

Aminosäuren, 5¹⁾

Stereoselektive Synthesen von α,α' -Iminodicarbonsäuren

Franz Effenberger* und Ulrike Burkard²⁾

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

Eingegangen am 4. Juli 1985

Die Trifluormethansulfonate **1**, **11** bzw. **26** von enantiomerenreinen Milchsäureestern, β -Phenylmilchsäureestern bzw. α -Hydroxyglutarsäure-dimethylester (**25**) reagieren mit (*S*)- bzw. (*R*)- α -Aminosäureestern **2**, **5**, **8**, **14**, **17**, **20** bzw. **23** diastereoselektiv zu den α,α' -Iminodicarbonsäureestern **3**, **6**, **9**, **12**, **15**, **16**, **18**, **21** bzw. **24**, die sich ohne Schwierigkeiten zu den entsprechenden α,α' -Iminodicarbonsäuren **4**, **7**, **10**, **13**, **19** bzw. **22** verseifen lassen. Verantwortlich für die hohe Diastereomerenausbeute bei diesen Reaktionen ist die große Austrittstendenz des Trifluormethansulfonat-Ions, das auch bei tiefen Temperaturen den Austausch mit den relativ schwach nucleophilen α -Aminosäureestern nach einem reinen S_N2 -Mechanismus ermöglicht.

Amino Acids, 5¹⁾. – Stereoselective Synthesis of α,α' -Imino Dicarboxylic Acids

The trifluoromethanesulfonates **1**, **11**, and **26**, resp., of enantiomerically pure lactates, β -phenyllactates, and dimethyl α -hydroxyglutarate (**25**) react with (*S*)- and (*R*)- α -amino acid esters **2**, **5**, **8**, **14**, **17**, **20**, and **23**, resp., to yield diastereoselectively the α,α' -imino dicarboxylates **3**, **6**, **9**, **12**, **15**, **16**, **18**, **21**, and **24**, resp., which can be hydrolyzed without difficulties to the corresponding α,α' -imino dicarboxylic acids **4**, **7**, **10**, **13**, **19**, and **22**, resp. The very high diastereoselectivity in these reactions is caused by the excellent leaving ability of the trifluoromethanesulfonate ion, which allows reactions even with the relatively weak nucleophilic α -amino carboxylates at low temperatures in an exclusive S_N2 reaction.

Von den α,α' -Iminodicarbonsäuren kommen viele Vertreter in der Natur vor³⁾; sie entstehen aus Proteinen bzw. Aminosäuren durch thermische, enzymatische oder chemische Reaktionen⁴⁾ und wurden wegen ihrer zum Teil interessanten biologischen Eigenschaften schon vielfältig synthetisiert⁵⁾. Opine $\langle \text{CH}_3\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{R} \rangle$ z. B. sind Kondensationsprodukte von Alanin mit Glycin⁶⁾, Alanin⁷⁾, Leucin⁸⁾, Glutaminsäure⁹⁾, Ornithin¹⁰⁾, Lysin^{10,11)}, Arginin¹²⁾, Histidin^{10,13)} und mit Phenylglycin¹⁴⁾. Aline $\langle \text{HO}_2\text{C}-[\text{CH}_2]_2-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{R} \rangle$ leiten sich von der Glutaminsäure ab. Beide Verbindungen treten in Pflanzentumoren auf, die Gewebewucherungen werden durch Bakterieninfektionen induziert^{3b,10,11,13)}.

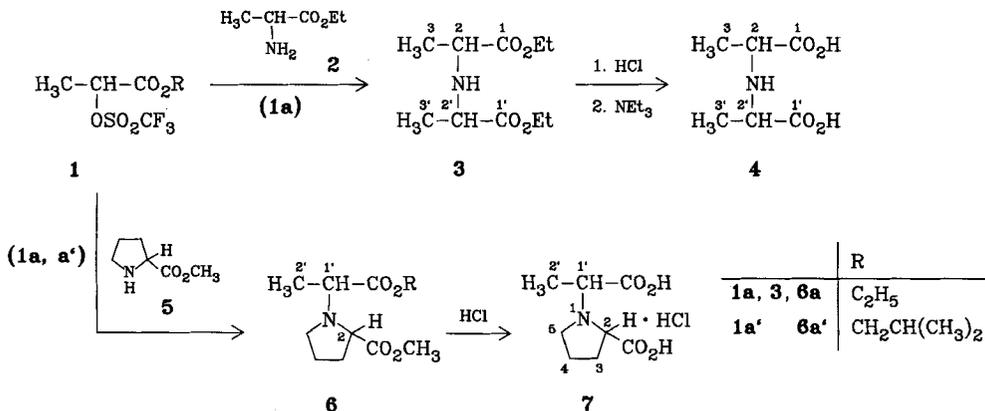
Die peptidartige Verknüpfung einer Carboxylgruppe von α,α' -Iminodicarbonsäuren mit einer weiteren α -Aminosäure – bevorzugt Prolin – führt zu sehr wirksamen Herz-Kreislauf-Mitteln^{5c,15)}.

In dieser Arbeit haben wir uns mit der Darstellung von α,α' -Iminodicarbonsäuren mit Strukturelementen von Alanin, Phenylalanin und Glutaminsäure unter

besonderer Berücksichtigung stereochemischer Gesichtspunkte beschäftigt und die vorstehend¹⁾ beschriebene enantioselektive Synthese von *N*-Alkyl- bzw. *N*-Aryl-substituierten α -Aminocarbonsäuren aus α -Hydroxycarbonsäureestern und deren nucleophiler Substitution mit Aminen zu ihrer Darstellung angewendet. Mittels dieser in einer Kurzmitteilung publizierten Methode¹⁶⁾ synthetisierten vor kurzem *Urbach* und *Henning*¹⁷⁾ *N*-[(*S*)-1'-(Ethoxycarbonyl)-3'-phenylpropyl]-(*S*)-alanin, eine Teilstruktur eines ACE-Inhibitors.

Umsetzungen von 2-(Trifluormethylsulfonyloxy)propionsäureestern mit α -Aminocarbonsäureestern zu 2,2'-Iminobis(carbonsäureestern) und deren saure Hydrolyse zu 2,2'-Iminobis(carbonsäuren)

Analog zu der vorstehend beschriebenen enantioselektiven Synthese von *N*-substituierten (*R*)- α -Alanin-ethylestern¹⁾ haben wir jetzt am Beispiel der Umsetzungen der Triflate (*S*)- bzw. (*R*)-**1a**, **a'** mit Alanin-ethylestern **2** bzw. (*R*)-**2**



Tab. 1. Iminobis(carbonsäureester) **3**, **6** und Iminobis(carbonsäuren) **4**, **7** aus 2-(Trifluormethylsulfonyloxy)propionsäureestern **1a**, **1a'** und Alanin-ethylestern **2** bzw. Prolin-methylestern **5**

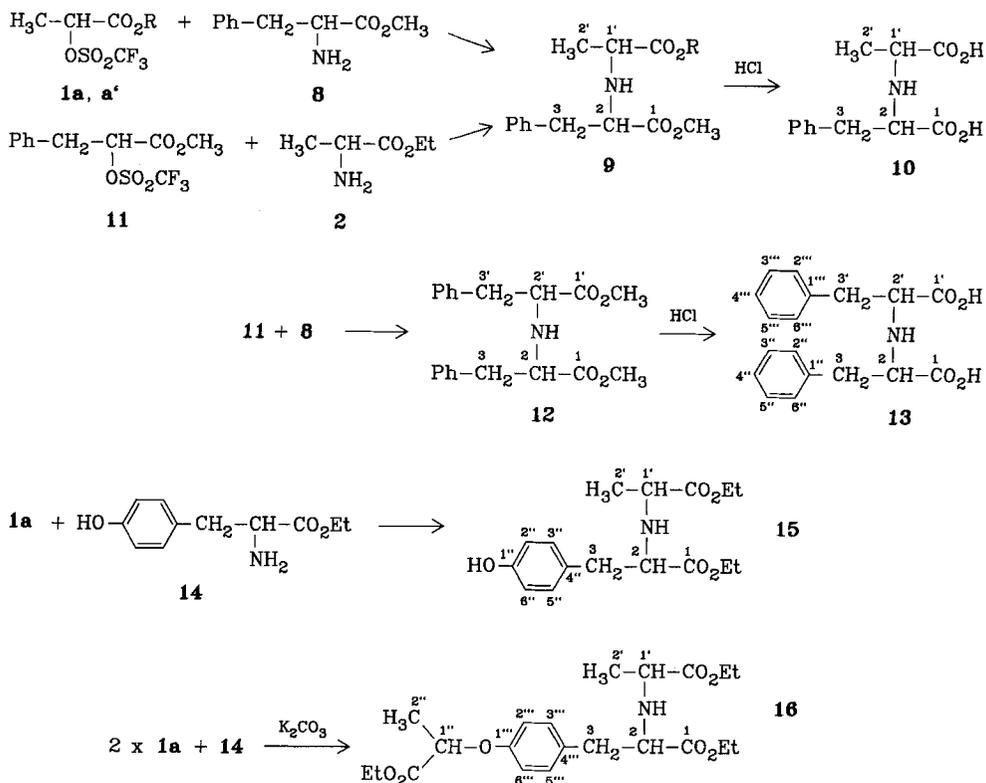
Edukte	2,2'-Imino- bis(carbon- säureester)	Ausb. %	Diastereo- meren- anteil ^{a)} %	2,2'-Imino- bis(carbon- säure)	Ausb. %
(<i>S</i>)- 1a + (<i>R</i>)- 2	(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)- 3	98	2.4	(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)- 4	87
(<i>R</i>)- 1a + (<i>S</i>)- 2	(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)- 3	93	1.4	(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)- 4	89
(<i>S</i>)- 1a + (<i>S</i>)- 2	(2 <i>R</i> ,2' <i>S</i>)- 3 (<i>meso</i>)	94	2.8	(2 <i>R</i> ,2' <i>S</i>)- 4 (<i>meso</i>)	86
(<i>S</i>)- 1a + (<i>S</i>)- 5	(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 6a	92	4.2	(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 7	87
(<i>S</i>)- 1a + (<i>R</i>)- 5	(2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 6a	94	4.0	(2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 7	86
(<i>R</i>)- 1a' + (<i>S</i>)- 5	(2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 6a'	93	3.2	(2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 7	89
(<i>R</i>)- 1a' + (<i>R</i>)- 5	(2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 6a'	94	3.8	(2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 7	94

^{a)} Gaschromatisch aus Flächenintegralen bestimmt.

und Prolin-methylestern (*S*)-**5** bzw. (*R*)-**5** alle möglichen diastereomeren 2,2'-Iminobis(carbonsäureester) **3** bzw. **6** hergestellt, charakterisiert und durch säurekatalysierte Hydrolyse in die 2,2'-Iminobis(propionsäuren) **4** bzw. *N*-(1-Carboxyethyl)-prolin-hydrochloride **7** übergeführt (Tab. 1).

