

Hexafluoracetone als Schutzgruppen- und Aktivierungsreagenz in der Aminosäure- und Peptidchemie, 11. Mitt. [1]: Ein neuer präparativ einfacher Zugang zu 2,5-Dioxopiperazinen und 2,5-Dioxomorpholinen**

K. Burger*, M. Rudolph, E. Windeisen, A. Worku, und S. Fehn

Organisch-Chemisches Institut, Technische Universität München, W-8046 Garching,
Bundesrepublik Deutschland

Hexafluoroacetone as Protecting Group and Activating Reagent in Amino Acid and Peptide Chemistry, XI. A New Simple Preparative Access to 2,5-Dioxopiperazines and 2,5-Dioxomorpholines

Summary. 2,5-Dioxopiperazines with symmetrical as well as unsymmetrical substituent pattern can be obtained via 2,2-bis(trifluoromethyl)-1,3-oxazolidin-5-ones, and 2,5-dioxomorpholines via 2,2-bis(trifluoromethyl)-1,3-dioxolan-4-ones, respectively.

Keywords. Hexafluoroacetone; α -Amino acids; α -Hydroxy acids; 2,2-Bis(trifluoromethyl)-1,3-oxazolidin-5-ones; 2,2-Bis(trifluoromethyl)-1,3-dioxolan-4-ones; 2,5-Dioxopiperazines; 2,5-Dioxomorpholines.

Einleitung

2,5-Dioxopiperazine (DOPs) gehören zu den in der Natur am weitest verbreiteten Peptid-Derivaten. Sie werden vor allem als Stoffwechselprodukte von Hefen, Flechten, Pilzen und anderen Mikroorganismen gefunden. Ihr Wirkungsspektrum ist breit [2].

Das relativ wenig genützte synthetische Potential dieser Verbindungsklasse erfuhr in den letzten Jahren eine beträchtliche Aufwertung. Neben der seit längerem bekannten Einsatzmöglichkeit in die Shemyakin'sche Cyclol-Umlagerung zur Synthese von Cyclopeptiden und Cyclodepsipeptiden [3] gewinnen sie als Edukte für die enantioselektive Aminosäure-Synthese nach Schöllkopf [4–6] zunehmend an Bedeutung. In neuester Zeit zeichnet sich für spezielle unsymmetrisch substituierte DOPs ein weiteres interessantes Anwendungsgebiet als chirale Matrix für chemische Reaktionen ab. So gelingt die Addition von Blausäure an Benzaldehyd in

** Herrn Prof. Dr. Wolfgang Beck, Anorganisch-Chemisches Institut der Universität München, mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

Gegenwart von Cyclo-*L*-Phe-*L*-His mit hoher Enantioselektivität unter Bildung des *R*-Isomeren, während bei der Cyanhydrin-Reaktion mit aliphatischen Aldehyden ein Zusatz von Cyclo-*L*-Leu-*L*-His das *S*-Isomere liefert [7–9].

Symmetrisch substituierte DOPs sind durch Erhitzen von Aminosäuren in Ethylenglykol zugänglich. Jedoch werden nach dieser Methode nur im Falle des Glycins befriedigende Ausbeuten erhalten [10, 11]. Wesentlich effektiver ist die Synthese aus den Aminosäureestern [12], zumal in diesem Falle auch eine Reihe mehrfunktioneller Aminosäuren ohne Schutz der zusätzlichen Funktionen eingesetzt werden kann [13–15]. Eine Aziridin-katalysierte Dimerisierung von Leuchs-Anhydriden scheint ebenfalls für die Synthese symmetrisch substituierter DOPs geeignet [16]. Die kürzlich beschriebene “gas–solid-phase” Methode [17] stellt eine neue Synthese-Variante für symmetrisch substituierte DOPs direkt aus Aminosäuren dar. Ihre Anwendung ist jedoch auf sublimierbare aliphatische Aminosäuren beschränkt.

Unsymmetrisch substituierte DOPs sind durch Erhitzen der freien Dipeptide bzw. deren Hydrobromide in β -Naphthol [18] oder Phenol [19] zugänglich. Bessere Ausbeuten liefert die Cyclokondensation von Dipeptidestern, die entweder aus den Dipeptidester-Hydrochloriden [20–22] oder aus den entsprechend N-geschützten Dipeptid-Derivaten freigesetzt werden [23–27].

Für die Synthese symmetrisch substituierter DOPs sind in der Regel zwei, für unsymmetrisch substituierte DOPs mindestens vier Syntheseschritte notwendig, nämlich:

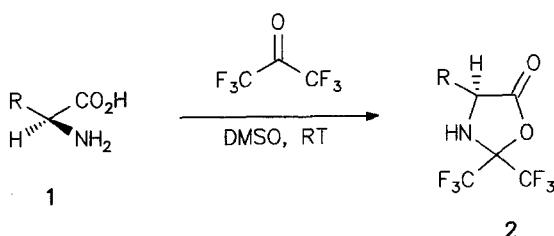
- 1) N-terminaler Schutz der Aminosäure,
- 2) Carboxylgruppen-Aktivierung,
- 3) Knüpfung der Peptidbindung mit Aminosäureestern,
- 4) N-terminale Schutzgruppen-Entfernung und Cyclokondensation.

Nachfolgend berichten wir über ein neues Verfahren, das sowohl für die Synthese symmetrisch als auch unsymmetrisch substituierter DOPs lediglich zwei Syntheseschritte erfordert [28].

