

## Das System 2-Halogenethylester / Cholinester als Zweistufen-Schutzgruppe für die Carboxylfunktion von Aminosäuren und Peptiden

Horst Kunz\* und Michael Buchholz<sup>1)</sup>

Institut für Organische Chemie der Universität Mainz,  
Joh.-Joachim-Becher Weg 18–20, D-6500 Mainz

Eingegangen am 7. September 1978

Das System 2-Chlorethyl- und 2-Bromethylester/Cholinester wird als Carbonsäure-Schutzfunktion beschrieben. Die 2-Chlorethyl-(OEt(Cl))- und die 2-Bromethylester (OEt(Br)) der Aminosäuren (**4**) lassen sich einfach herstellen und mit Z- und Boc-Aminosäuren zu Z- und Boc-Dipeptidestern **5** und **6** verknüpfen. Die Esterfunktionen sind gegen nicht zu stark saure und basische Einflüsse beständig. Sie können mit Natriumiodid in DMF in 2-Iodethylester **8** übergeführt werden, welche mit Zink in einer Eintopfreaktion spaltbar sind. Durch Umsetzung mit Trimethylamin gehen die hydrophoben 2-Halogenethylester in die hydrophilen Cholinester **10** und **11** über. Diese sind sehr stabil gegen Säuren. Sie können in wäßrigen Lösungen bei  $10^{-4}$  M Hydroxylionen-Konzentration ohne Racemisierung gespalten werden.

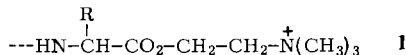
### The System 2-Haloethyl Ester / Choline Ester as a Two-Step Protective Group of the Carboxylic Function in Peptide Chemistry

The system 2-chloroethyl- and 2-bromoethyl ester/choline ester was investigated as a carboxylic acid protective function. The 2-chloroethyl-(OEt(Cl))- and 2-bromoethyl esters (OEt(Br)) (**4**) of amino acids are easily prepared and coupled smoothly with Boc- or Z-protected amino acids to the corresponding dipeptide esters **5** or **6**. These esters are stable in moderately acidic and basic media; they are converted into the 2-iodoethyl esters **8** via sodium iodide in DMF and are then cleavable by zinc in an one-pot procedure. The hydrophobic 2-haloethyl esters may be modified by trimethylamine to give the hydrophilic choline esters **10** and **11**, which are very stable to acids but which may be cleaved without racemization in a medium of  $10^{-4}$  M hydroxyl ion concentration.

Nach früheren Untersuchungen<sup>2)</sup> sind 2-Phosphonio-ethoxycarbonyl-(Peoc)-Reste geeignete Schutzfunktionen für die Aminogruppen in Aminosäuren und Peptiden. Diese Schutzgruppen lassen sich, im Gegensatz zu den gebräuchlichen säurelabilen N-terminalen Schutzgruppen, z. B. den Boc- und Z-Gruppen, unter milden basischen Bedingungen abspalten. Andererseits sind sie extrem säurestabil. Sie zeichnen sich außerdem dadurch aus, daß sie die Löslichkeit der geschützten Aminosäuren und Peptide in Wasser und in polaren Lösungsmitteln fördern. So gelang mit ihrer Hilfe die Peptidverknüpfung hydrophober Aminosäuren in homogener wäßriger Lösung<sup>3)</sup>.

Für die Peptidsynthese in Wasser ist es nötig, daß auch die C-terminal geschützte Aminokomponente genügend löslich ist. Um dies zu gewährleisten, haben wir ein Schutzgruppenprinzip für die Carboxylfunktion gesucht, welches die Vorteile der milden Abspaltung und der Wasserlöslichkeit in sich vereinigt.

Nach den Erfahrungen bei der alkalischen Hydrolyse acetylcholin-analoger Ester<sup>4)</sup> war zu erwarten, daß die Cholinester **1** diese Bedingungen erfüllen.



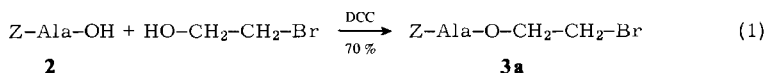
Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß *Schwyzer* und Mitarbb.<sup>5)</sup> am Hippursäurecholinester Aktivester-Eigenschaften beobachtet hatten. Es war daher zu befürchten, daß diese Carboxylschutzgruppe bei Peptidsynthesen nicht ausreichend stabil ist.

Um dieser Schwierigkeit gegebenenfalls begegnen zu können, übertrugen wir das bei der Peoc-Gruppe erprobte Schutzgruppen-Umwandlungsprinzip<sup>6)</sup> sinngemäß auf die C-terminale Seite. Für dieses Vorgehen eigneten sich als unempfindliche Vorstufen der Cholinester die 2-Bromethyl- bzw. 2-Chlorethylester der Aminosäuren bzw. Peptide.

Obwohl 2-Halogenethylester von Aminosäuren und deren Umwandlung in Cholinester bei der Suche nach oxytocinanalogen Wirkstoffen vor langer Zeit beschrieben wurden<sup>7)</sup>, liegen über ihre Verwendung als Schutzgruppe nur wenige Erfahrungen vor. *Ugi* und Mitarbb.<sup>8)</sup> berichteten kürzlich über die Spaltung von 2-Halogenethylestern mit supernucleophilen Cobalt(I)-Phthalocyanin-Komplexen. Diese Reaktionen müssen unter Sauerstoffausschluß durchgeführt werden. *Woodward* und Mitarbb.<sup>9)</sup> verwendeten bei der Cephalosporin-Synthese den 2,2,2-Trichlorethylester als Carboxyl-Schutzgruppe, welcher sich bequem mit Zink/Eisessig zerlegen läßt.

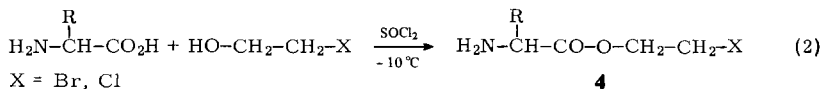
### Darstellung von Aminosäure-2-halogenethylestern

Die 2-Chlorethyl-(OEt(Cl))- bzw. 2-Bromethylester (OEt(Br)) der Aminosäuren werden in Anlehnung an bekannte Verfahren hergestellt. *N*-geschützte Aminosäuren, wie *Z*-Alanin (**2**), lassen sich unter milden Bedingungen nach dem Carbodiimid-Verfahren in Dichlormethan oder Tetrahydrofuran<sup>10,11)</sup> mit 2-Chlorethanol bzw. 2-Bromethanol in befriedigender Ausbeute verestern.



