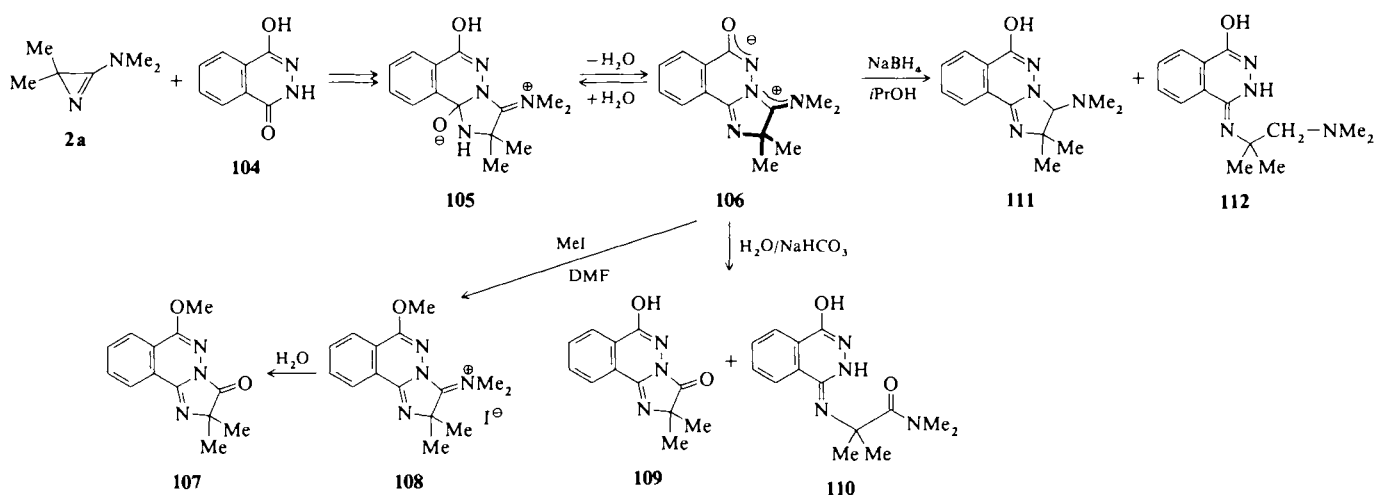
Für das Auftreten von **99** als Zwischenprodukt spricht die Bildung von Harnstoff-Derivaten des Typs **100** in Gegenwart von sekundären Aminen (z. B. Morpholin) sowie der als Nebenprodukt aus der Umsetzung von **2a** und 4,4-Dime-

thiazolidin-2,4-dione^[27, 129], welche 1-Oxa- oder 1-Thia-Analoga von **90** und **92** sind, mit **2** reagieren. Durch die Einführung eines Alkyl-Substituenten an N(1) wird die Acidität des N-Heterocyclen etwas erniedrigt (z. B. pK_s von 5,5-Diethylbarbitursäure 7.8, von 5,5-Diethyl-1-methylbarbitursäure 8.2–8.4^[140]). Damit unterbleibt vermutlich schon der erste Schritt der Reaktion, die Protonierung von **2**. In Übereinstimmung damit reagieren die saueren 1-Alkyl-parabansäuren **78** (Schema 17) wieder mit **2**.

5.1.3. Synthese von polycyclischen Verbindungen

Die meisten Umsetzungen NH-acider Heterocyclen mit **2**, die zu polycyclischen Verbindungen führen, sind vor allem von mechanistischem Interesse, da sie Rückschlüsse auf nicht isolierbare Zwischenprodukte erlauben. Phthalsäurehydrazid (2,3-Dihydrophthalazin-1,4-dion) **104**, das in Analogie zum entsprechenden Imid **64** (Schema 15) in DMF mit **2a** umgesetzt wurde, liefert das dehydratisierte 1:1-Addukt **106**, ein direktes Folgeprodukt des Zwitterions **105** mit intaktem Ringsystem (Schema 21)^[141]. Die gleiche Reaktion geht **2a** auch mit Maleinsäurehydrazid (1,2-Dihydropyridazin-3,6-dion) ein.

Die Hydrolyse von **106** mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung liefert ein Gemisch der tri- und bicyclischen Verbindungen **109** und **110** in 35 bzw. 57% Ausbeute, während mit Wasser/Triethylamin ausschließlich **110** entsteht. Das durch Methylierung von **106** erhaltene Iminiumiodid **108** wird mit Wasser zu **107**, dem O-Methyl-Derivat von **109**, hydrolysiert. Auch



Schema 21.

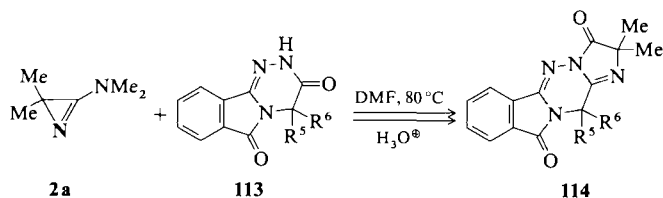
thylhydantoin **92** ($R^5 = R^6 = \text{Me}$) isolierten Spezies **102**^[59] (siehe auch^[74]). Auch die Unterdrückung der Reaktion beim Vorliegen eines Substituenten an N(1) oder N(3) von **88**, **90** oder **92** stützt den Vorschlag in Schema 20.

Einer Erklärung bedarf das Ausbleiben einer Reaktion mit den 1-Alkyl-Derivaten von Barbitursäuren **88**, Chinazolin-2,4-dion **90** und Hydantoinen **92**, da sowohl 1,3-Benzoxazin-2,4-dion^[27, 139] als auch 1,3-Oxazolidin^[27] **73** und 1,3-

die Reduktion des Zwitterions **106** mit NaBH_4 führt zu zwei Produkten, nämlich **111** und **112** (Schema 21).

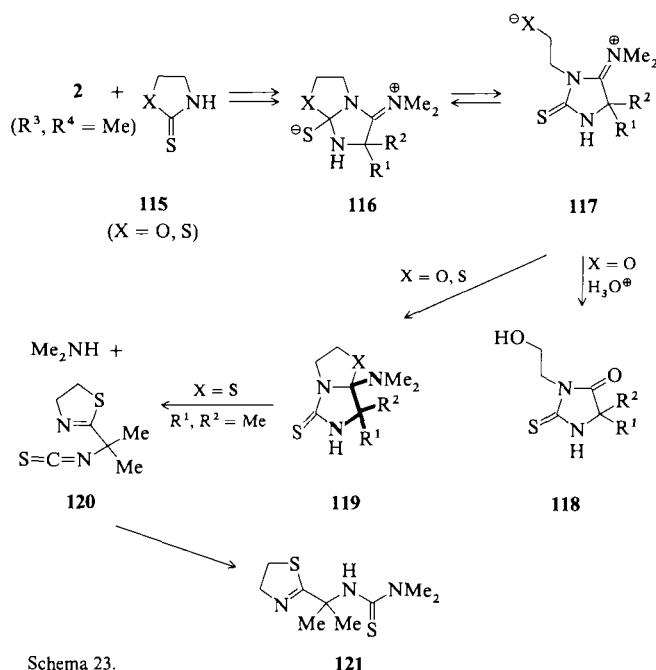
Im Zusammenhang mit der Strukturaufklärung des 6-6-5-Ringsystems **109** sind zum Strukturvergleich Verbindungen vom Typ **113** ($R^5, R^6 = \text{Me, H}$) synthetisiert worden^[142, 143]. Das für eine NH-acide Verbindung typische NH-Signal im ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) des Monomethyl-Derivates bei $\delta = 11.2$ ließ eine Umsetzung mit **2a** erfolgreich er-

scheinen. Tatsächlich reagieren die Heterocyclus vom Typ **113** mit **2a** zu einem wenig stabilen Primärprodukt. Nach hydrolytischer Aufarbeitung wird der Tetracyclus **114** (Schema 22) erhalten, der wiederum das intakte Ringgerüst des als Zwischenprodukt postulierten Zwitterions aufweist.



Schema 22.

Ebenfalls zu Heterobicyclen, die α,α -disubstituierte α -Aminosäuren enthalten, führen Umsetzungen von 3-Amino-2H-azirinen **2** mit 1,3-Thiazolidin- und 1,3-Oxazolidin-2-thion **115** sowie mit 1,3-Benzoxazol-2(3H)-thion **122**. Während **115** (X = S) in Acetonitril ein Gemisch des bicyclischen **119** und des Thioharnstoffs **121** liefert, entsteht in 2-Propanol ausschließlich **121** (Schema 23)^[144]. Wie Kontrollversuche zeigten, ist **121** ein Folgeprodukt von **119**. Unter gleichen Bedingungen liefert die Umsetzung mit **115** (X = O) eine salzartige, wenig stabile Verbindung, die nach Chromatographie in geringer Menge **118** ergibt^[145]. Bei hydrolytischer Aufarbeitung des Rohproduktes wird **118** in guten Ausbeuten erhalten, während nach direktem Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisation in vereinzelt Fällen **119** (X = O) isoliert werden konnte.

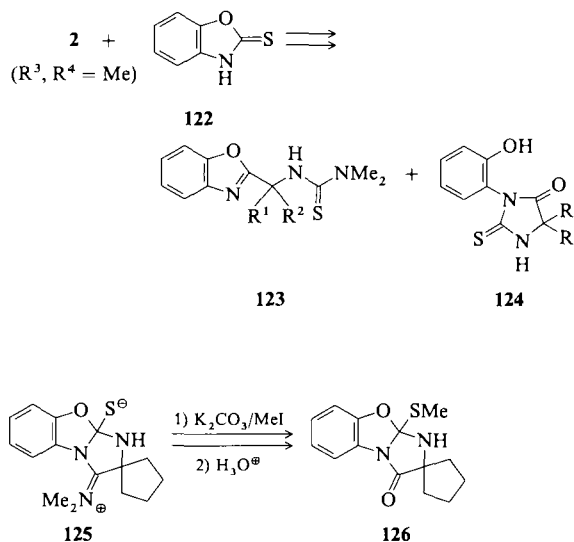


Schema 23.

Diese Ergebnisse sind mit dem in Schema 23 formulierten Reaktionsmechanismus in Einklang. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 5.1.1 beschriebenen Ringerweiterungen wird im Zwitterion **116** nicht die zentrale C(2),N-, sondern die C(2),X-Bindung gespalten. Das dabei gebildete Thiolat **117**

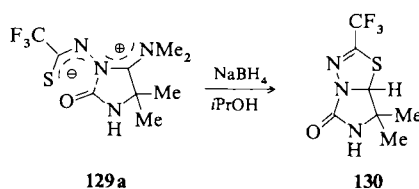
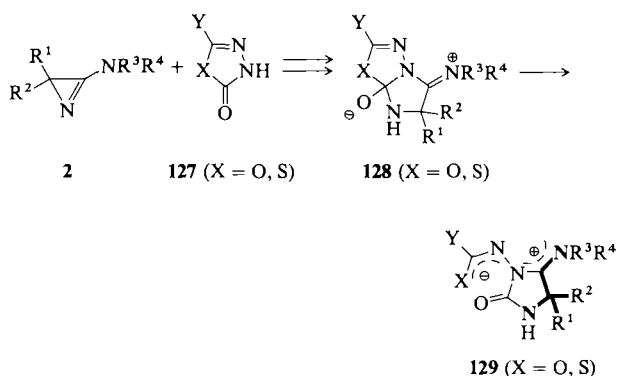
(X = S) cyclisiert nucleophil zu **119**, während im Falle des weniger nucleophilen Alkoholats **117** (X = O) die Reaktion weitgehend auf dieser Stufe stehen bleibt.

Der Verlauf der Reaktion von **2** mit 1,3-Benzoxazol-2(3H)-thion **122** in Acetonitril entspricht den Erwartungen: In je ca. 30 % Ausbeute werden der Thioharnstoff **123** und das Thiohydantoin **124** als Hauptprodukte erhalten (Schema 24)^[146]. Der **117**→**119** entsprechende Ringschluß erfolgt vermutlich deshalb schlecht, weil das Anion als Phenolat stabilisiert ist.



Schema 24.

Im Falle der Umsetzung mit dem spirocyclischen **2s** gelang der Nachweis, daß auch diese Reaktionen via ein Zwitterion, nämlich **125**, verläuft. Behandlung des Reaktionsgemisches mit Methyljodid und K_2CO_3 und anschließende Hydrolyse ergeben in 38 % Ausbeute **126**. Auch die für die Bildung der Thioharnstoffe **121** und **123** postulierte Isothiocyanat-Zwischenstufe kann in beiden Fällen abgefangen



Schema 25.

werden, und zwar durch Zugabe von Morpholin^[144, 146]. Allerdings würde auch ein nucleophiler Angriff des Amins an der (C = S)-Gruppe von **119** die Bildung von **121** erklären, so daß **120** nicht zwingend als Zwischenprodukt auftreten muß.

Eine weitere Stütze für die vorgeschlagenen Mechanismen der Reaktionen NH-acider Heterocyclen mit **2** liefert die Bildung zwitterionischer 1:1-Addukte **129**, die den nicht isolierbaren Zwischenstufen **117** entsprechen. 3-Amino-2*H*-azirine **2** setzen sich mit 5-substituierten 1,3,4-Oxadiazol- und 1,3,4-Thiadiazol-2(3*H*)-onen **127** bei Raumtemperatur in sehr guten Ausbeuten zu Verbindungen des Typs **129** (Schema 25) um, die als kristalline, erstaunlich stabile Substanzen isoliert werden^[147]. Die Strukturen mehrerer dieser neuartigen Verbindungen sind durch Röntgenkristallographie bestimmt worden. Im Zusammenhang mit dem Ausbleiben eines Ringschlusses entsprechend **117**→**119** ist erwähnenswert, daß die beiden Ebenen des delokalisierten Anions und

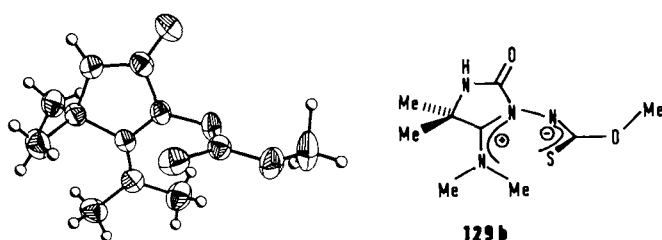


Abb. 4. Struktur des Zwitterions **129b** im Kristall.

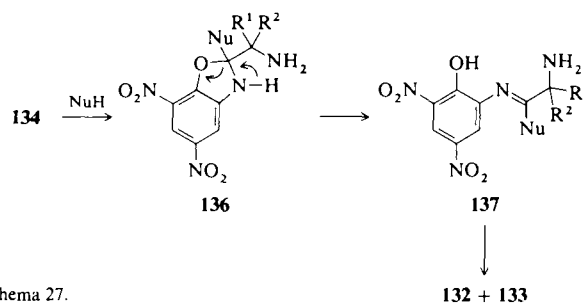
des Kations orthogonal zueinander stehen (siehe **129b** in Abb. 4). Ein Ringschluß zum bicyclischen **130** wurde dagegen bei der NaBH₄-Reduktion von **129a** erreicht^[147].

5.2. Reaktionen mit Phenolen

Wie in Abschnitt 3.3 erwähnt, setzen sich 3-Amino-2*H*-azirine **2** mit aktivierten Phenolen zu *N*-Phenylaminosäure-Derivaten vom Typ **27** um (Schema 7). Mit einer geeignet platzierten nucleophilen Gruppe sollten diese Produkte Ausgangsmaterialien für Cyclisierungen sein. Tatsächlich werden durch Umsetzung von **2** mit Picraminsäure (2-Amino-4,6-dinitrophenol) **131** in siedendem Acetonitril als einzige

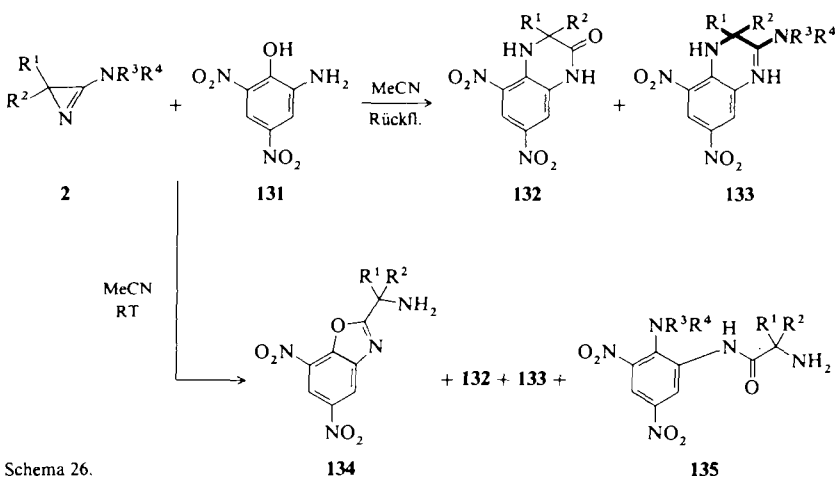
isolierbare Produkte die Chinazolin-Derivate **132** und **133** in Ausbeuten von ca. 10 bzw. 25 % erhalten (Schema 26)^[67, 74].

