

2(1*H*)-Pyridon als Austrittsgruppe bei Acylierungsreaktionen – Anwendungen in der Peptidchemie

Franz Effenberger* und Werner Brodt¹⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart,
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 21. Januar 1984

Alkyl-2-pyridylcarbonate **3** bzw. Gemische aus **3** und den isomeren *N*-(Alkoxy-carbonyl)-2-pyridonen **3'** eignen sich zur Einführung von Urethan-Schutzgruppen in Aminosäuren. Aus den *N*-geschützten Aminosäuren **7**–**10** lassen sich mit 2(1*H*)-Pyridon (**1a**) mittels der Carbodiimid-Methode 2-Pyridyl-Aktiverester **11** synthetisieren, die in guten Ausbeuten mit Aminosäure-Estern **12** unter Abspaltung von **1a** zu Peptiden **13** hoher optischer Reinheit kuppeln.

2(1*H*)-Pyridone as Leaving Group in Acylation Reactions – Applications in Peptide Synthesis

Alkyl 2-pyridyl carbonates **3** or mixtures of **3** and the isomeric *N*-(alkoxy-carbonyl)-2-pyridones **3'** are useful for the introduction of urethane protective groups into amino acids. The *N*-protected amino acids **7**–**10** react with 2(1*H*)-pyridone (**1a**) using the carbodiimide method to yield 2-pyridyl active esters **11**, which easily undergo coupling reactions with amino acid esters **12** with elimination of **1a** to give peptides **13** in good yields as well as high optical purities.

In früheren Arbeiten^{2,3)} zeigten wir, daß 4- bzw. 2-Pyridone als Austrittsgruppen in Acylierungs- bzw. Alkylierungsagentien eine Reihe präparativer Vorteile aufweisen. So konnten mit den Acylderivaten des 4-Pyridons in inerten Lösungsmitteln (CH_2Cl_2 , CHCl_3) bei niedrigen Reaktionstemperaturen Amine, Thiole und Alkohole glatt und mit hohen Ausbeuten acyliert werden^{2a)}. Das Acylierungspotential der Acylpyridone liegt deutlich höher als das entsprechender *N*-Acylimidazole^{2a)}. 4- bzw. 2-Acyl- und Formylpyridone eignen sich weiter zur selektiven Acylierung bzw. Formylierung von primären, sekundären und tertiären Alkoholen^{2b)}. Da die Pyridone deutlich weniger basisch sind als Imidazol und andere in der Peptidchemie verwendete Austrittsgruppen, sollte ihre Anwendung in der Peptidchemie von Interesse sein, und zwar sowohl für die Einführung von Amino-Schutzgruppen als auch für die Aktivierung der Säurefunktion. Die geringe Basizität der freiwerdenden Pyridone sollte zu niedrigen Racemisierungsraten bei der Peptidbildung führen, was zweifellos ein entscheidender Vorteil wäre.

Dutta und Morley⁴⁾ haben ausführlich die Herstellung von 2-Pyridylestern und ihre Verwendung in der Peptidsynthese beschrieben. In dieser Arbeit wird jedoch weder über die Möglichkeit der Einführung von Aminoschutzgruppen mittels Pyridonderivaten berichtet, noch werden Aussagen gemacht über den Racemisierungsgrad bei Anwendung der Pyridylester in der Peptidverknüpfung. Gerade diese Punkte erschienen uns jedoch für die Verwendung der Pyridone als Austrittsgruppen in der Peptidchemie von besonderem Interesse.

Da sich bei vergleichenden Transacylierungsreaktionen^{2b)} die 2-Pyridon-Derivate als ebenso reaktiv wie die entsprechenden 4-Pyridon-Derivate erwiesen hatten, 2-Pyridon jedoch wesentlich preiswerter als 4-Pyridon ist, haben wir unsere weiteren Untersuchungen auf 2-Pyridon beschränkt. Mit 4-Pyridon erhielten wir vergleichbare Ergebnisse^{1,2c)}, über die wir jedoch in der vorliegenden Veröffentlichung nicht berichten.

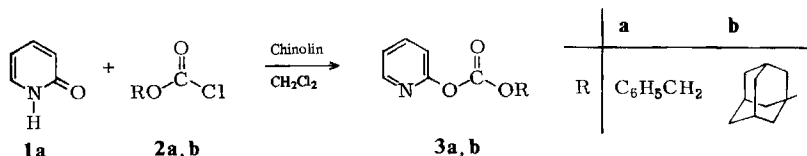
Einführung von Aminoschutzgruppen

Aus der Vielzahl von Aminoschutzgruppen^{5a)} haben die Urethanschutzgruppen besonders breite Anwendung gefunden, da ihre Abspaltung unter milden Bedingungen möglich ist und darüber hinaus durch Variation der Alkoholkomponenten im Urethan eine sehr selektive Abspaltung unterschiedlicher Urethanschutzgruppen erreicht werden kann^{5a)}.

Wir haben uns im Rahmen dieser Arbeit einmal mit der Einführung der am häufigsten eingesetzten Benzyloxycarbonyl-(Z)^{6a)} und *tert*-Butoxycarbonyl-(Boc)-Gruppe^{6b,c)}, zum anderen mit der Einführung der erst in neuerer Zeit angewendeten 1-Adamantylloxycarbonyl-(Adoc)^{7a)} und 1-(1-Adamantyl)-1-methylethoxycarbonyl-(Adpoc)-Gruppe^{7b)} beschäftigt. Hierzu haben wir zunächst die entsprechend substituierten 2-Pyridon-Derivate hergestellt und diese dann mit α -Aminosäuren umgesetzt.

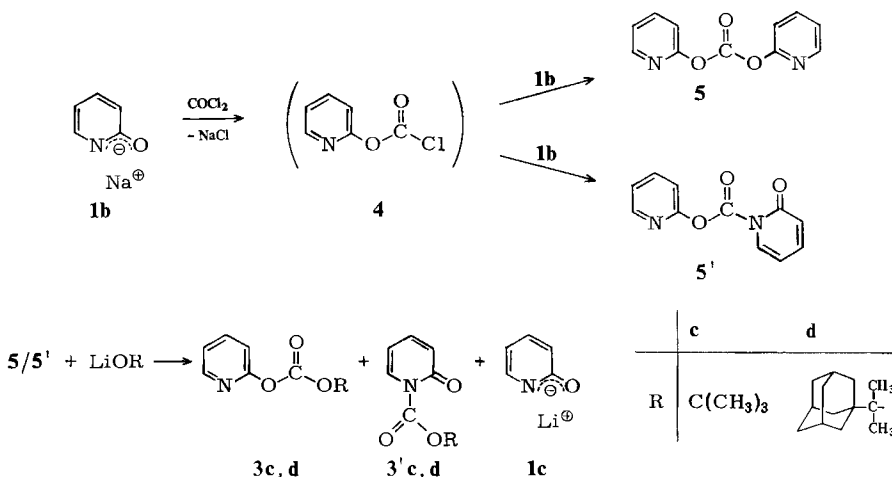
Synthese von Alkyl-2-pyridylcarbonaten

Ausgehend von 2(1*H*)-Pyridon (**1a**) führten Umsetzungen mit Chlorameisensäurebenzylester (**2a**) und -1-adamantylester (**2b**) in Dichlormethan/Chinolin bei -40°C zu den kristallinen 2-Pyridylcarbonaten **3a,b** in guten Ausbeuten (89 bzw. 63%). Ihre Strukturzuordnung als 2-Pyridylcarbonate gelingt ^1H -NMR-spektroskopisch (s. unten und Tab. 1).