Das Verfahren ist jedoch mit erheblicher Racemisierung verbunden (vgl. Abschnitt über die Schutzgruppen-Abspaltung). Man kann die Racemisierung durch Zusatz von *N*-Hydroxysuccinimid zur Reaktionsmischung zurückdrängen, erhält aber dann überwiegend den Succinimidester der *N*-geschützten Aminosäure, der nur langsam mit den Halogenhydrinen weiterreagiert.

Leistungsfähiger ist insbesondere bei den hydrophoben Aminosäuren die direkte Veresterung der freien Aminosäuren mit 2-Brom- bzw. 2-Chlorethanol nach der von *Brenner* und Mitarb.<sup>12)</sup> bei den Methylestern eingeführten Methode: Dazu werden die Aminosäuren nach Schema (2) bei  $-10^\circ\text{C}$  mit einer Lösung von Thionylchlorid in überschüssigem 2-Halogenethanol umgesetzt.



Die freien 2-Halogenethylester, insbesondere der hydrophoben Aminosäuren, fallen nach diesem Verfahren in guten Ausbeuten als ölige Flüssigkeiten an (Tab. 1).

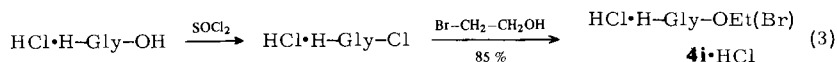
Tab. 1. Ausbeuten,  $^1\text{H-NMR}$ -( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )- und  $\text{IR}$ -( $\text{NaCl}$ )-spektroskopische Daten der Aminosäure-(2-halogenethylester) **4**

Ester	Ausb. (%)	Chem. Verschiebung $\delta$ $\text{CH}_2\text{X}$ (t, $J = 6 \text{ Hz}$ )	$\text{OCH}_2$	$\nu_{\text{C=O}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
<b>4a</b> H-Ile-OEt(Cl)	98	3.75	4.50	1730
<b>4b</b> H-Leu-OEt(Cl)	98	3.72	4.50	1730
<b>4c</b> H-Gly-OEt(Cl)	16	3.68	4.49	1730
<b>4d</b> H-Leu-OEt(Br)	96	3.57	4.48	1730
<b>4e</b> H-Ile-OEt(Br)	80	3.65	4.55	1730
<b>4f</b> H-Phe-OEt(Br)	90	3.50	4.48	1740
<b>4g</b> H-Met-OEt(Br)	70	3.58	4.50	1735
<b>4h</b> H-Ala-OEt(Br)	40	3.60	4.48	1735

Die freien Ester **4** können nicht längere Zeit aufbewahrt werden. Bei Raumtemperatur wandeln sich die 2-Bromethylester über Nacht, die 2-Chlorethylester im Verlaufe einiger Tage in kristalline Folgeprodukte um.

Freie Ester **4** müssen daher bald weiter umgesetzt oder zur Aufbewahrung in ihre Hydrosalze übergeführt werden.

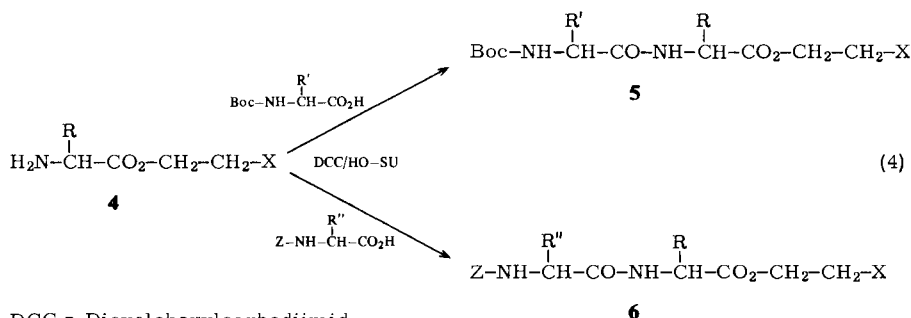
Mit Rücksicht auf die Unbeständigkeit können die 2-Halogenethylester **4** bei der Aufarbeitung der Reaktionsansätze nach Schema (2) nicht destilliert werden. Zur Reinigung werden sie deshalb in wäßriger Salzsäure aufgenommen und nach Abtrennen der Neutralstoffe bei pH 9.8 wieder freigesetzt. Die niedrigen Ausbeuten der Ester hydrophiler Aminosäuren **4c** und **h** sind auf deren Löslichkeit in Wasser zurückzuführen. Man stellt diese Ester günstiger durch Reaktion der 2-Halogenethanole mit den Hydrochloriden der Aminosäurechloride her. Nach (3) wird so z. B. das Hydrochlorid des Glycin-2-bromethylesters (**4i**) in guten Ausbeuten gewonnen.



### Peptidsynthese mit Aminosäure-2-halogenethylestern

Die Verknüpfung der Aminosäure-2-halogenethylester **4** mit Boc- und Z-Aminosäuren (Schema 4) erbringt nach dem modifizierten Carbodiimid-Verfahren von *Wünsch* und *Weygand*<sup>13,14)</sup> sehr gute Ergebnisse. In Tab. 2 sind Beispiele zusammengestellt.

Zur Verknüpfungsreaktion (4) wird die *N*-geschützte Aminosäure in Dichlormethan in Gegenwart zweier Äquivalente *N*-Hydroxysuccinimid mit dem Aminosäure-2-halogenethylester **4** und Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. Statt des freien Aminosäureesters **4** kann auch sein Hydrochlorid zusammen mit Triethylamin verwendet werden. Bei Dipeptidestern hydrophiler Aminosäuren empfiehlt sich eine Trennung über eine kombinierte Säule mit Abschnitten von saurem, basischem und neutralem



DCC = Dicyclohexylcarbodiimid

HO-SU = *N*-HydroxysuccinimidTab. 2. Darstellung von *N*-geschützten Dipeptid-(2-halogenethylestern) 5 und 6