Ergebnisse und Diskussion

α -Aminosäuren **1** liefern bei der Umsetzung mit Hexafluoraceton in sehr guten Ausbeuten 2,2-Bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-one **2** [29]. Mit der Bildung des Heterocyclus **2** gelingt in einem Schritt ein Aminogruppen-Schutz und eine Carboxylgruppen-Aktivierung. Die Reaktion **1** → **2** toleriert zahlreiche zusätzliche funktionelle Gruppen in der Aminosäure-Seitenkette sowie an der Aminofunktion. Diese Funktionen bleiben während der Umsetzung entweder intakt (z.B. CO₂H in Asp, Glu [30], Iminodiessigsäure [31]) oder sie können anschließend z.B. beim Erhitzen im Rahmen der Umkristallisation wieder regeneriert werden (z.B. OH in Ser, Thr, Tyr bzw. CONH₂ in Asn, Gln [32]). Die Verbindungen **2** sind nur wenig hydrolyseempfindlich und bei Raumtemperatur lange Zeit, im Kühlschrank nahezu unbegrenzt, lagerbar.

Das aus *L*-Asparaginsäure erhaltene 2,2-Bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-on liefert bei der Umsetzung mit *L*-Phenylalaninmethylester direkt Aspartam {H-*L*-Asp-*L*-Phe-OMe} in 72%-iger Ausbeute [30]. Dies bedeutet, daß die Peptid-



Schema 1

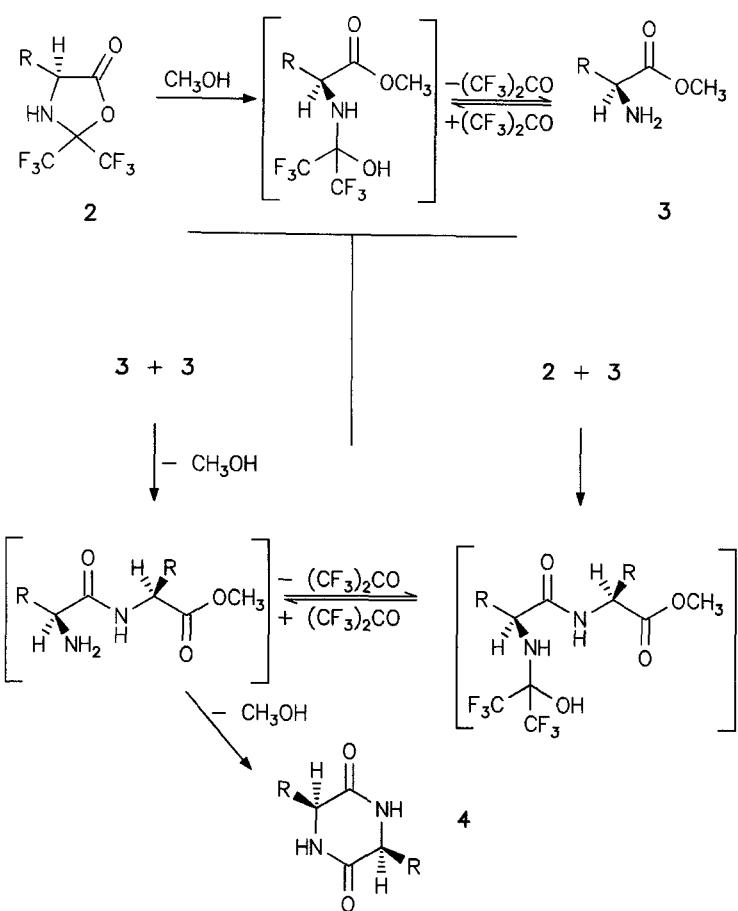
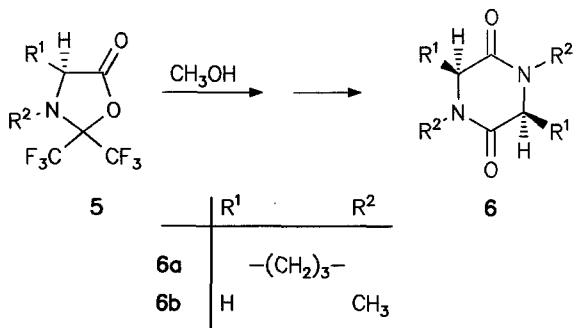
knüpfung und die Schutzgruppenentfernung an der Aminofunktion wiederum in nur einem Syntheseschritt gelingen. Eine Weiterreaktion des Dipeptids H-L-Asp-L-Phe-OMe mit dem 2,2-Bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-on zu Oligopeptiden oder eine Cyclokondensation zum DOP wird bei Raumtemperatur nicht beobachtet. Dies wird durch eine spontan erfolgende Protonierung der Aminofunktion durch die β -Carboxylfunktion verhindert. Ein Ringschluß unter Bildung des DOPs erfolgt jedoch bei höheren Temperaturen [30, 33]. Die Dipeptid-Derivate H-L-Glu-L-Phe-OMe und H-D,L-Aad-L-Phe-OMe mit größerem Abstand zwischen ω -Carboxyl- und α -Aminofunktion unterliegen bereits bei Raumtemperatur in beträchtlichem Maße der Cyclokondensation zu den entsprechenden DOPs [28, 30]. Dieser Befund gab den Anstoß zu einer systematischen Untersuchung des Reaktionsverhaltens von 2,2-Bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-onen [29] und 2,2-Bis(trifluormethyl)-1,3-dioxolan-4-onen gegenüber Nucleophilen [34].