Für die Herstellung von *tert*-Butyl-2-pyridylcarbonat (**3c**) schien uns der Chlorameisensäure-*tert*-butylester aufgrund seiner hohen Labilität nicht geeignet. Wir versuchten daher zunächst, das einfach zugängliche Natrium-2-pyridonat (**1b**) mit Phosgen zu Chlorameisensäure-2-pyridylester (**4**) umzusetzen, der dann als reaktives Zwischenprodukt für die Synthese der gewünschten 2-Pyridylcarbonate **3** eingesetzt werden könnte. Trotz Variation der Reaktionsbedingungen gelang es jedoch nicht, den Ester **4** in Substanz zu isolieren; wir erhielten stets ein Gemisch aus Di-2-pyridylcarbonat (**5**) und *N*-(2-Pyridyloxycarbonyl)-2(1*H*)-pyridon (**5'**), das durch Weiterreaktion des intermediär entstehenden Chlorcarbonyl-Derivates **4** mit dem ambidenten Nucleophil **1b** gebildet wird. Vor kurzem wurde die Herstellung von 2-Pyridylestern ausgehend von **4** beschrieben, wobei **4** *in situ* hergestellt, jedoch nicht isoliert oder charakterisiert wurde⁸⁾. Die prozentuale Zusammensetzung des Gemisches **5/5'**, das mit 93% Ausbeute isoliert wurde, konnte nicht ermittelt werden, da sich die Pyridin- und Pyridon-Protonen im ^1H -NMR-Spektrum überlagern (s. unten).

Di-2-pyridylcarbonat (**5**) wurde erstmals 1964 von Kampe^{9a)} aus 2(1*H*)-Pyridon (**1a**) und Phosgen synthetisiert; es kann mit dem von Staab^{9b)} beschriebenen *N,N'*-Carbonyldiimidazol verglichen werden, das in zahlreichen Reaktionen^{9c)} als heteroanaloges „Phosgenreagenz“ eingesetzt wurde. Im Gegensatz zu dieser sehr reaktiven Substanz, die in Gegenwart von Wasser unter stürmischer CO_2 -Entwicklung hydrolysiert, setzt sich **5** nur langsam mit Wasser unter CO_2 -Entwicklung um, so daß eine Reaktion mit Nucleophilen nur unter Alkoholat-Katalyse erfolgt.



Umsetzungen des Gemisches **5/5'** mit molaren Mengen Lithium-*tert*-butylat oder Lithium-2-(1-adamantyl)-2-propanolat in Tetrahydrofuran führten zu Gemischen aus Alkyl-2-pyridylcarbonaten und *N*-(Alkoxycarbonyl)-2(1*H*)-pyridonen **3c/3'c** und **3d/3'd** (Ausbeuten 69 bzw. 62%).

Das bei der Umsetzung ausfallende Lithium-2-pyridonat (**1c**) läßt sich leicht zurückgewinnen und analog **1b** mit Phosgen zu **5/5'** umsetzen.

Die resultierenden Substanzgemische zeigen jeweils zwei – von ihrer Zusammensetzung stark abhängige – Schmelzbereiche. Durch fraktionierende Kristallisation konnten wir aus dem Gemisch **3c/3'c** das isomerenreine *N*-acylierte 2-Pyridon **3'c** abtrennen, bei **3d/3'd** gelang eine Auftrennung nicht.

Tab. 1. ^1H -NMR-Daten der Alkyl-2-pyridylcarbonate **3** und *N*-(Alkoxycarbonyl)-2(1*H*)-pyridone **3'** (ppm, TMS int. Standard) in CDCl_3

Verbindung	$\text{H}^{3,5}$	H^4	H^6	CH_3
3a	7.20 (m)	7.77 (dt)	8.39 (m)	—
3b	7.21 (m)	7.84 (dt)	8.47 (m)	—
3'c	6.44 (d, H^3) 6.05 (dt, H^5)	7.22 (m)	7.53 (dd)	1.64
3c^a	7.06 (m)	7.69 (dt)	8.30 (m)	1.54
3d^a	7.27 (m)	7.80 (m)	8.46 (m)	1.53
3'd^a	6.55 (dd, H^3) 6.14 (dt, H^5)	7.27 (m)	7.80 (m)	1.64

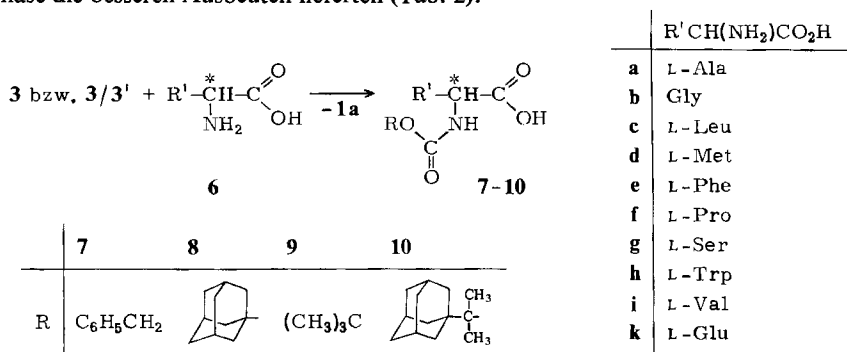
a) ^1H -NMR-Daten wurden aus den Gemischen **3c/3'c** und **3d/3'd** entnommen.

Bei den beschriebenen Alkyl-2-pyridylcarbonaten **3** sowie den Gemischen **3/3'** handelt es sich durchweg um kristalline Substanzen von großer thermischer Stabilität, die unter Luft- und Lichtausschluß über mehrere Monate haltbar sind. Die ^1H -NMR-spektroskopischen Daten der Alkyl-2-pyridylcarbonate **3a, b** sowie des *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2(1*H*)-pyridons (**3'c**), die in reiner Form isoliert werden konnten, unterschei-

den sich signifikant (s. Tab. 1), so daß auch die Gemische **3c/3'c** und **3d/3'd** ¹H-NMR-spektroskopisch eindeutig charakterisiert werden konnten.

Einführung der Z-, Adoc-, Boc- und Adpoc-Gruppen in α -Aminosäuren

Die Umsetzung der α -Aminosäuren **6** mit den vorstehend beschriebenen Alkyl-2-pyridylcarbonaten **3a, b** gelingt in wäßrig heterogener (Chloroform/Wasser) oder homogener Phase (1,4-Dioxan/Wasser) unter milden Bedingungen, offensichtlich bedingt durch die große Austrittstendenz des 2-Hydroxypyridins³⁾, das ohne Schwierigkeiten von den Reaktionsprodukten abgetrennt werden kann. So konnten wir die Z- und Adoc-substituierten α -Aminosäuren **7** und **8** in guten bis sehr guten Ausbeuten und mit hoher optischer Reinheit synthetisieren, wobei die Umsetzungen in homogener Phase die besseren Ausbeuten lieferten (Tab. 2).



Tab. 2. *N*-Z- (**7**), *N*-Adoc- (**8**), *N*-Boc- (**9**) und *N*-Adpoc-substituierte α -Aminosäuren (**10**) aus α -Aminosäuren **6** und den Alkyl-2-pyridylcarbonaten **3a, b** bzw. den Gemischen Alkyl-2-pyridylcarbonat/*N*-(Alkoxy-carbonyl)-2(1*H*)-pyridon **3c/3'c** und **3d/3'd**

α -Aminosäure		Umsetzung mit							
		3a		3b		3c/3'c		3d/3'd	
		Produkt <i>N</i> -(Benzyl-oxycarbonyl)-aminosäure		Produkt <i>N</i> -(1-Adamantyl-oxycarbonyl)-aminosäure		Produkt <i>N</i> -(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)-aminosäure		Produkt <i>N</i> -[1-(1-Adamantyl)-1-methylethoxycarbonyl]-aminosäure	
		7	Ausb. %	8	Ausb. %	9	Ausb. %	10	Ausb. %
6a	L-Ala	7a	80	8a	84	9a	89 ^{a)}	10a	79 ^{a)}
6b	Gly	7b	90	8b	96	9b	88	10b	74
6c	L-Leu	7c	91 ^{a)}	8c	59 ^{a)}	c)		10c	72
6d	L-Met	7d	88	8d	85 ^{a)}	9d	86 ^{a)}	c)	
6e	L-Phe	7e	85	8e	84 ^{a)}	9e	88	10e	81 ^{a)}
6f	L-Pro	7f	95	8f	82	9f	94	c)	
6g	L-Ser	7g	90	8g	89 ^{a)}	9g	77 ^{a)}		
6h	L-Trp	7h	85 ^{a)}	8h	89	9h	84	10h	80
6i	L-Val	7i	74	8i	82 ^{a)}	9i	70 ^{a)}	10i	75 ^{a)}
6k	L-Glu	7k	86 ^{b)}	c)		9k	71 ^{a)}	c)	

^{a)} Dicyclohexylammoniumsalz. — ^{b)} Bis-dicyclohexylammoniumsalz. — ^{c)} Keine Umsetzung durchgeführt.