Die Bildung dieser Produkte wurde via Cyclisierung (Umidierung) des **27** entsprechenden Zwischenproduktes interpretiert. Versuche, dieses Zwischenprodukt bei niedrigerer Reaktionstemperatur (0–25 °C) zu isolieren, führten zu überraschenden Ergebnissen^[148]. Als Hauptprodukt – in einigen Fällen (mit **2**, R³ = Ph, R⁴ = Me) sogar als einziges Produkt in Ausbeuten bis zu 83 % – fällt das 1,3-Benzoxazolin-Derivat **134** an. Nebenprodukte sind **135** sowie **132** und **133**. Letztere werden in hohen Ausbeuten bei der basischen Hydrolyse von **134** bzw. bei der Umsetzung von **134** mit sekundären Aminen erhalten. Für diese Ringtransformationen von **134** erscheint ein Mechanismus via Bildung von **136** durch Addition des Nucleophils (H₂O, ROH, RNH₂), Umlagerung zu **137** und intramolekulare, nucleophile aromatische Substitution der OH-Gruppe an C(1) durch die NH₂-Gruppe plausibel (Schema 27).



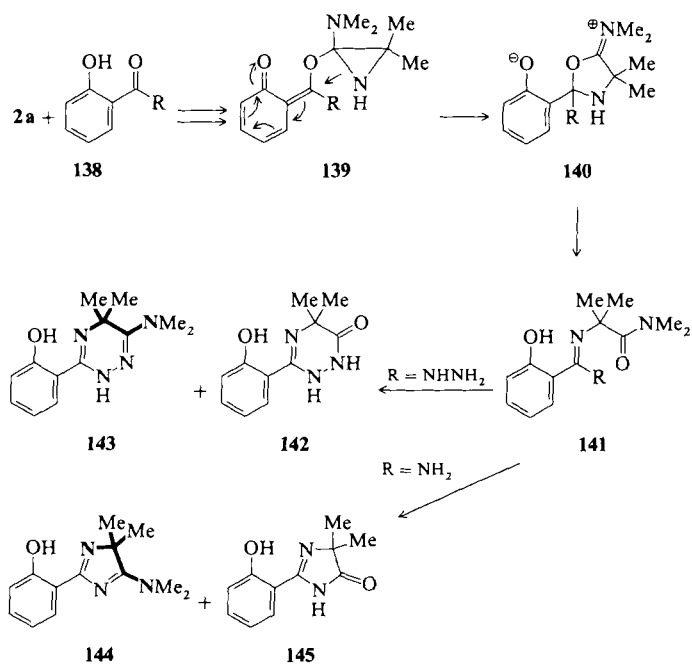
Schema 27.

Phenolische Substrate vom Salicylsäure-Typ (**138**) reagieren mit **2** nicht mehr via aromatische Substitution. Vielmehr wird das O-Atom der Seitenkette durch die α,α -disubstituierte α -Aminosäure ausgetauscht, ähnlich wie bei enolisierten cyclischen 1,3-Diketonen^[72] und 2-Formylcycloalkanonen^[64] beobachtet. Handelt es sich bei R um eine nucleophile Gruppe, z.B. NH₂NH oder NH₂, cyclisiert das primär gebildete **141** beim Erwärmen zu 1,2,4-Triazin-Derivaten **142**, **143** bzw. Imidazol-Derivaten **144**, **145** (Schema 28). Die Umsetzung von **2a** mit Salicylsäurehydrazid **138** (R = NH₂NH) in siedendem Benzol liefert in 45 % Ausbeute **142** und **143** im Verhältnis von ca. 3:2;^[74, 149] in Acetonitril bei Raumtemperatur wird in 80 % Ausbeute das Zwischenprodukt **141** erhalten. Die Cyclisierung zu **143** tritt in methanolischer Lö-



Schema 26.

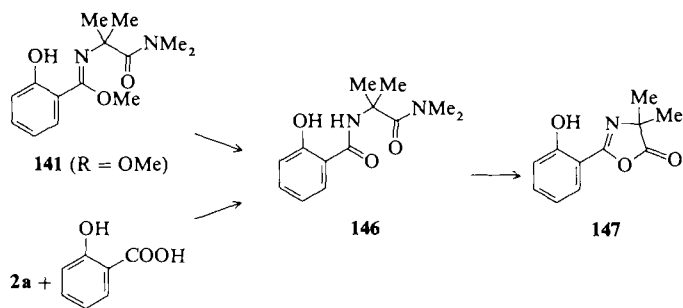
sung spontan ein; bei 50 °C erfolgt sie quantitativ mit einer Halbwertszeit von ca. 45 min. Auch in DMSO cyclisiert **141** quantitativ; es entstehen jedoch **142** und **143** im Verhältnis von ca. 1:2.



Schema 28.

Analog reagiert Salicylsäureamid **138** (R = NH₂) mit **2a**. Dabei werden das 4H-Imidazol **144** und das 3,5-Dihydroimidazol-4-on **145** gebildet, wobei das Produktverhältnis wiederum stark vom Lösungsmittel abhängt (Schema 28)^[74].

Salicylsäure-methylester **138** (R = OMe) setzt sich mit **2a** zum Iminoester **141** (R = OMe, Schema 29)^[124] um. Eine spontane Cyclisierung des Produktes ist in diesem Falle nicht möglich. Milde Hydrolyse liefert das Diamid **146**, das durch Erhitzen in Toluol in Gegenwart von HCl zum 1,3-Oxazol-5(4H)-on **147** cyclisiert (Schema 29). Die Produkte **146** und **147** erhält man auch durch Umsetzung von **2a** mit Salicylsäure. Diese Reaktion wird in den Abschnitten 5.3 und 6 ausführlicher besprochen (siehe auch Schema 8).

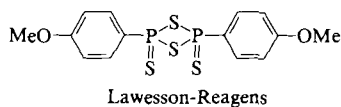
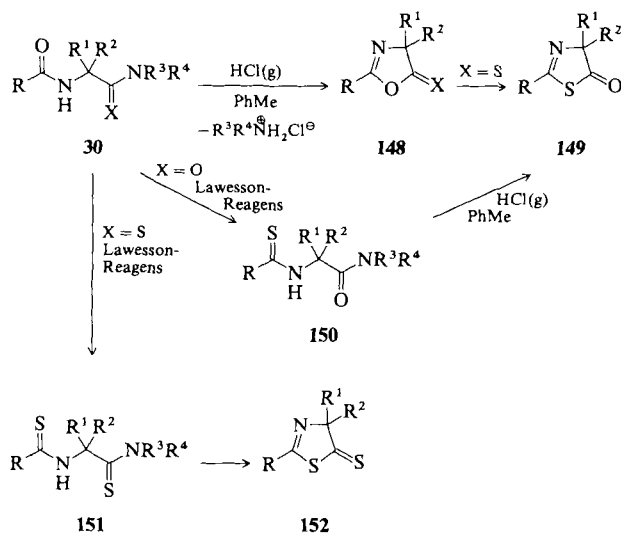


Schema 29.

5.3. Reaktionen mit Carbonsäuren und Carbonsäure-Derivaten

Die aus Carbonsäuren und 3-Amino-2H-azirinen **2** gebildeten Diamide **30** (X = O; siehe Schema 7) sind wie erwähnt

geeignete Substrate für die Synthese von 4,4-disubstituierten 1,3-Oxazol-5(4H)-onen (Azlactonen) **148** (X = O, Schema 30). Bei der quantitativ verlaufenden Cyclisierung mit HCl-Gas in Toluol entsteht als einziges Nebenprodukt das Hydrochlorid des sekundären Amins, das durch Filtration abgetrennt werden kann^[73, 150].



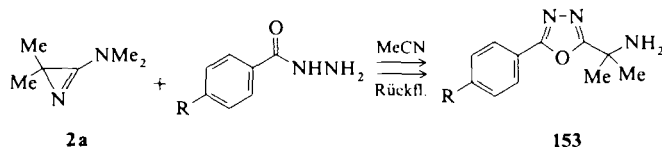
Lawesson-Reagens

Schema 30.

Die analoge Cyclisierung der Monothioamide **30** (X = S) liefert dagegen nicht die erwarteten 1,3-Oxazol-5(4H)-thione **148** (X = S), sondern die isomeren 1,3-Thiazol-5(4H)-one **149** (Schema 30). Wie durch Abfangreaktionen mit Aminen gezeigt werden konnte, entstehen die Thiazolone **149** durch eine Umlagerung der primär gebildeten, instabilen Oxazolthione **148** (X = S)^[150]. Einen weiteren Zugang zu **149** bietet die Thionierung des Diamids **30** (X = O), z. B. mit dem Lawesson-Reagens; die Cyclisierung des selektiv gebildeten **150** erfolgt unter Säurekatalyse glatt. Analog verläuft die Thionierung von **30** (X = S) zum Dithioamid **151**, das unter den Reaktionsbedingungen spontan zum 1,3-Thiazol-5(4H)-thion **152** cyclisiert^[28, 38]. Diese bisher kaum bekannten Dithio-Analoga der Azlactone, die ihrerseits eine Vielzahl von Additionsreaktionen eingehen^[151], können auch durch zweifachen O/S-Austausch in **30** (X = O)^[152] oder direkt durch Umsetzung von 3-Amino-2H-azirinen **2** mit Dithiosäuren bei -60 °C^[38] hergestellt werden.

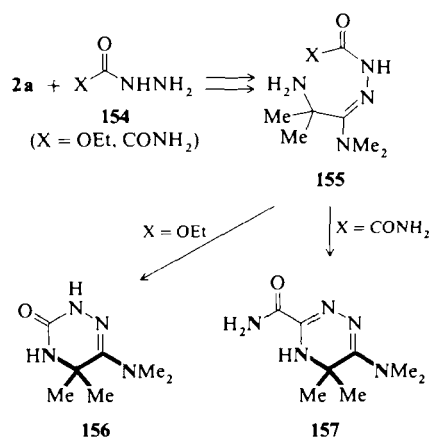
Aromatische Hydrazide, die in *ortho*-Stellung keine OH-Gruppe tragen (vgl. Abschnitt 5.2), reagieren bei Raumtemperatur nicht mit **2a**. Unter drastischeren Bedingungen (Acetonitril/Rückfluß; DMF/60 °C) werden aber in guten Ausbeuten 1,3,4-Oxadiazole vom Typ **153** (Schema 31) gebildet^[149, 153]. Diese Reaktion könnte entweder via einen nucleophilen Angriff des Azirins **2a** an der Hydrazid-Gruppe oder via eine primäre Protonierung von **2a** verlaufen. Mit beiden Mechanismen steht der Befund in Einklang, daß Acceptor-Substituenten an C(4) die Reaktion beschleunigen,

während Donor-Substituenten sie verlangsamen ($v_{\text{rel}} \approx 7$ ($R = \text{NO}_2$), 1 ($R = \text{H}$) und 0.7 ($R = \text{MeO}$)).



Schema 31.

Die Synthese von 1,2,4-Triazin-Derivaten **156** und **157** (Schema 32) gelingt durch Umsetzung von **2a** mit Carbazinsäure-ethylester bzw. Oxamohydrazid (**154**, $X = \text{EtO}$ bzw. H_2NCO) in 2-Propanol bei 70°C ^[153] (vgl. auch^[147]). Aus der bei Raumtemperatur durchgeführten Reaktion mit **154** ($X = \text{EtO}$) kann die offenkettige Zwischenstufe **155** als (*E*/*Z*)-Gemisch isoliert werden, welches in der Schmelze oder in DMF bei 70°C zu **156** cyclisiert.



Schema 32.

6. Verwendung der Azirin/Oxazolone-Methode bei Peptidsynthesen

6.1. Aufbau linearer Peptide mit α,α -disubstituierten α -Aminosäuren

Bei der Kettenverlängerung von Peptiden mit α,α -disubstituierten α -Aminosäuren führen die konventionellen Methoden immer wieder zu großen Schwierigkeiten oder versagen vollständig^[103, 106, 154–157]. Neben den niedrigen Ausbeuten, insbesondere beim Merrifield-Verfahren^[158], und der Spaltung der säurelabilen Aib-Peptidbindung bei der Entfernung der Schutzgruppe^[159], stören vor allem Racemisierungen (bzw. Epimerisierungen) der Carboxykomponente, zum Teil bedingt durch die notwendigen, langen Reaktionszeiten^[157, 160]. Hauptursache für die geringe Reaktivität α,α -disubstituierter α -Aminosäuren dürfte die sterische Hinderung durch die beiden α -Substituenten sein, die schon bei Aib sehr groß ist. Mehrere Syntheseveruche für größere Aib-haltige Polypeptide (z.B. Alamethicin) scheiterten anfangs^[161], bevor sie schließlich doch erfolgreich waren^[157].

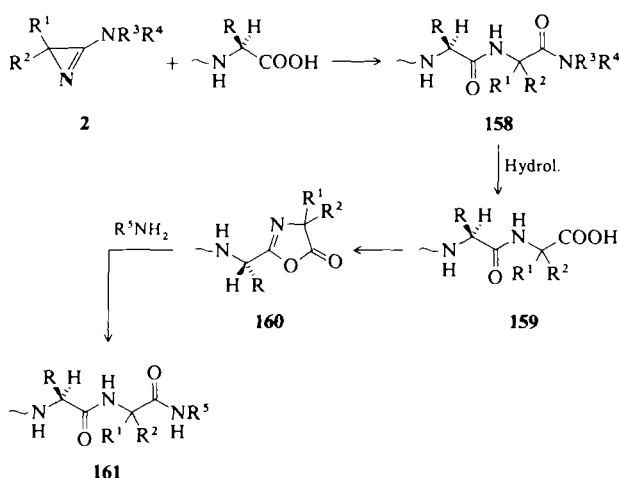
Da die Aktivierung der Carboxykomponente bei der Kupplung mit sterisch gehinderten Aminosäuren zu den er-

wähnten Schwierigkeiten führt, würde die alternative Aktivierung der Aminokomponente entscheidende Vorteile bieten. Donor-Substituenten (Alkyl oder Trialkylsilyl) an der Aminogruppe erhöhen zwar die Nucleophilie, erniedrigen aber infolge weiterer sterischer Hinderung die Kupplungsgeschwindigkeit. Eine geringfügige Erhöhung der Reaktivität der Aminogruppe ist durch die Verwendung der *tert*-Butylester erreicht worden^[162], eine befriedigende Möglichkeit zur Aktivierung der Aminokomponente steht aber nicht zur Verfügung^[163].

Die Verwendung von 3-Amino-2*H*-azirinen **2** als Aminosäure-Bausteine in der Peptidsynthese ist deshalb besonders interessant, weil damit das Konzept der Aktivierung der Aminokomponente realisiert wird. Die formale *N*-Aktivierung infolge der Ringspannung ist derart bedeutend, daß auf eine zusätzliche Aktivierung der Acylkomponente ganz verzichtet werden kann: 3-Amino-2*H*-azirine sind hochreaktive Bausteine für α,α -disubstituierte α -Aminosäuren (siehe Übersichten^[61, 164, 165]).