Setzt man 2,2-Bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-one **2** mit einem Überschuß an Methanol bei Raumtemperatur um, so läuft ein mehrstufiger bzw. mehrgleisiger Prozeß ab. Der Primärschritt ist eine Methanolysen des Lactonringes. Das dabei gebildete Halbaminal steht im Gleichgewicht mit dem freien Aminosäuremethylester **3**, der entweder ein weiteres Molekül **2** aminolytisch öffnet oder mit sich selbst unter Cyclokondensation reagieren kann (**3 + 3 → 4**). Das gebildete Halbaminal steht mit dem freien Dipeptidester im Gleichgewicht, welcher unter den Reaktionsbedingungen einem intramolekularen Ringschluß zum symmetrischen DOP **4** unterliegt (**2 + 3 → 4**). Die Bildung von Oligopeptiden wird unter den angewandten Reaktionsbedingungen nicht beobachtet.

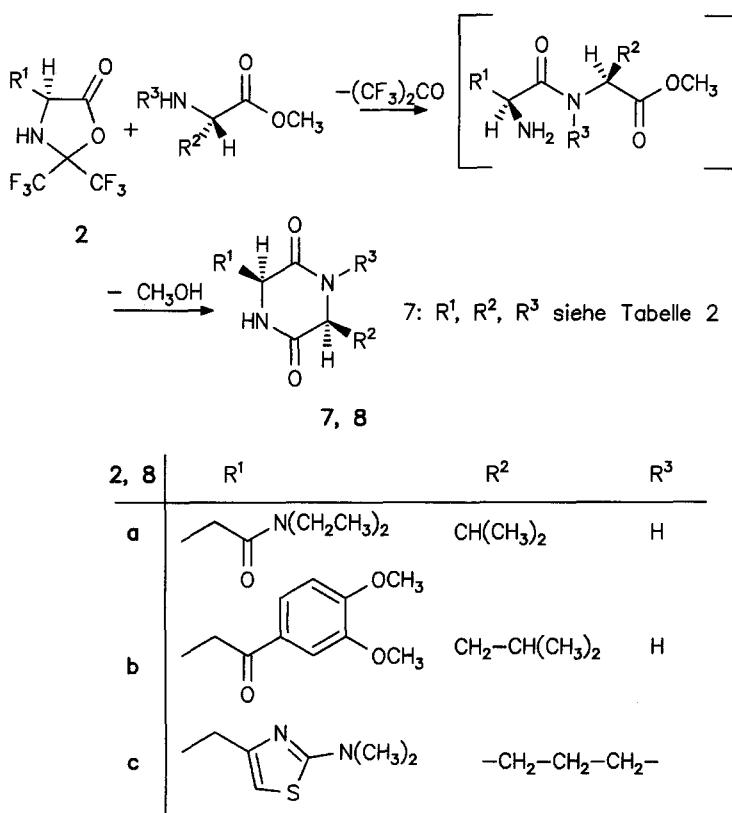
Die meisten DOPs fallen aufgrund ihrer Schwerlöslichkeit in den gängigen organischen Lösungsmitteln sofort kristallin an, so daß die Reaktion **2 → 4** als „Eintopfreaktion“ durchgeführt werden kann. Gebildete Nebenprodukte bleiben bei entsprechender Auswahl der Solventien in Lösung.

Die Reaktion kann auch mit N-alkylsubstituierten Aminosäuren, wie durch die Synthese von Cyclo-(Pro)₂ und Cyclo-(Sar)₂ gezeigt, durchgeführt werden. Die N-Alkylierung führt zu einer beträchtlichen Änderung des Lösungsverhaltens der DOPs. Dies erfordert Änderungen bei der Aufarbeitung der Produkte.

Zur Synthese unsymmetrisch substituierter DOPs **7**, **8** setzt man die Verbindungen **2** mit den entsprechenden Aminosäureestern bei Raumtemperatur um. Der mechanistische Verlauf entspricht weitgehend dem oben formulierten Mehrstufenprozeß. Bei diesem Verfahren kann prinzipiell frei gewählt werden, welche der Aminosäuren als Carboxylgruppen-aktivierte Komponente [2,2-Bis-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-on] und welche als Aminokomponente (Aminosäureester)

**Schema 2****Schema 3**

eingesetzt wird. Die Rollenverteilung wird in der Regel durch die Zugänglichkeit der Derivate vorgegeben. Sie kann jedoch die Ausbeute in beträchtlichem Maße beeinflussen. Zweckmäßigerweise sollte jedoch die Aminosäure, deren symmetrisches DOP schwerer löslich ist, in Form des 2,2-Bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-



Schema 4

Tabelle 1. Charakteristische Daten der 2,5-Dioxopiperazine 4 und 6

Nr. Verb.	Ausbeute (%)	S.-Formel ^a (Molmasse)	Schmp. (°C) {Lit.-Schmp. (°C)}	$[\alpha]_D^{21}$ {Lit.- $[\alpha]$ }
4a Cyclo-(L-Phe) ₂	54	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂ (294.3)	305 ^b {308–310} [23]	-99.0 (<i>c</i> = 0.2) ^c {-100 (<i>c</i> = 0.2)} ^d [23]
4b Cyclo-(L-Tyr) ₂	49	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ (326.3)	279–280 (Z.) ^e {277–280 (korrig., Z.)} [37]	-245.4 (<i>c</i> = 2.4) ^f {-223.8 (<i>p</i> = 2.4)} ^g [37]
4c Cyclo-(L-Ser) ₂	44	C ₆ H ₁₀ N ₂ O ₄ (174.1)	252 (Z.) ^h {247 (korrig., Z.)} ^b [38]	-72.7 (<i>c</i> = 2.2) ⁱ {-67.5 (<i>p</i> = 2.2)} ^j [38]
4d Cyclo-(L-Thr) ₂	51	C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₄ (202.2)	263 (Z.) ^e {254–256 (Z.)} ^e [39]	-94.0 (<i>c</i> = 1.0) ⁱ {-87.0 (<i>c</i> = 1.01)} ^k [39]
6a Cyclo-(L-Pro) ₂	59	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ (194.2)	145 ^l {143} ^l [40]	-144.4 (<i>c</i> = 0.9) ⁱ {-151.2 (<i>c</i> = 0.9)} ^m [40]
6b Cyclo-(Sar) ₂	43	C ₆ H ₁₀ N ₂ O ₂ (142.1)	148–149 ⁿ {149–150} [41]	-