Auch die Umsetzungen mit den Gemischen aus Alkyl-2-pyridylcarbonat/*N*-(Alkoxy-carbonyl)-2(1*H*)-pyridon **3c/3'c** und **3d/3'd** führten erwartungsgemäß zu den Boc- und Adpoc-substituierten α -Aminosäuren **9** und **10** (Tab. 2). Da beide Verbindungstypen – *O*-acylierte Hydroxypyridine und *N*-acylierte Pyridone – als Acylierungsmittel vergleichbarer Reaktivität¹⁰⁾ wirken, konnte auf eine vorherige präparative Auftrennung der Gemische verzichtet werden.

Die chemische und optische Reinheitsprüfung der *N*-substituierten α -Aminosäuren **7–10** erfolgte dünnschichtchromatographisch sowie durch Vergleich der Drehwerte und Schmelzpunkte mit literaturbekannten Daten.

Von den bislang bekannten Methoden zur Einführung der Z- bzw. Adoc-Schutzgruppen dürften nach wie vor Chlorameisensäure-benzyl-¹¹⁾ und -adamantylester¹²⁾ und für die Einführung der Boc-Schutzgruppe Di-*tert*-butyldicarbonat¹³⁾ die besten Acylierungsmittel sein. Die übrigen Agentien zur Einführung der Z-Schutzgruppe^{5a)} werden im allgemeinen nur in Sonderfällen verwendet, während zahlreiche Reagentien, die zur Einführung der Boc-Schutzgruppe dienen¹⁴⁾, wegen aufwendiger Synthesen, geringer Reaktivität und thermischer Instabilität sowie wegen der Toxizität entstehender Nebenprodukte oder der teilweise schwierigen Abtrennung der Reaktionsprodukte mit Nachteilen behaftet sind^{5b)}.

Zur Einführung der Adpoc-Gruppe dienen die stabilen und reaktiven Agentien Adpoc-OPh, Adpoc-F und Adpoc-oxyimino-2-phenylacetonitril^{7b,c)}; die erstgenannten Verbindungen werden mit den Benzyltrimethylammonium-Salzen der Aminosäuren in absol. Dimethylformamid umgesetzt, während mit der letztgenannten Substanz eine Reaktion mit den freien Aminosäuren in wäßrigem Medium möglich ist¹⁵⁾.

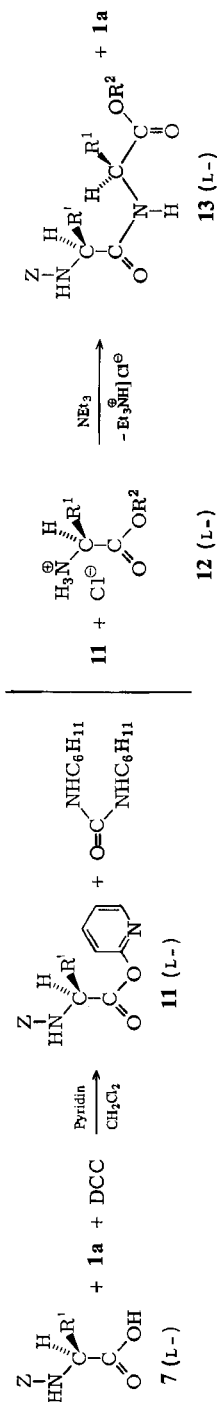
Peptidsynthesen mit Aminosäure-2-pyridylestern

Wegen der großen Bedeutung, die dem Aufbau von Peptiden zukommt, wurde eine Vielzahl von Kupplungsreagentien entwickelt, unter denen die „Methode der aktivierten Ester“ und das „Carbodiimid-Verfahren“ aus präparativen Gründen besondere Bedeutung erlangt haben¹⁶⁾.

Als „aktivierte Ester“ haben sich insbesondere die *O*-Acylderivate von *N*-Hydroxysuccinimid¹⁷⁾ und 1-Hydroxybenzotriazol¹⁸⁾ bewährt, die zum Teil nach neuen Methoden hergestellt¹⁹⁾ und außerdem durch Substituentenvariation in ihrer Reaktivität gezielt verändert wurden²⁰⁾. Nachdem sich, wie einleitend schon erwähnt, die *N*- bzw. *O*-Acylderivate des 4(1*H*)- und 2(1*H*)-Pyridons als ausgezeichnete Acylierungsmittel erwiesen hatten²⁾, haben wir „aktivierte Ester“ mit 2(1*H*)-Pyridon als Austrittsgruppe hergestellt und deren Anwendung in der Peptidsynthese untersucht.

Die Wirksamkeit von 2(1*H*)-Pyridon als bifunktioneller Katalysator bei der Aminolyse von „Aktivestern“ wurde von verschiedenen Autoren untersucht²¹⁾ und bei der Synthese von Peptiden angewendet²²⁾. Nakamizo^{22b)} postulierte dafür einen 8-Ring-Übergangszustand, an dem das 2(1*H*)-Pyridon als Katalysator gleichzeitig als Protonenacceptor und -donator beteiligt ist. Imidazol, das in gleicher Weise als Katalysator für die Aminolyse von „Aktivestern“ eingesetzt wurde, erhöht die Racemisierungsrate deutlich^{22a)}. Auf die direkte Anwendung von 2-Pyridyl-Aktivestern in der Peptidsynthese⁴⁾ wurde schon in der Einleitung hingewiesen.

Zur Herstellung der 2-Pyridyl-Aktivester **11** setzten wir die Z-Aminosäuren **7a, b, e, i** und **l** mit 2(1*H*)-Pyridon (**1a**) in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid in Pyridin/Dichlormethan bei 4°C um. Die nach Abfiltrieren des anfallenden Dicyclohexylharnstoffs und Entfernen der Lösungsmittel gewonnenen 2-Pyridylester **11** sind nur begrenzt haltbar und können ohne weitere Reinigung sofort mit Aminosäure-Derivaten



Z = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}$, R^1 : s. **12**, **13** in Tab. 3, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$

Tab. 3. N-(Benzoyloxycarbonyl)- α -aminosäure-2-pyridylester (**11**) aus Z-Aminosäuren **7** und 2(1*H*)-Pyridon (**1a**) in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid in Pyridin/Dichlormethan (Reaktionszeit 8–16 h bei 4 °C) und deren Umsetzung mit α -Aminosäureester-hydrochloriden **12** zu Peptid-Derivaten **13** in Dichlormethan (Reaktionszeit 15–24 h bei 22 °C)

7	N-(Benzoyloxy-carbonyl)-...-2-pyridylester	Ausb. % ^{a)}	Umsetzung von 11 mit L-Aminosäureester-Hydrochlorid	Produkt	Ausb. %	proz. Anteil an D-Aminosäure ^{c)}
7a	11a -L-ala-	98	12a ²⁶⁾ L-Val-OMe · HCl	13a Z-L-Ala-L-Val-OMe	92	0 D-Ala, 0 D-Val
7b	11b -gly-	96	12b ²⁶⁾ L-Ala-OMe · HCl	13b Z-Gly-L-Ala-OMe	89	1.8 D-Ala
7e	11e -L-phe-	96	12c ²⁷⁾ Gly-OMe · HCl	13c Z-L-Phe-Gly-OMe	88	0 D-Phe
	11e		12d ²⁷⁾ L-Phe-OMe · HCl	13d Z-L-Phe-L-Phe-OMe	93	3.3 D-Phe
	11e		12a	13e Z-L-Phe-L-Val-OMe	79	0.5 D-Phe, <0.1 D-Val
7i	11i -L-val-	95	12d	13f Z-L-Val-L-Phe-OMe	92	0 D-Val, 1.8 D-Phe
	11i		12a	13g Z-L-Val-L-Val-OMe	65	3.1 D-Val
7l^{b)}	11l -L-phe-gly-	97	12d	13h Z-L-Phe-Gly-L-Phe-OMe	84	0.74 D-Phe
	11l		12e ²⁸⁾ L-Phe- <i>Or</i> Bu · HCl	13i Z-L-Phe-Gly-L-Phe- <i>Or</i> Bu	86	1–4 D-Phe

a) Aus isolierter Menge Dicyclohexylharnstoff bestimmt. – b) N-(Benzoyloxycarbonyl)-L-phenylalanyl-glycin, dargestellt durch Verseifen von **13c** nach Lit.²⁵⁾. – c) Wir danken Herrn G. Nicholson, Univ. Tübingen, für die Durchführung der Racemat-Teste.