6.1.1. Prinzip und Mechanismus der Kettenverlängerung mit 3-Amino-2*H*-azirinen

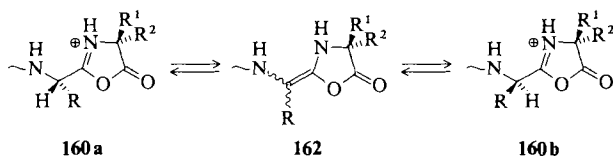
Das Prinzip, das der Kettenverlängerung von Peptiden mit 3-Amino-2*H*-azirinen **2** zugrunde liegt, ist im wesentlichen aus den in den Abschnitten 3.3 und 5.3 beschriebenen Reaktionen ersichtlich. Die Umsetzung von Carbonsäuren mit **2** führt zu Diamiden des Typs **30** (1. Kupplungsschritt); die säurekatalysierte Cyclisierung zu 1,3-Oxazol-5(4*H*)-onen **148** ($X = \text{O}$) kann als Aktivierungsschritt für die Kupplung mit einer weiteren Aminokomponente betrachtet werden. Speziell sei erwähnt, daß die unter sehr milden Bedingungen erfolgende Kupplung mit **2** keine zusätzlichen Reagentien erfordert, und daß keine Nebenprodukte entstehen. Dies macht einerseits die Aufarbeitung der Produkte sehr einfach und ermöglicht andererseits die Verwendung von bifunktionellen Carbonsäuren (Hydroxy-, Mercapto- und Aminosäuren) in ungeschützter Form^[166].



Schema 33.

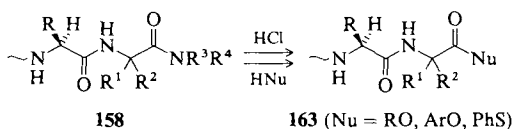
In Schema 33 ist das Prinzip des von uns als „Azirin/Oxazolone-Methode“ bezeichneten Verfahrens zum Einbau von α,α -disubstituierten α -Aminosäuren in Peptide zusammenge-

faßt. Die Umsetzung von *N*-geschützten Aminosäuren oder Peptiden mit **2** bei 0–25 °C verläuft in der Regel quantitativ. Die neue Amidbindung wird dabei in einer sehr raschen, intramolekularen Umlagerung (**31** → **32** → **30**, Schema 8) gebildet, bei der die Racemisierungsgefahr minimal ist. Ein zu **31** analoges reaktives Zwischenprodukt tritt auch bei der „Vier-Komponenten-Kondensation“ von Ugi et al.^[167] auf, bei der weniger als 0,01 % Racemisierung beobachtet wird. Der kritische Schritt ist die Hydrolyse des Peptidamids **158** zur Säure **159**. Diese Umfunktionalisierung der endständigen Amid-Gruppe in **158** verläuft mit sehr hoher Selektivität, solange die terminale Aminosäure disubstituiert ist ($R^1, R^2 \neq H$) und ein *N,N*-disubstituiertes Amid vorliegt ($R^3, R^4 \neq H$), das heißt bei den mit **2** erhaltenen Kupplungsprodukten^[29, 150, 166]. Die Behandlung einer Suspension oder Lösung von **158** ($R^3, R^4 = Me$) in Acetonitril/Wasser mit HCl-Gas bei ca. 60 °C liefert **159** mit Ausbeuten > 95 %. Als Zwischenprodukt tritt bei dieser Reaktion ein 1,3-Oxazol-5(4*H*)-on auf. Dies ist wohl der Grund für die teilweise Epimerisierung der zweitletzten Aminosäure, die über die Zwischenstufen in Schema 34 erfolgen dürfte^[168]. Diese Epimerisierung kann vollständig unterdrückt werden, wenn die unter noch milderen Bedingungen (3*N* HCl, THF/H₂O, 25 °C) hydrolysierbaren *N*-Methylanilide **158** ($R^3 = Ph$, $R^4 = Me$) eingesetzt werden^[168].



Schema 34.

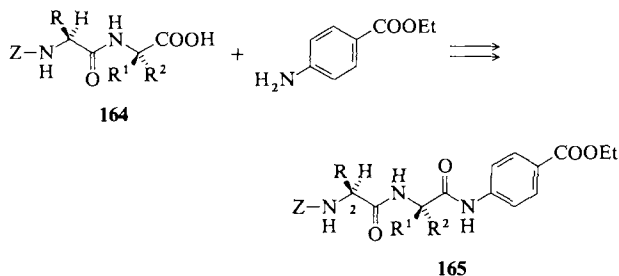
Analog gelingt die Umfunktionalisierung zu Estern und Thioestern **163** (Schema 35)^[166]. Dabei wird **158** entweder direkt im Alkohol oder in einer Lösung des Phenols oder Thiophenols in Acetonitril bei ca. 70 °C mit HCl-Gas behandelt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird umkristallisiert oder chromatographisch aufgearbeitet.



Schema 35.

Auf die Schwierigkeiten, die bei der Kupplung von Peptiden mit C-terminalen α, α -disubstituierten α -Aminosäuren auftreten, ist schon hingewiesen worden. Die Knüpfung von Peptidbindungen zwischen Aib und Aminosäurekomponenten via 4,4-Dimethyl-1,3-oxazol-5(4*H*)-one **160** ($R^1, R^2 = Me$) liefert aber ermutigende Resultate^[169, 170]. Die erforderlichen hohen Temperaturen schränken jedoch den Anwendungsbereich dieser Methode stark ein; die in erheblichem Maße beobachtete Epimerisierung^[171] ist wiederum auf das in Schema 34 formulierte Gleichgewicht zurückzuführen. So erhält man z.B. bei der Kupplung von Z-Ile-Aib-OH **164** ($R = CH_3CH_2CH(CH_3)$, $R^1 = R^2 = Me$) und der reakti-

onsträger Aminosäurekomponente 4-Aminobenzoesäure-ethylester mit der DCC(Dicyclohexylcarbodiimid)/HOBT(1-Hydroxybenzotriazol)-Methode^[155] **165**, das an C(2) von Ile zu fast 50 % epimerisiert ist (Schema 36). Aber auch die Kupplung mit Chlorameisensäure-isobutylester via das gemischte Anhydrid unter Anderson-Bedingungen^[172], eine Methode, die zur Kupplung von Aib empfohlen wird^[102], liefert zu ca. 5 % epimerisiertes **165**. Zudem ist die Ausbeute der Reaktion sehr bescheiden^[171].



Schema 36. Z = Benzyloxycarbonyl (PhCH₂OCO).

Die erwähnten Schwierigkeiten, Epimerisierung und geringe Ausbeute, können durch Katalyse der Kupplungsreaktion verringert werden. Als geeignetste Katalysatoren haben sich Campher-10-sulfonsäure (CSA) und Zinkchlorid erwiesen. In beiden Fällen bildet sich **165** mit DCC schon bei 0 °C in Ausbeuten von 80–95 % und ohne Epimerisierung an C(2) von Ile^[171]. Offensichtlich wird sowohl durch die Protonierung als auch durch die Komplexbildung mit der Lewis-Säure die Ringöffnung der intermediären 1,3-Oxazol-5(4*H*)-one beschleunigt und damit die Epimerisierungstendenz gesenkt^[29]. Ähnliche Effekte bei der Verwendung von CuCl₂ als Lewis-Säure sind schon früher beschrieben worden^[173] (siehe auch^[174]).

Zusammenfassend kann festgehalten werden: Die Umsetzung von Peptiden mit 3-Amino-2*H*-azirinen **2**, zusammen mit der selektiven Hydrolyse der terminalen Amidgruppe und einer effizienten, ohne Epimerisierung verlaufenden DCC-Kupplung via 1,3-Oxazol-5(4*H*)-one, ist eine attraktive Methode für den Einbau α, α -disubstituierter α -Aminosäuren in Peptide.

6.1.2. Synthese von Oligopeptiden mit α, α -disubstituierten α -Aminosäuren

Um die Tragweite der „Azirin/Oxazolone-Methode“ aufzuzeigen, sind neben einigen Dipeptiden^[150, 166] mehrere Tripeptid-Analoga vom Typ **165** (Tabelle 3)^[175] und Tetra-

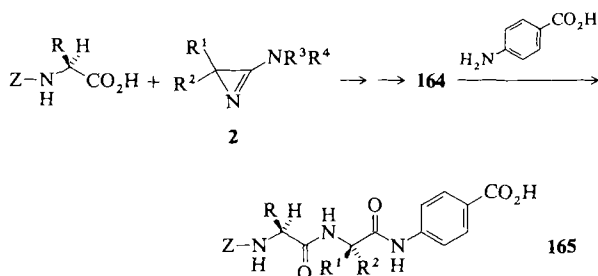


Tabelle 3. Nach der Azirin/Oxazolone-Methode synthetisierte Tripeptid-Analoga **165**.

R	Azirin	R ¹	R ²	Ausb. [a] [%]	Lit.
Me	2a	Me	Me	66	[29, 171]
PhCH ₂	2a	Me	Me	64	[29, 171]
sBu (S)	2a, 2ad	Me	Me	80, 78	[29, 171]
sBu (S)	2b	Me	Et	89	[29, 175]
		Et	Me	89	[29, 175]
sBu (S)	2c	Me	iPr	67	[29, 171]
		iPr	Me	73	[29, 171]
sBu (S)	2e	Me	PhCH ₂	90	[29, 175]
		PhCH ₂	Me	90	[29, 175]
sBu (S)	2o	Pr	Pr	78	[29, 175]
sBu (S)	2r	-(CH ₂) ₃ -		71	[29, 175]
sBu (S)	2sa	-(CH ₂) ₄ -		81	[29, 171]
sBu (S)	2t, 2ta	-(CH ₂) ₅ -		68, 51	[29, 175]
sBu (S)	2ua	-(CH ₂) ₆ -		89	[29, 175]

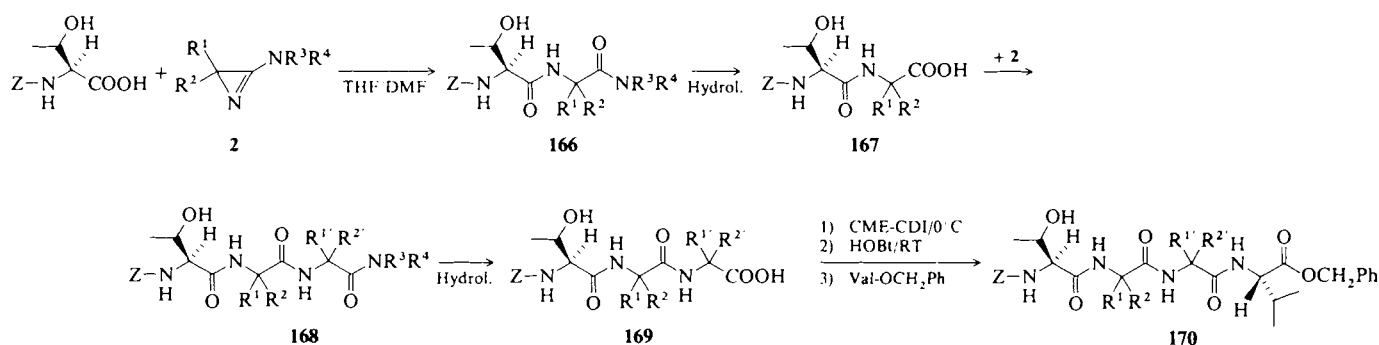
[a] Gesamtausbeute bezogen auf eingesetzte Z-Aminosäure.

peptide **170** (Schema 37, Tabelle 4)^[122] synthetisiert worden. Diese Modell-Peptide sind insbesondere im Hinblick auf das Studium ihrer Konformationen in Abhängigkeit von der Art der α,α -disubstituierten α -Aminosäuren als Zielstrukturen

die Synthese der Tetrapeptide **170** nach Schema 37 verläuft für die Kupplungs- und Hydrolyse-Schritte bis zum Tripeptid **169** mit sehr guten Ausbeuten; die letzte Kupplung mit Val-OCH₂Ph unter Verwendung eines wasserlöslichen Carbodiimids ist dagegen noch verbesserungsbedürftig (Tabelle 4).

Konformationsuntersuchungen an den Tripeptiden **165**^[29, 121] und den Tetrapeptiden **170**^[40, 122] zeigen die ausgeprägte Tendenz von Oligopeptiden mit α,α -disubstituierten α -Aminosäuren zur Bildung von β -Turns. Daß diese Tendenz schon in Tri- und Tetrapeptiden so deutlich in Erscheinung tritt, ist überraschend. Bemerkenswert ist auch der Befund, wonach α,α -disubstituierte α -Aminosäuren mit einer verzweigten Seitenkette besonders geeignet sind, β -Turns oder helicale Konformationen zu stabilisieren, während bei linearer Verlängerung der Seitenketten zunehmend gestreckte Konformationen stabilisiert werden.

Die Kupplung mit **2a** ist in idealer Weise zum Aufbau von Poly-Aib-Peptiden geeignet, da sie repetiert werden kann. Dabei wird jeweils das mit **2a** gebildete Peptidamid hydrolysiert und erneut mit **2a** umgesetzt. Auf diese Weise sind u.a. PhCH₂CO-(Aib)₃-OMe^[166], PhCH(OH)CO-Aib-OH^[179], H-(Aib)₄-OMe^[166] und Z-(Aib)₆-N(Ph)Me **171** (Abb. 5)^[136]



Schema 37. CME-CDI = *N*-Cyclohexyl-*N*-[2-(4-methylmorpholin-4-yl)ethyl]-carbodiimid-*p*-toluolsulfonat; HOBt = 1-Hydroxybenzotriazol.

Tabelle 4. Nach Schema 37 synthetisierte Tetrapeptide **170** [40, 122].

Azirin [c]	R ¹	R ²	167 [%] [a]	Azirin	R ¹	R ²	169 [%] [b]	170 [%]
2a	Me	Me	a 88	2a	Me	Me	aa 86	aa 52
2o	Pr	Pr	b 96	2o	Pr	Pr	ab 79	ab 57
				2a	Me	Me	ba 83	ba 60
				2o	Pr	Pr	bb 71	bb 57
2r	-(CH ₂) ₃ -		c 74	2o	Pr	Pr	c 73	c 59
2sa	-(CH ₂) ₄ -		d 89	2sa	-(CH ₂) ₄ -		d 86	d 59
2t	-(CH ₂) ₅ -		e 84	2t	-(CH ₂) ₅ -		e 63	e 72

[a] Gesamtausbeute für Kupplung mit 3-Amino-2*H*-azirin **2** zu **166** und Hydrolyse zu **167** bezogen auf eingesetzte Z-Aminosäure. [b] Gesamtausbeute für Kupplung mit 3-Amino-2*H*-azirin **2** zu **168** und Hydrolyse zu **169** bezogen auf eingesetztes Z-Dipeptid **167**. [c] Ausbeute der Kupplung von **169** mit Val-OBzl.

ausgewählt worden^[121, 122]. Die Tripeptid-Sequenz **165** ist auch von Interesse, weil Šorm et al.^[176] gezeigt haben, daß Peptid-Derivate wie Isoleucylalanyl-4-aminobenzoäure-ethylester (Ile-Ala-Benzocain) strukturelle Ähnlichkeit mit gewissen Juvenilhormon-Analoga haben (vgl.^[177, 178]).

Die Kupplung von Z-Ile mit den an C(2) unsymmetrisch substituierten, racemischen Azirinen **2b**, **2c** und **2e** führt zu 1:1-Gemischen der diastereomeren Dipeptide **164**, die durch HPLC getrennt und separat weiterverarbeitet werden. Auch

hergestellt worden. Speziell hingewiesen werden muß auf die Selektivität der Hydrolyse-Schritte, bei denen ausschließlich die terminale *N,N*-disubstituierte Amidgruppe gespalten wird.

Das Aib-haltige Peptid Z-(Aib)₃-Pro-(Aib)₃-N(Ph)Me wird durch Kupplung der via die Azirin/Oxazolone-Methode hergestellten Segmente Z-(Aib)₃-OH und Pro-(Aib)₃-N(Ph)Me erhalten. Die Segmente werden mit Hilfe von DCC/ZnCl₂ kondensiert^[136].