^a Für alle Verbindungen wurden korrekte Elementaranalysen erhalten: C \pm 0.20%, H \pm 0.13%, N \pm 0.35%.
^b aus Ethanol/H₂O, ^c in Eisessig, ^d $[\alpha]_D^{25}$ in Eisessig, ^e aus Methanol, ^f in 0.5 m NaOH,
^g $[\alpha]_D^{20}$ in verd. NaOH, ^h aus H₂O, ⁱ in H₂O, ^j $[\alpha]_D^{25}$ in H₂O, ^k $[\alpha]_D^{23.5}$ in H₂O, ^l aus EtOAc/Et₂O,
^m $[\alpha]_D^{20}$ in H₂O, ⁿ nach Sublimation

Tabelle 2. Charakteristische Daten der 2,5-Dioxopiperazine **7**

Nr. Verb.	Ausbeute (%)	S.-Formel ^a (Molmasse)	Schmp. (°C) {Lit.-Schmp. (°C)}	[α] _D ²¹ {Lit.-[α]}
7a Cyclo- <i>L</i> -Ala- <i>L</i> -Phe ^b	43	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ (218.2)	286 ^c {290–291} [23]	+74.3 (<i>c</i> = 1.4) ^d {+67.1 (<i>c</i> = 1.4)} ^e [23]
7b Cyclo- <i>L</i> -Ser- <i>L</i> -Val	19	C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₃ (186.2)	235 (Z.) ^c {224–225 (Z.)} ^g [27]	-90.0 (<i>c</i> = 1.0) ^f {-85.2 (<i>c</i> = 1.0)} ^h [27]
7c Cyclo- <i>L</i> -Cys-D-Phg	42	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (236.3)	298 (Z.) ⁱ - ^k	-250.0 (<i>c</i> = 0.04) ^j -
7d Cyclo- <i>L</i> -Asp- <i>L</i> -Phe	92 ^l	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ (262.3)	251 {277–278} [42]	-51.5 (<i>c</i> = 1.0) ^m {-68.0 (<i>c</i> = 1.0)} ^m [42]
7e Cyclo- <i>L</i> -Glu- <i>L</i> -Phe	75	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄ (276.3)	249 ⁿ {219–220} ^p [43]	-26.0 (<i>c</i> = 1.0) ^o - ^k
7f Cyclo- <i>D,L</i> -Aad- <i>L</i> -Phe	80	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄ (290.3)	210 ⁿ -	- -
7g Cyclo- <i>L</i> -Phe-Sar	78	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ (218.2)	180–182 ^q {180–181} ^q [44]	+91.0 (<i>c</i> = 1.0) ^r {+65 (<i>c</i> = 1)} ^r [44]

^a Für alle Verbindungen wurden korrekte Elementaranalysen erhalten: C ± 0.39%, H ± 0.20%, N ± 0.39%. ^b die hervorgehobene Aminosäure wurde als 1,3-Oxazolidinon eingesetzt; ^c aus Ethanol, ^d in Eisessig, ^e [α]_D²⁵ in Eisessig, ^f in DMF, ^g aus MeOH/Et₂O, ^h [α]_D²⁰ in DMF, ⁱ aus Eisessig, ^j in Trifluoressigsäure, ^k kein Lit.-Wert bekannt, ^l Ausbeute ausgehend vom Dipeptidester, ^m in MeOH, ⁿ aus Aceton/H₂O, ^o in DMSO, ^p aus DMF/Et₂O/Petrolether, ^q aus Essigsäureethylester, ^r in Ethanol

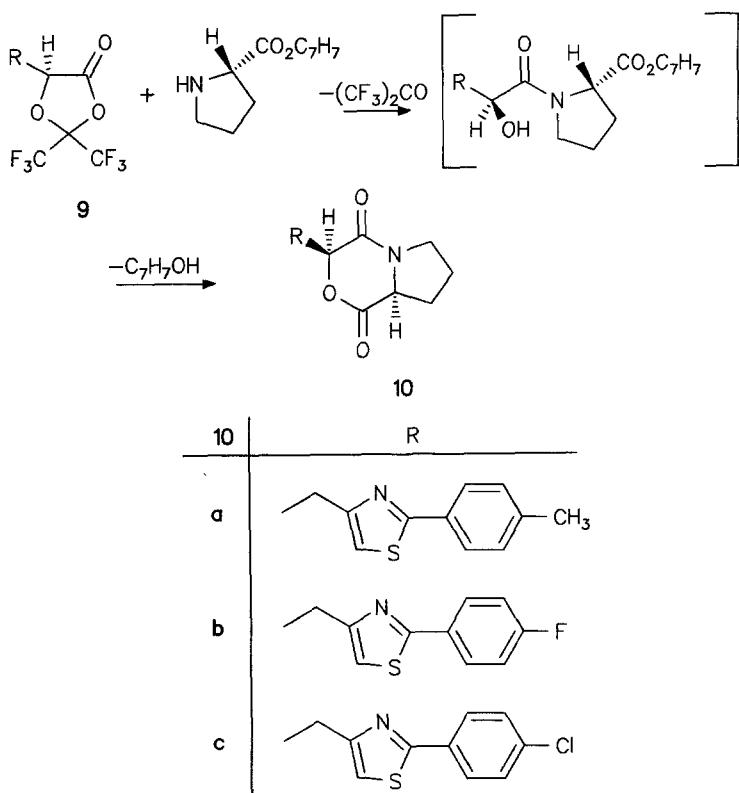
5-ons **2** eingesetzt werden. Auf diese Weise umgeht man mögliche Probleme bei der Reinigung der Produkte **7** bzw. **8**.