Dipeptidester	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	Summenformel (Mol-Masse)	Analyse		
				C	H	N
<b>5a</b> Boc-Ile-Leu-OEt(Cl)	94	78	C <sub>19</sub> H <sub>35</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (407.0)	Ber. 56.05 Gef. 56.25	8.67 8.44	6.89 6.93
<b>5b</b> Boc-Gly-Ser-OEt(Cl)	65	Öl	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (324.7)	Ber. 44.38 Gef. 44.27	6.52 6.70	8.62 8.06
<b>5c</b> Boc-Ile-Phe-OEt(Br)	71	80	C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (485.4)	Ber. 54.19 Gef. 54.37	7.24 7.20	5.75 6.03
<b>5d</b> Boc-Gly-Leu-OEt(Br)	70	Öl	C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (395.3)	Ber. 45.55 Gef. 46.06	6.89 7.11	7.09 6.96
<b>5e</b> Boc-Ala-Gly-OEt(Br)	90	Öl	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (353.2)	Ber. 40.80 Gef. 40.93	5.99 6.14	7.93 7.92
<b>6a</b> Z-Ser-Ser-OEt(Cl)	44	85	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (388.8)	Ber. 50.46 Gef. 49.96	5.44 4.98	7.20 7.26
<b>6b</b> Z-Met-Gly-OEt(Br)	92	100–102	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (447.4)	Ber. 45.62 Gef. 45.73	5.18 5.11	6.25 6.15
<b>6c</b> Z-Ala-Gly-OEt(Br)	90	114–115	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (387.2)	Ber. 46.50 Gef. 46.49	4.95 4.99	7.24 7.23
<b>6d</b> Z-Phe-Leu-OEt(Br)	98	115–120	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (519.2)	Ber. 57.78 Gef. 57.65	6.02 5.88	5.40 5.75
<b>6e</b> Z-Phe-Phe-OEt(Br)	90	138–140	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (553.5)	Ber. 60.74 Gef. 60.83	5.28 5.43	5.05 4.95

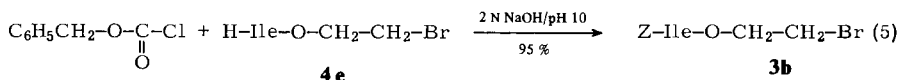
Aluminiumoxid. Man vermeidet dadurch größere Verluste und erreicht z.B. beim Derivat **5e** eine Ausbeute von 90 statt 32%.

Die Konstitution der Dipeptidester **5** und **6** wird neben der Elementaranalyse durch spektroskopische Daten belegt. In den IR-Spektren findet man neben der Urethanbande bei 1730–1740 die Peptid-Amid-I-Bande bei 1630–1680 oft als Doppelbande und die markante Amid-II-Absorption bei 1510–1530 cm<sup>-1</sup>. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren weisen die beiden Triplets der Carboxyl-Schutzgruppe bei δ = 4.35–4.5 (OCH<sub>2</sub>) und 3.4–3.6 (CH<sub>2</sub>X) gut erkennbar und oft getrennt von den Signalen der Aminosäure-Protonen aus. Da zugleich die Protonensignale der *N*-Schutzgruppen (Boc: δ = 1.45; Z: δ = 7.35) quantitativ erfaßt werden, beweisen die Kernresonanzspektren die Kon-

stitution auch jener Dipeptidester **5** bzw. **6**, welche infolge geringfügiger Verunreinigungen keine befriedigenden Analysenwerte ergaben.

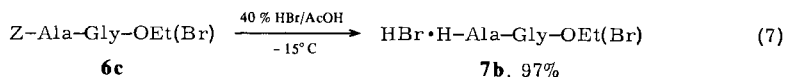
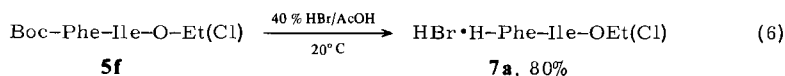
### Eigenschaften der 2-Halogenethylester-Schutzfunktion

Die 2-Brom- und 2-Chlorethylester sind, wie es das Prinzip der Zweistufen-Schutzgruppe<sup>15)</sup> fordert, genügend stabil gegen nicht zu starke basische und saure Einflüsse. So kann z. B. im Isoleucin-2-bromethylester (**4e**) nach dem pH-stat-Verfahren bei pH 10 mit Chlorameisensäure-benzylester und 2 N NaOH glatt die Z-Gruppe eingeführt werden, ohne daß die Esterfunktion Schaden nimmt, Gl. (5).



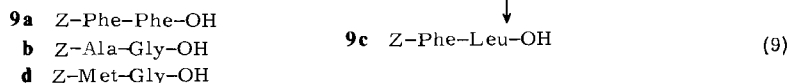
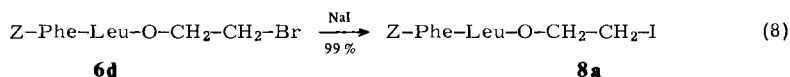
Andererseits erlaubt die Säurestabilität der 2-Chlor- bzw. 2-Bromethylester die selektive Abspaltung der N-terminalen Boc- oder Z-Schutzgruppe (s. Gleichung 6 und 7).

Nimmt man die Abspaltung der Z-Gruppe bei **6c** nach Gl. (7) bei Raumtemperatur vor, so wird die 2-Bromethylester-Gruppe größtenteils zerlegt. Die Z-Chlorethylester sind demnach gegen Säuren etwas stabiler.



Empfindlich sind die 2-Halogenethylester gegenüber starken Nucleophilen. Diese Eigenschaft nutzten Ugi und Mitarbb.<sup>8)</sup> zur Abspaltung der Schutzgruppe mit dem Cobalt(I)-Phthalocyanin-Komplex aus.

Wir haben festgestellt, daß sich die 2-Chlor- und 2-Bromethylester der Aminosäuren und Peptide mit Natriumiodid in Aceton nach (8) leicht und quantitativ einem *Finkelstein*-Austausch<sup>16)</sup> unterwerfen lassen.



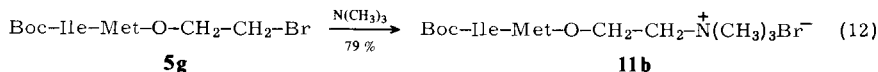
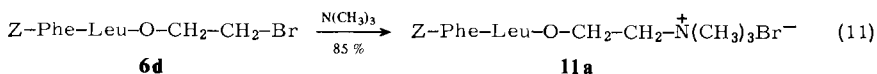
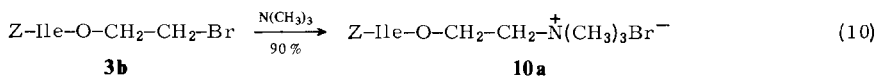
2-Iodethylester, z. B. **8a**, können bequem mit Zink in DMF in einer reduktiven Fragmentierung unter Freigabe der blockierten Carboxylgruppe gespalten werden, Gl. (9).