Auch bei diesen Reaktionen erhielten wir neben den durch Walden-Umkehr entstandenen Verbindungen in geringem Maße Diastereomere (1.4–4.2%), was – wie schon vorstehend¹⁾ gezeigt wurde – auf eine geringfügige Racemisierung der Edukte zurückzuführen ist.

Als weitere Verbindungen vom Opin-Typ haben wir die aus Alanin und Phenylalanin bzw. aus Phenylalanin zusammengesetzten 2,2'-Iminobis(carbonsäuren) **10** bzw. **13** hergestellt (Tab. 2). Für die Synthese der *N*-[1-(Alkoxy-carbonyl)ethyl]-phenylalanin-methylester **9** ist aus praktischen Gründen der Weg ausgehend von den Triflaten (*S*)-**1** vorzuziehen, da diese stabiler sind als das Triflat (*S*)-**11** und bei der Umsetzung mit Aminoverbindungen weniger leicht Eliminierungsreaktionen auftreten¹⁾.



R: **a** = C₂H₅, **a'** = CH₂CH(CH₃)₂

Tab. 2. 2,2'-Iminobis(carbonsäureester) **9**, **12**, **15**, **16** und 2,2'-Iminobis(carbonsäuren) **10**, **13** aus 2-(Trifluormethylsulfonyloxy)carbonsäureestern **1a**, **1a'**, **11** und Alanin-**2**, Phenylalanin-**8** bzw. Tyrosinestern **14**

Edukte	2,2'-Imino- bis(carbon- säureester)	Ausb. %	Diastereo- meren- anteil ^{a)} %	2,2'-Imino- bis(carbon- säure)	Ausb. %
(<i>S</i>)- 1a + (<i>S</i>)- 8	(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 9a	90	4,2	(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 10 ·HCl·H ₂ O	91
(<i>S</i>)- 1a + (<i>R</i>)- 8	(2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 9a	86	3,4	(2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 10	93
(<i>S</i>)- 11 + (<i>R</i>)- 2	(2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 9a	87	b)	(2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 10	86
(<i>S</i>)- 11 + (<i>S</i>)- 2	(2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 9a	86	b)	(2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 10 ·HCl·H ₂ O	86
(<i>R</i>)- 1a' + (<i>S</i>)- 8	(2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 9a'	90	b)	(2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 10	86
(<i>S</i>)- 11 + (<i>R</i>)- 8	(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)- 12	94	c)	(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)- 13	87
(<i>S</i>)- 11 + (<i>S</i>)- 8	(2 <i>R</i> ,2' <i>S</i>)- 12 (<i>meso</i>)	91	c)	(2 <i>R</i> ,2' <i>S</i>)- 13 (<i>meso</i>)	89
(<i>S</i>)- 1a + (<i>S</i>)- 14	(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 15	92	c)		
(<i>S</i>)- 1a ^{d)} + (<i>S</i>)- 14	16	95	e)		
1a ^{d)e)} + (<i>S</i>)- 14	16	89	e)		

a) Gaschromatographisch aus Flächenintegralen bestimmt. — b) Unterhalb der Erfassungsgrenze des Integrators. — c) Keine Trennung mit Kapillar-GC möglich. — d) Mit doppelt molarer Menge **1a**. — e) Als Racemat.

Umsetzungen von 2-(Trifluormethylsulfonyloxy)propionsäureestern mit Lysinestern

Lysin als Diaminocarbonsäure kann mit **1a** sowohl mit der α - als auch mit der ϵ -Aminogruppe¹⁸⁾ reagieren; bei der Verknüpfung über die α -Aminogruppe entsteht Lysopin^{10,11)}. Für die beiden Aminogruppen im Lysin werden zwei verschiedene pK_s -Werte angegeben¹⁹⁾. Diese Basizitätsunterschiede der beiden Aminogruppen sollten bei Lysinestern noch ausgeprägter sein, da störende Betainbildungen nicht mehr auftreten können und die Estergruppe einen deutlichen induktiven Effekt auf die α -Aminogruppe ausübt²⁰⁾. Für eine eindeutige Alkylierung von Lysin an der α - oder ϵ -Aminogruppe ist es zweckmäßig, eine der beiden Aminofunktionen durch eine Schutzgruppe zu blockieren.

Wir haben bei unseren Umsetzungen die Benzyloxycarbonyl-(*Z*-)Schutzgruppe verwendet und mit dem Triflat **1a** und den Mono-*N*-*Z*-geschützten Lysin-methylestern **17** bzw. **20** in guten Ausbeuten die *N*²-*Z*-*N*⁶- bzw. *N*⁶-*Z*-*N*²-[1-(Ethoxycarbonyl)ethyl]lysin-methylester **18** bzw. **21** erhalten, die nach saurer Hydrolyse und Schutzgruppenabspaltung *N*⁶-(1-Carboxyethyl)lysin (**19**) bzw. *N*²-(1-Carboxyethyl)lysin (**22**) (Lysopin) ergaben.

Beim langsamen Zutropfen von **1a** zu den im Überschuß vorliegenden ungeschützten Lysinestern **23** erhält man — bedingt durch die größere Basizität der ϵ -Aminogruppe — ausschließlich Verknüpfung in der ϵ -Position zu den *N* ^{ϵ} -[(1-Alkoxycarbonyl)ethyl]lysinestern **24**, deren Identifizierung am Beispiel des *N*-(1'-Ethoxycarbonyl)ethyl]lysin-methylesters [(2*S*,1'*R*)-**24a**] durch Vergleich mit der über die Hydrogenolyse des *N*²-*Z*-geschützten *N*⁶-[1'-(Ethoxycarbonyl)ethyl]lysin-methylesters (2*S*,1'*R*)-**18** erhaltenen Verbindung gelingt. Die Esterhydrolyse der Verbindungen **24** führte zu *N*⁶-(1-Carboxyethyl)lysin (**19**).

Tab. 4. *N,N*-Dichylglutaminsäure-dimethylester (**27**) und *N*-[1,3-Bis(methoxycarbonyl)propyl]prolin-methylester (**28**) aus *in situ* gebildetem 2-Trifluormethylsulfonyloxy)glutarsäure-dimethylester (**26**) [aus 2-Hydroxyglutarsäure-dimethylester (**25**) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid] und Diethylamin bzw. Prolin-methylester (**5**)

Edukte (CF ₃ SO ₂) ₂ O +	Reaktions-		Lösungs-	Produkt	Ausb. %	[α] _D ²⁰ (c = 3; CHCl ₃)	Diastereomeren- verhältnis ^{a)}
	Temp. °C	Zeit h					
25 ^{b)} + HNEt ₂	-75 +20	3 2	CH ₂ Cl ₂	27	67		
(<i>S</i>)- 25 + (<i>S</i>)- 5	-80 +20	3 2	CH ₂ Cl ₂	(2- <i>S</i> ,1'- <i>R</i>)- 28	62	-33.2°	≈ 1:12 (als Schulter)
(<i>S</i>)- 25 + (<i>R</i>)- 5	-80 +20	3 2	CH ₂ Cl ₂	(2- <i>R</i> ,1'- <i>R</i>)- 28	65	+99.5°	unterhalb der Erfassungsgrenze des Integrators
25 ^{b)} + (<i>R</i>)- 5	RF ^{c)}	20	MeOH	(2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> / <i>S</i>)- 28	79	+62.8°	0.9:1

^{a)} Gaschromatographisch bestimmte Flächenintegrale. — ^{b)} Racemat. — ^{c)} Rückfluß.

Da bei unseren Versuchen zur Darstellung des Trifluormethansulfonats **26** aus α -Hydroxyglutarsäure-dimethylester (**25**) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin bei der üblichen Aufarbeitung Zersetzung erfolgte, haben wir auf die Isolierung von **26** verzichtet und die weiteren Umsetzungen mit Aminen bzw. Aminosäuren mit *in situ* hergestelltem **26** durchgeführt.

Neben den Umsetzungen mit Diethylamin haben wir das *in situ* entstehende **26** bei -75°C mit (*S*)- bzw. (*R*)-Prolin-methylester [(*S*)- bzw. (*R*)-**5**] unter Zugabe von Pyridin als Hilfsbase umgesetzt und dabei die entsprechenden diastereomeren *N*-[1,3-Bis(methoxycarbonyl)propyl]prolin-methylester (**28**) in hoher optischer Reinheit erhalten (Tab. 4).

Im Gegensatz zu **26** ist das entsprechende Mesylat ebenso wie der 2-Bromglutarsäure-dimethylester (**29**)³¹⁾ weitgehend stabil. Diese Verbindungen eignen sich jedoch wegen ihrer im Vergleich zu **26** deutlich geringeren Reaktivität nicht für die diastereoselektive Umsetzung mit Aminen bzw. Aminosäuren, da bei den notwendigen höheren Umsetzungstemperaturen Racemisierung und Lactambildung eintreten.

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

Experimenteller Teil

Methoden und Geräte waren wie vorstehend¹⁾. — ¹³C-NMR-Spektren: Geräte Bruker HX90 (22.63 MHz) und CXP 300 (75.47 MHz); δ (ppm), bezogen auf TMS als int. Standard; Signaluordnung analog Lit.³⁸⁾.

(*R*)-2-(Trifluormethylsulfonyloxy)propionsäure-isobutylester [(*R*)-**1a**]: Man läßt zu 14.11 g (50 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 50 ml CH₂Cl₂ unter Rühren bei 0°C langsam die Lösung von 7.31 g (50 mmol) (*R*)-Milchsäure-isobutylester und 3.96 g (50

mmol) Pyridin in 50 ml Dichlormethan tropfen, läßt das Gemisch auf Raumtemp. erwärmen, engt im Rotationsverdampfer ein, gibt zum Rückstand *n*-Pentan, filtriert von ausgefallenem Salz ab, engt das Filtrat ein und destilliert den Rückstand i. Vak. Ausb. 12.11 g (87%), Sdp. 43°C/10⁻² Torr. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, 2 CH₃), 1.72 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃), 1.93 (sept, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH), 4.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 5.25 (q, *J* = 7 Hz, 1H, CH).

C₈H₁₃F₃O₅S (278.2) Ber. C 34.53 H 4.71 S 11.52 Gef. C 34.80 H 4.86 S 11.60

Iminobis(carbonsäureester) **3**, **6** aus **1a** bzw. **1a'** und Alanin-ethyl- (**2**) bzw. Prolin-methylester (**5**) (zu Tab. 1): Man läßt bei 0°C zu der Lösung von **2** bzw. **5** in Dichlormethan langsam die Lösung von **1a** bzw. **1a'** in Dichlormethan tropfen und rührt noch 10 h bei Raumtemp. nach. Ausgefallenes Salz wird abfiltriert, das Filtrat mit Wasser gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet, eingengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert.