Das vorgestellte Verfahren toleriert zahlreiche zusätzliche funktionelle Gruppen in beiden Aminosäure-Derivaten, die wahlweise in der *L*- oder *R*-Konfiguration eingesetzt werden können.

Wir haben unter Verwendung von Hexafluoraceton als Schutzgruppenreagenz neue Zugangswege zu nicht-natürlichen Aminosäuren, ausgehend von preiswerten herkömmlichen Aminosäuren (z.B. Asparaginsäure), entwickelt [1, 28, 30–32, 35, 36]. Die im Rahmen dieser Synthesen entstehenden Aminosäuren fallen in Form der 2,2-Bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidinone **2** an. Diese können nun direkt mit dem gewünschten Aminosäuremethylester zu den unsymmetrisch substituierten DOPs **8** umgesetzt werden.

Bereits früher haben wir in einer Reihe von Fällen bewiesen, daß Peptidsynthesen mit 2,2-Bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-onen **2** racemisierungsfrei verlaufen [1, 30, 35]. Ein stereokonservativer Verlauf konnte auch im Falle der vorgestellten DOP-Synthese anhand des Vergleichs der Drehwerte der erhaltenen Produkte mit denen der auf klassischem Wege hergestellten Verbindungen und anhand der NMR-Spektren der Rohprodukte gesichert werden.

Nach dem gleichen synthetischen Konzept können aus den durch Umsetzung von α -Hydroxysäuren mit Hexafluoraceton in sehr guten Ausbeuten zugänglichen

**Schema 5**

2,2-Bis(trifluoromethyl)-1,3-dioxolan-4-onen **9** die entsprechenden 2,5-Dioxomorpholine **10** hergestellt werden.

Über synthetische Verwendungsmöglichkeiten der durch das neue Verfahren bequem und schnell zugänglichen symmetrisch und unsymmetrisch substituierten 2,5-Dioxopiperazine (**4**, **7**, **8**) sowie der 2,5-Dioxomorpholine (**10**) berichten wir an anderen Stelle.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Apparatur nach Tottoli (Fa. Büchi). IR-Spektren: Perkin-Elmer Geräte 157 G bzw. 257 (KBr-Preßling). ¹H-NMR: Bruker AM 360 (360.1 MHz), Tetramethylsilan als interner Standard. ¹³C-NMR: Bruker AM 360 (90.6 MHz), Tetramethylsilan als interner Standard. ¹⁹F-NMR: Bruker AC 250 (235.3 MHz), Trifluoressigsäure als externer Standard. Polarimeter: Perkin Elmer 241 MC (Na_D-Linie). Elementaranalysen: C,H,N-Analysenautomat EA 415/0, Monar System (Fa. Heraeus).

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der symmetrisch substituierten 2,5-Dioxopiperazine **4** und **6**

10 mmol der Hexafluoraceton-geschützten Aminosäure **2** bzw. **5** [28–30] werden in 15 ml wasserfreiem Methanol gelöst und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Bereits nach einigen Stunden beginnt sich das entstandene 2,5-Dioxopiperazin **4** abzuscheiden. Danach wird noch 1 h unter Rückfluß erhitzt.

Anschließend wird zur Vervollständigung der Füllung 60 ml Diethylether zugegeben. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Wasser, Methanol oder Ethanol umkristallisiert. Im Falle der von den N-Alkylaminosäuren abgeleiteten löslichen DOPs **6** wird nach Beendigung der Reaktion das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 200 ml Methylenchlorid aufgenommen und zweimal mit konz. Natriumchloridlösung (50 ml) ausgeschüttelt. Der nach Trocknung ($MgSO_4$) und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum zurückbleibende Feststoff wird aus Chloroform/Hexan umkristallisiert bzw. sublimiert. Daten der Verbindungen **4** und **6** siehe Tabelle 1.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der unsymmetrisch substituierten
2,5-Dioxopiperazine 7 bzw. 8*

Zu einer Lösung von 20 mmol 2,2-Bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-on **2** in 50 ml wasserfreiem Essigester tropft man bei Raumtemperatur langsam unter Rühren eine Lösung von 24 mmol des entsprechenden Aminosäuremethylesters in 5 ml wasserfreiem Diethylether. Innerhalb weniger Minuten beginnt sich ein kristalliner Feststoff abzuscheiden. Zeigt das ^{19}F -NMR-Spektrum den völligen Umsatz an, wird noch 5–6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert. Daten der Verbindungen **7** siehe Tabelle 2.

2,5-Dioxopiperazine aus Dipeptidestern

[(2S,5S)-5-Benzyl-3,6-dioxo-2-piperazinyl]essigsäure (Cyclo-L-Asp-L-Phe) (7d)
{(3S,6S)-3-Benzyl-6-carboxymethyl-2,5-dioxopiperazin}

1.0 g (3.4 mmol) *L*-Aspartyl-*L*-phenylalaninmethylester [30] werden für 20 min auf 200 °C erhitzt. Der entstandene Feststoff wird anschließend mit Aceton gewaschen. Daten von **7d** siehe Tabelle 2.