Nimmt man die Abspaltung analog der von Grimshaw<sup>17)</sup> empfohlenen N-terminalen 2-Iodethoxycarbonyl-Gruppe mit Zink in Methanol vor, so tritt in erheblichem Maße

Umesterung von **8** ein. Die Finkelstein-Reaktion (8) und die reduktive Fragmentierung können schließlich ohne Ausbeuteminderung im Eintopfverfahren in DMF vorgenommen werden. Z-Phe-Phe-OH (**9a**) und Z-Ala-Gly-OH (**9b**) werden so in 70 bzw. 65proz. Ausbeute als dünnstschichtchromatographisch reine Verbindung isoliert. Da sich dieses Ergebnis noch verbessern läßt, wenn man das bei der Aufarbeitung anfallende Zinkhydroxid aufbereitet, stellt das unter neutralen und schonenden Bedingungen durchführbare Verfahren eine wertvolle Ergänzung der alkalischen und sauren Ester-spaltung dar.

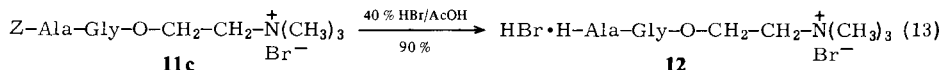
### Umwandlung in Cholinester

Nach unseren Erfahrungen gelingt die Umwandlung der 2-Chlor- bzw. 2-Brom-ethylester der Aminosäuren und Peptide in die entsprechenden Cholinester sehr gut mit einem geringen Überschuß an Trimethylamin in Aceton bei Raumtemperatur, z. B. (10)–(12).



Die 2-Chlorethylester reagieren langsamer und benötigen längere Reaktionszeiten bzw. einen Zusatz von Natriumiodid. Alkohole eignen sich wegen der störenden Umesterung nicht als Reaktionsmedium. Auch die früher an einem Beispiel beschriebene Reaktion mit Dimethylamin in Benzol bei erhöhter Temperatur<sup>7)</sup> ist wegen der schlechten Ausbeute und der Racemisierungsgefahr nachteilig. Den dabei entstehenden 2-(Dimethylamino)ethylester muß man außerdem in einer weiteren Stufe methylieren.

Durch die Umwandlung nach Reaktion (10)–(12) ändern sich die Schutzgruppeneigenschaften in markanter Weise. Einerseits nimmt die Säurestabilität beim Übergang zum Cholinester deutlich zu, so daß die Boc-<sup>11)</sup> oder die Z-Gruppe gemäß (13) mit 40% HBr/Eisessig bei Raumtemperatur selektiv abgespalten werden können.



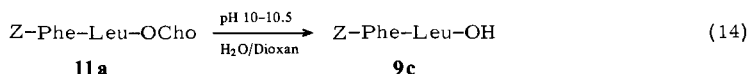
Zum anderen nimmt die vorher hydrophobe Schutzgruppe nunmehr ausgesprochen hydrophilen Charakter an. Der Dipeptid-cholinester **11c** löst sich vollständig in Wasser, und die Derivate hydrophober Aminosäuren, wie z. B. Z-Phe-Leu-OCHO (**11a**), lösen sich in Wasser/Dioxan (1:1). In der Hydrophilie der Ester **10**, **11** und **12** liegt zugleich begründet, daß diese Verbindungen in der Regel sehr hygroskopisch sind.

Die dritte wichtige Veränderung in den Eigenschaften der Schutzgruppe stellt die starke Zunahme der Basenlabilität dar. Während die 2-Chlorethyl- und 2-Bromethyl-

ester kaum schneller verseift werden als normale Alkylester, reagieren die Cholinester wesentlich rascher<sup>4)</sup>.

### Spaltung der Cholinester

Die leichte alkalische Hydrolyse der Cholinester erlaubt die Deblockierung der Carboxylfunktionen bei pH 10–11 und Raumtemperatur innerhalb weniger Stunden, Gl. (14). Nimmt man längere Reaktionszeiten in Kauf, so lassen sich die Cholinester schon bei pH 9–9.5 zerlegen.



Man geht hierzu am besten nach dem pH-stat-Verfahren vor, wobei die vollständige Reaktion an der verbrauchten Laugenmenge erkannt wird. Arbeitet man nicht in reinem Wasser oder Wasser/Dioxan, sondern in Methanol oder wäßrigem Methanol, so ist insbesondere bei niedrigem pH-Wert (pH 9) eine erhebliche Methylester-Bildung zu beobachten. In dieser Umesterung drücken sich die von *Schwyzler*<sup>5)</sup> am Hippursäurecholinester beobachteten Aktivestereigenschaften der Cholinester aus.

Die Ergebnisse der Cholinester-Spaltung sind in Tab. 3 zusammengestellt.

Tab. 3. Präparative Abspaltung der Cholinester(-OCho)-Schutzgruppe

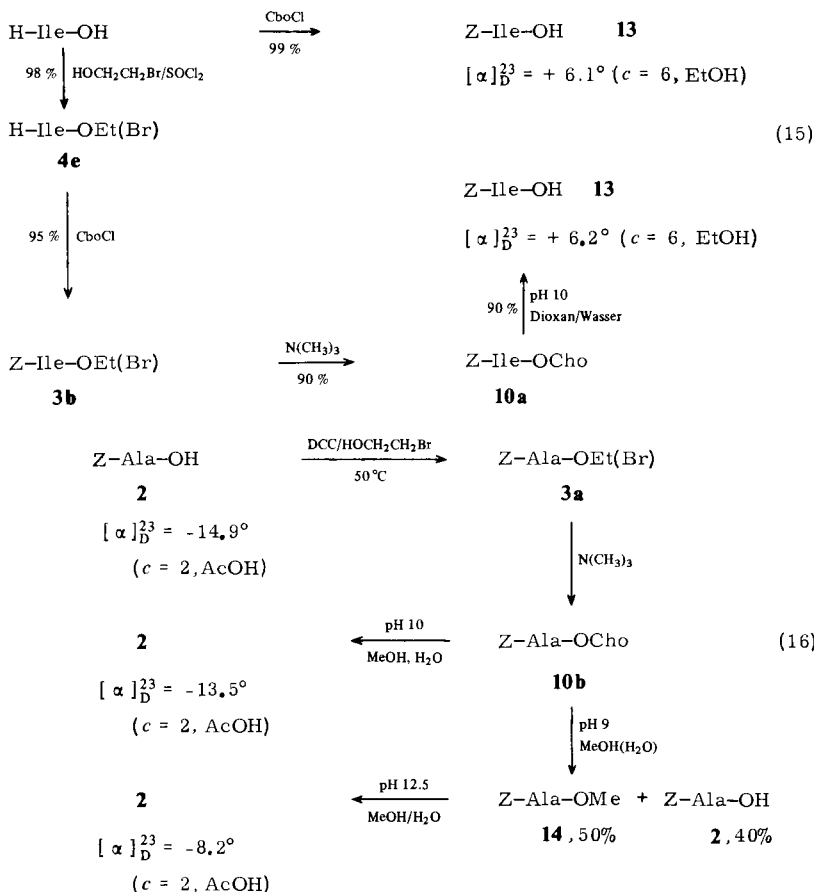
	Cholinester	pH <sup>a)</sup>	Solvens	Säure	Ausb. % Methylester
<b>11a</b>	Z-Phe-Leu-OCho	10.5	MeOH/H <sub>2</sub> O	88	5
<b>11d</b>	Z-Met-Gly-OCho	10.5	MeOH/H <sub>2</sub> O	87	5
<b>10a</b>	Z-Ile-OCho	9	Dioxan/H <sub>2</sub> O	90	–
<b>10b</b>	Z-Ala-OCho	10.5	Dioxan/H <sub>2</sub> O	95	–
<b>10b</b>	Z-Ala-OCho	10.5	MeOH/H <sub>2</sub> O	90	5
<b>10b</b>	Z-Ala-OCho	9	MeOH/H <sub>2</sub> O <sup>b)</sup>	40	50