Tab. 5. 2,2'-Iminobis(propionsäure-ethylester) **3** und *N*-[1-(Ethoxycarbonyl)ethyl]- (**6a**) bzw. *N*-[1-(Isobutoxycarbonyl)ethyl]prolin-methylester (**6a'**) aus **1a** bzw. (*R*)-**1a'** und Alanin-ethylestern **2** bzw. Prolin-methylestern **5** (zu Tab. 1)

Edukte g (mmol) [in ml CH ₂ Cl ₂]	Produkt		Ausb. g ^{b)}	[α] _D ²⁰ (<i>c</i> = 5; CHCl ₃)	Summen- formel (Molmasse)	Analyse		
	(Diastereo- meren- verhältnis) ^{a)}					C	H	N
(<i>S</i>)- 1a 3.25 (13.0) [40]	+	(<i>R</i>)- 2 3.05 (26.0) [40]	(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)- 3 ^{c)} (41:1)	2.77				
(<i>R</i>)- 1a 0.62 (2.5) [10]	+	(<i>S</i>)- 2 0.586 (5.0) [10]	(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)- 3 ^{c)} (70:1)	0.505				
(<i>S</i>)- 1a 1.25 (5.0) [20]	+	(<i>S</i>)- 2 1.72 (10.0) [20]	(2 <i>R</i> ,2' <i>S</i>)- 3 ^{c)} (<i>meso</i>) (36:1)	1.02	C ₁₀ H ₁₉ NO ₄ (217.3)	Ber. 55.28 Gef. 55.56	8.81 8.77	6.45 6.60
(<i>S</i>)- 1a 3.75 (15.0) [25]	+	(<i>S</i>)- 5 3.87 (30.0) [25]	(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 6a (24:1)	3.17	-49.3° C ₁₁ H ₁₉ NO ₄ (229.3)	Ber. 57.62 Gef. 57.80	8.35 8.15	6.11 6.35
(<i>S</i>)- 1a 3.75 (15.0) [25]	+	(<i>R</i>)- 5 3.87 (30.0) [25]	(2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 6a (25:1)	3.23	+103°	Gef. 57.35	8.27	5.96
(<i>R</i>)- 1a' 4.17 (15.0) [25]	+	(<i>S</i>)- 5 3.87 (30.0) [25]	(2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 6a' (31:1)	3.59	-91° C ₁₃ H ₂₃ NO ₄ (257.3)	Ber. 60.68 Gef. 60.29	9.01 8.98	5.45 5.52
(<i>R</i>)- 1a' 4.17 (15.0) [25]	+	(<i>R</i>)- 5 3.87 (30.0) [25]	(2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 6a' (26:1)	3.64	+43.3°	Gef. 60.42	9.24	5.36

^{a)} Gaschromatographisch bestimmte Flächenintegrale. — ^{b)} Ausb. in % s. Tab. 1. — ^{c)} Die Verbindungen wurden als Rohprodukte zu **4** hydrolysiert (s. Tab. 7).

Tab. 6. Spektroskopische Daten der 2,2'-Iminobis(propionsäure-ethylester) **3** und Prolinester **6a**, **6a'**

¹ H-NMR-Spektren (in CDCl ₃ , δ ppm, TMS int. Standard)	
(2R,2'S)- 3	1.29 (t, J = 7 Hz, 6H, 2 CH ₃), 1.34 (d, J = 7 Hz, 6H, 2 CH ₃), 2.37 (s, 1H, NH), 3.40 (q, J = 7 Hz, 2H, 2 CH), 4.19 (q, J = 7 Hz, 4H, 2 CH ₂)
(2S,1'R)- 6a	CH ₃ , 3H (t, J = 7 Hz) 1.26
(2R,1'R)- 6a	CH ₃ , 3H (d, J = 7 Hz) 1.32 CH ₃ , 3H (d, J = 7 Hz) 1.39
	C(CH ₃) ₂ (m, 4H) 2
	NCH ₂ (m, 2H) 2.8, 3.1
	OCH ₃ (s, 3H) 3.67
	2 CH (m, 2H) 3.7
	CH ₂ (q, 2H) 4.15
	3.7
(2S,1'S)- 6a'	0.94
(2R,1'S)- 6a'	0.96
	CH(CH ₃) ₂ , 6H (d, J = 6.5 Hz) 1.41
	CH ₃ , 3H (d, J = 7 Hz) 1.34
	C(CH ₃) ₂ CH(CH ₃) ₂ 5H (m) 2
	NCH ₂ 2H (m) 2.9, 3.1
	2 NCH 2H (m) 3.7
	OCH ₃ 3H (s) 3.71
	2H (d, J = 6.5) 3.90
GC/Massen-Spektren (CH ₄ , m/z, %)	
	Diastereomere 6a 24:1 25:1
	2S,1'R 2S,1'S 2R,1'R 2R,1'S
230 (MH ⁺)	100 90 84 85
170 (M ⁺ - CO ₂ CH ₃)	79 73 74 77
156 (M ⁺ - CO ₂ C ₂ H ₅)	98 100 100 100
70 (C ₄ H ₈ N ⁺)	5.5 7 10 10
	258 (MH ⁺)
	198 (M ⁺ - CO ₂ CH ₃)
	156 [(M ⁺ - CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂)]
	70 (C ₄ H ₈ N ⁺)
	Diastereomere 6a' 31:1 26:1
	2S,1'S 2S,1'R 2R,1'S 2R,1'R
78	74 100 94
44	46 51 47
100	100 98 100
8	7 9 10

Tab. 7. Säuren 4 aus Estern 3 (Rohprodukte) und Prolin-hydrochloride 7 aus Estern 6a, a'

Ester g (mmol) [in ml 6 N HCl]	(Ausb.) g ^{a)}	Produkt			Analyse C H N Cl
		Schmp. °C [Lit.]	Drehwert (c = 1; H ₂ O) <Lit.>	Summenformel (Molmasse)	
(2R,2'R)-3 0,869 (4,0) [10]	(2R,2'R)-4 (0,559)	226 [242 (l+) bzw. (d-) 247 - 248 (dl) 232 - 233 (meso)] ⁷⁾	$[\alpha]_D^{25} - 12,4^\circ$ < $[\alpha]_D^{25} - 11,0^\circ$ (H ₂ O) (d-), $[\alpha]_D^{25} + 12,1^\circ$ (H ₂ O) (l+)> ⁷⁾	C ₆ H ₁₁ NO ₄ (161,2)	Ber. 44,72 6,88 8,69 Gef. 44,59 6,90 8,88
(2S,2'S)-3 0,435 (2,0) [5]	(2S,2'S)-4 (0,287)	225 [234 - 235, 254 - 255] ³²⁾	$[\alpha]_D^{25} + 12,2^\circ$		Gef. 44,46 6,95 8,77
(2R,2'S)-3 0,869 (4,0) [10]	(2R,2'S)-4 (meso) (0,552)	234 [233 - 235] ³³⁾			Gef. 44,52 6,97 8,44
(2S,1'R)-6a 2,29 (10,0) [20]	(2S,1'R)-7 (1,94)	150 - 160	$[\alpha]_D^{20} - 41,7^\circ$	C ₈ H ₁₄ ClNO ₄ (223,7)	Ber. 42,96 6,31 6,26 15,85 Gef. 43,01 6,24 6,00 15,57
(2R,1'R)-6a 1,49 (6,5) [13]	(2R,1'R)-7 (1,25)	215 - 217	$[\alpha]_D^{20} + 33,7^\circ$		Gef. 42,72 6,36 6,30 16,01
(2S,1'S)-6a' 2,57 (10,0) [20]	(2S,1'S)-7 (2,00)	215 - 217	$[\alpha]_D^{20} - 33,5^\circ$		Gef. 42,90 6,42 6,18 15,70
(2R,1'S)-6a' 2,57 (10,0) [20]	(2R,1'S)-7 (2,10)	- (Schaum)	$[\alpha]_D^{20} + 40,8^\circ$		Gef. 42,87 6,28 6,18 15,66

a) Ausb. in % s. Tab. 1.

2,2'-Iminobis(propionsäuren) **4** aus Estern **3** und *N*-(1-Carboxyethyl)prolin-hydrochlorid (**7**) aus Estern **6a**, **a'** (zu Tab. 1): Die Ester **3** bzw. **6a** oder **6a'** werden jeweils mit 6 N HCl 6 h unter Rückfluß erhitzt und die Reaktionslösungen im Rotationsverdampfer eingengt.

Aufarbeitung: a) Bei den Umsetzungen mit **3**: Die zurückbleibenden Hydrochloride werden in wenig absol. Ethanol gelöst und die Iminosäuren **4** durch Zutropfen von Triethylamin ausgefällt. Nach 20 h Stehenlassen bei 0°C wird abgesaugt, das Produkt mit Ethanol und Aceton gewaschen und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

b) Bei den Umsetzungen mit **6a** bzw. **6a'**: Die zurückbleibenden Hydrochloride werden mehrfach mit etwas Aceton versetzt, dann wird im Rotationsverdampfer eingengt und aus Aceton/Diethylether (**6a**) bzw. Wasser/Aceton/Diethylether (**6a'**) umkristallisiert.

Tab. 8. Spektroskopische Daten der 2,2'-Iminobis(propionsäuren) **4** und der *N*-(1-Carboxyethyl)prolin-hydrochloride **7**

¹H-NMR-Spektren (in D₂O, δ ppm, TMS int. Standard)

	CH ₃ (d, <i>J</i> = 7 Hz, 6H, 2 CH ₃)	CH (q, <i>J</i> = 7 Hz, 2H, 2 CH)
(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)- 4 bzw. (2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)- 4	1.55	3.89
(2 <i>R</i> ,2' <i>S</i>)- 4	1.55	3.84

	CH ₃ (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H)	HC [CH ₂] ₂ (m, 4H)	NCH ₃ (m, 2H)	2 CH (m, 2H)
(2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 7 bzw. (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 7	1.65	2.3	3.5 3.9	4.5
(2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 7 bzw. (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 7	1.63	2.3	3.5 3.9	4.5

¹³C-NMR-Spektren (in D₂O, δ ppm, TMS int. Standard)

	2 CO ₂ H	C-2/C-1'		C-5	C-3/C-4		C-2'
(2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 7 bzw. (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 7	174.60 174.38	69.87	65.37	56.45	31.82	26.20	15.93
(2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 7 bzw. (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 7	175.09 174.54	68.13	64.83	57.22	32.59	26.20	15.73

2,2'-Iminobis(carbonsäureester) **9**, **12**, **15** aus 2-(Trifluormethylsulfonyloxy)carbonsäureestern **1a**, **1a'**, **11** und Alanin-ethylestern **2**, Phenylalanin-methylestern **8** bzw. (*S*)-Tyrosin-ethylester [(*S*)-**14**] (zu Tab. 2): Man läßt unter Kühlung zu der Lösung des Aminosäureesters in Dichlormethan langsam die Lösung des Triflats in Dichlormethan tropfen, rührt nach, filtriert das ausgefallene Salz ab, wäscht das Filtrat mit Wasser, engt es nach Trocknen mit Natriumsulfat im Rotationsverdampfer ein und chromatographiert den Rückstand über Kieselgel mit Chloroform [bei der Umsetzung von (*S*)-**14** mit Ethylacetat].