zu Peptiden umgesetzt werden (Tab. 3); hierzu verwendeten wir die Aminosäureesterhydrochloride **12**, die in Gegenwart von Triethylamin bei Raumtemperatur in Dichlormethan zu den Peptid-Derivaten **13** führten. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Essigsäure-ethylester/*n*-Pentan fielen die Produkte **13** in guten Ausbeuten und mit hoher optischer Reinheit an. Gaschromatographische Racematteste²³⁾ nach Hydrolyse mit 6 N HCl bei 110°C und Überführung in die *N*-(Pentafluorpropionyl)aminosäureisopropylester zeigten, daß bei der beschriebenen Peptidsynthese optisch reine oder nur zu einem geringen Teil racemisierte Substanzen isoliert werden (s. Tab. 3).

Die 2-Pyridyl-Aktivester **11a, b, e** und **i** wurden bereits von *Dutta* und *Morley*⁴⁾ nach der Carbodiimid-Methode hergestellt und spektroskopisch charakterisiert; über die optische Reinheit dieser Verbindungen werden jedoch keine Angaben gemacht. Für Peptid-Synthesen wurden bevorzugt die stabileren kristallinen *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)aminosäure-2-pyridylester eingesetzt⁴⁾, wobei auch hier keine Angaben über die optische Reinheit der hergestellten Peptide zu finden sind.

Die von uns mit den 2-Pyridyl-Aktivestern **11** erzielten Ergebnisse bezüglich Ausbeuten und optischer Reinheit der isolierten Peptide **13** lassen sich nur schwer mit literaturbekannten Verfahren vergleichen, da die Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur, Aufarbeitung) nicht vergleichbar sind. Vergleichende Versuche bei der Synthese des Pentapeptids Thymopoietin 32–36 (TP5) mit DCC/*N*-Hydroxysuccinimid^{17a)}, DCC/1-Hydroxybenzotriazol¹⁸⁾ sowie DCC/2(1*H*)-Pyridon als Kupplungsreagentien zeigten, daß die 2-Pyridyl-Aktivester-Methode bezüglich der Ausbeuten und optischen Reinheit zu den besten Ergebnissen führt²⁴⁾.

Da 2(1*H*)-Pyridon gegenüber *N*-Hydroxysuccinimid und 1-Hydroxybenzotriazol erheblich preiswerter ist, stellen die 2-Pyridyl-Aktivester eine wesentliche Alternative zu diesen bewährten Kupplungsreagentien dar.

Wir danken Herrn Prof. *W. Voelter* und Herrn Dr. *W. Heinzel* für die Überlassung der unter Lit.²⁴⁾ angeführten Ergebnisse, dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Unterstützung der Arbeit und Frau cand. chem. *G. Hassfurth* für präparative Mitarbeit.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Kernresonanzspektrometer T 60 der Fa. Varian. – Drehwert-Bestimmung: Perkin-Elmer-Polarimeter 241 mit Glasküvette (*l* = 1 dm). – Dünnschichtchromatographie: Polygram SiL G/UV₂₅₄ Fertigfolien (Fa. Macherey und Nagel); Laufmittel Chloroform/Benzol/Methanol/Wasser (40:40:40:5).

Alkyl-2-pyridylcarbonate (3)

Benzyl-2-pyridylcarbonat (3a): Man läßt bei –10°C unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß innerhalb 30 min zu einer Lösung von 3.80 g (40.0 mmol) 2(1*H*)-Pyridon (**1a**) und 5.16 g (40.0 mmol) Chinolin in 80 ml absol. Dichlormethan 6.82 g (40.0 mmol) Chlorameisensäure-benzylester¹¹⁾ tropfen, läßt anschließend langsam auf Raumtemp. erwärmen und rührt noch 12 h. Nach Ausschütteln der Reaktionslösung mit dreimal 20 ml eiskalter 0.1 N HCl, zweimal 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal 20 ml Wasser, Trocknen über Natriumsulfat

und Einengen des Filtrats i. Vak. wird der Rückstand aus absol. Diethylether/*n*-Pentan umkristallisiert. Ausb. 8.14 g (89%), Schmp. 59–61 °C.

$C_{13}H_{11}NO_3$ (229.2) Ber. C 68.11 H 4.83 N 6.11 Gef. C 67.90 H 4.76 N 6.12

1-Adamantyl-2-pyridylcarbonat (3b): Man läßt zu der Lösung von 15.77 g (73.45 mmol) Chlorameisensäure-1-adamantylester¹²⁾ in 100 ml Dichlormethan bei –40 °C innerhalb 30 min unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß die Lösung von 6.99 g (73.45 mmol) **1a** und 9.49 g (73.45 mmol) Chinolin in 100 ml Dichlormethan tropfen, rührt die gelbe Reaktionslösung noch 12 h bei –40 °C und läßt sie innerhalb 8 h auf 22 °C erwärmen. Nach zweimaligem Ausschütteln mit jeweils 50 ml eiskalter 0.1 N HCl, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser wird wie unter **3a** beschrieben verfahren. Ausb. nach Trocknen der farblosen Kristalle i. Hochvak. 12.7 g (63%), Schmp. 77–78.5 °C.

$C_{16}H_{19}NO_3$ (273.3) Ber. C 70.30 H 7.00 N 5.12 Gef. C 70.30 H 6.96 N 5.10

Gemisch aus Di-2-pyridylcarbonat (5) und N-(2-Pyridyloxy-carbonyl)-2(1H)-pyridon (5'): Man läßt zu der Suspension von 11.71 g (0.10 mol) Natrium-2-pyridonat (**1b**) in 150 ml Dichlormethan aus einem gradierten kühlbaren Tropftrichter bei –35 °C unter heftigem Rühren und Feuchtigkeitsausschluß rasch 7.2 ml (9.9 g, 0.10 mol) Phosgen tropfen, läßt dann innerhalb von 6 h auf Raumtemp. erwärmen, rührt 1 h bei Raumtemp., saugt die ausgefallenen Salze über eine Vakuumfritte ab, engt das Filtrat i. Vak. weitgehend ein, kristallisiert den Rückstand aus 150 ml absol. Diethylether um und trocknet die farblosen Kristalle i. Hochvak. Ausb. 10.1 g (93%) Gemisch aus **5** und **5'**, das unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluß aufbewahrt werden muß. Schmp. 76–77 °C und 106–108 °C.