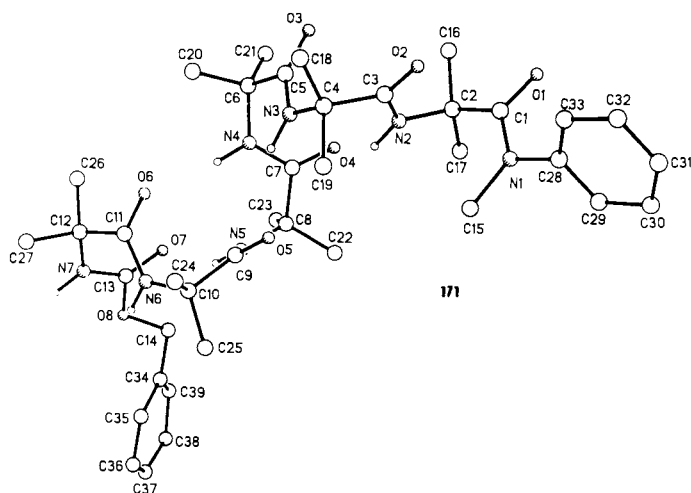


Abb. 5. Struktur von Z-(Aib)₆-N(Ph)Me 171 im Kristall.

6.1.3. Synthese von Peptaibol-Fragmenten

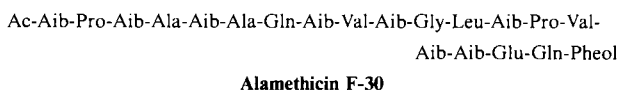
Bei den Peptaibolen handelt es sich um amphiphile Polypeptid-Antibiotika und Ionophore^[180] mit einem hohen Anteil an nicht proteinogener 2-Aminoisobuttersäure (Aib) (bis zu 50%) und einzelnen D-Isovalin-Resten (D-Iva). Weitere Charakteristika sind ein Aminoalkohol am C-Terminus und eine N-terminale Acetyl-Gruppe. Die Peptaibole können in zwei Gruppen unterteilt werden:^[181] solche mit 18–20 Aminosäuren, die kein Hydroxyprolin (Hyp) enthalten, und solche mit 15–16 Aminosäuren, darunter auch Hyp (Tabelle 5). Physiologisch zeichnen sich die Peptaibole durch ihre Membran-modifizierenden Eigenschaften aus. Sie induzieren in Lipid-Doppelschichten eine Potential-abhängige Ionenleitfähigkeit und dienen deshalb als Modellsysteme für das Verständnis der synaptischen Übertragung von Nervenimpulsen^[189–191].

Auffallend ist, daß bei der Isolierung der Peptaibole aus Pilzkulturen (z.B. *Trichoderma viride* → Alamethicin, Trichotoxin; *Emericellopsis poonensis* Thirum → Antiamöbin) jede

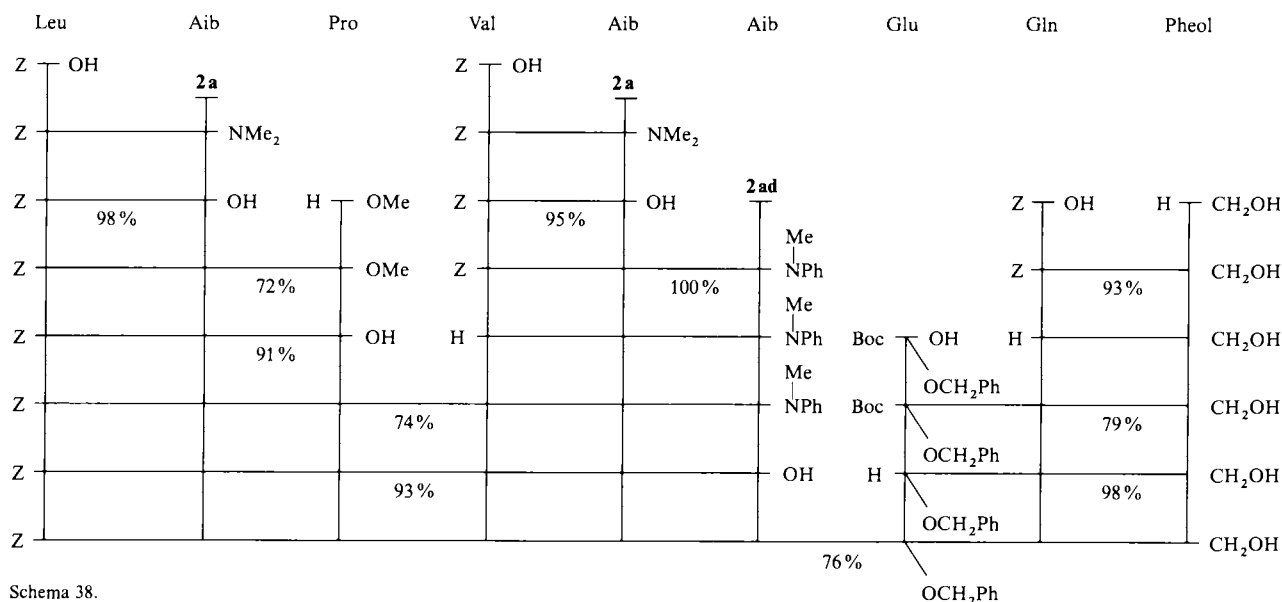
Tabelle 5. Einige Beispiele für Peptaibole.

Peptaibol	Anzahl Aminosäuren total	α,α -disubst.	C-terminaler Aminoalkohol	Lit.
Alamethicin F-30	20	8	Pheol	[102,182,183]
Antiamöbin I	16	8	Pheol	[100,184]
Emerimicin IV	15	6	Pheol	[185]
Hypelcin A	20	10	Leuol	[186]
Paracelsin A	20	9	Pheol	[182]
Suzukacillin A	20	9	Pheol	[187]
Trichorzianin A IIIc	19	8	Trpol	[188]
Trichotoxin A-40	18	9	Valol	[100,102,182]
Trichotoxin A-50 (G)	18	9	Valol	[182]

Stammverbindung mit mehreren Sequenz-Isomeren anfällt, deren präparative Trennung recht schwierig ist. Diese Mikroheterogenität wird auf die nichtribosomale Biosynthese an Multi-Enzym-Komplexen geringer Spezifität zurückgeführt^[192]. Aus diesem Grund wird seit längerer Zeit versucht, chemisch einheitliche Verbindungen zu synthetisieren. Für den bekanntesten Vertreter, Alamethicin F-30, sind 1981 und 1985 vier Synthesen publiziert worden^[157,193].



Die Azirin/Oxazolon-Methode bietet sich nun in idealer Weise für die Synthese von Peptaibol-Fragmenten an. Das Z-geschützte (12–20)-Nonapetid Z-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Glu(OCH₂Ph)-Gln-Pheol, das auch Schmitt und Jung bei ihrer Totalsynthese verwendeten^[157], wird auf dem in Schema 38 skizzierten Wege in 29% Ausbeute erhalten^[29,194]. Der Vergleich dieser Ausbeute mit der auf klassischem Wege erreichten (12%) zeigt die Vorteile der neuen Methodik klar auf. Insbesondere die Synthese des Tripeptid-Segments Z-Val-Aib-Aib-N(Ph)Me mit dem 3-Amino-2H-azirin **2a** als Aib-Syntheton (95% Ausbeute) ist bisherigen Verfahren weit überlegen.



Schema 38.

Als weitere attraktive Zielmoleküle sind Fragmente von Trichotoxin A-50 (G) und von Antiamöbin I ausgewählt worden.

Ac-Aib-Gly-Aib-Leu-Aib-Gln-Aib-Aib-Aib-Ala-Ala-Aib-Pro-Leu-Aib-D-Iva-Gln-Valol

Trichotoxin A-50 (G)

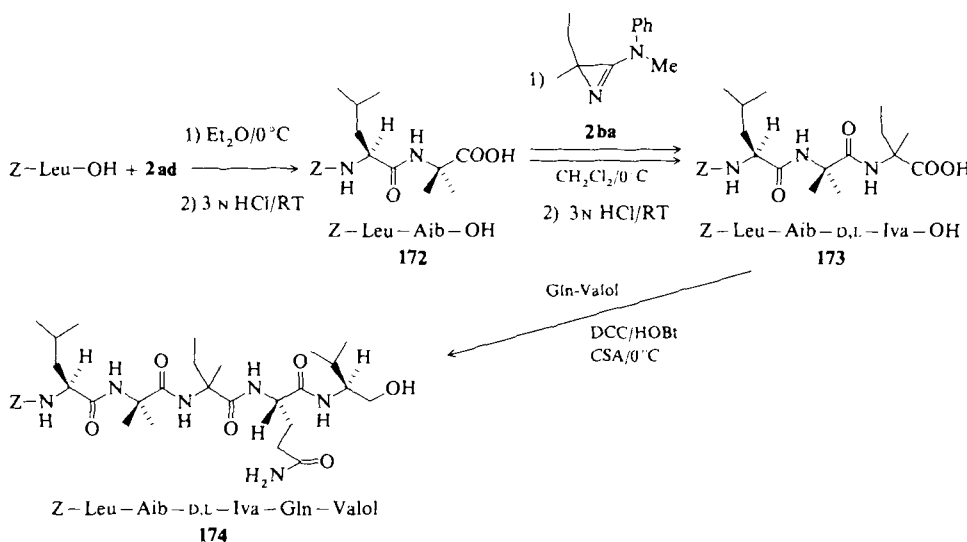
Ac-Phe-Aib-Aib-Aib-D-Iva-Gly-Leu-Aib-Aib-Hyp-Gln-D-Iva-Hyp-Aib-Pro-Pheol

Antiamöbin I

Die Synthese des (10–13)-Segmentes von Trichotoxin A-50 (G), Z-Ala-Ala-Aib-Pro-OMe, gelingt in 60% Ausbeute^[165, 195], wobei für die Kupplung von Z-Ala-Ala mit **2ad** und die anschließende Hydrolyse mit 3N HCl (THF/H₂O) zu Z-Ala-Ala-Aib-OH 92% Ausbeute erreicht wird. Die Herstellung von Z-Leu-Aib-Iva-Gln-Valol **174** ist in Schema 39

von Gln teilweise hydrolysiert (→Glu). Analoge Schwierigkeiten treten bei Synthesen von Z-Asn-Aib-Segmenten auf (→Asp). Dies kann nur durch Einführung einer geeigneten Schutzgruppe verhindert werden. Gut bewährt hat sich die Trityl-Gruppe; sie ermöglicht die Synthese des (6–13)-Segments **175** nach Schema 40 in einer Gesamtausbeute von ca. 60%^[135].

Die Synthese des N-terminale Nonapeptids von Antiamöbin ist in Schema 41 wiedergegeben. Beim sukzessiven Aufbau mit den 3-Amino-2*H*-azirinen **2ad** und **2ba** entsteht Ac-Phe-Aib-Aib-Aib-D,L-Iva-OH in sehr guten Ausbeuten als Epimerengemisch, das wiederum durch HPLC getrennt werden kann. Die vorläufig nur mit dem Epimerengemisch (ca. 4:7) durchgeführte Kupplung der Segmente (1–5) und (6–9) liefert via das gemischte Anhydrid mit Chlorameisensäureisobutylester das beste Resultat^[198]. Die Ausbeute an Rohprodukt aus der Kupplung mit DCC/CSA über das 1,3-Oxazol-5(4*H*)-on ist zwar höher (92%), sinkt aber bei der verlustreichen chromatographischen Abtrennung des gebildeten Harnstoffes auf ca. 52%.



Schema 39. DCC = Dicyclohexylcarbodiimid; CSA = Campher-10-sulfonsäure.

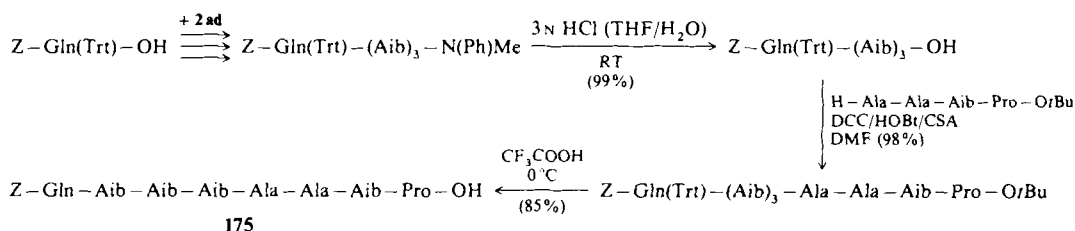
skizziert. Das Tripeptid **173** fällt als Epimeren-Gemisch (ca. 7:5) an, da racemisches **2ba** eingesetzt wird^[196]. Die Trennung der Epimere auf der Stufe der Tripeptidamide ist schwieriger als im Falle der Dipeptidamide vom Typ **165**. Durch HPLC-Trennung wurde das rechtsdrehende Epimer in reiner Form gewonnen, während das linksdrehende noch ca. 12% des Epimers enthielt^[195].

Ein weiteres Problem tritt beim Aufbau des (6–9)-Segmentes von Trichotoxin A-50 (G) auf. Bei der Hydrolyse der Peptidamide Z-Gln-(Aib)_n-N(Ph)Me wird auch unter den mildesten Bedingungen die Amid-Gruppe in der Seitenkette

Die Röntgenstrukturanalyse des analog hergestellten Segments Z-Gly-Leu-Aib-Aib-OH (Abb. 6) zeigt neben intermolekularen auch eine intramolekulare H-Brücke zwischen HN(1) und O(4), welche einen β-Turn stabilisiert.

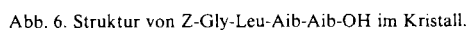
6.2. Direkte Amidcyclisierung zu cyclischen Depsipeptiden

Wie in den voranstehenden Abschnitten diskutiert, werden Diamide oder Peptide vom Typ **158** (Schema 33) unter sauren Bedingungen selektiv in Säuren oder Ester umgewan-



Schema 40.

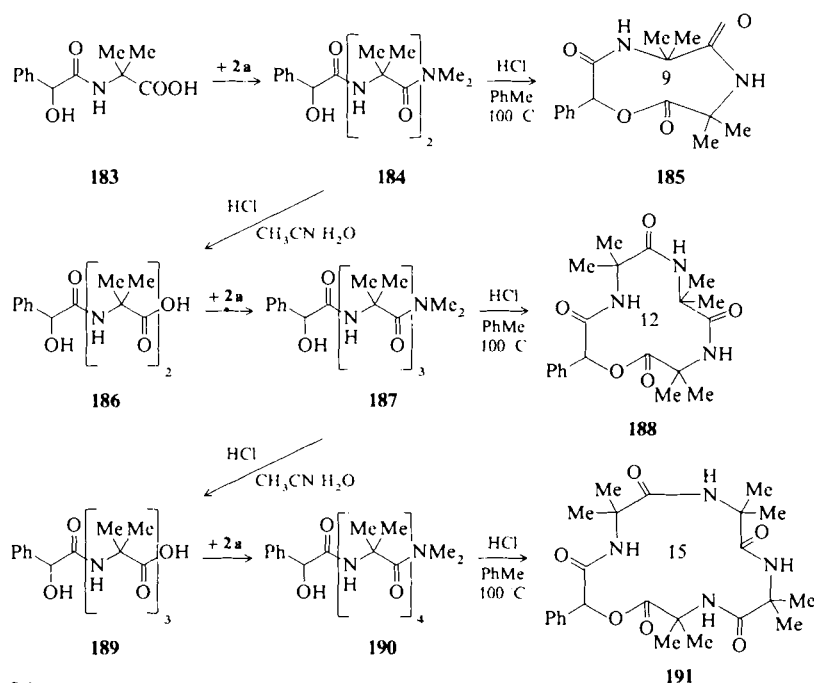
Schema 41.



Schema 42.

Schema 43.

Angew. Chem. 103 (1991) 271–297



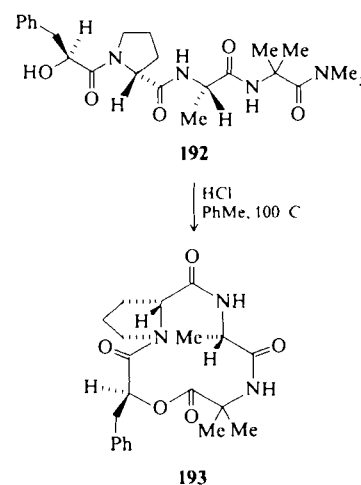
Schema 44.

cyclischer Depsipeptide (Peptolide) mittlerer Ringgröße. In Schema 44 ist ein Beispiel für die Sequenz von Peptidketten-Verlängerung mit Aminoazirinen und Amidcyclisierung ausgehend von (\pm)-Mandelsäure wiedergegeben^[179]. Die Cyclisierung findet jeweils bei ca. 100 °C beim Einleiten von getrocknetem HCl-Gas in eine Suspension des Peptids in Toluol statt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand mit THF/Ether suspendiert und das bei der Reaktion gebildete Dimethylamin-hydrochlorid abfiltriert. Dieses schonende Verfahren ermöglicht die Isolierung der neun-, zwölf- und fünfzehngliedrigen Depsipeptide **185**, **188** und **191** in 85, 90 bzw. 86 % Ausbeute^[179]. Besonders die leichte Bildung des neungliedrigen **185** überrascht, da bekannt ist, daß cyclische Tripeptide mit wenigen Ausnahmen (z.B. cyclo-Triprolyl^[200]) sehr schwer zugänglich sind^[201]. Unter den konventionellen Cyclisierungsbedingungen entstehen hauptsächlich Cyclodimere oder *N*-substituierte Piperazin-2,5-dione. Die hohe Ringspannung von **185** zeigt sich in seiner Hydrolyseempfindlichkeit; während nämlich **188** und **191** stabile Verbindungen sind, wird **185** schon mit Spuren von Wasser zur offenkettigen Säure PhCH(OH)CO-Aib-Aib-OH hydrolysiert.