Aminosäure- ester	Umsetzungen der + Triflate	Zutropftemp. °C	Zeit	Reaktions- Temp. °C
8	1a, 1a'	0	15 h	20
2	11	-70	10 min 15 h	-70 20
8	11	-70	30 min 15 h	-70 20
(S)- 14	(S)- 1a	0	26 h	20

Tab. 9. 2,2'-Iminobis(carbonsäureester) **9**, **12**, **15** aus 2-(Trifluormethylsulfonyloxy)-carbonsäureestern **1a**, **1a'**, **11** und Alanin-ethylestern **2**, Phenylalanin-methylestern **8** bzw. (S)-Tyrosin-ethylester [(S)-**14**]

Edukte g (mmol) [in ml CH ₂ Cl ₂]	+	Produkt (Diastereo- meren- verhältnis) ^{a)}	Ausb. ^{b)}	[α] _D ²⁰ (c = 5; CHCl ₃)	Summen- formel (Molmasse)	Analyse			
						C	H	N	
(S)- 1a 3.75 (15.0) [25]	+	(S)- 8 5.38 (30.0) [25]	(2S,1'R)- 9a 24:1	3.76	+31.4°	C ₁₅ H ₂₁ NO ₄ (279.3)	Ber. 64.50 Gef. 64.20	7.57 7.57	5.01 5.29
(S)- 1a 3.75 (15.0) [25]	+	(R)- 8 5.38 (30.0) [25]	(2R,1'R)- 9a 29:1	3.61	+17.0°		Gef. 64.53	7.82	5.21
(S)- 11 3.12 (10.0) [20]	+	(R)- 2 2.34 (20.0) [20]	(2R,1'R)- 9a	2.44	+17.6°				
(S)- 11 3.12 (10.0) [20]	+	(S)- 2 2.34 (20.0) [20]	(2R,1'S)- 9a	2.39	-30.2°		Gef. 64.61	7.40	4.96
(R)- 1a' 4.17 (15.0) [25]	+	(S)- 8 5.38 (30.0) [25]	(2S,1'S)- 9a'	4.13	-14.2°	C ₁₇ H ₂₅ NO ₄ (307.4)	Ber. 66.43 Gef. 66.37	8.20 8.08	4.56 4.37
(S)- 11 3.12 (10.0) [20]	+	(R)- 8 3.58 (20.0) [20]	(2R,2'R)- 12	3.2		C ₂₀ H ₂₃ NO ₄ (341.2)	Ber. 70.36 Gef. 69.97	6.79 6.82	4.10 3.82
(S)- 11 3.12 (10.0) [20]	+	(S)- 8 3.58 (20.0) [20]	(2R,2'S)- 12 (meso)	3.11			Gef. 70.15	6.84	3.90
(S)- 1a 2.50 (10.0) [30]	+	(S)- 14 4.18 (20.0) [30]	(2S,1'R)- 15	2.83	+26.8° (c = 4.9; CHCl ₃)	C ₁₆ H ₂₃ NO ₅ (309.4)	Ber. 62.12 Gef. 61.61	7.49 7.46	4.53 4.52

^{a)} Gaschromatographisch bestimmte Flächenintegrale. — ^{b)} Ausb. in % s. Tab. 2.

Tab. 10. Spektroskopische Daten der 2,2'-Iminobis(carbonsäureester) **9**, **12**, **15**¹H-NMR-Spektren (in CDCl₃, δ ppm, TMS int. Standard)

	(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 9a bzw. (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 9a	(2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 9a	Mischung (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> / <i>S</i>)- 9a ^{a)} bzw. (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> / <i>S</i>)- 9a ^{b)}
CH ₃ , 3H (t, <i>J</i> = 7 Hz)	1.24	1.20	1.20 1.23
CH ₃ , 3H (d, <i>J</i> = 7 Hz)	1.24	1.24	1.23 1.25
NH, 1H (s)	2.20	1.9	2.0
PhCH ₂ , 2H (m)	2.94	2.9	2.94
CH ₃ CH, 1H (q, <i>J</i> = 7 Hz)	3.25	3.32	3.5 (m, 2H, 2 CH)
PhCH ₂ CH, 1H (m)	3.5	3.6	
OCH ₃ , 3H (s)	3.60	3.61	3.61; 3.63 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)
CH ₃ CH ₂ , 2H (q, <i>J</i> = 7 Hz)	4.09	4.07	4.08, 4.09
Ph, 5H (m)	7.2	7.2	7.2

^{a)} Aus 3.62 g (20.0 mmol) 2-Brompropionsäure-ethylester (Racemat) und 7.17 g (40.0 mmol) (*R*)-**8** in jeweils 40 ml Acetonitril nach 18 h bei 82°C, Ausb. 4.36 g (78%) (2*R*,1'*R*/*S*)-**9a**, $[\alpha]_D^{20} = -6.6^\circ$ (*c* = 5; CHCl₃). — ^{b)} Aus 3.62 g (20.0 mmol) 2-Brompropionsäure-ethylester (Racemat) und 7.17 g (40.0 mmol) (*S*)-**8** in jeweils 40 ml Acetonitril nach 18 h bei 82°C, Ausb. 4.68 g (84%) (2*S*,1'*R*/*S*)-**9a**, $[\alpha]_D^{20} = +6.3^\circ$ (*c* = 5; CHCl₃).

(2*S*,1'*S*)-**9a'** 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, 2 CH₃), 1.28 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃), 1.88 [sept, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH(CH₃)₂], 2.05 (s, 1H, NH), 3.0 (m, 2H, CH₂Ph), 3.37 (q, *J* = 7 Hz, 1H, NCHCH₃), 3.63 (m, 1H, CHCH₂Ph), 3.67 (s, 3H, CH₃), 3.84 [d, *J* = 6.5, 2H, CH₂CH(CH₃)₂], 7.3 (m, 5H, Ph).

	NH (s, 1H)	2 CH ₂ (m, 4H)	2 CH ₃ (s, 6H)	2 CH (m, 2H)	2 Ph (m, 10H)
(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)- 12	1.85	2.88	3.55	3.6	7.2
(2 <i>R</i> ,2' <i>S</i>)- 12 (<i>meso</i>)	2.1	2.85	3.61	3.40	7.2

	(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 15	(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> / <i>S</i>)- 15 ^{b)}	(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 15	(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> / <i>S</i>)- 15 ^{b)}
CH ₃ , 3H (t, <i>J</i> = 7 Hz)	1.18	1.23 (m, 9H, 3 CH ₃)	PhCH ₂ CH, 1H (t)	3.51 3.5 (m)
CH ₃ , 3H (t, <i>J</i> = 7 Hz)	1.24		2 CH ₃ CH ₂ , 4H (m)	4.1 4.1
CH ₃ , 3H (d, <i>J</i> = 7 Hz)	1.25		C ₆ H ₄ , 2H (m)	6.7 6.7
PhCH ₂ , 2H (d)	2.90	2.9 (m)	C ₆ H ₄ , 2H (m)	7.0 7.0
CH ₃ CH, 1H (q, <i>J</i> = 7 Hz)	3.30	3.30 3.37		

^{b)} Aus 2.72 g (15.0 mmol) 2-Brompropionsäure-ethylester (Racemat) und 6.28 g (30 mmol) (*S*)-**14** in jeweils 40 ml Acetonitril nach 29 h bei 82°C, Ausb. 3.43 g (74%) (2*S*,1'*R*/*S*)-**15**.

Tab. 10 (Fortsetzung)

¹³C-NMR-Spektren (in CDCl₃, δ ppm, TMS int. Standard)

	(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 15 (2 <i>S</i> ,1' <i>R/S</i>)- 15 ^{c)}			(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 15 (2 <i>S</i> ,1' <i>R/S</i>)- 15 ^{c)}	
2 CO ₂ C ₂ H ₅	174.83 174.12	175.05 174.86 174.22	C-1'	55.07	55.13 55.07
C-1''	154.92	155.18 155.02	C-3	38.95	38.98 38.85
C-3'', -4'', -5''	130.39 128.63	130.39 130.33 128.60 128.02	C-2'	18.30	19.17 18.33
C-2'', -6''	115.36	115.53 115.40	2 CO ₂ CH ₂ CH ₃	14.13	14.16
2 OCH ₂	61.10	61.33			
C-2	61.04 60.94	61.13 61.01 60.94			

^{c)} Wie in Fußnote ^{b)} beschrieben aus 2-Brompropionsäure-ethylester (Racemat) und (*S*)-**14**.

N,O-Bis[1-(ethoxycarbonyl)ethyl]tyrosin-ethylester (**16**) (zu Tab. 2): Man läßt bei 0 °C zu der Lösung von Tyrosin-ethylester (**14**) und Kaliumcarbonat in Acetonitril langsam die Lösung des Triflats **1a** tropfen, rührt 6 h bei 20 °C nach und arbeitet wie vorstehend beschrieben auf. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Ethylacetat chromatographiert.

a) Aus 2.09 g (10.0 mmol) (*S*)-**14**, 4.15 g (30 mmol) Kaliumcarbonat in 50 ml Acetonitril und 5.0 g (20.0 mmol) (*S*)-**1a** in 50 ml Acetonitril Ausb. 3.9 g (95%) **16**.

b) Aus 1.05 g (5.0 mmol) (*S*)-**14**, 2.07 g (15.0 mmol) Kaliumcarbonat in 25 ml Acetonitril und 2.5 g (10.0 mmol) **1a** (Racemat) in 25 ml Acetonitril. Ausb. 1.82 g (89%) **16**.