$C_{11}H_8N_2O_3$ (216.2) Ber. C 61.11 H 3.73 N 12.95 Gef. C 61.00 H 3.82 N 13.26

Gemisch aus tert-Butyl-2-pyridylcarbonat (3c) und N-(tert-Butoxycarbonyl)-2(1H)-pyridon (3'): In einem Tropftrichter werden zu der Lösung von 0.59 g (8.0 mmol) *tert*-Butylalkohol in 25 ml absol. Tetrahydrofuran unter Rühren (Magnetrührstäbchen) bei Raumtemp. durch ein Septum innerhalb 5 min 0.51 g (8.0 mmol) *n*-Butyllithium (= 5 ml einer 1.6 M *n*-Butyllithium-Lösung in Cyclohexan) gespritzt. Die so erhaltene *tert*-Butylat-Lösung läßt man bei –35 °C unter heftigem Rühren innerhalb 20 min zu der Suspension von 1.73 g (8.0 mmol) **5/5'** in 25 ml absol. Tetrahydrofuran tropfen, wobei Lithium-2-pyridonat (**1c**) ausfällt. Es wird nach 18 h Rühren bei –35 °C abfiltriert und mehrmals mit insgesamt 100 ml Ether gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden zweimal mit jeweils 50 ml Eiswasser gewaschen, die wäßrige Phase dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Filtrat wird i. Vak. eingengt und der Rückstand aus absol. Ether/*n*-Pentan umkristallisiert. Ausb. 1.08 g (69%) Gemisch **3c/3'c**. Schmp. 50–55 °C und 72–80 °C. Das Gemisch zersetzt sich ab 130 °C unter CO₂-Entwicklung. Nach fraktionierender Kristallisation aus absol. Ether/*n*-Pentan erhält man das bevorzugt kristallisierende **3'c** isomerenrein, Schmp. 85–86 °C (Zers. ab 130 °C).

$C_{10}H_{13}NO_3$ (195.2) Ber. C 61.52 H 6.71 N 7.17 Gef. C 61.28 H 6.60 N 7.40

Gemisch aus [1-(1-Adamantyl)-1-methylethyl]-2-pyridylcarbonat (3d) und N-[1-(1-Adamantyl)-1-methylethoxycarbonyl]-2(1H)-pyridon (3'd): Zu der Lösung von 3.11 g (16.0 mmol) 2-(1-Adamantyl)-2-propanol¹⁵⁾ in 15 ml absol. Tetrahydrofuran spritzt man durch ein Septum bei –45 °C unter trockenem Argon und heftigem Rühren 10 ml einer 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung in Cyclohexan [= 1.02 g (16.0 mmol) *n*-Butyllithium]. Nach 20 min Rühren bei –45 °C gibt man rasch 3.46 g (16.0 mmol) **5/5'** in 50 ml absol. Tetrahydrofuran über einen Tropftrichter zu, rührt 8 h bei –45 °C, läßt innerhalb 16 h auf Raumtemp. erwärmen, saugt das ausgefallene Lithium-2-pyridonat (**1c**) unter einem trockenen Stickstoffstrom ab und wäscht es mit 200 ml Ether. Die vereinigten Filtrate werden zweimal mit je 50 ml Eiswasser gewaschen und i. Vak. eingengt. Der ölige Rückstand wird mit 100 ml Ether aufgenommen, die Lösung über Natriumsulfat getrocknet und das nach Einengen i. Vak. erhaltene farblose ölige Rohprodukt (3.62 g) bei

–20°C aus absol. Ether/*n*-Pentan umkristallisiert. Ausb. nach Trocknen i. Hochvak. 3.13 g (62%) farblose Plättchen von **3d/3'd**. Schmp. 74–78°C und 88–90°C. Das Gemisch zersetzt sich ab 120°C rasch unter CO₂-Entwicklung.

C₁₉H₂₅NO₃ (315.4) Ber. C 72.35 H 7.98 N 4.44 Gef. C 72.55 H 8.06 N 4.56

Umsetzungen von Benzyl-2-pyridylcarbonat (3a) mit α-Aminosäuren 6. Allgemeines

A) In Chloroform/Wasser (2:1): Zu der Lösung von 5 bzw. 10 mmol **6** und 7.5 mmol (0.76 g) bzw. 15.0 mmol (1.52 g) Triethylamin in 30–150 ml Chloroform/Wasser (2:1) gibt man unter kräftigem Rühren portionsweise 5.5 mmol (1.26 g) bzw. 11.0 mmol (2.52 g) **3a** und rührt 2–18 h bei Raumtemp. Anschließend wird das organische Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 15 ml Wasser versetzt, mit 1 N HCl bei 0°C auf pH 2 angesäuert und dreimal mit jeweils 20 ml Essigsäure-ethylester extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser (bei der Umsetzung mit L-Serin mit gesättigter Natriumchloridlösung) neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand an *N*-(Benzylloxycarbonyl)amino-säure **7** wird aus Essigsäure-ethylester/*n*-Pentan oder Ether/*n*-Pentan umkristallisiert (Tab. 4).

Tab. 4. *N*-(Benzylloxycarbonyl)amino-säuren **7** aus Benzyl-2-pyridylcarbonat (**3a**) und α-Aminosäuren **6** (zu Tab. 2)

3a g (mmol)	α-Amino- säure g (mmol)	Reakt.- zeit h nach	Ausb. g ^{a)} 7	Schmp. °C (Lit.)	Produkt [α] _D	Konz. (Lit.)	Sol- vens	°C
1.26 (5.5)	6a L-Ala 0.45 (5.0)	18 A	0.90 7a	85–86 (85–86) ²⁹⁾	–14.4 (–14.3)	c = 2 c = 2	HOAc HOAc	20 22) ²⁹⁾
1.26	6b Gly 0.38 (5.0)	18 A	0.94 7b	120–122 (120) ^{6a)}	–	–	–	–
1.15 (5.0)	6c L-Leu 0.66 (5.0)	24 B	2.04 7c^{b)}	153–154 (151.5 bis 152) ³⁰⁾	–7.71 (–7.86)	c = 3 c = 3.05	MeOH MeOH	20 20–26) ³⁰⁾
1.26	6d L-Met 0.75 (5.0)	18 A	1.25 7d	68 (68–69) ³¹⁾	–26.0 (–31.6)	c = 1 c = 1	MeOH MeOH	20 21) ³¹⁾
2.52 (11.0)	6e L-Phe 1.65 (10.0)	18 A	2.53 7e	88 (88–89) ³²⁾	+4.70 (+5.1)	c = 2 c = 2	HOAc HOAc	20 20) ³²⁾
2.52	6f L-Pro 1.15 (10.0)	5 A	2.38 7f	Öl (77) ³²⁾	–60.0 (–60.5)	c = 2 c = 2	HOAc HOAc	20 20) ³²⁾
1.15	6g L-Ser 0.53 (5.0)	24 B	1.08 7g	117–118 (121) ³²⁾	+6.0 (+5.9)	c = 6 c = 6	HOAc HOAc	20 20) ³³⁾
1.15	6h L-Trp 1.02 (5.0)	22 B	2.20 7h^{b)}	163 (162 bis 163) ³⁰⁾	+19.8 (+20.2)	c = 1 c = 1	EtOH EtOH	20 20–26) ³⁰⁾
1.26	6i L-Val 0.59 (5.0)	18 A	0.93 7i	63–64 (66–67) ³²⁾	+0.09 (+0.1)	c = 10 c = 10	EtOH EtOH	20 20) ³²⁾
0.69 (3.0)	6k L-Glu 0.44 (3.0)	18 B	1.67 7k^{c)}	155–157 (149 bis 151) ³⁰⁾	+4.8 (+5.4)	c = 1.43 c = 1.39	MeOH MeOH	20 20–26) ³⁰⁾

a) Ausb. in % (Tab. 2). – b) Dicyclohexylammoniumsalz. – c) Bis-dicyclohexylammoniumsalz.

B) In 1,4-Dioxan/Wasser (2:1): Zu der Lösung von 5.0 mmol α -Aminosäure **6** und 7.5 mmol (0.76 g) Triethylamin in 30 ml 1,4-Dioxan/Wasser (2:1) gibt man unter kräftigem Rühren portionsweise 5.0 mmol (1.15 g) **3a** und rührt 18–24 h bei 22°C. Anschließend wird das organische Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt, mit 50 ml Essigsäure-ethylester überschichtet und unter Rühren bei 0°C mit 1 N HCl auf pH 2 angesäuert. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit jeweils 20 ml Essigsäure-ethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (bei den Umsetzungen mit L-Serin und L-Glutaminsäure mit gesättigter Natriumchloridlösung) neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand an **7** wird aus Ether umkristallisiert. Zum Teil wird aus der etherischen Lösung die Aminosäure mit der berechneten Menge Dicyclohexylamin als Dicyclohexylammoniumsalz oder Bis-dicyclohexylammoniumsalz ausgefällt (Tab. 4).