a) Aus c<sub>OH</sub>; b) nur Titriermittel 0.2 N NaOH.

Wegen ihrer leichteren alkalischen Hydrolyse sind die Cholinester den oft verwendeten Methylestern deutlich überlegen. Vielleicht kann das Zweistufen-Schutzgruppen-System 2-Halogenethylester/Cholinester helfen, die Lücke bei den mild alkalisch spaltbaren, für Peptidsynthesen jedoch ausreichend stabilen Estern zu schließen. Voraussetzung hierfür ist, daß die Schutzgruppen-Einführung, die Schutzgruppen-Modifizierung und die Wiederabspaltung der Schutzgruppe ohne Racemisierung verlaufen. Nach unseren bisherigen Befunden sind diese Bedingungen bei der genannten Zweistufen-Schutzgruppe erfüllt. Am Beispiel des L-Isoleucins wurden die in (15) angegebenen Umwandlungen durchgeführt.

Schema (15) zeigt, daß die optische Reinheit des Isoleucins durch die Einführung der Carboxyl-Schutzgruppe zu **4e**, durch die Umwandlung der Schutzgruppe (**3b** → **10a**) und bei der Spaltung des Cholinesters **10a** nicht merklich verändert wird.

Bei ähnlichen Versuchen mit Z-Ala-OH (**2**) fanden wir, daß die Veresterung mit Dicyclohexylcarbodiimid und insbesondere die Verseifung der Methylester mit erheb-



licher Racemisierung verbunden sind. Die durchgeführten Reaktionen faßt Schema (16) zusammen.

Zur Verseifung des Methylesters **14** mit genügender Geschwindigkeit ist eine  $10^2$ -mal größere Hydroxyl-Ionen-Konzentration erforderlich. Die dadurch gegebene Racemisierungsgefahr manifestiert sich im nahezu halbierten Drehvermögen des zurückisolierten Z-Ala-OH.

Dieses Ergebnis unterstreicht die Vorteile des 2-Halogenethylester/Cholinester-Schutzprinzips für die Carbonsäurefunktion. Die 2-Halogenethylester der Aminosäuren sind in guten Ausbeuten erhältlich. Diese Schutzgruppenform ist ausreichend stabil gegen basische und saure Einflüsse. Sie läßt sich zuverlässig umwandeln: a) in die 2-Iodethylester, die unter neutralen Bedingungen mit Zink in DMF zerlegt werden, und b) in die hydrophilen Cholinester, die unter milden alkalischen Bedingungen ohne Racemisierung gespalten werden.

Diese Arbeit wurde von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und vom *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt. Der *Bayer AG*, der *BASF AG* und der *Hoechst AG* danken wir für Chemikalienspenden.



## Experimenteller Teil

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren (TMS als innerer Standard): Jeol-JNM-60-Gerät. – IR-Spektren: Beckman-Acculab-2-Spektrophotometer. – Optische Drehungen: Perkin-Elmer-241-Polarimeter. – Die Schutzgruppeneinführung und die Verseifungen nach dem pH-stat-Verfahren wurden mit einem Combi-Titrator der Fa. Metrohm (pH-Meter E 510, Impulsomat E 473, Dosimat E 412-1, Glaselektrode EA 121) durchgeführt. – Schmelzpunkte: unkorrigiert. – Die Benzyloxycarbonyl-(Z)<sup>18</sup>- und *tert*-Butoxycarbonyl-(Boc)-amino-säuren<sup>19,20</sup> wurden nach Literaturvorschriften hergestellt.

*N*-Benzyloxycarbonyl-L-alanin-2-bromethylester, *Z*-Ala-OEt(Br) (**3a**): 10 g (45 mmol) *Z*-Alanin und 5.6 g (45 mmol) 2-Bromethanol werden unter Rühren in 30 ml absol. Dichlormethan bei –4°C mit 11 g (60 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Nach 36 h filtriert man vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab, wäscht die Lösung mit 0.5 N HCl, 0.5 N NaOH und Wasser und trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. nimmt man den Rückstand in Aceton auf, filtriert und erhält nach erneutem Verdampfen i. Vak. den Ester **3a** als farbloses Öl. Ausb. 10.2 g (69%),  $[\alpha]_D^{23} = -11.4^\circ$  (*c* = 2.3, Methanol). – <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.41 (s, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.16 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.46 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.5 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 1.45 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

*Aminosäure-2-chlor- bzw. -2-bromethylester 4, allgemeine Vorschrift*: Zu einer Suspension von 38 mmol Aminosäure in 32 g (0.4 mol) 2-Chlorethanol bzw. 32.5 g (0.26 mol) 2-Bromethanol werden bei –10°C langsam 6.0 g (50 mmol) Thionylchlorid getropft. Man läßt die Mischung auf Raumtemp. kommen und rührt bis zur klaren Lösung der Aminosäure (1–3 Tage). Überschüssiger Alkohol und Thionylchlorid werden bei 25–35°C i. Vak. abdestilliert, die Lösung des Rückstands in Wasser mit Ammoniak auf pH 9.8 gebracht und mit Ether extrahiert. Der Aminosäureester wird aus dem Ether in wäßrige 1 N HCl übergeführt, die saure Lösung wiederum auf pH 9.8 gebracht und mit Ether extrahiert. Nach Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels bleibt der Aminosäureester **4** in dünn-schichtchromatographisch (Kieselgel 60, Dioxan) einheitlicher Form zurück, z. B. Isoleucin-2-chlorethylester **4a**: Ausb. 98%.