C₂₁H₃₁NO₇ (409.5) Ber. C 61.60 H 7.63 N 3.42 Gef. C 61.56 H 7.81 N 3.45

¹H-NMR-Spektren (in CDCl₃, δ ppm, TMS int. Standard)

	16 [aus (<i>S</i>)- 1a]	16 [aus 1a (Racemat)]
CH ₃ , 3H (t, <i>J</i> = 7 Hz)	1.157	1.2 (m, diverse CH ₃)
CH ₃ , 3H (t, <i>J</i> = 7 Hz)	1.236	
CH ₃ , 3H (t, <i>J</i> = 7 Hz)	1.238	
CH ₃ , 3H (d, <i>J</i> = 7 Hz)	1.249	
CH ₃ CHO, 3H (d, <i>J</i> = 7 Hz)	1.59	1.59
NH, 1H (s)	2.2	2.1
3-H, 2H (d)	2.90	2.9 (m)
NCH, 1H (q, <i>J</i> = 7 Hz)	3.28	3.25, 3.35
2-H, 1H (t)	3.50	3.46, 3.54
3 CH ₃ CH ₂ , 6H (m)	4.2	4.2
CHO, 1H (q, <i>J</i> = 7 Hz)	4.70	4.70
C ₆ H ₄ , 2H (d)	6.8	6.8
C ₆ H ₄ , 2H (d)	7.1	7.1

¹³C-NMR-Spektren (in CDCl₃, δ ppm, TMS int. Standard)

	(S)-1a	1a (Racemat)	16 aus	(S)-1a	1a (Racemat)
3 CO ₂ C ₂ H ₅	174.41 173.64 172.23	174.69 173.96 173.90 172.90	3 CO ₂ CH ₂ , C-2	61.23 61.13 60.91 60.85	61.20 61.13 60.75 60.68
C-1'''	156.50	156.56 156.43	C-1' C-3	55.16 38.92	55.07 39.08 38.95
C-3''', -4''', -5'''	130.39 130.26	130.46 130.36 130.30 129.81	C-2', -2''	18.56 18.33	19.23 18.53
C-2''', -6'''	115.04	115.11 114.98	3 CO ₂ CH ₂ CH ₃	14.13	14.13
C-1''	72.76	72.76			

2,2'-Iminobis(carbonsäuren) **10** und **13** aus den 2,2'-Iminobis(carbonsäureestern) **9** und **12** (zu Tab. 2)

a) Die Ester **9** (jeweils 10.0 mmol = 2.79 g **9a**, 3.07 g **9a'**) werden jeweils mit 20 ml 6 N HCl 6 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird im Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand aus Wasser/Aceton/Diethylether umkristallisiert.

b) Der Ester **12** wird mit 6 N HCl 3 h unter Rückfluß erhitzt und die Reaktionslösung im Rotationsverdampfer eingengt. Der ölige Rückstand kristallisiert bei Zugabe von Aceton/Diethylether, zur Reinigung wird in wäßr. NH₃-Lösung gelöst. Mit HCl wird **13** ausgefällt und mit Wasser/Aceton/Diethylether gewaschen.

Umsetzung von 2-(Trifluormethylsulfonyloxy)propionsäure-ethylester (**1a**) mit (S)-N²-[(S)-**17**] bzw. (S)-N⁶-(Benzyloxycarbonyl)lysin-methylester [(S)-**20**] zu N²-(Benzyloxycarbonyl)-N⁶-**18** bzw. N⁶-(Benzyloxycarbonyl)-N²-[1-(ethoxycarbonyl)ethyl]lysin-methylestern **21**: Man läßt bei 0°C zu der Lösung des Lysinesters in Dichlormethan langsam die Lösung des Triflats **1a** in Dichlormethan tropfen, rührt 6 h bei 20°C nach, arbeitet wie bei der Darstellung der 2,2'-Iminobis(carbonsäureester) **9**, **12**, **15** beschrieben auf und chromatographiert den Rückstand über Kieselgel mit Ethylacetat.

Saure Hydrolyse und Schutzgruppenabspaltung von **18** und **21** zu N⁶-(1-Carboxyethyl)lysinen **19** bzw. N²-(1-Carboxyethyl)lysin-hydrochloriden **22**: Die Ester (Rohprodukte) werden mit 6 N HCl unter Rückfluß erhitzt, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachzuweisen ist. Nach Abkühlen wird das gebildete Benzylchlorid mit Diethylether extrahiert, die wäßrige Phase im Rotationsverdampfer eingengt, mehrfach mit Aceton versetzt und wieder eingengt.

19: Aus 1.75 g (4.5 mmol) (2S,1'R)-**18** und 20 ml 6 N HCl. Aus dem anfallenden Hydrochlorid wird das Produkt mit Chloroform/Triethylamin freigesetzt und aus Wasser/Methanol/Diethylether umkristallisiert. Ausb. 0.69 g (70%), Schmp. > 300°C. Elementaranalysen und physikalische Daten s. nachstehend unter Hydrolyse von **24a** zu **19** und Tab. 17.

Tab. 11. 2,2'-Iminobis(carbonsäuren) **10** und **13** aus Estern **9a**, **9a'** und **12** (zu Tab. 2)

Edukt g (mmol) [in ml 6 N HCl]	[Schmp. °C] (Ausb. g ^{a)})	Produkt [α] _D ²⁰	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H N Cl
(2S,1'R)- 9a ^{b)}	(2S,1'R)- 10 · HCl · H ₂ O [ca. 160, erweicht ab ca. 130] (2.66)	+10,7° (c = 1; H ₂ O)	C ₁₇ H ₁₈ ClNO ₅ (291.7)	Ber. 49.41 6.22 4.80 12.15 Gef. 49.65 6.33 4.68 11.97
(2R,1'R)- 9a ^{b)} [aus (S)- 1a + (R)- 8]	(2R,1'R)- 10 [245–247] (2.20)	–12,6° (c = 1; 2 N NaOH)	C ₁₇ H ₁₅ NO ₄ (237.3)	Ber. 60.75 6.37 5.90 Gef. 61.10 6.33 5.99
(2R,1'R)- 9a ^{b)} [aus (S)- 11 + (R)- 2]	(2R,1'R)- 10 [247–248] (2.04)	–12,3° (c = 1; 2 N NaOH)		
(2R,1'S)- 9a ^{b)}	(2R,1'S)- 10 · HCl · H ₂ O [ca. 150, erweicht ab ca. 120] (2.52)	–9,9° (c = 1; H ₂ O)	C ₁₂ H ₁₈ ClNO ₅	Gef. 49.55 6.55 4.83 12.42
(2S,1'S)- 9a ^{b)}	(2S,1'S)- 10 [248–249] (2.05)	+12,7° (c = 1; 2 N NaOH)	C ₁₂ H ₁₅ NO ₄	Gef. 60.57 6.18 5.84
(2R,2'R)- 12 2.73 (8.0) [20]	(2R,2'R)- 13 [256–258] ^{d)} (2.16)	[α] _D ²⁰ –39,8° ^{e)} (c = 0,5; 0,1 N NaOH)	C ₁₉ H ₁₆ NO ₄ (313.4)	Ber. 68.99 6.11 4.47 Gef. 68.61 6.21 4.41
(2R,2'S)- 12 (<i>meso</i>) 1.37 (4.0) [10]	(2R,2'S)- 13 (<i>meso</i>) [264] ^{d)} (1.11)			Gef. 68.75 6.14 4.46

a) Ausb. in % s. Tab. 2. – b) Eingesetzte Mengen s. Text. – c) Lit.³⁴⁾ $\alpha_{546,1} = -35^\circ$ (c = 0.542; n_D²⁰ NaOH) bei eingesetzter l-2-Brom-3-phenylpropionsäure mit ca. 7.5% d-Anteil. – d) Lit.³⁴⁾ Schmp. 245–251°C (aktive Form), Schmp. 262–264°C (inaktive Form), Lit.³⁵⁾ Schmp. 260°C [l-(+)-l-Form].

Tab. 12. Spektroskopische Daten der *N*-(1-Carboxyethyl)phenylalanine **10** und der 2,2'-Iminobis(3-phenylpropionsäuren) **13**¹H-NMR-Spektren (δ ppm, TMS int. Standard)

	CH ₃ , 3H (d, <i>J</i> = 7 Hz)	CH ₂ , 2H (dd)	CH, 1H (q, <i>J</i> = 7 Hz)	CH, 1H (t)	Ph, 5H (m)
(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 10 · HCl · H ₂ O bzw. (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 10 · HCl · H ₂ O (in D ₂ O)	1.39	3.24 (<i>J</i> = 6.45, <i>J</i> = 2.4 Hz)	3.58	3.96 (<i>J</i> = 6.7 Hz)	7.3
(2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 10 bzw. (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 10 (in D ₂ O/NaOD)	1.17	2.90 (<i>J</i> = 6.8, <i>J</i> = 2.3 Hz)	3.13	3.34 (<i>J</i> = 7.2 Hz)	7.3
	2 CH ₂ , 4H (m)		2 CH, 2H (t)		2 Ph, 10H (m)
2 <i>R</i> ,2' <i>R</i> - 13 (in D ₂ O/NaOD)	2.85		3.33 (<i>J</i> = 7.2 Hz)		7.3
2 <i>R</i> ,2' <i>S</i> - 13 (in D ₂ O/NaOD)	2.85		3.25 (<i>J</i> = 6.7 Hz)		7.3

¹³C-NMR-Spektren (δ ppm, TMS als int. Standard)

	2 CO ₂ H	C-1''	C-2'' bis C-6''	C-2	C-1'	C-3	C-2'
(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 10 · HCl · H ₂ O bzw. (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 10 · HCl · H ₂ O ^{a)}	175.04 174.08	137.12	132.21 132.15 130.91	63.18	58.25	38.36	16.83
(2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 10 bzw. (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 10 ^{b)}	174.83 173.91	137.38	129.06 128.06 126.28	60.27	54.21	38.25	18.20
	(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)- 13 ^{c)}	(2 <i>R</i> ,2' <i>S</i>)- 13 ^{c)}		(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)- 13 ^{c)}		(2 <i>R</i> ,2' <i>S</i>)- 13 ^{c)}	
C-1,-1'	183.72	183.76		C-2, -2'	66.62	66.30	
C-1'', -1'''	140.92	141.40		C-3, -3'	42.35	41.52	
C-2''/2''' bis C-6''/6'''	132.12 131.35 129.40	132.09 131.35 129.27					

a) In D₂O. — b) In DMSO. — c) In D₂O/NaOD.

22 · HCl: Aus jeweils 1.97 g (5.0 mmol) (2*S*,1'*R*)-**21** bzw. (2*S*,1'*R/S*)-**21** in 20 ml 6 N HCl. Das Rohprodukt wird mit Aceton/Chloroform/Triethylamin in das Monohydrochlorid übergeführt und dieses aus Wasser/Aceton/Diethylether umkristallisiert. Ausb. 1.08 g (85%) (2*S*,1'*R*)-**22** · HCl, Schmp. 243°C bzw. 1.10 g (86%) (2*S*,1'*R/S*)-**22** · HCl, Schmp. 225–227°C.