Umsetzungen von 1-Adamantyl-2-pyridylcarbonat (**3b**) mit α -Aminosäuren **6**: Die Umsetzungen erfolgen analog wie mit **3a** nach B) mit 3 bzw. 5 mmol **6** (Tab. 5).

Tab. 5. *N*-(1-Adamantylloxycarbonyl)amino-säuren **8** aus 1-Adamantyl-2-pyridylcarbonat (**3b**) und α -Aminosäuren **6** (zu Tab. 2)

3b g (mmol)	α -Amino- säure g (mmol)	Reakt.- zeit h		Ausb. g ^{a)}	Produkt Schmp. °C (Lit.) ^{7a)}	$[\alpha]_D^{20}$	Konz. (Lit.) ^{7a)} (MeOH)
1.37 (5.0)	6a L-Ala 0.45 (5.0)	15	8a	1.12	138–140 (140–142)	–19.6 (–20.6)	<i>c</i> = 2 <i>c</i> = 2)
0.82 (3.0)	6b Gly 0.23 (3.0)	18	8b	0.73	143.5–1.45 (141–143)	–	–
0.82	6c L-Leu 0.39 (3.0)	19	8c ^{b)}	0.87	132–135.5 (133–135)	–4.23	<i>c</i> = 2.03
1.37	6d L-Met 0.75 (5.0)	15	8d ^{b)}	2.18	134–135.5 (133–135)	+11.25 (+12.2)	<i>c</i> = 2 <i>c</i> = 2)
1.37	6e L-Phe 0.83 (5.0)	18	8e ^{b)}	2.20	166 (160–164)	+29.2 (+27.3)	<i>c</i> = 2.05 <i>c</i> = 2)
0.82	6f L-Pro 0.35 (3.0)	18	8f	0.72	154–156 (154–156)	–42.0 (–43.4)	<i>c</i> = 2 <i>c</i> = 2)
1.37	6g L-Ser 0.53 (5.0)	19	8g ^{b)}	2.06 ^{c)}	190–191.5	+9.70 (–9.6)	<i>c</i> = 2.03 <i>c</i> = 2) ^{e)}
0.82	6h L-Trp 0.61 (3.0)	19	8h	1.03	151–154.5 (150–153)	–1.80 (–0.2)	<i>c</i> = 2.06 <i>c</i> = 2)
0.82	6i L-Val 0.35 (3.0)	18	8i ^{b)}	1.17 ^{d)}	155–157	+1.70	<i>c</i> = 2

a) Ausb. in % s. Tab. 2. – b) Dicyclohexylammoniumsalz. – c) **8g**: C₂₆H₄₄N₂O₅ (464.6) Ber. C 67.20 H 9.54 N 6.02 Gef. C 67.18 H 9.50 N 6.26. – d) **8i**: C₂₈H₄₈N₂O₄ (476.7) Ber. C 70.54 H 10.14 N 5.87 Gef. C 70.36 H 10.14 N 6.00. – e) (D-Verbindung).

Umsetzungen des Gemisches tert-Butyl-2-pyridylcarbonat/N-(tert-Butoxycarbonyl)-2(1H)-pyridon (3c/3'c) mit α -Aminosäuren 6

Allgemeines: Zu der Lösung von 3 bzw. 5 mmol **6** und 4.5 mmol (0.46 g) bzw. 7.5 mmol (0.76 g) Triethylamin in 20 bzw. 30 ml 1,4-Dioxan/Wasser (2:1) gibt man portionsweise unter Rühren 3.0 mmol (0.59 g) bzw. 5.0 mmol (0.98 g) Gemisch **3c/3'c** und rührt 8–24 h bei 22 °C. Nach Zugabe von 15 bzw. 20 ml Wasser wird das organische Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand nach Übersichten mit 50 ml Essigsäure-ethylester bei 0 °C unter Rühren mit 1 N HCl auf pH 2 angesäuert. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie bei den Umsetzungen mit **3a** nach B) beschrieben. Die zurückbleibenden Produkte werden aus Essigsäure-ethylester/*n*-Pentan oder Ether/*n*-Pentan umkristallisiert oder mit der berechneten Menge Dicyclohexylamin in Ether neutralisiert und als Dicyclohexylammoniumsalz isoliert (Tab. 6).

Tab. 6. *N*-(tert-Butoxycarbonyl)amino-säuren **9** aus dem Gemisch *tert*-Butyl-2-pyridylcarbonat/*N*-(tert-Butoxycarbonyl)-2(1*H*)-pyridon (**3c/3'c**) und α -Aminosäuren **6** (zu Tab. 2)

3c g (mmol)	α -Amino- säure g (mmol)	Reakt.- zeit h	Ausb. g ^{a)}	Schmp. °C (Lit.)	$[\alpha]_D$	Produkt Konz. (Lit.)	Sol- vens	°C
0.32 (1.64)	6a L-Ala 0.15 (1.64)	24	0.53 9a^{b)}	148 (144 bis 145) ¹²⁾	– 13.5	<i>c</i> = 1	HOAc	20
0.98 (5.0)	6b Gly 0.38 (5.0)	8	0.77 9b	88–89.5 (88–89.5) ³⁴⁾	–	–	–	–
0.59 (3.0)	6d L-Met 0.45 (3.0)	16	1.08 9d^{b)}	137–138 (134 bis 138) ³⁵⁾	+ 15.03 (+ 15.2)	<i>c</i> = 1 <i>c</i> = 1	HOAc HOAc	20 20) ³⁵⁾
0.59	6e L-Phe 0.5 (3.0)	12	0.70 9e	Öl (86–88) ³⁵⁾	– 3.55 (– 3.9)	<i>c</i> = 1 <i>c</i> = 1	HOAc HOAc	20 20) ³⁵⁾
0.59	6f L-Pro 0.35 (3.0)	18	0.61 9f	135–136 (136 bis 137) ³⁴⁾	– 60.02 (– 60.2)	<i>c</i> = 2 <i>c</i> = 2	HOAc HOAc	20 25) ³⁴⁾
0.98	6g L-Ser 0.53 (5.0)	14	1.46 9g^{b)}	142–144.5 (140 bis 142) ³⁶⁾	+ 13.0 (+ 13.5)	<i>c</i> = 3 <i>c</i> = 1	MeOH DMF	20 18–25) ³⁶⁾
0.59	6h L-Trp 0.62 (3.0)	18	0.77 9h	134–138 (137 bis 139) ³⁵⁾	– 20.9 (– 18.2)	<i>c</i> = 2 <i>c</i> = 2	HOAc HOAc	20 25) ³⁴⁾
0.98	6i L-Val 0.59 (5.0)	22	1.36 9i^{b)}	136–137 (139 bis 141) ³⁷⁾	+ 4.6 (+ 4.8)	<i>c</i> = 1 <i>c</i> = 1	HOAc EtOH	20 25) ³⁷⁾
0.59	6k L-Glu 0.44 (3.0)	18	0.89 9k^{b)}	176–177 (171 bis 172) ³⁸⁾	+ 8.4 (+ 9.1)	<i>c</i> = 1.04 <i>c</i> = 1	MeOH MeOH) ³⁸⁾	

^{a)} Ausb. in % s. Tab. 2. – ^{b)} Dicyclohexylammoniumsalz.

*Umsetzungen des Gemisches [1-(1-Adamantyl)-1-methylethyl]-2-pyridylcarbonat/N-[1-(1-Adamantyl)-1-methylethoxycarbonyl]-2(1H)-pyridon (**3d/3'd**) mit α -Aminosäuren **6***

Allgemeines: Zu der Lösung von 3.0 mmol **6** und 4.5 mmol (0.46 g) Triethylamin in 30 ml 1,4-Dioxan/Wasser (2:1) gibt man portionsweise unter Rühren bei 22 °C 3.0 mmol (0.95 g) Ge-

misch **3d/3'd** und rührt 18–24 h bei 22 °C. Nach Zugabe von 15 ml Wasser wird das organische Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand nach Überschichten mit 50 ml Essigsäure-ethylester bei 0 °C unter Rühren mit 2 *N* Citronensäure auf pH 2–3 angesäuert. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie bei den Umsetzungen mit **3c/3'c** beschrieben (Tab. 7).