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub> (193.6) Ber. C 49.59 H 8.33 N 7.24 Gef. C 49.76 H 8.49 N 6.98

Die Ausbeuten und <sup>1</sup>H-NMR-Signale der Schutzgruppen sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

*Glycin-2-bromethylester-hydrochlorid (HCl·H-Gly-OEt(Br)) (4i·HCl)*: Die hier geschilderte Arbeitsweise empfiehlt sich für die Veresterung hydrophiler Aminosäuren: Die Lösung von 25 g (0.33 mol) Glycin in 100 ml 6 N HCl wird i. Vak. zur Trockne eingedampft. Das zurückbleibende Hydrochlorid wird 60 min mit 53.5 g (0.45 mol) Thionylchlorid unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Thionylchlorids wird der Rückstand im schwachen Vakuum mit überschüssigem 2-Bromethanol 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des 2-Bromethanols und Umkristallisieren aus Ethanol erhält man 54 g (85%) des kristallinen Hydrochlorids **4i**. Schmp. 128–134°C. Dem Hydrochlorid ist nach Ausweis der Elementaranalyse etwas Hydrobromid beigemischt. Für die Peptidsynthese ist das ohne Bedeutung. – <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ = 4.65 (t, *J* = 6 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.70 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Br).

*N*-Geschützte Dipeptid-2-halogenethylester **5** und **6**, allgemeine Vorschrift: Bei –10°C werden in 50 ml absol. Dichlormethan 20 mmol Boc- oder *Z*-Aminosäure, 20 mmol Aminosäure-2-halogenethylester **4** und 4.6 g (40 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid gelöst. Wird der Ester **4** als Hydrochlorid eingesetzt, so gibt man die äquivalente Menge Triethylamin hinzu.

Zu dieser Mischung werden portionsweise insgesamt 4.3 g (21 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid gegeben. Nach 2 Tagen Rühren bei Raumtemp. filtriert man den gebildeten Dicyclohexylharnstoff ab. Für die weitere Aufarbeitung unterscheidet man:

a) Hydrophobe Dipeptide: Die organische Phase wird mit 0.5 N HCl, Wasser, 0.5 N NaOH und wiederum mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel

befreit. Man nimmt den Rückstand in Aceton auf, kühlt, filtriert vom restlichen Dicyclohexylharnstoff ab und erhält nach Abdestillieren des Acetons den Dipeptidester **5** bzw. **6**. Ausbeuten und Charakteristika sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

b) Hydrophile Dipeptide: Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. eingengt, mit 5 ml Methanol oder Essigester aufgenommen und die Lösung nach dem Trockensäulenverfahren<sup>21)</sup> auf eine Säule gegeben, die von unten nach oben aus 10 g neutralem Aluminiumoxid (Merck, aktiv I), 150 g basischem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Merck, aktiv I) und 35 g saurem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Guilini, Aktivitätsstufe I) geschichtet wurde. Man eluiert mit Methanol oder Essigester und engt das Eluat ein. Nach dem Eluieren mit Methanol noch vorhandenes Triethylaminhydrolysalz wird durch Aufnehmen in Essigester, Filtrieren und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. abgetrennt. Die Dipeptidester **5b**, **5e** und **6a** werden so in der in Tab. 2 angegebenen Ausbeute erhalten.

*N-Benzoyloxycarbonyl-L-isoleucin-2-bromethylester (Z-Ile-OEt(Br)) (3b)*: 4.0 g (17 mmol) Iso-leucin-2-bromethylester (**4e**) in 100 ml Toluol werden unter starkem Rühren bei 0°C mit Chlorameisensäure-benzylester und 2 N NaOH so versetzt, daß der pH-Wert der wäßrigen Phase konstant bei 10 bleibt. Nach Reaktionsende wird die Toluol-Phase mit 0.5 N HCl, 0.5 N NaOH und Wasser gewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Zur Reinigung wird in Ethylacetat aufgenommen und mit verd. Ammoniak ausgewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 6.0 g (95%) des öligen **3b**, welches durch Überführung in den Cholinester **10a** charakterisiert wird.

*Abspaltung der Boc-Gruppe: L-Phenylalanyl-L-isoleucin-2-chlorethylester-hydrobromid (HBr·H-Phe-Ile-OEt(Cl)) (7a)*: 3.7 g (8.4 mmol) *N*-tert-Butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-isoleucin-2-chlorethylester (**5f**) werden mit 30 ml eiskaltem 40proz. Bromwasserstoff in Eisessig übergossen und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Man fällt das rohe Produkt mit 100 ml absol. Ether als Öl, welches aus wenig Dichlormethan kristallisiert und aus Eisessig/Ether umgefällt wird. Ausb. 2.8 g (80%), Schmp. 156–159°C.

$[\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_3]\text{Cl}$  (421.6) Ber. C 48.39 H 6.22 N 6.64 Gef. C 48.20 H 5.86 N 6.32

*Abspaltung der Z-Gruppe: L-Alanyl-glycin-2-bromethylester-hydrobromid (HBr·H-Ala-Gly-OEt(Br)) (7b)*: 1.5 g (4 mmol) *N*-Benzoyloxycarbonyl-L-alanyl-glycin-2-bromethylester (**6c**) werden bei –15 bis –5°C 1 h mit 40proz. Bromwasserstoff in Eisessig gerührt. Man versetzt mit 100 ml absol. Ether und läßt über Nacht bei –20°C stehen. Das ausgefallene Öl wird mehrfach mit Ether gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausb. 1.3 g (97%). Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum belegt die Konstitution der nicht kristallisierenden hygrokopischen Verbindung: <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.50 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.65 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 4.10 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 1.60 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ).