2,5-Dioxopiperazine mit nicht-natürlichen Aminosäuren

[(2S,5S)-3,6-Dioxo-5-isopropyl-2-piperazinyl]-N,N-diethylacetamid (8a)
{(3S,6S)-3-(N,N-Diethylcarbamoylmethyl)-6-isopropyl-2,5-dioxopiperazin}

Aus dem entsprechenden Hexafluoraceton-geschützten Asparaginderivat **2a** und *L*-Valinbenzylester. Farbloser Feststoff aus Ethanol. Schmp. 205 °C, Ausb. 590 mg (11%). $C_{13}H_{23}N_3O_3$ (269.4). Ber. C 57.97, H 8.61, N 15.60 gef. C 57.53, H 8.59, N 15.55 $[\alpha]_D^{21} - 25.3$ ($c = 1.0$, *DMSO*). IR: 3200 (m), 2980 (m), 1660 (s), 1450 (m). 1H -NMR (*D*₆-*DMSO*): $\delta = 0.85$ (d, $J = 7$ Hz, 3 H, CH-CH₃Val), 0.95 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, CH-CH₃Val), 1.01 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, N(CH₂-CH₃)₂), 1.08 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, N(CH₂-CH₃)₂), 2.18 (dsept, $J = 3$ Hz, $J = 7$ Hz, 1 H, β -CHVal), 2.51 (dd, $J = 7$ Hz, $J = 16$ Hz, 1 H, CH-CH₂), 2.91 (dd, $J = 4$ Hz, $J = 16$ Hz, 1 H, CH-CH₂), 3.26 (m, 4 H, 2 \times N(CH₂CH₃)₂), 3.73 (m_c, 1 H, α -CHVal), 4.25 (m, 1 H, CH-CH₂), 7.60, 8.04 (2 s, je 1 H, 2 \times NH). ^{13}C -NMR (*D*₆-*DMSO*): $\delta = 13.0, 14.0, 17.0, 18.4$ (4 \times CH₃), 30.7 (β -CHVal), 36.3 (CH-CH₂), 39.6, 41.2 (2 \times N(CH₂CH₃)₂), 51.2 (CH-CH₂), 59.2 (α -CHVal), 166.9, 167.9, 168.2 (C=O), 2 \times Lactam, Amid).

(3S,6S)-3-(3,4-Dimethoxybenzoylmethyl)-6-(2-methyl)propyl-2,5-dioxopiperazin (8b)

Aus dem Hexafluoraceton-geschützten *L*-3-(3,4-Dimethoxybenzoyl)alanin (**2b**) [35] und *L*-Leucinmethylester. Farblose Nadeln aus Ethanol. Schmp. 227 °C, Ausb. 3.06 g (44%). $C_{18}H_{24}N_2O_5$ (348.3). Ber. C 62.07, H 6.94, N 8.04; gef. C 61.77, H 7.17, N 7.85. $[\alpha]_D^{21} - 39.0$ ($c = 1$, Eisessig). IR: 3210, 3110, 3080, 2990 (m), 1705, 1675 (s), 1610, 1600, 1530 (m), 1470 (s), 1430 (m). 1H -NMR (*D*₆-*DMSO*): $\delta = 0.87$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, CH₃Leu), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, CH₃Leu), 1.56 (ddd, $J = 6$ Hz, $J = 8$ Hz, $J = 13.5$ Hz, 1 H, CH₂Leu), 1.69 (ddd, $J = 5.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, $J = 13.5$ Hz, 1 H, CH₂Leu), 1.89 (m_c, 1 H, γ -CH₂Leu), 3.30 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 17.5$ Hz, 1 H, CH₂-CO), 3.49 (dd, $J = 5$ Hz, $J = 17.5$ Hz, 1 H,

$\text{CH}_2\text{-CO}$), 3.81 (s, 3 H, OCH_3), 3.84 (s, 3 H, OCH_3), 3.88 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 6$ Hz, 1 H, $\alpha\text{-CHLeu}$), 4.39 (dd, $J = 5$ Hz, $J = 6$ Hz, 1 H, $\text{CH}\text{-CH}_2\text{-CO}$), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, Aromaten-H), 7.43 (d, $J = 2$ Hz, 1 H, Aromaten-H), 7.64 (dd, $J = 2$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1 H, Aromaten-H), 7.93 (s, 1 H, NH), 8.13 (s, 1 H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ ($D_6\text{-DMSO}$): $\delta = 21.8, 23.0$ (CH_3), 23.6 ($\gamma\text{-CHLeu}$), 40.1, 41.4 (CH_2), 50.5, 52.4 ($\alpha\text{-CH}$), 55.5, 55.7 (OCH_3), 110.2, 110.9, 122.7, 129.4, 148.5, 153.1 (Aromaten-C), 168.0, 168.6 (C=O , Lactam), 194.8 (C=O , Keton).

(3*S,8aS*)-3-[*(2-Dimethylamino-thiazol-4-yl)methyl*]-1,4-dioxoperhydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin (8c)

Das Hexafluoraceton-geschützte Thiazolylalaninderivat **2c** wird mit *L*-Prolinamid in Acetonitril umgesetzt. Aufarbeitung und Daten siehe Lit. [1].