Speziell hingewiesen werden muß auf die Selektivität des Ringschlusses mit der terminalen Amid-Gruppe. In keinem Fall tritt eine Cyclisierung unter Spaltung der Peptidkette auf^[179] (vgl.^[61]). In diesen Modellverbindungen mit ausschließlich Aib-Einheiten innerhalb der Peptidkette muß diese Selektivität mit der bevorzugten Bildung des 1,3-Oxazol-5(4*H*)-ons via Protonierung der *N,N*-Dimethylamid-Gruppe erklärt werden.

Die allgemeine Bedeutung dieser neuen Cyclisierungsmethode ist aus den erfolgreichen Synthesen der zwölfgliedrigen Cyclodepsipeptide **193** (Schema 45) und **197** (Schema 46) ersichtlich. Beim cyclo[-(*S*)-Pms-(*R*)-Pro-(*S*)-Ala-Aib-] **193** (Pms = Phenylmilchsäure) handelt es sich um ein heterodetisches Analogon zu dem von Rich et al.^[202] bearbeiteten Tetrapeptid cyclo[-(*S*)-Phe-(*R*)-Pro-(*S*)-Ala-Aib-], das als Modellverbindung für die Optimierung der Cyclisie-

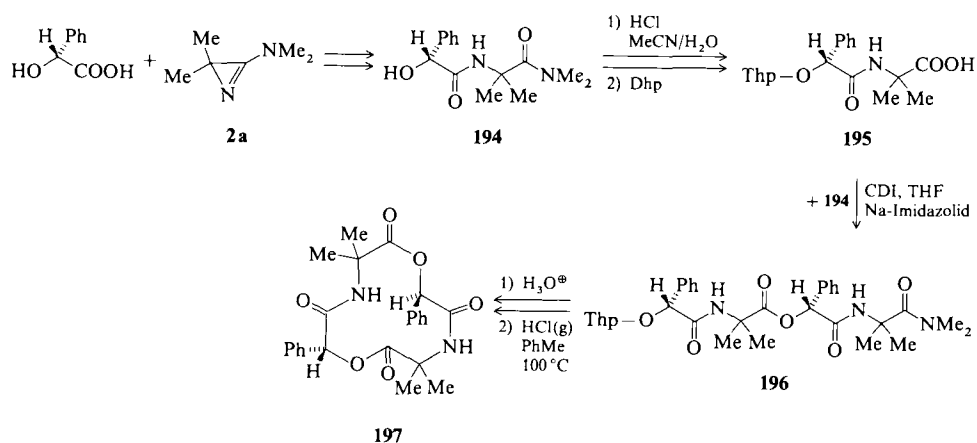
rung zu Chlamydocin^[203] diente. Während der Ringschluß zwischen Phe und Aib im Falle des Peptids sehr langsam und mit nur 2 % Ausbeute verläuft, gelingt die entsprechende Cyclisierung **192**→**193** mit einer Ausbeute von 72 % (Schema 45)^[204].



Schema 45.

Verbindung **197** weist eine alternierende Sequenz von (*R*)-Mandelsäure und Aib auf und dient damit als Modellverbindung für die Cyclisierung zu Enniatinen^[180, 205, 206]. Enniatine sind natürliche Ionophore, die alternierend (*R*)- α -Hydroxy- und (*S*)- α -Aminosäuren enthalten. Beispielsweise ist im Antibioticum Enniatin B der 18gliedrige Ring aus drei [(*R*)-2-Hydroxy-3-methylbutanoyl-*N*²-methyl-L-valyl]-Einheiten aufgebaut. Üblicherweise wird die Cyclisierung bei der Synthese der Enniatine durch die Bildung einer Lactam-Bindung vollzogen; bei den Modellverbindungen vom Typ **197** erfolgt der Ringschluß via Amidcyclisierung unter Lactonbildung (Schema 46)^[207].

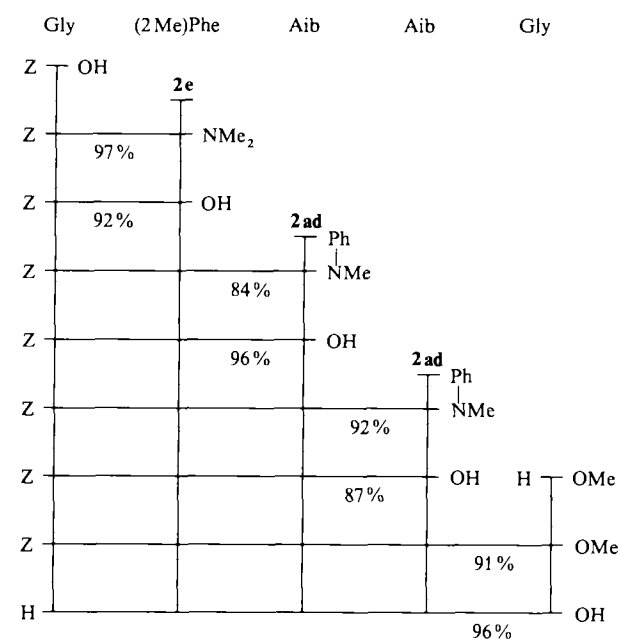
Der lineare Vorläufer **196** wird bequem in 66 % Ausbeute durch Kupplung der aus (*R*)-Mandelsäure und **2a** erhalte-



Schema 46. Dhp = Dihydropyran; Thp = Tetrahydropyranyl; CDI = Carbonyldiimidazol.

nen Teilstücke **194** und **195** synthetisiert. Für die Kupplung der beiden Fragmente hat sich ein modifiziertes Carbonyldiimidazol(CDI)-Verfahren^[208] bewährt, bei dem als Base Natrium-Imidazolid in THF verwendet wird. Die Cyclisierung mit HCl in Toluol bei 100 °C führt in 88 % Ausbeute zu **197**. Unter diesen Bedingungen ist keine Spaltung der Ester-Gruppe zu beobachten.

Zusammenfassend soll festgehalten werden, daß sich die säurekatalysierte Amidcyclisierung in idealer Weise für Lacton-Ringschlüsse (vgl. auch^[209]) und damit zur Herstellung cyclischer Depsipeptide eignet. Auch bei Verwendung kleiner Lösungsmittelvolumina treten keine Dimerisierungen auf. Bedingt durch die heterogene Reaktionsführung wird vermutlich das „Verdünnungsprinzip“^[210] trotzdem befolgt, da nur ein geringer Teil des Eduktes in Toluol gelöst vorliegt. Für die hohen Ausbeuten maßgebend sind zudem der irreversible Verlauf des Aktivierungsschrittes, d.h. der 1,3-Oxazol-5(4*H*)-on-Bildung, bei dem das abgespaltene Dimethylamin sofort als Hydrochlorid ausgefällt wird, sowie die schonende Aufarbeitung durch Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels.



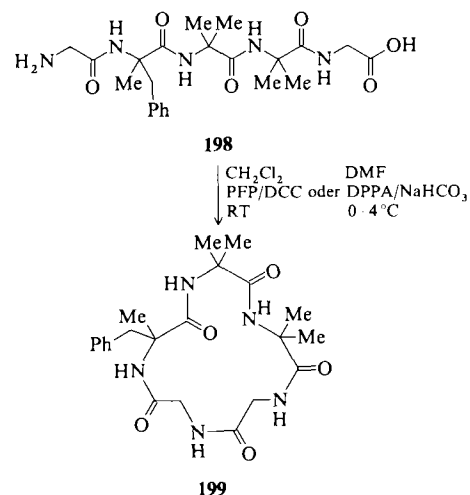
Schema 47.

Ausbeute von 25 %. Dabei wird eine 10^{-4} M Lösung von **198** mit zwei Äquivalenten Pentafluorphenol und einem Äquivalent DCC 30 h bei Raumtemperatur gerührt; das cyclisierte

6.3. Synthese cyclischer Aib-haltiger Peptide

Die Synthese cyclischer Peptide ist nach wie vor hoch aktuell^[211–214]. Leider läßt sich die säurekatalysierte Amidcyclisierung (Abschnitt 6.2) nicht auf die Bildung cyclischer Peptide übertragen. Wie bei den Dipeptid-Derivaten vom Typ **176** (Nu = NH, Schema 42) versagt die Methode auch bei länger-kettigen Peptiden, da die freie Amino-Gruppe unter den Reaktionsbedingungen vollständig protoniert ist. Für die Synthese cyclischer, Aib-haltiger Peptide ist deshalb ein Aufbau via „Azirin/Oxazolone-Methode“, kombiniert mit einer konventionellen Cyclisierung, geeignet. Das als Modellverbindung gewählte Pentapeptid **198** wird nach dem Syntheseplan in Schema 47 aus *Z*-Glycin durch Umsetzungen mit den 3-Amino-2*H*-azirinen **2e** und **2ad** sowie Kupplung mit Glycinmethylester via 1,3-Oxazol-5(4*H*)-on (DCC/ZnCl₂) erhalten. Die Schutzgruppen werden wie üblich durch Hydrogenolyse und Verseifung entfernt^[36].

Für die Cyclisierung von **198** zum 15gliedrigen **199** (Schema 48) sind mehrere Verfahren ausprobiert worden. Die Pentafluorphenol/DCC-Methode^[215] liefert **199** in einer



Schema 48. PFP = Pentafluorphenol; DPPA = Diphenylphosphorylazid.

Produkt **199** wird dann durch HPLC gereinigt. Die höchste Ausbeute an kristallinem Produkt (60%) ergab das Verfahren von Brady et al.^[216] Dabei wurde **198** in wasserfreiem DMF (10^{-4} M) mit Diphenylphosphorylazid (DPPA) und NaHCO_3 bei $0-4^\circ\text{C}$ gerührt.

Diese Methode ermöglicht auch die Cyclisierung des Tetrapeptids H-Gly-(2Me)Phe-Aib-Gly-OH zum zwölfgliedrigen cyclo[Gly-(2Me)Phe-Aib-Gly-]. Allerdings sind in diesem Falle bisher nur Ausbeuten von 20–25% erreicht worden. Als hauptsächliche Nebenreaktion tritt Cyclodimerisierung auf, die auch bei einer Verdünnung von 10^{-5} M nicht ganz unterdrückt werden konnte.

Die Strukturen des offenkettigen und des cyclischen Pentapeptids, **198** bzw. **199**, sind durch Röntgenstrukturanalyse bewiesen worden (Abb. 7)^[217]. Das offenkettige **198** liegt im

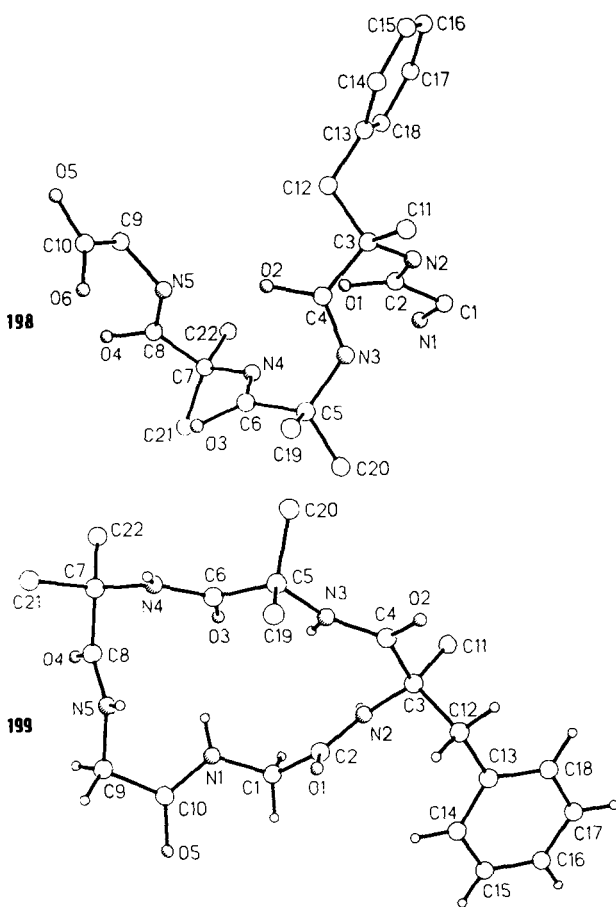


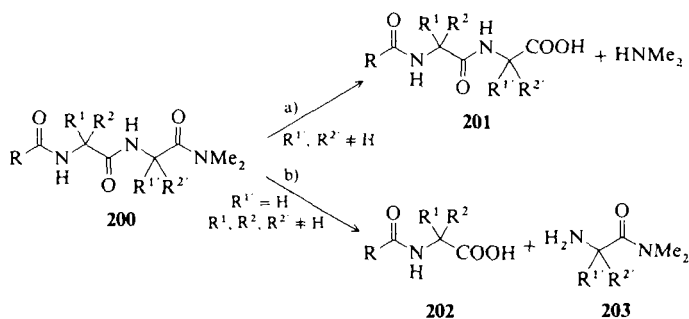
Abb. 7. Struktur von H-Gly-(2Me)Phe-Aib-Aib-Gly-OH **198** und cyclo[Gly-(2Me)Phe-Aib-Gly-] **199** im Kristall.

Kristall als linksgängige 3_{10} -Helix vor, die durch zwei intramolekulare H-Brücken (N(4)-H \cdots O(1) und N(5)-H \cdots O(2)) stabilisiert ist. Auch die relativ starre Konformation des cyclischen **199** weist zwei intramolekulare H-Brücken auf, wobei die eine (N(1)-H \cdots O(3)) relativ stark ist, die zweite dagegen (N(3)-H \cdots O(3)) relativ schwach zu sein scheint.

6.4. Racematspaltung α,α -disubstituierter α -Aminosäuren via diastereomere Dipeptide

Die in Abschnitt 6.1.1 beschriebene selektive Amidspaltung (HCl/MeCN/ H_2O) führt im Falle der Dipeptidamide

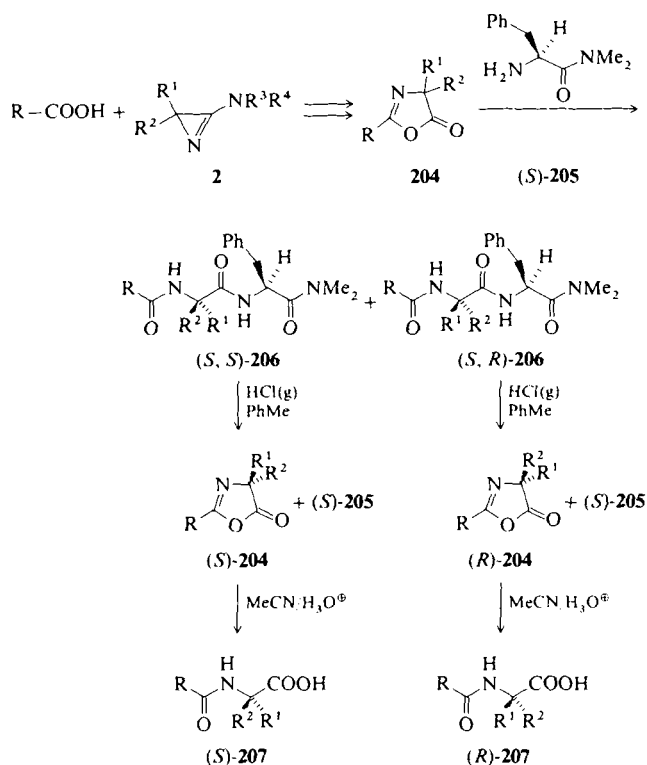
200 zu Dipeptidsäuren **201**, wenn die C-terminale Aminosäure α,α -disubstituiert ist ($\text{R}^1, \text{R}^2 \neq \text{H}$; Schema 49, Weg a). Ist dagegen die endständige Aminosäure mono- und die zweitletzte disubstituiert ($\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^1 \neq \text{H}$), wird unter gleichen Bedingungen ebenfalls selektiv die Abspaltung der C-terminalen Aminosäure **203** beobachtet (Weg b)^[73, 150, 166].