Tab. 7. *N*-[1-(1-Adamantyl)-1-methylethoxycarbonyl]amino-säuren **10** aus dem Gemisch [1-(1-Adamantyl)-1-methylethyl]-2-pyridylcarbonat/*N*-[1-(1-Adamantyl)-1-methylethoxycarbonyl]-2(1*H*)-pyridon (**3d/3'd**) und α -Aminosäuren **6** (zu Tab. 2)

3d g (mmol)	α -Aminosäure (3.0 mmol) g	Reakt.- zeit h	Ausb. g ^{a)}	Schmp. °C (Lit.) ¹⁵⁾	Produkt [α] _D ²³⁾	Konz. (Lit.) ¹⁵⁾	
0.95 (3.0)	6a L-Ala 0.27	22	1.17 10a ^{b)}	158–160 (159–160)	+ 7.43 (+ 6.22)	<i>c</i> = 0.7 <i>c</i> = 0.7	EtOH EtOH)
0.95	6b Gly 0.23	18	0.66 10b	174–175 (181)	–	–	–
0.95	6c L-Leu 0.39	24	0.76 10c	174–176 (176)	– 12.5 (– 12.8)	<i>c</i> = 1 <i>c</i> = 1	MeOH MeOH)
0.95	6e L-Phe 0.5	20	1.38 10e ^{b)}	120–122 (124)	+ 20.6 (+ 21.8)	<i>c</i> = 1.2 <i>c</i> = 1.2	MeOH MeOH)
0.95	6h L-Trp 0.61	24	1.02 10h	115–116 (116)	– 7.4 (– 6.8)	<i>c</i> = 1 <i>c</i> = 1	MeOH MeOH)
0.95	6i L-Val 0.35	22	1.17 10i	107–108.5 (105)	+ 6.9 (+ 7.8)	<i>c</i> = 0.9 <i>c</i> = 0.9	MeOH MeOH)

a) Ausb. in % s. Tab. 2. – b) Dicyclohexylammoniumsalz.

Tab. 8. *N*-(Benzyloxycarbonyl)- α -amino-säure-2-pyridylester (**11**) aus *Z*-Aminosäuren **7** und 2(1*H*)-Pyridon (**1a**) in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in Pyridin/Dichlormethan (zu Tab. 3)

7 g (mmol)	1a g (mmol)	DCC g (mmol)	absol. Pyridin ml	absol. CH ₂ Cl ₂ ml	Reakt.- zeit bei 4 °C h	11 ^{a)}	Ausb. ^{b)} g (%)
7a 1.12 (5.0)	0.475 (5.0)	1.13 (5.5)	12.5	5.0	15	11a	1.10 (98)
7b 1.05 (5.0)	0.475	1.13	12.5	5.0	9	11b	1.08 (96)
7e 1.5 (5.0)	0.475	1.13	12.5	5.0	8	11e	1.08 (96)
7i 1.26 (5.0)	0.475	1.13	12.5	5.0	16	11i	1.06 (95)
7l 0.91 (2.56)	0.24 (2.56)	0.58 (2.82)	7.0	3.0	14	11l	0.56 (97)

a) Ausb. in % s. Tab. 3. – b) Dicyclohexylharnstoff.

2-Pyridyl-Aktivester **11**

Allgemeines: Man läßt zu der Lösung der *N*-(Benzyloxycarbonyl)- α -amino-säuren **7** und 2(1*H*)-Pyridon (**1a**) in absol. Pyridin unter Rühren und Feuchtigkeitsschluß bei 0 °C inner-

halb 15 min die Lösung von Dicyclohexylcarbodiimid in absol. Dichlormethan tropfen, filtriert nach 8–16 h bei 4°C den ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff über eine Vakuumfritte ab, engt das Filtrat i. Vak. ein, nimmt den Rückstand in absol. Dichlormethan auf und filtriert – falls erforderlich – erneut ausfallenden Dicyclohexylharnstoff ab. Nach Nachwaschen mit Dichlormethan werden die vereinigten Filtrate sofort zur Peptidverknüpfung mit den α -Aminosäureesterhydrochloriden **12** verwendet. Die Ausbeute an **11** wurde über die Menge des mehrmals mit Ether und *n*-Pentan gewaschenen und i. Hochvak. getrockneten Dicyclohexylharnstoffs bestimmt (Tab. 8).

Tab. 9. Peptid-Derivate **13** aus *N*-(Benzyloxycarbonyl)- α -aminosäure-2-pyridylestern **11** und α -Aminosäureester-hydrochloriden **12** in absol. Dichlormethan (zu Tab. 3)

11 g	Et ₃ N g (mmol)	12 g (mmol)	CH ₂ Cl ₂ ml	Reakt.- zeit bei 22°C h	Ausb. a) g	Peptid-Derivat Schmp. °C (Lit.)	$[\alpha]_D^{20}$	Konz. (Lit.) (DMF)
11a 1.55	0.51 (5.0)	12a ²⁶⁾ 0.84 (5.0)	25	22	1.55 13a	85.5–86.5	–2.0	<i>c</i> = 2
11b 1.35	0.51	12b ²⁶⁾ 0.69 (5.0)	25	15	1.31 13b	98 (62–64) ³⁹⁾	–21.75 (–8.1 ^{b)})	<i>c</i> = 1 <i>c</i> = 1) ³⁹⁾
11e 3.78	1.01 (10.0)	12c ²⁷⁾ 1.25 (10.0)	60	24	3.28 13c	118–119.5 (120–121) ⁴⁰⁾	–23.6 (–23.6)	<i>c</i> = 2 <i>c</i> = 2) ⁴⁰⁾
11e 1.89	0.51	12d ²⁷⁾ 1.08 (5.0)	25	18	2.14 13d	148.5–149 (148–150) ¹⁸⁾	–17.3 (–17.95 ^{c)})	<i>c</i> = 2 <i>c</i> = 2) ¹⁸⁾
11e 1.89	0.51	12a 0.84	25	15	1.64 13e	114–115 (111–113) ¹⁸⁾	–8.8 (–8.9 ^{c)})	<i>c</i> = 2 <i>c</i> = 2) ¹⁸⁾
11i 1.64	0.51	12d 1.08	25	22	1.90 13f	138–140	–0.8	<i>c</i> = 2
11i 1.64	0.51	12a 0.84	25	22	1.18 13g	105–108 (100–103) ⁴¹⁾	+9.0 (–24.3 ^{d)})	<i>c</i> = 2 <i>c</i> = 0.3) ⁴¹⁾
11i 2.16	0.51	12d 1.08	25	24	2.19 13h	157	–14.75	<i>c</i> = 2
11i 1.11	0.26 (2.56)	12e ³⁸⁾ 0.66 (2.56)	35	24	1.23 13i	121–123	–10.15	<i>c</i> = 2

a) Ausb. in % s. Tab. 3. – b) In Essigsäure-ethylester. – c) $[\alpha]_D^{23}$. – d) $[\alpha]_D^{25}$ in Methanol.

13a: C₁₇H₂₄N₂O₅ (336.4) Ber. C 60.69 H 7.19 N 8.32 Gef. C 61.27 H 7.38 N 8.71

13b: C₁₄H₁₈N₂O₅ (294.3) Ber. C 57.13 H 6.16 N 9.51 Gef. C 57.27 H 6.03 N 9.40

13f: C₂₃H₂₈N₂O₅ (419.5) Ber. C 66.97 H 6.84 N 6.79 Gef. C 66.97 H 7.00 N 7.00

13g: C₁₉H₂₈N₂O₅ (364.4) Ber. C 62.61 H 7.74 N 7.68 Gef. C 62.80 H 7.63 N 7.80

13h: C₂₉H₃₁N₃O₆ (517.9) Ber. C 67.29 H 6.03 N 8.11 Gef. C 67.37 H 6.11 N 7.94

13i: C₃₂H₃₇N₃O₆ (559.7) Ber. C 68.67 H 6.66 N 7.50 Gef. C 67.97 H 6.93 N 8.00

Peptid-Derivate **13**

Allgemeines: Die Lösung äquimolarer Mengen α -Aminosäureester-hydrochlorid **12** und Triethylamin in absol. Dichlormethan wird 15 min bei 22°C gerührt. Anschließend läßt man innerhalb 5–15 min bei 22°C die Lösung der frisch hergestellten 2-Pyridyl-Aktivester **11** in Dichlormethan zutropfen und rührt noch 15–24 h nach. Nach Ausschütteln der Reaktionslösungen mit

je 30 ml 5proz. wäßriger Citronensäurelösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser sowie Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und anschließendem Einengen i. Vak. wird der Rückstand aus Essigsäure-ethylester/*n*-Pentan umkristallisiert und das erhaltene Produkt i. Hochvak. getrocknet (Tab. 9).