C₉H₉ClN₂O₄ (254.7) Ber. C 42.44 H 7.52 N 11.00 Cl 13.92(2*S*,1'*R*)-**22** · HCl: Gef. C 41.90 H 7.32 N 10.92 Cl 13.89(2*S*,1'*R/S*)-**22** · HCl: Gef. C 42.57 H 7.91 N 10.69 Cl 13.68

Tab. 13. *N*-(Benzyloxycarbonyl)lysin-methylester **18**, **21** aus **1a** und den Estern **17** bzw. **20**

Edukte		(Diastereomerenverhältnis) ^{a)}	Produkt		Summenformel (Molmasse)	Analyse		
g (mmol)	[in ml CH ₂ Cl ₂]		Ausb. g	%		C	H	N
(<i>S</i>)- 1a 1.63 (6.5) [20]	+ (<i>S</i>)- 17 3.83 (13.0) [20]	(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 18 ^{b)}	2.41	94	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₆ (394.5)	Ber. 60.90 Gef. 60.65	7.67 7.67	7.10 7.14
1a ^{c)} 0.28 (1.12) [10]	+ (<i>S</i>)- 17 0.659 (2.24) [10]	(2 <i>S</i> ,1' <i>R/S</i>)- 18 ^{b)}	0.413	93.5				
(<i>S</i>)- 1a 2.5 (10.0) [25]	+ (<i>S</i>)- 20 5.88 (20.0) [25]	(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 21 (47:1)	3.6	91		Gef. 60.70	7.71	7.10
1a ^{c)} 3.0 (12.0) [30]	+ (<i>S</i>)- 20 7.06 (24.0) [30]	(2 <i>S</i> ,1' <i>R/S</i>)- 21 (1:1)	4.41	93				

^{a)} Nach Kapillar-GC. — ^{b)} Mit Kapillar-GC keine Diastereomerentrennung möglich. — ^{c)} Racemat.

Die Hydrochloride werden mittels Ionenaustauschers in die freien Verbindungen übergeführt, die mit Kristallwasser anfallen:

(2*S*,1'*R*)-**22** · 2 H₂O: $[\alpha]_D^{15} = +18.0^\circ$ ($c = 1$, H₂O). <Lit.³⁶⁾ Naturstoff · 2 H₂O: $[\alpha]_D^{20} = +17.8^\circ$ ($c = 1.4$, H₂O)>, (2*S*,1'*R/S*)-**22** · H₂O: $[\alpha]_D = 16 \pm 1^\circ$ ($c = 1.1$, H₂O), (2*S*,1'*R*)-**22** · H₂O: $[\alpha]_D = +19.1^\circ$ ($c = 2.781$, H₂O).

C₉H₁₈N₂O₄ · 2 H₂O (254.3) Ber. C 42.51 H 8.72 N 11.02
Gef. C 42.32 H 8.57 N 10.86

(2*S*,1'*R/S*)-**22** · H₂O: $[\alpha]_D^{15} = +20.7^\circ$ ($c = 1$, H₂O). Spektroskopische Daten s. Tab. 17.

C₉H₁₈N₂O₄ · H₂O (236.3) Ber. C 45.75 H 8.53 N 11.86
Gef. C 45.87 H 8.02 N 11.62

Hydrogenolyse des Lysin-methylesters (2S,1'R)-18 zu N⁶-[1-(Ethoxycarbonyl)ethyl]lysin-methylester [(2S,1'R)-24a]: 0.986 g (2.5 mmol) (2*S*,1'*R*)-**18** werden in 20 ml Tetrahydrofuran und 0.5 g Essigsäure in Gegenwart von 0.25 g Katalysator (30% Pd/A-Kohle, 40% H₂O) bei 20°C/1 at hydriert, bis gaschromatographisch kein Edukt mehr nachzuweisen ist. Nach Zugabe von überschüssigem Kaliumcarbonat wird mit Diethylether versetzt, abgesaugt, das Filtrat im Rotationsverdampfer eingengt und das resultierende Öl mit Diethylether/*n*-Pentan behandelt. Ausb. 0.527 g (81%), $[\alpha]_D^{20} = +28.4^\circ$ ($c = 5$, CHCl₃), spektroskopische Daten s. Tab. 16, Elementaranalysen Tab. 15.

Umsetzungen von 1a und 1a' mit Lysin-methyl- (23a) bzw. -ethylester (23b): Man läßt bei 0°C zu der Lösung von **23** in Dichlormethan langsam die Lösung des Triflats **1** in Dichlormethan tropfen, rührt 4 h bei 20°C nach, extrahiert das Reaktionsgemisch mit Wasser, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und engt sie im Rotationsverdampfer ein.

Tab. 14. Spektroskopische Daten der *N*-(Benzoyloxycarbonyl)lysin-methylester **18** und **21**

<i>¹H-NMR-Spektren</i> (in CDCl ₃ , δ ppm, TMS int. Standard)									
	CH ₃ , 3H (t, <i>J</i> = 7 Hz)	CH ₂ , 3H (d, <i>J</i> = 7 Hz)	NHCH ₂ [CH ₂] ₃ (m, 6H)	CHNHCH (s, 1H)	CH ₂ N, 2 CH (m, 4H)	CH ₃ (s, 3H)			
(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 18 ^{a)}	1.27	1.36	1.2			3.73			
(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 21	1.25	1.27	1.5	2.28	3.2	3.68			
(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> / <i>S</i>)- 21	1.25	1.27 (t) 1.31 (t)	1.5	2.5	3.2	3.68 3.70			
<i>GC/Massen-Spektren</i> (CH ₄ , <i>m/z</i> , %)									
	CH-NHCO ₂ (m, 1H)	CH ₂ CH ₃ (dq, 2H)	CH ₂ Ph (s, 2H)	CH ₂ Ph, NH (m, 3H)	NH (d, 1H)	Ph, 5H (s)			
(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 18	ca. 4	4.20 (q)	5.10		5.35	7.34			
(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 21		4.14		5.1		7.3			
(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> / <i>S</i>)- 21		4.14 (2 dq)		5.1		7.3			
<i>Diastereomere 21</i>									
	47:1 (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- ^{b)}	1:1 (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)-	1:1 (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)-	Diastereomere 21					
395 (MH ⁺)	21	14	12	107 (OCH ₂ Ph ⁺)	20	21	20	1:1 (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- ^{b)}	1:1 (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)-
321 (M ⁺ - CO ₂ C ₂ H ₅)	3.6	2.4	2.4	91 (CH ₂ Ph ⁺)	100	100	100		
287 (M ⁺ - OCH ₂ Ph)	11	10	10	79 (C ₆ H ₇ ⁺)	38	38	39		

^{a)} Außerdem: CH₂N δ = 2.6 (m, 2H), CHCH₃ 3.46 (1H, q, *J* = 7 Hz). — ^{b)} Anteil der (2*S*,1'*S*)-Verbindung zu gering für Trennung.

Tab. 15. *N*⁶-Substituierte Lysinester **24a–c** aus **1a** bzw. **1a''** und Lysinestern **23** (zu Tab. 3)

Edukte g (mmol) [in ml CH ₂ Cl ₂]		Produkt		Ausb. g ^{a)}	Summen- formel (Molmasse)	Analyse		
						C	H	N
(S)- 1a 2.0 (8.0) [20]	+ (S)- 23a 12.82 (80) [50]	(2S,1'R)- 24a		1.85	C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O ₄ (260.3)	Ber. 55.36 Gef. 55.46	9.29 9.35	10.76 11.27
(S)- 1a 0.425 (1.7) [10]	+ 23a ^{b)} 2.72 (17) [25]	(2R/S,1'R)- 24a		0.38		Gef. 55.15	9.21	10.57
1a ^{b)} 1.25 (5.0) [15]	+ (S)- 23a 8.01 (50) [40]	(2S,1'R/S)- 24a		1.20		Gef. 55.40	9.17	11.02
(S)- 1a'' 1.04 (4.4) [10]	+ (S)- 23a 7.05 (44) [30]	(2S,1'R)- 24b		0.753	C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₄ (246.3)	Ber. 53.64 Gef. 53.37	9.00 9.01	11.37 11.36
(S)- 1a'' 1.04 (4.4) [10]	+ 23a ^{b)} 7.05 (44) [30]	(2R/S,1'R)- 24b		0.759		Gef. 52.98	8.55	10.75
(S)- 1a 2.0 (8.0) [20]	+ (S)- 23b 13.94 (80) [50]	(2S,1'R)- 24c		1.91	C ₁₃ H ₂₆ N ₂ O ₄ (274.4)	Ber. 56.91 Gef. 57.06	9.55 9.48	10.21 10.10
(S)- 1a 1.75 (7.0) [20]	+ 23b ^{b)} 12.20 (70) [50]	(2R/S,1'R)- 24c		1.77		Gef. 56.81	9.60	10.14
1a ^{b)} 1.25 (5.0) [15]	+ 23b ^{b)} 8.71 (50) [40]	(2R/S,1'R/S)- 24c		1.73		Gef. 56.89	9.66	10.35

^{a)} Ausb. in % s. Tab. 3. — ^{b)} Racemat.

Der zurückbleibende Ester wird mit Diethylether/*n*-Pentan umgefällt (**24a**) oder über Kieselgel mit Methanol (bei **24b**) bzw. Ethanol (bei **24c**) chromatographiert.

Hydrolyse von N⁶-[1-(Ethoxycarbonyl)ethyl]lysin-methylester (24a) zu N⁶-(1-Carboxyethyl)lysinen 19 (zu Tab. 3)

A) *Saure Hydrolyse*: Jeweils 1.04 g (4.0 mmol) (2S,1'R)-**24a** bzw. (2S,1'R/S)-**24a** werden mit 20 ml 6 N HCl 2 h unter Rückfluß erhitzt, das Reaktionsgemisch wird im Rotationsverdampfer eingengt, das Produkt aus dem Hydrochlorid mit Pyridin/Wasser/Aceton freigesetzt und aus Wasser/Aceton/Diethylether umkristallisiert. Ausb. 0.722 g (83%) (2S,1'R)-**19** bzw. 0.730 g (84%) (2S,1'R/S)-**19**, Schmp. jeweils > 300°C.