Schema 49.

Auf der Basis der selektiven Spaltung vom Typ b) ist eine über die folgenden Stufen verlaufende Racematspaltung für α,α -disubstituierte α -Aminosäuren ausgearbeitet worden:

1. Die racemische, *N*-acylierte, α,α -disubstituierte α -Aminosäure (in Form des Oxazolons **204**) wird mit dem *N,N*-Dimethylamid einer enantiomerenreinen, monosubstituierten α -Aminosäure (z.B. Phe- NMe_2 (*S*)-**205**) gekuppelt.
2. Die gebildeten diastereomeren Dipeptide (z.B. (*S,S*)- und (*R,S*)-**206**) werden chromatographisch getrennt.
3. Die getrennten diastereomeren Dipeptide werden durch selektive Amidspaltung in die enantiomerenreinen α,α -disubstituierten α -Aminosäuren (z.B. (*S*)- und (*R*)-**207**) und den unveränderten chiralen Hilfsstoff zerlegt.



Schema 50. $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alkyl}$; $\text{R}^1 > \text{R}^2$.

Dieses Konzept ist mit *N,N*-Dimethylphenylalaninamid (Phe-NMe₂) und *N,N*-Dimethyl-*N*²-phenylalanylphenylalaninamid (Phe-Phe-NMe₂) als chiralem Hilfsstoff und einer Reihe von α,α -disubstituierten α -Aminosäuren erfolgreich getestet worden (Schema 50)^[18, 219]. Die für die Kupplung mit dem chiralen Hilfsstoff eingesetzten 4,4-disubstituierten 1,3-Oxazol-5(4*H*)-one **204** sind entweder über 3-Amino-2*H*-azirine **2**, aus Ketonen via Hydantoine, oder durch Alkylierung von 4-monosubstituierten 1,3-Oxazol-5(4*H*)-onen hergestellt worden. Die Trennung der Diastereomere (*S,S*)-**206** und (*R,S*)-**206** gelingt in den meisten Fällen durch „Flash-Chromatographie“ an Silicagel^[120]. So isoliert man z.B. die Dipeptide **206** mit R¹, R² = PhCH₂, Me in 42 und 40 % Ausbeute bezogen auf **204**. Die Hydrolyse zu den enantiomerenreinen *N*-Acylaminosäuren (*S*)-**207** (R¹ = PhCH₂, R² = Me; 89 %) und (*R*)-**207** (85 %), bei der ca. 80 % des chiralen Hilfsstoffes (*S*)-**205** zurückgewonnen werden können, verläuft bei 70 °C glatt. In analoger Weise erhält man z.B. die enantiomeren Methylester, wenn die getrennten Dipeptide in Methanol mit HCl-Gas behandelt werden, während beim Einleiten von HCl-Gas in eine Suspension von (*S,S*)- oder (*R,S*)-**206** in Toluol die enantiomeren 4,4-disubstituierten 1,3-Oxazol-5(4*H*)-one anfallen.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Die 3-Amino-2*H*-azirine **2** haben sich als reaktive, vielseitig verwendbare Synthesebausteine erwiesen. Ihre Reaktionen mit Carbonsäuren, NH-aciden Heterocyclen und anderen Protonensäuren verlaufen unter Spaltung der CN-Doppelbindung zu α,α -disubstituierten α -Aminosäure-Derivaten. Solche nicht-proteinogenen Aminosäuren kommen in einigen biologisch aktiven Heterocyclen, z.B. Herbiziden, vor; die 3-Amino-2*H*-azirine eröffnen einen bequemen Weg zum Einbau dieser Aminosäure-Fragmente in bekannte und in neuartige Heterocyclen. Einige der bisher untersuchten Umsetzungen mit NH-aciden Heterocyclen haben aber auch zu überraschenden Ergebnissen geführt. Die Aufklärung der Mechanismen dieser Reaktionen, die alle über ein Zwitterion als Schlüssel-Zwischenprodukt verlaufen, hat viel zum Verständnis der Reaktivität cyclischer Amidine mit drei Ringgliedern beigetragen. Eine sichere Vorhersage des Reaktionsverlaufes ist aber in gewissen Fällen immer noch schwierig.

Dies trifft nicht zu, wenn 3-Amino-2*H*-azirine als Ausgangsstoffe für α,α -disubstituierte α -Aminosäuren zum Aufbau von Peptiden und Peptid-artigen Verbindungen verwendet werden. Die Umsetzungen mit Aminosäuren oder Peptiden führen generell zum Kupplungsprodukt, d.h. zu dem um eine α,α -disubstituierte α -Aminosäure verlängerten Peptid. Diese Kupplung gelingt unter sehr milden Bedingungen, ohne zusätzliche Reagentien und mit sehr hohen Ausbeuten. Zusammen mit der selektiven Hydrolyse zur Peptidsäure und der ebenfalls unter milden Bedingungen und ohne Epimerisierung verlaufenden, Lewis-Säure-katalysierten Kupplung via 1,3-Oxazol-5(4*H*)-one ist sie eine sehr nützliche Ergänzung des Repertoires der Peptidsynthese. Dieses von uns als „Azirin/Oxazolone-Methode“ bezeichnete Verfahren ist besonders attraktiv für die Synthese von Peptaibolen, cyclischen Desipeptiden (Peptoliden) und Oligopeptiden, die in relativ starren Konformationen vorliegen.

Der zuletzt erwähnte Aspekt ist von besonderer Bedeutung, da neben der Erforschung der Beziehungen zwischen Struktur, Konformation und biologischer Aktivität die Konstruktion von künstlichen Proteinen mit „maßgeschneiderten“ physikalisch-chemischen Eigenschaften zu den ehrgeizigsten Projekten der Peptidchemie gehört. Eine Voraussetzung für deren Synthese ist die Verfügbarkeit von Oligopeptid-Fragmenten mit „stabiler Sekundärstruktur“ als Bausteine. Die stark „ β -Turn“-induzierenden α,α -disubstituierten α -Aminosäuren könnten sich auch für den Aufbau von „ β -Turn“-Untereinheiten eignen, die als Erkennungsmerkmal für die Auslösung von immunologischen, endokrinen und metabolischen Reaktionen dienen. Die „Azirin/Oxazolone-Methode“ kann beim Aufbau solcher Verbindungen einen wesentlichen Beitrag leisten. Die Bedeutung dieser Synthese-Strategie wird noch erheblich zunehmen, sobald enantiomerenreine 3-Amino-2*H*-azirine zur Verfügung stehen.

Mein Dank gilt der Universität Zürich, dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, der F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, der Prof.-Hans-E.-Schmid-Stiftung, dem Anna-Feddersen-Wagner-Fonds und dem Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten und der beteiligten Doktoranden. Ein ganz besonders herzlicher Dank gebührt meinen engagierten und geschickten Mitarbeitern, deren Namen im Literaturverzeichnis erscheinen. Sie haben, in der Regel als Doktoranden und Diplomanden, durch viele Ideen und unermüdlichen Einsatz bei deren experimenteller Realisierung die in diesem Aufsatz erwähnten Ergebnisse im Laboratorium erarbeitet.

Eingegangen am 2. Juli 1990 [A 806]

- [1] V. Meyer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **180** (1876) 192.
- [2] A. von Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **18** (1885) 2277.
- [3] A. de Meijere, *Chem. Unserer Zeit* **16** (1982) 13.
- [4] A. Greenberg, J. F. Liebman: *Strained Organic Molecules*, Vol. 38 von A. T. Blomquist (Hrsg.): *Organic Chemistry*, Academic Press, New York 1978.
- [5] A. Hassner (Hrsg.): *Small Ring Heterocycles*, Vol. 1–3, Wiley, New York 1983.
- [6] V. Nair in [5], Vol. 1, S. 215.
- [7] a) A. Padwa, A. D. Woolhouse in A. R. Katritzky, C. W. Rees (Hrsg.): *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 7, (W. Lwowsky, Hrsg.), Pergamon Press, Oxford 1984, S. 47; b) J. Y. Vanderhoek, P. A. Cerutti in *Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie*, Band 4/5b: „Photochemie“, Thieme, Stuttgart 1975, S. 1104; c) R. K. Smalley in D. Barton, W. D. Ollis (Hrsg.): *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4 (P. G. Sammes, Hrsg.), Pergamon Press, Oxford 1979, S. 565; d) A. Hassner in E. F. V. Scriven (Hrsg.): *Azides and Nitrenes*, Academic Press, Orlando, Fl. 1984, S. 35.
- [8] F. W. Fowler, *Adv. Heterocycl. Chem.* **13** (1971) 45.
- [9] D. J. Anderson, A. Hassner, *Synthesis* 1975, 483.
- [10] V. Nair, K. H. Kim, *Heterocycles* **7** (1977) 353.
- [11] H. Taniguchi, K. Isomura, T. Tanaka, *Heterocycles* **6** (1977) 1563.
- [12] A. Padwa, *Acc. Chem. Res.* **9** (1976) 371; *Chem. Rev.* **77** (1977) 37.
- [13] P. Gilgen, H. Heimgartner, H. Schmid, H.-J. Hansen, *Heterocycles* **6** (1977) 143.
- [14] A. Padwa, P. H. J. Carlsen, N. Kamigata in R. B. Mitra, N. R. Ayyangar, V. N. Gogte, R. M. Acheson, N. Cromwell (Hrsg.): *New Trends in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam 1979, S. 341.
- [15] A. Padwa in P. de Mayo (Hrsg.): *Rearrangements in Ground and Excited States*, Vol. 3, Academic Press, New York 1980, S. 501.
- [16] H.-J. Hansen, H. Heimgartner in A. Padwa (Hrsg.): *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley, New York 1984, S. 177.
- [17] H. Alper, *Isr. J. Chem.* **21** (1981) 203; H. Alper, C. P. Mahatantila, F. W. B. Einstein, A. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 2708.
- [18] P. F. dos S. Filho, U. Schuchardt, *Angew. Chem.* **89** (1977) 672; *Angew.*

- Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 647; U. Schuchardt, P. F. dos S. Filho, *J. Chem. Res. (S)* 1983, 122.
- [19] a) A. Padwa, N. Kamigata, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 1871; b) H. Bader, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 286.
 - [20] a) D. J. Anderson, A. Hassner, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 4339; 94 (1972) 8255; b) V. Nair, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 802; c) A. Inada, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 1489.
 - [21] a) L. A. Wendling, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 308; *J. Org. Chem.* 41 (1976) 831; b) A. Padwa, J. Smolanoff, S. I. Wetmore, Jr., *ibid.* 38 (1973) 1333; c) P. Claus, P. Gilgen, H.-J. Hansen, H. Heimgartner, B. Jackson, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 57 (1974) 2173.
 - [22] M. Rens, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* 1970, 3765.
 - [23] Die Ringspannung der 2H-Azirine ist nicht bekannt, vermutlich aber vergleichbar mit derjenigen von Cyclopropan (224.5 kJ mol⁻¹ [24]), da die Ringspannung von Aziridin (115.8 kJ mol⁻¹) praktisch gleich groß ist wie diejenige von Cyclopropan (115.4 kJ mol⁻¹ [24]).
 - [24] S. W. Benson: *Thermochemical Kinetics*, 2. Aufl., Wiley, New York 1976.
 - [25] H. Heimgartner: „3-Amino-2H-Azirine, neue Synthese für heterocyclische Verbindungen“, *Habilitationsschrift*, Universität Zürich 1979.
 - [26] L. Ghosez, J. Marchand-Brynaert in H. Böhme, H. G. Viehe (Hrsg.): *Iminium Salts in Organic Chemistry, Vol. 9/Part I* von E. C. Taylor (Hrsg.): *Advances in Organic Chemistry*, Wiley, New York 1976, S. 421; L. Ghosez in J. Mathieu (Hrsg.): *Medicinal Chemistry V*, Elsevier, Amsterdam 1977, S. 363.
 - [27] S. M. Ametamey, R. Hollenstein, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988) 521.
 - [28] C. Jenny: „Synthese und Reaktionen von 2-Thiazolin-5-thionen“, *Dissertation*, Universität Zürich 1986.
 - [29] P. Wipf: „Synthese und Konformationsanalyse von Peptiden mit α,α -disubstituierten α -Aminosäuren“, *Dissertation*, Universität Zürich 1987.
 - [30] K. Dietliker, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 262.
 - [31] S. M. Ametamey: „3-Amino-2H-Azirine als Aminosäure-Bausteine in der Heterocyclensynthese“, *Dissertation*, Universität Zürich 1989.
 - [32] M. Henriët, M. Houtekie, B. Tschy, R. Touillaux, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 223.
 - [33] C. Bernard, L. Ghosez, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 940.
 - [34] K. Dietliker: „I. Photochemie und Übergangsmetallkomplexe von Aminoazirinen; II: Zur photochemisch induzierten Isomerisierung von 4-Aroyl-isoxazolen“, *Dissertation*, Universität Zürich 1980.
 - [35] W. Altherr, H. Heimgartner, unveröffentlicht.
 - [36] I. Dannecker-Doerig, H. Heimgartner, unveröffentlicht.
 - [37] L. Ghosez, A. Demoulin, M. Henriët, E. Sonveaux, M. Van Meerssche, G. Germain, J.-P. Declercq, *Heterocycles* 7 (1977) 895.
 - [38] C. Jenny, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 374.
 - [39] L. Ghosez, P. Notté, C. Bernard-Henriët, R. Maurin, *Heterocycles* 15 (1981) 1179.
 - [40] M. Sahebi: „Synthese β -Turn bildender Tetrapeptide aus α,α -disubstituierten α -Aminosäuren mittels der Azirin/Oxazolone-Methode“, *Diplomarbeit*, Universität Zürich 1987.
 - [41] T. C. Gallagher, R. C. Storr, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 2905.
 - [42] a) G. J. de Voghel, T. L. Eggerichs, B. Clamot, H. G. Viehe, *Chimia* 30 (1976) 191; b) J. Galloy, J.-P. Putzeys, G. Germain, J.-P. Declercq, M. Van Meerssche, *Acta Crystallogr. Sect. B* 30 (1974) 2462.
 - [43] H. Neunhoeffer, H. Ohl, *Chem. Ber.* 111 (1978) 299.
 - [44] R. W. Saalfrank, M. Fischer, U. Wirth, H. Zimmermann, *Angew. Chem.* 99 (1987) 1218; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 1160; R. W. Saalfrank, E. Ackermann, M. Fischer, U. Wirth, *Chem. Ber.* 120 (1987) 2003.
 - [45] J. A. Hyatt, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 3953.
 - [46] C. Gilson: „Contribution à l'Etude Structurale des Azirines“, *Mémoire Licencié*, Université Catholique de Louvain 1980.
 - [47] C. Jenny, R. Prewo, H. Heimgartner, unveröffentlicht.
 - [48] J. Galloy, J.-P. Declercq, M. Van Meerssche, *Cryst. Struct. Commun.* 9 (1980) 151.
 - [49] L. M. Trefonas, R. J. Majeste in R. R. Gupta (Hrsg.): *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Wiley, New York 1984, S. 313.
 - [50] Die Nucleophilie des N(1)-Atoms wird u.a. durch die Bildung eines N(1)-Silyl- bzw. N(1)-Trityl-Derivates bei der Umsetzung mit Trimethylsilyltriflat bzw. Trityltetrafluorborat [51] und von Azirin-Metallkomplexen, die über N(1) koordiniert sind [52,53], bewiesen.
 - [51] C. Bernard-Henriët, P. Hoet, L. Ghosez, R. Touillaux, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 4717.
 - [52] a) A. Hassner, C. A. Bunnell, A. Haltiwanger, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 57; b) P. S. dos S. Filho, L. A. Ortellado Zelada, U. Schuchardt, *Quim. Nova* 1983, 69.
 - [53] J. H. Bieri, S. Chaloupka, K. Dietliker, H. Heimgartner, unveröffentlicht; siehe auch K. Dietliker, U. Schmid, G. Mukherjee-Müller, H. Heimgartner, *Chimia* 32 (1978) 164.
 - [54] P. Hoet: „Etude de la Réactivité des Amino-2-Azirines-1“, *Dissertation*, Université Catholique de Louvain 1975.
 - [55] Der gleiche Trend wird beim Vergleich von 2,2-Dimethyl-3-phenyl-2H-Azirin, für welches der pK_b -Wert zu 14 abgeschätzt werden kann [56], mit Acetophenon-N-methylimin ($pK_b \approx 6$ [54]) beobachtet.
 - [56] F. W. Fowler, A. Hassner, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 2875.
 - [57] H. Günzler, H. Böck: *IR-Spektroskopie*, Verlag Chemie, Weinheim 1975, S. 218.
 - [58] J. Lukáč, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 62 (1979) 1236.
 - [59] M. Schläpfer-Dähler: „Umsetzungen von 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-Azirin mit NH-aciden Heterocyclen“, *Dissertation*, Universität Zürich 1990.
 - [60] H. Heimgartner, *Chimia* 33 (1979) 111.
 - [61] H. Heimgartner, *Isr. J. Chem.* 27 (1986) 3.
 - [62] a) K. Dietliker, W. Stegmann, H. Heimgartner, *Heterocycles* 14 (1980) 929; b) R. W. Saalfrank, U. Wirth, *Chem. Ber.* 122 (1989) 969; R. W. Saalfrank, E. Ackermann, M. Fischer, U. Wirth, H. Zimmermann, *Chem. Ber.* 123 (1990) 115.
 - [63] A. Demoulin, H. Gorissen, A.-M. Hesbain-Frisque, L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 4409.
 - [64] B. P. Chandrasekhar, U. Schmid, R. Schmid, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 58 (1975) 1191.
 - [65] E. Schaumann, E. Kausch, W. Walter, *Chem. Ber.* 108 (1975) 2500.
 - [66] U. Widmer, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 815; R. Prewo, J. H. Bieri, U. Widmer, H. Heimgartner, *ibid.* 64 (1981) 1515.
 - [67] B. P. Chandrasekhar, H. Heimgartner, unveröffentlicht.
 - [68] E. Schaumann, S. Grabley, M. Henriët, L. Ghosez, R. Touillaux, J.-P. Declercq, G. Germain, M. Van Meerssche, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2951.
 - [69] G. Mukherjee-Müller, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 62 (1979) 1429; vgl. auch [58].
 - [70] S. Chaloupka, H. Heimgartner, *Chimia* 32 (1978) 468; *Helv. Chim. Acta* 62 (1979) 86; J. H. Bieri, R. Prewo, H. Heimgartner, *Chimia* 36 (1982) 78.
 - [71] B. P. Chandrasekhar, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 2270.
 - [72] P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Hoet, L. Ghosez, *Tetrahedron* 30 (1974) 3737.
 - [73] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Chimia* 36 (1982) 78.
 - [74] H. Heimgartner, *Isr. J. Chem.* 21 (1981) 151.
 - [75] E. Schaumann, E. Kausch, W. Walter, *Chem. Ber.* 107 (1974) 3574.
 - [76] E. Schaumann, S. Grabley, K.-D. Seidel, E. Kausch, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1351; E. Schaumann, E. Kausch, J.-P. Imbert, K.-H. Klaska, R. Klaska, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1977, 466; E. Schaumann, E. Kausch, S. Grabley, H. Behr, *Chem. Ber.* 111 (1978) 1486.
 - [77] S. Chaloupka, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, P. Schönholzer, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* 59 (1976) 2566.
 - [78] E. Schaumann, S. Grabley, *Liebigs Ann. Chem.* 1978, 1568; I. Handke, E. Schaumann, R. Ketcham, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 5298.
 - [79] E. Schaumann, S. Grabley, *Chem. Ber.* 113 (1980) 934; E. Schaumann, S. Grabley, G. Adiwidjaja, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 264.
 - [80] U. Schmid, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Schönholzer, H. Link, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* 58 (1975) 2222; U. Schmid, H. Heimgartner, H. Schmid, W. E. Oberhänsli, *ibid.* 59 (1976) 2768; U. Schmid, H. Heimgartner, H. Schmid, *ibid.* 62 (1979) 160.
 - [81] E. Schaumann, E. Kausch, W. Walter, *Chem. Ber.* 110 (1977) 820; E. Schaumann, H. Behr, G. Adiwidjaja, *Liebigs Ann. Chem.* 1979, 1322.
 - [82] E. Schaumann, H. Mroczek, *Tetrahedron* 35 (1979) 1965; E. Schaumann, S. Grabley, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 290.
 - [83] F. Urech, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 164 (1872) 255.
 - [84] F. Tiemann, L. Friedländer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 14 (1881) 1970; F. Tiemann, K. Köhler, *ibid.* 14 (1881) 1976.
 - [85] F. Ehrlich, A. Wendel, *Biochem. Z.* 8 (1908) 438.
 - [86] a) E. Fischer, R. von Grävenitz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 406 (1914) 1; b) E. W. Tristram, J. ten Broeke, D. F. Reinhold, M. Slettinger, D. E. Williams, *J. Org. Chem.* 29 (1964) 2053; c) K. Harada, *Nature (London)* 206 (1965) 1354.
 - [87] a) S. C. Chang, R. Charles, E. Gil-Av, *J. Chromatogr.* 238 (1982) 29; b) H. Brückner, *Chromatographia* 24 (1987) 725; H. Brückner, M. Langer, A. Esna-Ashari, A. Labudda, Z. J. Kaminski, M. T. Leplawy, R. Jöster in G. Lubec, G. A. Rosenthal (Hrsg.): *Amino Acids*, Escrom, Leiden 1990, S. 159.
 - [88] a) U. Schöllkopf, *Top. Curr. Chem.* 109 (1983) 65; *Pure Appl. Chem.* 55 (1983) 1799; U. Schöllkopf, U. Busse, R. Lonsky, R. Hinrichs, *Liebigs Ann. Chem.* 1986, 2150; U. Schöllkopf, R. Hinrichs, R. Lonsky, *Angew. Chem.* 99 (1987) 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 143; U. Schöllkopf, B. Hupfeld, S. Küper, E. Egert, M. Dyrbusch, *ibid.* 100 (1988) 438 bzw. 27 (1988) 433; U. Schöllkopf, D. Pettig, E. Schulze, M. Klinge, E. Egert, B. Benecke, M. Noltemeyer, *ibid.* 100 (1988) 1238 bzw. 27 (1988) 1194; b) D. Leibfritz, R. M. Brunne, T. Wehrauch, J. Stelten, E. T. K. Haupt, W.-D. Stohrer, *Liebigs Ann. Chem.* 1989, 1017.
 - [89] a) D. Seebach, J. D. Aebi, R. Naef, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 144; D. Seebach, A. Fadel, *ibid.* 68 (1985) 1243; D. Seebach, T. Weber, R. Aeschmann, T. Maetzke, *ibid.* 69 (1986) 1365; D. Seebach, J. D. Aebi, M. Gander-Coquoz, R. Naef, *ibid.* 70 (1987) 1194; D. Seebach, M. Gander-Coquoz, *ibid.* 71 (1988) 224; b) A. Fadel, J. Salaün, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 2243.
 - [90] a) F. Björkling, J. Boutelje, S. Gatenbeck, K. Hult, T. Norin, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 4975; b) J. Kamphuis, H. F. M. Hermes, J. A. M. van Balken, H. E. Schoemaker, W. H. J. Boesten, E. M. Meijer in G. Lubec, G. A. Rosenthal (Hrsg.): *Amino Acids*, Escrom, Leiden 1990, S. 119.
 - [91] a) M. Kolb, J. Barth, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 1668; b) J. A. Bajgrowicz, B. Cossec, C. Pigière, R. Jacquier, P. Viallefont, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 3721; c) R. W. Woodard, P. K. Subramaniam, *Synth. Commun.* 16

- (1986) 337; d) G. I. Georg, X. Guan, J. Kant, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 403; e) J. F. Dellaria, Jr., B. D. Santarsiero, *ibid.* 29 (1988) 6079.
- [92] a) W. Steglich, H. Wegmann, *Synthesis* 1980, 418; b) G. C. Barrett, *Tetrahedron* 36 (1980) 2023; c) R. W. Woodard, D. Kalvin, K. Ramalingam, *Synth. Commun.* 15 (1985) 267; d) D. Seebach, R. Häner, *Chimia* 39 (1985) 356; e) B. H. Lipshutz, B. Huff, W. Vaccaro, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4241; f) J. Yaozhong, W. Shengde, Z. Changyou, *Synth. Commun.* 16 (1986) 1479; g) G. Chipens, V. Slavinska, Dz. Sile, Dz. Kreile, A. Krikis, A. Strautina, A. Gutmanis, *Latv. P.S.R. Zinat. Akad. Vestis; Kim. Ser.* 1986, 647; h) S. J. B. Tendler, M. D. Threadgill, M. J. Tisdale, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1987, 2617; i) Y. Jiang, Y. Ma, Z. Chen, G. Li, *Yingyong Huaxue* 4 (1987) 44; *Chem. Abstr.* 107 (1987) 198 875; j) M. Suzuki, G. F. Orr, C. H. Stammer, *Bioorg. Chem.* 15 (1987) 43; k) A. van der Werf, R. M. Kellogg, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 4981.
- [93] a) H. R. Almond, D. T. Manning, C. Niemann, *Biochemistry* 1 (1962) 243; b) M. Pankaskie, M. Abdel-Monem, *J. Med. Chem.* 23 (1980) 121.
- [94] J. Neugebauer, J. Morant (Hrsg.): *Arzneimittel-Kompodium der Schweiz* 1985, Band 1, Documed, Basel 1984, S. 1255.
- [95] A. Arnone, P. D. Briley, P. H. Rogers, C. C. Hyde, C. M. Metzler in J. F. Griffin, W. L. Duax (Hrsg.): *Molecular Structure and Biological Activity*, Elsevier, New York 1981, S. 57.
- [96] C. J. Abshire, M. Ostiguy, *J. Med. Chem.* 19 (1976) 965.
- [97] a) E. H. Flynn, J. W. Hinman, E. L. Caron, D. O. Woolf, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 75 (1953) 5867; b) S. Hanessian, T. H. Haskell, *Tetrahedron Lett.* 1964, 2451.
- [98] L. Banfi, M. G. Beretta, L. Colombo, C. Gennari, C. Scolastico, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1983, 1613.
- [99] a) C. E. Meyer, F. Reusser, *Experientia* 23 (1967) 85; b) R. Bosch, G. Jung, H. Schmitt, G. M. Sheldrick, W. Winter, *Angew. Chem.* 96 (1984) 440; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 450.
- [100] a) I. Wagner, H. Musso, *Angew. Chem.* 95 (1983) 827; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 816; b) H. Brückner, G. J. Nicholson, G. Jung, K. Kruse, W. A. König, *Chromatographia* 13 (1980) 209; R. Bosch, H. Brückner, G. Jung, W. Winter, *Tetrahedron* 38 (1982) 3579; c) H. Brückner, M. Przybylski, I. Dietrich, I. Manz, *Biomed. Mass Spectrom.* 11 (1984) 569.
- [101] C. Toniolo, G. M. Bonora, A. Bavoso, E. Benedetti, B. di Blasio, V. Pavone, C. Pedone, *Biopolymers* 22 (1983) 205.
- [102] a) G. Jung, H. Brückner, H. Schmitt in W. Voelter, G. Weitzel (Hrsg.): *Structure and Activity of Natural Peptides*, de Gruyter, Berlin 1981, S. 75; b) G. Boheim in A. Maclerie (Hrsg.): *Molecular Biology of Neuroreceptors and Ion Channels*, Springer, New York 1989, S. 401.
- [103] W. Mayr, G. Jung, J. Strähle, *Liebigs Ann. Chem.* 1980, 715.
- [104] G. R. Marshall, H. E. Bosshard, N. C. E. Kendrick, J. Turk, T. M. Balasubramanian, S. M. H. Cobb, M. Moore, L. Leduc, P. Needleman in G. Loffet (Hrsg.): *Peptides 1976, Proc. 14th Eur. Pept. Symp.*, Editions de L'Université de Bruxelles, Brüssel 1976, S. 361.
- [105] G. E. Schulz, R. H. Schirmer: *Principles of Protein Structure*, Springer, New York 1979.
- [106] H.-D. Jakubke, H. Jeschkeit: *Aminosäuren, Peptide, Proteine*, Verlag Chemie, Weinheim 1982.
- [107] Die zweifache Substitution an C(2) schränkt die konformationelle Freiheit dieser Aminosäuren und ihrer Derivate stark ein [101, 108–113]. Während z.B. die konformationell erlaubten Bereiche im Ramachandran-Diagramm [114] für Ala noch ca. 15% der Gesamtfläche ausmachen, liegen sie bei Aib unter 0.5% [115].
- [108] Y. Paterson, S. M. Rumsey, E. Benedetti, G. Némethy, H. A. Scheraga, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2947.
- [109] E. Benedetti, C. Toniolo, P. Hardy, V. Barone, A. Bavoso, B. di Blasio, P. Grimaldi, F. Lelj, V. Pavone, C. Pedone, G. M. Bonora, J. Lingham, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 8146.
- [110] a) B. V. Prasad, P. Balaram, *CR Crit. Rev. Biochem.* 16 (1984) 307; b) R. Bardi, A. M. Piazzesi, C. Toniolo, M. Sukumar, P. Balaram, *Biopolymers* 25 (1986) 1635; H. Balaram, M. Sukumar, P. Balaram, *ibid.* 25 (1986) 2209.
- [111] V. Barone, F. Lelj, A. Bavoso, B. di Blasio, P. Grimaldi, V. Pavone, C. Pedone, *Biopolymers* 24 (1985) 1759.
- [112] M. Mutter, *Angew. Chem.* 97 (1985) 639; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 639; M. Mutter, E. Altmann, K.-H. Altmann, R. Hersperger, P. Koziej, K. Nebel, G. Tuchscherer, W. Vuilleumier, H.-U. Gremlich, K. Müller, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988) 835; M. Mutter, S. Vuilleumier, *Angew. Chem.* 101 (1989) 551; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 535.
- [113] C. Toniolo, *Br. Polym. J.* 18 (1986) 221; C. Toniolo, E. Benedetti: *ISI Atlas of Science: Biochemistry 1988*, Institute of Scientific Information, Philadelphia 1988, S. 225.
- [114] G. N. Ramachandran, V. Sasikharan, *Adv. Protein Chem.* 23 (1968) 282; C. M. Venkatachalan, G. N. Ramachandran, *Ann. Rev. Biochem.* 38 (1969) 45.
- [115] A. W. Burgess, S. J. Leach, *Biopolymers* 12 (1973) 2599.
- [116] a) G. R. Marshall, F. A. Gorin in M. Goodman, J. Meienhofer (Hrsg.): *Peptides, Proc. 5th Am. Pept. Symp.*, Wiley, New York 1978, S. 84; F. A. Gorin, T. M. Balasubramanian, T. Cicero, J. Schwietzer, G. R. Marshall, *J. Med. Chem.* 23 (1980) 113; b) P. M. Hardy, A. Goldsmith, R. Cotton in U. Ragnarsson (Hrsg.): *Peptides 1984, Proc. 18th Eur. Pept. Symp.*, Almquist and Wiksell, Stockholm 1984, S. 121; c) P. Cordopatis, D. Gatos, D. Theodoropoulos, J. Mizrahi, D. Regoli, E. Escher, *ibid.*, S. 349; d) Z. Prochazka, M. Lebl, T. Barth, J. Hlavacek, A. Tuka, M. Budesinsky, K. Jost, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 49 (1984) 642.
- [117] a) F. R. Pfeiffer, P. A. Chambers, E. E. Hilbert, P. W. Woodward, D. M. Ackerman, *J. Med. Chem.* 27 (1984) 325; b) R. Kishore, P. Balaram, *Indian J. Chem. Sect. B* 23 (1984) 1137; M. Sukumar, P. A. Raj, P. Balaram, E. L. Becker, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 128 (1985) 339.
- [118] a) M. L. Moore, G. R. Marshall, F. Stassen, J. Stefankiewicz, L. Sulat, D. Schmidt, L. Kinter, J. McDonald, D. Ashton-Shue in C. M. Deber, V. J. Hruby, K. D. Kopple (Hrsg.): *Peptides, Structure and Function, Proc. 9th Am. Pept. Symp.*, Pierce, Rockford 1985, S. 607; b) M. Goodman, *Biopolymers* 24 (1985) 137.
- [119] a) R. Oekonomopoulos, G. Jung, *Biopolymers* 19 (1980) 203; T. Butters, P. Hütter, G. Jung, N. Pauls, H. Schmitt, G. M. Sheldrick, W. Winter, *Angew. Chem.* 93 (1981) 904; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 889; R. Bosch, G. Jung, H. Schmitt, G. M. Sheldrick, W. Winter, *ibid.* 96 (1984) 440 bzw. 23 (1984) 450; R. Bosch, G. Jung, H. Schmitt, W. Winter, *Biopolymers* 24 (1985) 961, 979; K. P. Voges, G. Jung, W. H. Sawyer, *Biochim. Biophys. Acta* 896 (1987) 64; H. Vogel, L. Nilsson, R. Rigler, K. P. Voges, G. Jung, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85 (1988) 5067; b) M. Narita, M. Doi, H. Sugawara, K. Ishikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 58 (1985) 1473, 1731; M. Narita, J. Y. Chen, H. Sato, Y. Kim, *ibid.* 58 (1985) 2494.
- [120] a) R. Bosch, G. Jung, K. P. Voges, W. Winter, *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 1117; R.-P. Hummel, C. Toniolo, G. Jung, *Angew. Chem.* 99 (1987) 1180; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 1150; G. Valle, M. Crisma, C. Toniolo, R. Beisswenger, A. Rieker, G. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 6828; b) J. R. Cann, R. E. London, C. J. Unkefer, R. J. Vavrek, J. M. Stewart, *Int. J. Pept. Protein Res.* 29 (1987) 486.
- [121] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988) 258, P. Wipf, R. W. Kunz, R. Prewo, H. Heimgartner, *ibid.* 71 (1988) 268.
- [122] M. Sahebi, P. Wipf, H. Heimgartner, *Tetrahedron* 45 (1989) 2999.
- [123] V. J. Hruby in A. Eberle, R. Geiger, T. Wieland (Hrsg.): *Perspectives in Peptide Chemistry*, Karger, Basel 1981, S. 207.
- [124] S. Chaloupka, H. Heimgartner, unveröffentlicht.
- [125] Ein entsprechender Angriff am S-Atom wird jedoch bei der glatt verlaufenden Reaktion von **2a** mit Tosylchlorid beobachtet, bei welcher in Analogie zu den Umsetzungen mit Carbonsäurechloriden $N^1, N^1, 2$ -Trimethyl- N^2 -tosylacrylamidin gebildet wird [65].
- [126] S. Chaloupka, P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, K. Link, K. Bernauer, W. E. Oberhänsli, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 2476.
- [127] A. Rahm, B. R. Vincent, H. Heimgartner, B. Schulze, M. Mühlschädt, *Helv. Chim. Acta*, im Druck.
- [128] B. Hostettler, J. P. Obrecht, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 298.
- [129] S. M. Ametamey, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 73 (1990) 1314.
- [130] B. Scholl, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 3050.
- [131] M. Schläpfer-Dähler, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Heterocycles* 22 (1984) 1667.
- [132] M. Schläpfer-Dähler, R. Prewo, J. H. Bieri, G. Germain, H. Heimgartner, *Chimia* 42 (1988) 25.
- [133] M. Los, *ACS Symp. Ser.* 255 (1984) 29; M. Los, Amer. Cyanamid Co., US-Pat. 4188487 (1980); 4221586 (1980); Eur. Pat. 133309 (1985); *Chem. Abstr.* 92 (1980) 180 836; 94 (1981) 1070; 103 (1985) 87 872.
- [134] J. P. Obrecht, P. Schönholzer, C. Jenny, R. Prewo, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988) 1319.
- [135] M. Dähler, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 1456.
- [136] M. Schläpfer-Dähler, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Chimia* 38 (1984) 316.
- [137] G. Mukherjee-Müller, S. Chaloupka, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, K. Bernauer, P. Schönholzer, J. J. Daly, *Helv. Chim. Acta* 62 (1979) 768.
- [138] M. Dähler, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 2302.
- [139] B. P. Chandrasekhar, J. H. Bieri, H. Heimgartner, G. Germain, J.-P. Declercq, *Heterocycles* 19 (1982) 2079.
- [140] D. J. Brown, S. F. Manson: *The Pyrimidines, Vol. 16* von A. Weissberger (Hrsg.): *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Wiley, New York 1962, S. 472.
- [141] H. Link, K. Bernauer, S. Chaloupka, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 2116.
- [142] S. Chaloupka, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 1797.
- [143] F. Stierli, H. Heimgartner, unveröffentlicht.
- [144] S. M. Ametamey, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, J. P. Obrecht, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 2013.
- [145] S. M. Ametamey, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 73 (1990) 594.
- [146] S. M. Ametamey, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 73 (1990) 599.
- [147] R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Chimia* 39 (1985) 354; S. M. Ametamey, B. R. Vincent, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 73 (1990) 492.
- [148] J. M. Villalgorido, B. R. Vincent, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 73 (1990) 959.
- [149] S. Chaloupka, H. Heimgartner, *Chimia* 32 (1978) 332.
- [150] D. Obrecht: „3-Amino-2H-azirine als Aminosäure-Äquivalente in der Organischen Synthese“, *Dissertation*, Universität Zürich 1983.