*N-Benzoyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-leucin-2-iodethylester (Z-Phe-Leu-OEt(I)) (8a)*: 3.0 g (5.8 mmol) *N*-Benzoyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-leucin-2-bromethylester (**6d**) werden mit 1.3 g (8.7 mmol) trockenem Natriumiodid in 10 ml Aceton 12 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen filtriert man das ausgefallene Natriumbromid ab (0.62 g, 99%). Das Filtrat wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung erneut filtriert und i. Vak. abgedampft. Der Iodethylester **8a** bleibt als fast farbloses Öl zurück. Ausb. 3.25 g (99%). – <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.37 (s, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.10 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.52 (t,  $J$  = 6 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.41 (t,  $J$  = 6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ).

*N-Benzoyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-leucin (Z-Phe-Leu-OH) (9c)*

a) 3.4 g (6 mmol) des vorstehend beschriebenen Z-Phe-Leu-OEt(I) werden in 10 ml Acetonitril mit 0.8 g (2 Äquivv.) Zink-Pulver unter Rückfluß erhitzt. Nach 24 h läßt man abkühlen, fügt 50 ml Ether und 50 ml ammoniakalisches Wasser (pH 9–10) hinzu, filtriert vom Zink und Zinkhydroxid ab und trennt die etherische Lösung ab. Aus dieser können 0.3 g (ca. 10%) des einge-

setzten Dipeptid-2-iodethylesters zurückgewonnen werden. Die wäßrige Phase wird mit 6 N HCl auf pH 1 gebracht. Man schüttelt mit Ether aus, trocknet die Etherphase mit Natriumsulfat und verdampft den Ether i. Vak. Ausb. 1.4 g (58%), Schmp. 70°C. Die Substanz ist identisch mit der nach b) gewonnenen.

b) Die Lösung von 3.0 g (5.8 mmol) Z-Phe-Leu-OEt(Br) (**6d**) und 1.3 g (8.7 mmol) trockenem Natriumiodid in 10 ml DMF wird 3 h bei 80°C gerührt. Danach gibt man in Portionen 1 g (15 mmol) Zinkpulver zu und rührt nach Beendigung der Gasentwicklung weitere 12 h. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung aufgenommen, filtriert und mit Ether ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird angesäuert (pH 1) und mit Ether extrahiert. Man wäscht die vereinigten Etherextrakte mit verd. Natriumthiosulfat-Lösung und mit Wasser und trocknet sie über Natriumsulfat. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. verbleiben 1.8 g (75%) **9c**, Schmp. 70°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.33 (s, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>O), 7.20 (s, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH), 5.10 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.10 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH), 0.86 (d, *J* = 3 Hz, 6H (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH).

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (412.2) Ber. C 66.95 H 6.85 N 6.79 Gef. C 67.03 H 6.76 N 6.59

Analog wurden aus Z-Phe-Phe-OEt(Br) (**6e**) Z-Phe-Phe-OH (**9a**) in 70proz. Ausb., Schmp. 50°C, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.33 (s, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>O), 7.20–7.22 (2 × s, 10H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH), 5.08 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.10 (d, *J* = 5.7 Hz, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH) und aus Z-Ala-Gly-OEt(Br) (**6c**) Z-Ala-Gly-OH (**9b**) in 65proz. Ausb. gewonnen, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.38 (s, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>), 5.12 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.0 (d, *J* = 6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 1.38 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH).

#### Umwandlung in Cholinester

N-Benzoyloxycarbonyl-L-isoleucin-cholinester-bromid (Z-Ile-OCho) (**10a**): 6.80 g (18 mmol) Z-Ile-OEt(Br) (**3b**) werden in 50 ml absol. Aceton bei –20°C mit 1.2 g (20 mmol) flüssigem Trimethylamin versetzt und im verschlossenen Gefäß 12 h gerührt, wobei die Mischung allmählich auf Raumtemp. kommt. Man fällt mit 300 ml absol. Ether ein Öl, das nach mehrmaligem Waschen mit Ether und Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> allmählich kristallisiert. Ausb. 6.9 g (90%), Schmp. 140–143°C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –9.5° (c = 2.2, Wasser/Methanol 3:2). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.70 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 3.50 (s, 9H, N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

[C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]Br (431.4) Ber. C 52.88 H 7.25 N 6.50 Gef. C 52.68 H 7.42 N 6.65

N-Benzoyloxycarbonyl-L-alanin-cholinester-bromid (Z-Ala-OCho) (**10b**) wird analog in 75proz. Ausb. als hygroskopische Verbindung gewonnen.

N-Benzoyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-leucin-cholinester-bromid (Z-Phe-Leu-OCho) (**11a**): Die Lösung von 5.0 g (10 mmol) Z-Phe-Leu-OEt(Br) (**6d**) in 30 ml absol. Aceton wird bei –20°C mit 1 g (0.017 mol) Trimethylamin versetzt und dann 12 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Füllen und Waschen mit absol. Ether erhält man 4.7 g (85%) **11a** als amorphen, hygroskopischen Feststoff.

[C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>]Br (578.3) Ber. C 58.09 H 6.97 N 7.27 Gef. C 57.73 H 7.15 N 7.18

N-Benzoyloxycarbonyl-L-methionyl-glycin-cholinester-bromid (Z-Met-Gly-OCho) (**11d**) und N-Benzoyloxycarbonyl-L-alanyl-glycin-cholinester-bromid (Z-Ala-Gly-OCho) (**11c**) werden als weitere Z-geschützte Dipeptid-cholinester nach dem gleichen Verfahren mit 97 bzw. 91% Ausb. als hygroskopische amorphe Substanzen erhalten. Ihre Konstitution wird durch die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren und die Folgeprodukte bei der C- bzw. N-terminalen Schutzgruppenabspaltung gesichert.

N-tert-Butoxycarbonyl-L-isoleucyl-L-methionin-cholinester-iodid (Boc-Ile-Met-OCho) (**11b**): Aus 5.0 g (0.0114 mol) N-tert-Butoxycarbonyl-L-isoleucyl-L-methionin-2-bromethylester (**5g**), hergestellt nach der allgemeinen Vorschrift, und 0.8 g (14 mmol) Trimethylamin erhält man nach der

bei **11a** beschriebenen Arbeitsweise 4.5 g (79%) des öligen Cholinester-bromids **11b**. Zur Identifizierung wird es mit Natriumiodid in Aceton in das Iodid übergeführt. Schmp. 70°C.