B) *Mit alkalischem Ionenaustauscher*: Jeweils 1.04 g (4.0 mmol) (2S,1'R)-, (2S,1'R/S)- bzw. (2R/S,1'R)-**24a** werden bei 20°C mit 30.0 g stark alkalischem Ionenaustauscher (OH[⊖]-

Tab. 16. Spektroskopische Daten der Lysinester **24a–c**¹H-NMR-Spektren (in CDCl₃, δ ppm, TMS als int. Standard) keine Trennung in Diastereomere

	24a	24b	24c		24a	24b	24c
CH ₃ (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H)	1.28			CH (m, 1H)	3.3	≈3.5	≈3.4
CH ₃ (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H)		1.30		CO ₂ CH ₃ (s, 3H)	3.72		
2 CH ₃ (t, <i>J</i> = 7 Hz, 6H)			1.275	2 CO ₂ CH ₃ (s, 6H)		3.75	
CH ₃ (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H)	1.28			OCH ₂ (q, <i>J</i> = 7 Hz, 2H)	4.18		
NHCH ₂ –[CH ₂] ₃ –CHNH ₂ (m, 9H)	1.5	1.5	1.5	2 OCH ₂ (q, <i>J</i> = 7 Hz, 4H)			4.21
CH ₂ N (m, 2H)	2.6	2.6	2.6				
CH–CH ₃ (q, <i>J</i> = 7 Hz, 1H)	3.24	3.34	3.33				

¹³C-NMR-Spektren (in CDCl₃, δ ppm, TMS int. Standard)

	2 C=O	OCH ₂	C-2,-1'	OCH ₃	2 OCH ₃	C-6	C-3 bis C-5	C-2'	CH ₂ CH ₃
24a ^{a)}	176.55 175.84	60.59	56.80 54.46	51.87		47.76	34.84 30.05 23.41	19.12	14.30
24b ^{a)}	176.52 176.27		56.71 54.43		51.88 51.71	47.77	34.81 30.01 23.38	19.09	
24c	176.09 175.83	60.78 60.60 ^{b)}	56.80 54.50			47.77	34.84 30.06 ^{c)} 23.41	19.10	14.27 14.30 ^{d)}

^{a)} Keine Trennung in Diastereomere. — ^{b)} 2 OCH₂. — ^{c)} Wert für (2*S*,1'*R*)-**24c**; (2*R*/*S*,1'*R*)-**24c**: 30.039 und 30.064 (Intensität jeweils ca. 1:1); (2*R*/*S*,1'*R*/*S*)-**24c**: 30.053 und 30.078. — ^{d)} 2 CH₂CH₃.

Form) und ca. 30 ml Wasser 4 h gerührt. Das Produkt wird mit wäbr. Essigsäure eluiert, die Lösung im Rotationsverdampfer eingengt, der farblose Rückstand mehrmals mit Aceton/Diethylether gewaschen und aus Wasser/Aceton/Diethylether umkristallisiert. Ausb. 0.802 g (94%) (2*S*,1'*R*)-**19**, Schmp. >300°C, 0.796 g (91%) (2*S*,1'*R*/*S*)-**19**, Schmp. >300°C bzw. 0.790 g (90.5%) (2*R*/*S*,1'*R*)-**19**, Schmp. >300°C. Die Lysine **19** wurden zur Analyse bei 15°C über P₄O₁₀ getrocknet, um keine Racemisierung zu bewirken.

C₉H₁₈N₂O₄ (218.3) Ber. C 49.53 H 8.31 N 12.84

(2*S*,1'*R*)-**19**: Gef. C 49.51 H 8.44 N 12.83

(2*S*,1'*R*/*S*)-**19**: Gef. C 48.88 H 8.25 N 12.55

(2*R*/*S*,1'*R*)-**19**: Gef. C 48.42 H 8.14 N 12.85

N,N-Diethylglutaminsäure-dimethylester (**27**):

a) Man tropft bei –75°C zu 0.554 g (7.0 mmol) Pyridin in 10 ml Dichlormethan langsam die Lösung von 1.98 g (7.0 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 10 ml Dichlormethan und anschließend die Lösung von 1.23 g (7.0 mmol) 2-Hydroxyglutarsäure-dime-

Tab. 17. Spektroskopische Daten der N^6 - (**19**) und N^2 -(1-Carboxyethyl)lysine (**22**) $^1\text{H-NMR-Spektren}$ (in D_2O , δ ppm, TMS int. Standard) keine Trennung in Diastereomere

19	22
1.46 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3)	1.53 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3)
1.47 (m, 2H, CH_2)	1.5 (m, 2H, CH_2)
1.74 (m, 2H, CH_2)	1.72 (m, 2H, CH_2)
1.88 (m, 2H, CH_2)	1.96 (m, 2H, CH_2)
3.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2N)	3.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH_2N)
3.64 (q, $J = 7$ Hz, 1H, CH)	3.84 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, CH)
3.73 (t, $J = 6.08$ Hz, 1H, CH)	3.93 (q, $J = 7$ Hz, 1H, CH) (alle Signale breit)

 $^{13}\text{C-NMR-Spektren}$ (in D_2O , δ ppm, TMS int. Standard)

	2 CO_2H	C-2,-1'	C-6	C-3 bis C-5	C-2'
19	177.71 177.33	60.69 57.38	48.60	32.72 28.23	17.90
(2S,1'R)- 19	a)	a)	a)	24.45	
(2R/S,1'R)- 19	a)	a)	a)	24.47, 24.43 ^{b)}	
(2S,1'R/S)- 19	a)	a)	a)	24.51, 24.45 ^{b)}	
(2S,1'R)- 22	177.52 176.52	63.32 59.95	42.10	32.17 29.34, 24.67	17.27
(2S,1'R/S)- 22	177.60 177.48 176.49	65.03 63.34 61.17 59.97	42.10	32.53, 32.17 29.34, 29.20 24.68, 24.45	19.00 27.27

a) Werte analog **19**. — b) Intensität jeweils ca. 1:1.

thylester (**25**) in 10 ml Dichlormethan, rührt noch ca. 3 h bei -75°C , filtriert das ausgefallene Salz rasch über eine Umkehrfritte ab, bringt das Filtrat möglichst rasch wieder auf -75°C und tropft die Lösung von 1.46 g (20.0 mmol) Diethylamin in 15 ml Dichlormethan zu. Nach 2 h Rühren bei -75°C läßt man das Gemisch auf 20°C erwärmen, engt im Rotationsverdampfer ein, versetzt den Rückstand mit 50 ml Ether und dekantiert die Etherphase von etwas ungelöstem grünem Öl. Nach wäßr. Aufarbeitung wird getrocknet, eingengt und der Rückstand mit Petrolether (Sdp. $45-60^\circ\text{C}$)/Ethylacetat (3:1) chromatographiert. Ausb. 1.08 g (67%). — $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): $\delta = 0.92$ (t, $J = 7$ Hz, 2 CH_3 , 6H), 2–3 (m, 4 CH_2 , 8H), 3.32 (s, OCH_3 , 3H), 3.36 (s, OCH_3 , 3H), 3.4 (m, CH, 1H). (CDCl_3): $\delta = 1.00$ (t, $J = 7$ Hz, 2 CH_3 , 6H), 2–3 (m, 4 CH_2 , 8H), 3.4 (m, CH, 1H), 3.64 (s, 2 OCH_3).

 $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (231.3) Ber. C 57.12 H 9.15 N 6.06 Gef. C 57.17 H 9.16 N 6.08

b) Man erhitzt 1.67 g (7.0 mmol) 2-Bromglutarsäure-dimethylester (**29**) und 1.54 g (21.0 mmol) Diethylamin in 15 ml Methanol 20 h unter Rückfluß, entfernt das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer, nimmt den Rückstand mit Diethylether auf, wäscht die Etherphase mit Wasser, trocknet und engt im Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Petrolether (Sdp. $45-60^\circ\text{C}$)/Ethylacetat (3:1) chromatographiert. Ausb. 1.31 g (81%) **27**.

Tab. 18. Spektroskopische Daten der *N*-[1,3-Bis(methoxycarbonyl)propyl]prolin-methyl-ester (**28**)¹H-NMR-Spektren (in CDCl₃, δ ppm, TMS als int. Standard)

(2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 28	(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 28	(2 <i>R</i> ,1' <i>R/S</i>)- 28
1.85 (m, 2H, CH ₂)	2.0 (m, 6H, 3 CH ₂)	2.0 (m, 2H, CH ₂)
1.98 (m, 2H, CH ₂)		2.46 } dt, 2H, CH ₂
2.13 (m, 2H, 2H, CH ₂)		2.51 } t,
2.51 (t, 2H, CH ₂)	2.47 (dt, 2H, CH ₂)	2.73 } q,
		2.82 } m,
2.73 } q, 2H, CH ₂ N	2.82 } m, 2H, CH ₂ N	3.00 } m, 2H, CH ₂ N
3.00 } m,	3.13 } m,	3.13 } m,
3.67 (s, 3H, CH ₃)	3.55 (m, 1H, CH)	3.66 (s, 3H, CH ₃)
3.68 (s, 3H, CH ₃)	3.67 (s, 3H, CH ₃)	3.67 (s, 3H, CH ₃)
3.70 (s, 3H, CH ₃)	3.69 (s, 3H, CH ₃)	3.68 (s, 3H, CH ₃)
3.7 (m, 2H, 2 CH)	3.70 (s, 3H, CH ₃)	3.685 (s, 3H, CH ₃)
	3.87 (m, 1H, CH)	3.70 (s, 3H, CH ₃)
		3.71 (s, 3H, CH ₃)
		3.56 m,
		3.7 } m, 2H, 2 CH
		3.87 } m,

¹³C-NMR-Spektren (in CDCl₃, δ ppm, TMS als int. Standard)

	3 C=O	C-2, -1'	3 OCH ₃ , C-5		C-3, -4, -2', -3'
(2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 28	174.67	63.21	51.63	46.72	30.55
	173.82	61.24	51.47		29.63
	172.90		51.23		25.69
					24.29
(2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 28	175.86	62.97	52.01		30.68
	173.48	60.39	51.72		26.33
	173.26		51.54		24.38
			51.40		
(2 <i>R</i> ,1' <i>R/S</i>)- 28	174.64	63.22	51.63	46.72	30.55
	175.82	62.98	52.05		30.67
	173.82	61.25	51.46		29.62
	173.48	60.42	51.74		26.31
	172.89		51.23		25.68
	173.23		51.55		24.37
			51.41		24.27

GC/Massen-Spektren (CH₄, *m/z*, %)

(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 28 und (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 28 1:1		
288 (MH ⁺)	100	100
256 (M ⁺ - OCH ₃)	7.6	10
228 (M ⁺ - CO ₂ CH ₃)	66	61

N-[1,3-Bis(methoxycarbonyl)propyl]prolin-methylester (**28**): Wie vorstehend beschrieben werden

a) jeweils 15.0 mmol Pyridin (1.19 g), Trifluormethansulfonsäureanhydrid (4.23 g) und (*S*)-**25** (2.64 g) in jeweils 20 ml Dichlormethan mit 3.87 g (30.0 mmol) (*R*)-Prolin-methylester [(*R*)-**5**] in 40 ml Dichlormethan bzw.

b) jeweils 7.0 mmol Pyridin (0.554 g), Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.975 g) und (*S*)-**25** (1.233 g) in jeweils 10 ml Dichlormethan mit 1.81 g (14.0 mmol) (*S*)-**5** in 15 ml Dichlormethan bei -75°C umgesetzt. Zur Aufarbeitung wird die Dichlormethan-Lösung nach Waschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat im Rotationsverdampfer eingengt und mit Chloroform chromatographiert. — Ausb. nach a) 2.80 g (65%) (2*R*,1'*R*)-**28**, nach b) 1.24 g (62%) (2*S*,1'*R*)-**28**.