- [151] H. Heimgartner, *Croat. Chem. Acta* 59 (1986) 237; S. Pekcan, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988) 1673; P. Tromm, H. Heimgartner, *ibid.* 71 (1988) 2071.
- [152] P. Wipf, C. Jenny, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1001.
- [153] H. Link, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 2419.
- [154] M. T. Leplawy, D. S. Jones, G. W. Kenner, R. C. Sheppard, *Tetrahedron* 11 (1960) 39.
- [155] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* 103 (1970) 788.
- [156] a) M. Bodansky in E. Gross, J. Meienhofer (Hrsg.): *The Peptides*, Academic Press, London 1979, S. 143; b) D. H. Rich, J. Singh, *ibid.*, S. 256.
- [157] H. Schmitt, G. Jung, *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 321, 345.
- [158] R. B. Merrifield, *Angew. Chem.* 97 (1985) 801; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 799.
- [159] H. Brückner, W. A. König, M. Greiner, G. Jung, *Angew. Chem.* 91 (1979) 508; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 476.
- [160] E. Katz, H. Schmitt, M. Aydin, W. A. König, G. Jung, *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 365.
- [161] N. Dubischar, *Dissertation*, Universität Toledo 1976; N. C. E. Kendrick, *Dissertation*, Universität Washington DC, 1973.
- [162] B. Rzeszutarska, E. Taschner in L. Zervas (Hrsg.): *Proc. 6th Eur. Pept. Symp.* 1963, Pergamon Press, Oxford 1966, S. 135.
- [163] M. Bodansky: *Principles of Peptide Synthesis*, Springer, Berlin 1984.
- [164] H. Heimgartner in R. Vlahov (Hrsg.): *Synthesis of Biologically Active Natural Products, Proceedings of the 5th International Conference on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products 1989*, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia 1989, S. 1.
- [165] H. Heimgartner in G. Lubec, G. A. Rosenthal (Hrsg.): *Amino Acids*, Escom, Leiden 1990, S. 29.
- [166] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 482; 70 (1987) 102.
- [167] I. Ugi in E. Gross, J. Meienhofer (Hrsg.): *The Peptides*, Vol. 2, Academic Press, New York 1980, S. 365; R. Urban, D. Marquarding, I. Ugi in E. Gross, J. Meienhofer (Hrsg.): *Peptides, Structure and Biological Function*, *Proc. 6th Am. Pept. Symp.*, Pierce, Rockfort 1979, S. 727.
- [168] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 354.
- [169] D. S. Jones, G. W. Kenner, J. Preston, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc.* 1965, 6227.
- [170] M. Narita, K. Ishikawa, K. Kudo, T. Endo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 58 (1985) 3125.
- [171] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 1153.
- [172] G. W. Anderson, J. E. Zimmerman, F. M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 5012.
- [173] T. Miyazawa, T. Otomatsu, T. Yamada, S. Kuwata in E. Munkata (Hrsg.): *Peptide Chemistry 1983*, Protein Research Foundation, Osaka 1984, S. 71.
- [174] H.-D. Jakubke, C. Klessen, E. Berger, K. Neubert, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1497.
- [175] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988) 140.
- [176] K. Poduska, K. Slama, M. Zaoral, F. Šorm, *Czech. Pat.* 164370 (1976); *Chem. Abstr.* 86 (1977) 155 989.
- [177] a) H. Rembold, *Chimia* 39 (1985) 348; b) L. Borowiecki, A. Kazubski, E. Reca, W. Wodzik, *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 929; L. Borowiecki, A. Kazubski, E. Reca, *ibid.* 1986, 1428.
- [178] Das beim Austausch des Ile-Restes in Ile-Ala-Benzocain gegen eine 2-Chlorisobutyryl-Gruppe erhaltene Derivat verhindert die Larvenumwandlung von Insekten der Familie *Pyrrhocoridae* (siehe [106], S. 357).
- [179] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 329; *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 1921.
- [180] M. Dobler: *Ionophores and Their Structures*, Wiley, New York 1981.
- [181] M. K. Das, S. Raghothama, P. Balaram, *Biochemistry* 25 (1986) 7110.
- [182] H. Brückner, M. Przybylski, *J. Chromatogr.* 296 (1984) 263.
- [183] a) B. T. Chait, B. F. Gisin, F. H. Field, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5157; b) R. O. Fox, Jr., F. M. Richards, *Nature (London)* 300 (1982) 325; c) D. G. Davis, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 2820.
- [184] R. C. Pandey, H. Meng, J. C. Cook, K. L. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 5203.
- [185] R. C. Pandey, J. C. Cook, K. L. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 5205.
- [186] T. Fujita, Y. Takaishi, K. Matsuura, Y. Takeda, Y. Yoshioka, H. Brückner, *Chem. Pharm. Bull.* 32 (1984) 2870.
- [187] E. Katz, M. Aydin, N. Lucht, W. A. König, T. Ooka, G. Jung, *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 1041.
- [188] B. Bodo, S. Rebuffat, M. El Hajji, D. Davoust, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 6011.
- [189] a) P. Müller, D. O. Rudin, *Nature (London)* 217 (1968) 713; b) G. Boheim, G. Irmscher, G. Jung, *Biochim. Biophys. Acta* 507 (1978) 485; G. Boheim, W. Hanke, *Biophys. Struct. Mech.* 9 (1983) 181; W. Hanke, C. Methfessel, H.-U. Wilmsen, E. Katz, G. Jung, G. Boheim, *Biochim. Biophys. Acta* 727 (1983) 108.
- [190] M. J. Thirumalachar, *Hind. Antibiot. Bull.* 10 (1968) 287.
- [191] S. Krishnaswamy, V. Patabhi, *Indian J. Biochim. Biophys.* 24 (1987) 1.
- [192] a) D. Perlman, M. Bodansky, *Annu. Rev. Biochem.* 40 (1971) 499; b) H. Kleinkauf, H. Koischwitz, *Prog. Mol. Subcell. Biol.* 6 (1978) 59.
- [193] a) B. F. Gisin, D. G. Davis, Z. K. Borowska, J. E. Hall, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6373; b) T. M. Balasubramanian, N. C. E. Kendrick, M. Taylor, G. R. Marshall, J. E. Hall, I. Vodyanov, F. Reusser, *ibid.* 103 (1981) 6127; c) R. Nagaraj, P. Balaram, *Tetrahedron* 37 (1981) 1263.
- [194] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 73 (1990) 13.
- [195] W. Altherr: „Verwendung von 3-Amino-2H-azirinen in der Peptidsynthese: Synthese von Fragmenten des Antibiotikums Trichotoxin A-50 (G)“, *Diplomarbeit*, Universität Zürich 1988.
- [196] Auch bei tieferen Temperaturen und bei Verwendung eines großen Überschusses an racemischem 3-Amino-2H-azirin 2 konnte bei der Kupplung mit Z-Aminosäuren und Z-Dipeptiden keine ausgeprägte Diastereoselektivität beobachtet werden [197]. Die Synthese enantiomerenreiner 3-Amino-2H-azirine ist bisher nicht gelungen.
- [197] B. Grossmann, H. Heimgartner, unveröffentlicht.
- [198] P. Blaser: „Synthese des (1-9)-Fragments des Antibiotikums Antiamöbin unter Verwendung von 3-Amino-2H-azirinen als Synthon für α,α -disubstituierte α -Aminosäuren“, *Diplomarbeit*, Universität Zürich 1990.
- [199] D. Obrecht, B. Scholl, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 465.
- [200] M. Rothe, K. Steffen, I. Rothe, *Angew. Chem.* 77 (1965) 347; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 4 (1965) 356; W. Mästle, M. Rothe in G. Kupryszewski (Hrsg.): *Peptides 1978*, Wrocław University Press 1979, S. 179.
- [201] M. Rothe, M. Fähle, S. Wermuth in U. Ragnarsson (Hrsg.): *Peptides 1984, Proc. 18th Eur. Pept. Symp.*, Almquist and Wiksell, Stockholm 1984, S. 573.
- [202] J. Pastuszak, J. H. Gardner, J. Singh, D. H. Rich, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 2982; vgl. auch U. Schmidt, T. Beutler, A. Lieberknecht, H. Griesser, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 3573.
- [203] A. Closs, R. Huguenin, *Helv. Chim. Acta* 57 (1974) 533.
- [204] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 526.
- [205] E. Schröder, K. Lübke, *Experientia* 19 (1963) 57.
- [206] a) H. A. James in D. H. Hey, D. I. John (Hrsg.): *MTP Int. Rev. Sci. Org. Chem. Ser. One, Vol. 6*, Butterworths, London 1973, S. 213; b) Yu. A. Ovchinnikov, A. V. T. Ivanov in H. N. Rydon (Hrsg.): *MTP Int. Rev. Sci. Org. Chem. Ser. Two, Vol. 6*, Butterworths, London 1976, S. 219.
- [207] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 73 (1990) 221.
- [208] H. A. Staab, W. Rohr, A. Mannschreck, *Angew. Chem.* 73 (1961) 143.
- [209] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1717.
- [210] P. Ruggli, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 392 (1912) 92; 399 (1913) 174; 412 (1917) 1; K. Ziegler, H. Eberle, H. Ohringer, *ibid.* 504 (1933) 94; K. Ziegler in *Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie, Band 4/II*, Thieme, Stuttgart 1955, S. 758.
- [211] U. Schmidt, *Nachr. Chem. Techn. Lab.* 37 (1989) 1034.
- [212] M. Kondo, M. Kimura, K. Sato, H. Horimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 60 (1987) 1391.
- [213] U. Schmidt, D. Weller, A. Holder, A. Lieberknecht, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 3227; D. A. Evans, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 1063.
- [214] M. Rothe in G. Jung, E. Bayer (Hrsg.): *Proc. 20th Eur. Pept. Symp., Tübingen 1988*, de Gruyter, Berlin 1988.
- [215] J. Kovacs in E. Gross, J. Meienhofer (Hrsg.): *The Peptides*, Vol. 2, Academic Press, New York 1980, S. 485; vgl. auch R. M. Wenger, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 502.
- [216] S. F. Brady, R. M. Freidinger, W. J. Paleveda, C. D. Colton, C. F. Homnick, W. L. Whitter, P. Curley, R. F. Nutt, D. F. Veber, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 764.
- [217] I. Dannecker-Dorig, B. R. Vincent, H. Heimgartner, unveröffentlicht.
- [218] F. Stierli: „I. Anwendung der selektiven Amidspaltung zur Racematspaltung von Aminosäuren; II. Synthese und Reaktionen von 2-Amino-1-azetinen“, *Dissertation*, Universität Zürich 1986.
- [219] F. Stierli, D. Obrecht, H. Heimgartner, *Chimia* 38 (1984) 432; F. Stierli, R. Prewé, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *ibid.* 38 (1984) 435.
- [220] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 2923.