- 1) Teil der Dissertation *W. Brodt*, Univ. Stuttgart 1982.
- 2) ^{2a)} *F. Effenberger* und *E. Bessey*, Chem. Ber. **113**, 2100 (1980). — ^{2b)} *F. Effenberger*, *M. Keil* und *E. Bessey*, Chem. Ber. **113**, 2110 (1980). — ^{2c)} *E. Bessey*, Dissertation, Univ. Stuttgart 1977.
- 3) *F. Effenberger*, *W. Brodt* und *J. Zinczuk*, Chem. Ber. **116**, 3011 (1983).
- 4) *A. S. Dutta* und *J. S. Morley*, J. Chem. Soc. C **1971**, 2896.
- 5) ^{5a)} *E. Wünsch*, in Methoden der Organischen Chemie (*Houben-Weyl-Müller*), Bd. XV/1, S. 46 ff., G. Thieme Verlag, Stuttgart 1974. — ^{5b)} Lit. ^{5a)}, S. 117 ff.
- 6) ^{6a)} *M. Bergmann* und *L. Zervas*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **65**, 1192 (1932). — ^{6b)} *S. Kim* und *H. Chang*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1983**, 1357. — ^{6c)} *G. Schnorrenberg* und *W. Steglich*, Angew. Chem. **91**, 326 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **18**, 307 (1979).
- 7) ^{7a)} *W. L. Haas*, *E. V. Krumkalns* und *K. Gerzon*, J. Am. Chem. Soc. **88**, 1988 (1966). — ^{7b)} *H. Kalbacher* und *W. Voelter*, Angew. Chem. **90**, 998 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **17**, 944 (1978). — ^{7c)} *W. Voelter* und *H. Kalbacher*, Pept. Proc. Eur. Dept. Symp., 16th 1980 (Publ. 1981), 144 [Chem. Abstr. **97**, 216689g (1982)].
- 8) *S. Kim* und *J. I. Lee*, J. Org. Chem. **48**, 2608 (1983).
- 9) ^{9a)} *W. Kampe*, Angew. Chem. **75**, 641 (1963); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **2**, 479 (1963). — ^{9b)} *H. A. Staab*, Liebigs Ann. Chem. **609**, 75 (1957). — ^{9c)} *H. A. Staab* und *W. Rohr*, in Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Bd. V, S. 53 (Herausgeber *W. Foerst*), Verlag Chemie, Weinheim 1967.
- 10) *F. Effenberger*, *A. O. Mück* und *E. Bessey*, Chem. Ber. **113**, 2086 (1980).
- 11) *A. C. Farthing*, J. Chem. Soc. **1950**, 3213.
- 12) *W. Broadbent*, *J. S. Morley* und *B. E. Stone*, J. Chem. Soc. C **1967**, 2632.
- 13) *L. Moroder*, *A. Hallett*, *E. Wünsch*, *O. Keller* und *G. Wersin*, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **357**, 1651 (1976).
- 14) *M. Bodansky*, *Y. S. Klausner* und *M. A. Ondetti*, in Peptide Synthesis, 2. Aufl., S. 32, J. Wiley, New York 1976.
- 15) *H. Kalbacher*, Dissertation, Univ. Tübingen 1980.
- 16) *H. D. Jakubke* und *J. Jeschkeit*, in Aminosäuren, Peptide, Proteine, 3. Aufl., S. 166 ff., Akademie-Verlag, Berlin 1982.
- 17) ^{17a)} *E. Wünsch* und *F. Drees*, Chem. Ber. **99**, 110 (1966). — ^{17b)} *F. Weygand*, *D. Hoffmann* und *E. Wünsch*, Z. Naturforsch., Teil B **21**, 426 (1966).
- 18) *W. König* und *R. Geiger*, Chem. Ber. **103**, 788 (1970).
- 19) ^{19a)} *H. Ogura*, *T. Kobayashi*, *K. Shimizu*, *K. Kawate* und *K. Takeda*, Tetrahedron Lett. **1979**, 4745. — ^{19b)} *K. Ogura*, *S. Nagai* und *K. Takeda*, Tetrahedron Lett. **21**, 1467 (1980).
- 20) *M. Furukawa*, *N. Hokama* und *T. Okawara*, Synthesis **1983**, 42.
- 21) ^{21a)} *H. T. Openshaw* und *N. Whittacker*, J. Chem. Soc. C **1969**, 89. — ^{21b)} *P. R. Rony*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 6090 (1969). — ^{21c)} *C. W. Su* und *J. W. Watson*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 1854 (1974).
- 22) ^{22a)} *W. C. Beyerman*, *W. Maassen van den Brink*, *F. Weygand*, *A. Prox*, *W. König*, *L. Schmidhammer* und *E. Nintz*, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **84**, 213 (1965). — ^{22b)} *N. Nakamizo*, Bull. Chem. Soc. Jpn. **42**, 1071 (1969).
- 23) ^{23a)} *H. Frank*, *G. J. Nicholson* und *E. Bayer*, J. Chromatogr. Sci. **15**, 174 (1977). — ^{23b)} *H. Frank*, *W. Woiwode*, *G. Nicholson* und *E. Bayer*, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 354.
- 24) *W. Heinzl*, Dissertation, Univ. Tübingen 1983.
- 25) *K.-H. Deimer*, in Methoden der Organischen Chemie (*Houben-Weyl-Müller*), Bd. XV/1, S. 334, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1974.
- 26) *St. Guttman* und *R. A. Boissonnas*, Helv. Chim. Acta **41**, 1852 (1958).
- 27) *R. A. Boissonnas*, *St. Guttman*, *P.-A. Jaquenoud* und *J.-P. Waller*, Helv. Chim. Acta **39**, 1421 (1956).
- 28) *R. Roeske*, J. Org. Chem. **28**, 1251 (1963).
- 29) *C. S. Pande*, *J. Rudick* und *R. Walter*, J. Org. Chem. **35**, 1440 (1970).

- ³⁰⁾ E. Klieger, E. Schröder und H. Gibian, *Liebigs Ann. Chem.* **640**, 157 (1961).
³¹⁾ M. Brenner und R. W. Pfister, *Helv. Chim. Acta* **34**, 2085 (1951).
³²⁾ W. Grassmann und E. Wünsch, *Chem. Ber.* **91**, 462 (1958).
³³⁾ E. Wünsch und J. Jentsch, *Chem. Ber.* **97**, 2490 (1964).
³⁴⁾ G. W. Anderson und A. C. McGregor, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 6180 (1957).
³⁵⁾ T. Nagasawa, K. Kuroiwa, K. Narita und Y. Isowa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **46**, 1269 (1973).
³⁶⁾ E. Schnabel, *Liebigs Ann. Chem.* **702**, 188 (1967).
³⁷⁾ E. Schnabel, *Liebigs Ann. Chem.* **688**, 238 (1965).
³⁸⁾ E. Schröder und E. Klieger, *Liebigs Ann. Chem.* **673**, 196 (1964).
³⁹⁾ J. H. Jones, B. Liberek und G. T. Young, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 2371.
⁴⁰⁾ K. Vogler, P. Lanz und W. Lergier, *Helv. Chim. Acta* **45**, 561 (1962).
⁴¹⁾ J. E. Shields, S. T. McDowell, J. Pavlos und G. R. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3549 (1968).
[17/84]
-