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ (287.3) Ber. C 54.35 H 7.37 N 4.88

(2*R*,1'*R*)-**28**: Gef. C 53.87 H 7.73 N 4.34

(2*S*,1'*R*)-**28**: Gef. C 54.06 H 7.60 N 4.67

N-Benzyl-5-oxoprolin-methylester (**30**): 1.67 g (7.0 mmol) **29** werden mit 1.50 g (14.0 mmol) Benzylamin in 15 ml Methanol wie bei der Darstellung von **27** beschrieben umgesetzt. Das Rohprodukt erstarrt zu nahezu farblosen Nadeln vom Schmp. $60-63^{\circ}\text{C}$ und wird chromatographisch mit Ethylacetat/Dichlormethan gereinigt. Ausb. 1.29 g (79%), Schmp. 65°C (Lit.³⁷⁾ $63.5-65^{\circ}\text{C}$). — $^1\text{H-NMR}$ und Elementaranalyse übereinstimmend mit den Daten authentischer Substanz³⁷⁾.

2-(Methylsulfonyloxy)glutarsäure-dimethylester: Man tropft bei 0°C zu der Lösung von 5.73 g (50 mmol) Methansulfonylchlorid in 50 ml Dichlormethan langsam die Lösung von 8.81 g (0.05 mol) 2-Hydroxyglutarsäure-dimethylester und 5.57 g (55 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan, saugt nach Erwärmen auf Raumtemp. vom ausgefallenen Salz ab, wäscht mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat, entfernt das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer und chromatographiert den Rückstand über Kieselsäure. Ausb. 9.71 g (76%). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2-2.8$ (m, 4H, 2 CH_2), 3.16 (s, 3H, SO_2CH_3), 3.70 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.82 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.2 (m, 1H, CH).

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_7\text{S}$ (254.3) Ber. C 37.79 H 5.55 S 12.61 Gef. C 37.85 H 5.57 S 12.64

Umsetzung von 2-(Methylsulfonyloxy)glutarsäure-dimethylester mit Diethylamin: 0.509 g (2.0 mmol) des Glutarsäureesters und 0.439 g (6.0 mmol) Diethylamin in 4 ml Methanol werden wie bei der Darstellung von **27** beschrieben umgesetzt. Das Rohprodukt besteht nach gaschromatographischen und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen aus einer ca. 1 : 2-Mischung aus 2-(Methylsulfonyloxy)glutarsäure-dimethylester und **27**.

¹⁾ 4. Mitteilung: F. Effenberger, U. Burkhard und J. Willfahrt, Liebigs Ann. Chem. **1986**, 314, vorstehend.

²⁾ U. Burkhard, Dissertation, Univ. Stuttgart 1984.

³⁾ ^{3a)} J. Schröder, Chem. Unserer Zeit **14**, 185 (1980). — ^{3b)} M.-D. Chilton, Spektrum der Wissenschaft **1983**, 36. — ^{3c)} S. Darling und P. O. Larsen, Acta Chem. Scand. **15**, 743 (1961). — ^{3d)} A. L. Haenni, M. Robert, W. Vetter, L. Roux, M. Barbier und E. Lederer, Helv. Chim. Acta **48**, 729 (1965). — ^{3e)} H. Ripperger und K. Schreiber, Heterocycles **17**, 447 (1982).

⁴⁾ ^{4a)} J. W. Finley, J. T. Snow, P. H. Johnston und M. Friedman, J. Food Sci. **43**, 619 (1978). — ^{4b)} T. A. Fjellstedt und J. C. Robinson, Arch. Biochem. Biophys. **168**, 536 (1975). — ^{4c)} P. G. Scott, Biochemistry **19**, 6118 (1980).

⁵⁾ ^{5a)} A. Kjaer und P. O. Larsen, Acta Chem. Scand. **15**, 750 (1961). — ^{5b)} E. Hardegger, R. Andreatta, F. Szabo, W. Zankowska-Jasinska, Ch. Rostetter und H. Kindler, Helv. Chim. Acta **50**, 1539 (1967). — ^{5c)} A. A. Patchett, E. Harris, E. W. Tristram, M. J. Wyvratt, M.

- T. Wu, D. Taub, E. R. Peterson, T. J. Ikeler, J. ten Broeke, L. G. Payne, D. L. Ondeyka, E. D. Thorsett, W. J. Greenlee, N. S. Lohr, R. D. Hoffsommer, H. Joshua, W. V. Ruyle, J. W. Rothrock, S. D. Aster, A. L. Maycock, F. M. Robinson, R. Hirschmann, C. S. Sweet, E. H. Ulm, D. M. Gross, T. C. Vassil and C. A. Stone, *Nature* **288**, 280 (1980). — ^{5d)} T. Miyazawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **53**, 2555 (1980).
- ⁶⁾ ^{6a)} S. Korman und H. T. Clarke, *J. Biol. Chem.* **221**, 113 (1956). — ^{6b)} A. W. Sangster, S. E. Thomas und N. L. Tingling, *Tetrahedron* **31**, 1135 (1975).
- ⁷⁾ ^{7a)} P. Karrer und R. Appenzeller, *Helv. Chim. Acta* **25**, 595 (1942). — ^{7b)} H. Kneifel und E. Bayer, *Angew. Chem.* **85**, 542 (1973); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **12**, 508 (1973).
- ⁸⁾ P. Karrer und R. Appenzeller, *Helv. Chim. Acta* **25**, 1149 (1942).
- ⁹⁾ F. Kögl und J. de Flines, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **72**, 1009 (1953).
- ¹⁰⁾ J. D. Kemp, *Plant Physiol.* **62**, 26 (1978).
- ¹¹⁾ K. Biemann, C. Lioret, J. Asselineau, E. Lederer und I. Polonsky, *Bull. Soc. Chim. Biol.* **42**, 979 (1960).
- ¹²⁾ ^{12a)} N. Izumiya, R. Wade, M. Winitz, M. C. Otey, S. M. Birnbaum, R. J. Koegel und J. P. Greenstein, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 652 (1957). — ^{12b)} R. M. Herbst und E. A. Swart, *J. Org. Chem.* **11**, 368 (1946).
- ¹³⁾ J. D. Kemp, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **74**, 862 (1977).
- ¹⁴⁾ K. Harada, *J. Org. Chem.* **32**, 1790 (1967).
- ¹⁵⁾ J. S. Kaltenbronn, D. de John und U. Krolls, *Org. Prep. Proced. Int.* **15**, 35 (1983).
- ¹⁶⁾ F. Effenberger, U. Burkard und J. Willfahrt, *Angew. Chem.* **95**, 50 (1983); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **22**, 65 (1983).
- ¹⁷⁾ H. Urbach und R. Henning, *Tetrahedron Lett.* **25**, 1143 (1984).
- ¹⁸⁾ ^{18a)} M. Fujioka und M. Tanaka, *Eur. J. Biochem.* **90**, 297 (1978). — ^{18b)} K. Sugimoto und M. Fujioka, *Eur. J. Biochem.* **90**, 301 (1978).
- ¹⁹⁾ T. L. Sayer und D. L. Rabenstein, *Can. J. Chem.* **54**, 3392 (1976).
- ²⁰⁾ J. Clark und D. D. Perrin, *Quart. Rev.* **18**, 295 (1964).
- ²¹⁾ H. Kröper in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, 4. Aufl., Bd. VI/2, S. 567ff., Thieme, Stuttgart 1963.
- ²²⁾ ^{22a)} J. P. Greenstein und M. Winitz, *Chemistry of the Amino Acids*, Vol. 3, S. 1933ff, Wiley and Sons, Inc. New York, London 1961. — ^{22b)} H. Schnell und J. Nentwig in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)* 4. Aufl., Bd. XI/2, S. 529, Thieme, Stuttgart 1958.
- ²³⁾ A. F. Beecham, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 4615 (1954).
- ²⁴⁾ N. Ogata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **34**, 245, 248 (1961).
- ²⁵⁾ ^{25a)} F. Knoop und H. Oesterlin, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **170**, 186 (1927). — ^{25b)} J. C. Watkins, *J. Med. Pharm. Chem.* **5**, 1187 (1962).
- ²⁶⁾ ^{26a)} R. E. Bowman, *J. Chem. Soc.* **1950**, 1346. — ^{26b)} I. Inoue, K. Hazama, S. Suzuki, K. Amamiya, H. Ooyama, K. Saga und K. Sekine, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 79, 125, 621 (29. 9. 1979) [*Chem. Abstr.* **93**, 8516p (1980)].
- ²⁷⁾ F. Knoop und H. Oesterlin, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **148**, 294 (1925).
- ²⁸⁾ ^{28a)} F. E. King, T. J. King und A. J. Warwick, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3590. — ^{28b)} M. E. Freed und A. R. Day, *J. Org. Chem.* **25**, 2105 (1960).
- ²⁹⁾ P. Karrer und H. Brandenberger, *Helv. Chim. Acta* **34**, 82 (1951).
- ³⁰⁾ ^{30a)} R. E. Jensen, W. T. Zdybak, K. Yasuda und W. S. Chilton, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **75**, 1066 (1977). — ^{30b)} D. Cooper und J. L. Firmin, *Org. Prep. Proced. Int.* **9**, 99 (1977).
- ³¹⁾ B. Teichmann, *Acta Chim. Hung.* **41**, 331 (1964).
- ³²⁾ G. Ciamician und P. Silber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **39**, 3942 (1906).
- ³³⁾ J. v. Dubsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **49**, 1045 (1916).
- ³⁴⁾ G. Senter, H. D. K. Drew und G. H. Martin, *J. Chem. Soc.* **113**, 151 (1918).
- ³⁵⁾ S. Kanao, *Yakugaku Zasshi (J. Pharm. Soc. Jpn.)* **66**, 17 (1946) [*Chem. Abstr.* **45**, 7956 (1951)].
- ³⁶⁾ K. Biemann, C. Lioret, J. Asselineau, E. Lederer und I. Polonsky, *Bull. Soc. Chim. Biol.* **42**, 979 (1960).
- ³⁷⁾ E. Campaigne und D. P. Matthews, *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 391 (1975).
- ³⁸⁾ ^{38a)} W. Voelter, St. Fuchs, R. H. Seuffer und K. Zech, *Monatsh. Chem.* **105**, 1110 (1974). — ^{38b)} J. B. Stothers in *Carbon-13 NMR Spectroscopy, Organic Chemistry, A Series of Monographs*, Vol. 24, Academic Press, New York und London 1972.