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 2,5-Dioxomorpholine (10)

2.0 mmol der Hexafluoraceton-geschützten Hydroxysäure [34] werden mit 1.02 g (5.0 mmol) *L*-Prolinbenzylester in 10 ml Diethylether bei Raumtemperatur solange gerührt, bis die $^{19}\text{F-NMR}$ -Analyse kein Edukt mehr zeigt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mehrmals mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

(3*S,8aS*)-1,4-Dioxo-3-[2-(4-methylphenyl)thiazol-4-yl-methyl]-perhydropyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin (10a)

Farbloser Feststoff. Schmp. 191 °C, Ausb. 400 mg (58%). $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (342.4). Ber. C 63.14, H 5.30, N 8.18; gef. C 63.20, H 5.28, N 8.18 [$\alpha\text{_D}^{21} = -246.8$ ($c = 1.1$, DMSO)]. MS (FAB): m/z (rel. Int.) $M + 1^+$ 343 (100), 218 (77). IR: 1735 (s), 1690 (s), 1470 (m). $^1\text{H-NMR}$ ($D_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1.84\text{--}1.91$ (m, 2 H, $\gamma\text{-CH}_2\text{Pro}$), 2.05 (m, 1 H, $\beta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 2.24 (m, 1 H, $\beta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 2.36 (s, 3 H, CH_3), 3.15 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 16$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{-CH-O}$), 3.41–3.50 (m, 2 H, $\delta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 3.53 (dd, $J = 3.5$ Hz, $J = 16$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{-CH-O}$), 4.63 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 8$ Hz, 1 H, CHPro), 5.56 (dd, $J = 3.5$ Hz, $J = 9$ Hz, 1 H, CH-O), 7.30–7.32 (m, 2 H, Aromaten-H), 7.45 (s, 1 H, Thiazol-H), 7.81–7.84 (m, 2 H, Aromaten-H). $^{13}\text{C-NMR}$ ($D_6\text{-DMSO}$): $\delta = 20.9$ (CH_3), 22.7 ($\gamma\text{-CH}_2\text{Pro}$), 27.7 ($\beta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 31.3 ($\text{CH}_2\text{-CH-O}$), 44.8 ($\delta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 57.2 (CHPro), 77.2 (CH-O), 115.9 (C(5)-Thiazol), 126.0, 129.7, 130.5, 139.9 (Aromaten-C), 152.6 (C(4)-Thiazol), 164.0 (C(2)-Thiazol), 166.6, 169.6 (C=O , Lactam, Lacton).

(3*S,8aS*)-3-[2-(4-Fluorophenyl)thiazol-4-yl-methyl]-1,4-dioxoperhydropyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin (10b)

Farbloser Feststoff. Schmp. 155 °C, Ausb. 330 mg (48%). $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ (346.4). Ber. C 58.95, H 4.37, N 8.09; gef. C 58.87, H 4.44, N 8.10. [$\alpha\text{_D}^{21} = -214.6$ ($c = 0.5$, DMSO)]. MS (FAB): m/z (rel. Int.) $M + 1^+$ 347 (46.0), 222 (18.0), 171 (29.0), 157 (100). IR: 1730, 1685 (s), 1465 (m). $^1\text{H-NMR}$ ($D_6\text{-Aceton}$): $\delta = 1.92\text{--}2.00$ (m, 2 H, $\gamma\text{-CH}_2\text{Pro}$), 2.18 (m, 1 H, $\beta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 2.33 (m, 1 H, $\beta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 3.18 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 16$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{-CH-O}$), 3.46–3.60 (m, 2 H, $\delta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 3.64 (dd, $J = 3.5$ Hz, $J = 16$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{-CH-O}$), 4.61 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 8$ Hz, 1 H, CHPro), 5.51 (dd, $J = 3.5$ Hz, $J = 9$ Hz, 1 H, CH-O), 7.22–7.28 (m, 2 H, Aromaten-H), 7.37 (s, 1 H, Thiazol-H), 7.98–8.03 (m, 2 H, Aromaten-H). $^{13}\text{C-NMR}$ ($D_6\text{-Aceton}$): $\delta = 23.7$ ($\gamma\text{-CH}_2\text{Pro}$), 28.9 ($\beta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 32.4 ($\text{CH}_2\text{-CH-O}$), 45.7 ($\delta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 58.3 (CHPro) 78.4 (CH-O), 116.8 (C(5)-Thiazol), 116.8 (d, 22 Hz, Aromaten-C), 129.2 (d, 9 Hz, Aromaten-C), 131.2 (d, 3 Hz, Aromaten-C), 154.2 (C(4)-Thiazol), 164.6 (d, 248 Hz, Aromaten-C), 165.0 (C(2)-Thiazol), 166.6, 170.0 (C=O , Lactam, Lacton). $^{19}\text{F-NMR}$ ($D_6\text{-Aceton}$): $\delta = -33.7$ (m, 1 F, Aromaten-F).

(3*S,8aS*)-3-[2-(4-Chlorophenyl)thiazol-4-yl-methyl]-1,4-dioxoperhydropyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin (10c)

Farbloser Feststoff. Schmp. 197 °C. Ausb. 595 mg (82%). $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ (362.8). Ber. C 56.27, H 4.17,

N 7.72; gef. C 56.34, H 4.18, N 7.75. $[\alpha]_D^{21} - 204.2^\circ (c = 0.5, DMSO)$. MS: m/z (rel. Int.) $M + 1^+$ 363/365 (2.0), 362/364 (6.9), 318/320 (6.7), 249/251 (31.0), 221/223 (51.3), 70 (100). IR: 1735, 1695 (s), 1475 (m). $^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): $\delta = 1.84 - 1.86$ (m, 2 H, $\gamma\text{-CH}_2\text{Pro}$), 2.03 (m_c , 1 H, $\beta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 2.22 (m_c , 1 H, $\beta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 3.15 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 16$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{-CH-O}$), 3.41–3.47 (m, 2 H, $\delta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 3.53 (dd, $J = 3.5$ Hz, $J = 9$ Hz, 1 H, CH-O), 7.51 (s, 1 H, Thiazol-H), 7.52–7.55 (m, 2 H, Aromaten-H), 7.90–7.94 (m, 2 H, Aromaten-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (D_6 -DMSO): $\delta = 22.8$ ($\gamma\text{-CH}_2\text{Pro}$), 27.9 ($\beta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 31.4 ($\text{CH}_2\text{-CH-O}$), 45.0 ($\delta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 57.4 (CHPro), 77.3 (CH-O), 117.1 (C(5)-Thiazol), 127.9, 129.4, 132.1, 134.9 (Aromaten-C), 153.2 (C(4)-Thiazol), 164.1 (C(2)-Thiazol), 165.3, 169.6 (C=O, Lactam, Lacton).