$[C_{21}H_{42}N_3O_5S]I$  (575.6) Ber. C 43.82 H 7.36 N 7.30 Gef. C 43.02 H 6.88 N 7.00

**Abspaltung der Z-Gruppe:** L-Alanyl-glycin-cholinester-bromid-hydrobromid (*HBr · H-Ala-Gly-OCho*) (**12**): 4.6 g (10 mmol) Z-Ala-Gly-OCho (**11c**) werden mit 10 g 40proz. Bromwasserstoff in Eisessig 2 h bei Raumtemp. gerührt. Danach fällt man mit 250 ml absol. Ether, wäscht den Niederschlag gründlich mit absol. Ether nach und erhält nach Trocknen i. Hochvak. 3.5 g (90%) des Hydrobromids **12** als farblose, extrem hygroskopische Substanz, Schmp. 65–70°C.

$[C_{10}H_{24}N_3O_3]Br_2$  (393.0) Ber. C 30.53 H 5.90 N 10.69 Gef. C 30.72 H 6.46 N 10.19

**Spaltung der Cholinester, allgemeine Vorschrift:** Die Lösung von 10 mmol des *N*-geschützten Aminosäure- oder Peptid-cholinesters entweder in 70 ml Methanol und 10 ml Wasser oder in 60 ml Dioxan/Wasser (1:1) wird mit 0.5 N NaOH auf den gewünschten pH-Wert eingestellt. Mit Hilfe der automatischen Titrationsanlage wird der pH-Wert der Hydrolyselösung konstant gehalten. Die Reaktion ist bei einer Hydroxyl-Ionen-Konzentration von  $10^{-4}$  mol/l innerhalb von 2–3 h, bei  $10^{-5}$  mol/l nach ca. 15 h beendet. Es ist zu beachten, daß die Anzeige des pH-Meters für das verwendete Lösungsmittel geeicht werden muß. Nach beendeter Reaktion setzt man 100 ml Wasser zu. Wurde die Hydrolyse in Methanol bzw. Methanol/Wasser durchgeführt, so wird der gebildete Methylester mit Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wird auf pH 1 gebracht. Die *N*-geschützte Aminosäure bzw. das *N*-geschützte Dipeptid wird mit Ether extrahiert. Die Etherlösung trocknet man über Natriumsulfat. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man die *N*-geschützten Aminosäuren bzw. Dipeptide in genügend reiner Form. Die Ausbeuten sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

*N*-Benzyloxycarbonyl-L-isoleucin (Z-Ile-OH) (**13**), Schmp. 40°C (Lit.<sup>18)</sup> 44–46°C) und *N*-Benzyloxycarbonyl-L-alanin (Z-Ala-OH) (**2**), Schmp. 85°C (Lit.<sup>18)</sup> 88–89°C): Beide Verbindungen sind laut IR- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) identisch mit den nach Lit.<sup>18)</sup> hergestellten authent. Proben.

*N*-Benzyloxycarbonyl-L-alanin-methylester (Z-Ala-OMe) (**14**): Laut IR- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist die aus dem Hydrolyseansatz isolierte Probe identisch mit nach Lit.<sup>22)</sup> hergestellter authent. Substanz. Schmp. 43–44°C (Lit.<sup>22)</sup> 43–44°C). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.42 (s, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>), 5.19 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.39 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH).

*N*-Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-leucin (**9c**), Schmp. 70°C. Die Verbindung ist identisch mit der aus dem Iodethylester **8a** gewonnenen.

$C_{23}H_{28}N_2O_5$  (412.2) Ber. C 66.95 H 6.85 N 6.69 Gef. C 66.75 H 6.71 N 6.88

*N*-Benzyloxycarbonyl-L-methionyl-glycin (**9d**), Schmp. 127°C.

$C_{15}H_{20}N_2O_5S$  (340.2) Ber. C 52.91 H 5.93 N 8.23 Gef. C 53.46 H 6.05 N 8.05

## Literatur

- <sup>1)</sup> Auszug aus der Diplomarbeit von M. Buchholz, Univ. Mainz 1978.
- <sup>2)</sup> H. Kunz, Chem. Ber. **109**, 2670 (1976).
- <sup>3)</sup> H. Kunz, Angew. Chem. **90**, 63 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **17**, 67 (1978).
- <sup>4)</sup> H. Kunz, Liebigs Ann. Chem. **1973**, 2001, und dort zitierte Literatur.
- <sup>5)</sup> R. Schwyzer, B. Iselin und M. Feurer, Helv. Chim. Acta **38**, 69 (1955).
- <sup>6)</sup> H. Kunz, Liebigs Ann. Chem. **1976**, 1674.
- <sup>7)</sup> J. M. Gulland, M. W. Partridge und S. S. Randall, J. Chem. Soc. **1940**, 419.
- <sup>8)</sup> H. Eckert, I. Lagerlund und I. Ugi, Tetrahedron **33**, 2243 (1977).
- <sup>9)</sup> R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan und H. Vorbrüggen, J. Am. Chem. Soc. **88**, 852 (1966).

- <sup>10)</sup> <sup>10a)</sup> *M. Rothe und F. W. Kunitz*, Liebigs Ann. Chem. **609**, 88 (1957). — <sup>10b)</sup> *H. G. Khorana, M. Smith und J. G. Moffat*, J. Am. Chem. Soc. **80**, 6204 (1958).
- <sup>11)</sup> *J. Frank, V. M. Kriwaczek, C. Marchand und R. Schwyzer*, Helv. Chim. Acta **60**, 2550 (1977).
- <sup>12)</sup> *M. Brenner und W. Huber*, Helv. Chim. Acta **36**, 1109 (1953).
- <sup>13)</sup> *E. Wünsch und F. Drees*, Chem. Ber. **99**, 110 (1966).
- <sup>14)</sup> *F. Weygand, D. Hoffmann und E. Wünsch*, Z. Naturforsch., Teil B **21**, 421, 1141 (1966).
- <sup>15)</sup> *H. Kunz*, Chem. Ber. **109**, 3693 (1976).
- <sup>16)</sup> *H. Finkelstein*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **43**, 1528 (1910).
- <sup>17)</sup> *J. Grimshaw*, J. Chem. Soc. **1965**, 7136.
- <sup>18)</sup> *M. Bergmann und L. Zervas*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **65**, 1196 (1932).
- <sup>19)</sup> *L. Carpino*, J. Am. Chem. Soc. **79**, 4427 (1957).
- <sup>20)</sup> *R. Schwyzer, P. Sieber und H. Kappeler*, Helv. Chim. Acta **42**, 2622 (1959).
- <sup>21)</sup> *B. Loev und K. M. Snader*, Chem. Ind. (London) **1965**, 15.
- <sup>22)</sup> *M. P. V. Mijovic und J. Walker*, J. Chem. Soc. **1960**, 909.

[329/78]