Dank

Wir danken der Hanns-Seidel-Stiftung und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Förderung dieser Untersuchungen. Die Firma Hoechst AG, Frankfurt/Main, förderte dieses Projekt dankenswerterweise durch großzügige Chemikalien-Spenden.

Literatur

- [1] 10. Mitt.: Burger K., Rudolph M., Neuhauser H. (1992) *Synthesis*: 1145
- [2] Sammes P. G. (1975) *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **32**: 51
- [3] Shemyakin M. M., Antonov V. K., Shkrob A. M., Shchelekov V. I., Agadzhanyan Z. E. (1965) *Tetrahedron* **21**: 3537
- [4] Schöllkopf U. (1983) *Tetrahedron* **39**: 2085
- [5] Schöllkopf U. (1983) *Topics Curr. Chem.* **109**: 65
- [6] Williams R. M. (1989) *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon Press, Oxford – New York – Peking – Frankfurt – Sao Paulo – Sydney – Tokio – Toronto: S. 1 ff.; Lit.-Zusammenfassung siehe dort
- [7] Oku J., Ito N., Inoue S. (1982) *Makromol. Chem.* **183**: 579
- [8] Mori A., Ikeda Y., Kinoshita K., Inoue S. (1989) *Chem. Lett.*: 2119
- [9] Callant D., Coussens B., v.d. Maten T., de Vries J. G., de Vries N. K. (1992) *Tetrahedron: Asymmetry* **3**: 401
- [10] Sannié C. (1942) *Bull. Soc. Chim. Fr.* **9**: 487
- [11] Schott H. F., Larkin J. B., Rockland L. B., Dunn M. S. (1947) *J. Org. Chem.* **12**: 490
- [12] Curtius T., Goebel F. (1888) *J. Prakt. Chem.* **37**: 150
- [13] Fischer E., Suzuki, U. (1905) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **38**: 4173
- [14] Kapfhammer J., Matthes A. (1934) *Z. Physiol. Chem.* **223**: 43
- [15] Fischer E., Königs E. (1904) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **37**: 4585
- [16] Rosenmund P., Kaiser K. (1970) *Angew. Chem.* **82**: 137; (1970) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **9**: 162
- [17] Basiuk V. A., Gromovoy T. Yu., Chuiko A. A., Soloshonok V. A., Kukhar V. P. (1992) *Synthesis*: 449; Lit.-Zusammenfassung siehe dort
- [18] Lichtenstein N. (1938) *J. Am. Chem. Soc.* **60**: 560
- [19] Kopple K. D., Ghazarian H. G. (1968) *J. Org. Chem.* **33**: 862
- [20] Fischer E., Otto E. (1903) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **36**: 2106
- [21] Fischer E. (1906) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **39**: 2893
- [22] Bláha K. (1969) *Coll. Czech. Chem. Commun.* **34**: 4000
- [23] Nitecki D. E., Halpern B., Westley J. W. (1968) *J. Org. Chem.* **33**: 864
- [24] Zahn H., Brandenburg D., (1966) *Liebigs Ann. Chem.* **692**: 220
- [25] Grahl-Nielsen O. (1969) *Tetrahedron Lett.*: 2827
- [26] Slater G. P. (1969) *Chem. Ind. (London)*: 1092
- [27] Lee S., Kanmera T., Aoyagi H., Izumiya N. (1979) *Int. J. Pept. Prot. Res.* **13**: 207
- [28] Rudolph M. (1991) Dissertation, Techn. Universität München

- [29] Weygand F., Burger K., Engelhardt K. (1966) Chem. Ber. **99**: 1461
- [30] Burger K., Rudolph M. (1990) Chem.-Ztg. **114**: 249
- [31] Burger K., Worku A., Neuhauser H., Z. Naturforschung: im Druck
- [32] Burger K., Rudolph M., Fehn S., unveröffentl. Versuche
- [33] Beltz H.-D. (1986/87) Jahrbuch für Biotechnologie, Carl Hanser Verlag, München – Wien: S. 383 ff. und dort zitierte Lit.
- [34] Weygand F., Burger K. (1966) Chem. Ber. **99**: 2880
- [35] Burger K., Rudolph M., Neuhauser H. (1991) Liebigs Ann. Chem.: 1365
- [36] Burger K., Gold M., Neuhauser H., Rudolph M. (1991) Chem.-Ztg. **115**: 77
- [37] Fischer E., Schrauth W. (1907) Liebigs Ann. Chem. **354**: 35
- [38] Fischer E., Jacobs W. A. (1906) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **39**: 2942
- [39] Fujii T., Okawa K. (1966) Bull. Chem. Soc. Jpn. **39**: 1598
- [40] Abderhalden E., Nienburg H., (1933) Fermentforschung **13**: 573
- [41] Mylius F. (1884) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **17**: 286
- [42] Mazur R. H., Schlatter J. M., Goldkamp A. H. (1969) J. Am. Chem. Soc. **91**: 2684.
- [43] Harnden M. R. (1967) J. Chem. Soc. C **22**: 2341
- [44] Sandoz Ltd. (1965) Neth. Appl. 6,412,779; CA (1965) **63**: 13268 f

Eingegangen 3. Juli 1992. Angenommen 7. Juli 1992