

Aminosäuren, 6<sup>1)</sup>

## Untersuchungen zur Synthese von L-Saccharopin

Ulrike Burkard<sup>2a)</sup>, Ingrid Walther<sup>2b)</sup> und Franz Effenberger\*

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

Eingegangen am 13. November 1985

Alkyldesilylierung von *N*-Trimethylsilyl-5-oxoprolinestern **2** mit 6- bzw. 2-Halogenhexansäureestern **3** bzw. **5** führt in Gegenwart von KF und [18]Krone-6 zu den entsprechenden *N*-Alkyl-5-oxoprolinestern **4** bzw. **6**. Kompetitive Umsetzungen von **2a** mit **3** bzw. **5** sowie mit den 2,6-Dihalogenhexansäureestern **7**, **8** zeigen eindeutig die höhere Reaktivität der 2-gegenüber den 6-Halogenverbindungen. Alkylierung von **2a** mit 6-Brom-2-phthalimido-hexansäure-methylester (**11**) ergibt nach Abspaltung der Phthaloylschutzgruppe und saurer Hydrolyse ein Diastereomergemisch aus Pyrosaccharopin (**13**) und Allosaccharopin (**14a**). – Ausgehend von den enantiomerenreinen 2-Hydroxyglutarsäureestern (2*R*)-**15b** und (2*S*)-**15b** können über die Triflate **18** durch Umsetzung mit dem *N*<sup>o</sup>-geschützten Lysinester (S)-**16b** die Ester **14b** bzw. **17b** hergestellt werden, die nach saurer Hydrolyse enantiomerenreines D-Allosaccharopin [(2*R*,5'*S*)-**14a**] bzw. L-Saccharopin [(2*S*,5'*S*)-**14a**] ergeben.

### Amino Acids, 6<sup>1)</sup>. – Investigations on the Synthesis of L-Saccharopine

*N*-Alkyl-5-oxoprolinester **4** or **6** are obtained by alkyl desilylation of *N*-trimethylsilyl-5-oxoprolinester **2** with 6- or 2-halohexanoates **3**, **5** in the presence of KF and [18]crown-6. The higher reactivity of the 2-halo compounds **5** is established from competitive reactions of **2a** with **3**, **5** or the 2,6-dihalohexanoates **7**, **8**. Alkylation of **2a** with methyl 6-bromo-2-phthalimidohexanoate (**11**), followed by removal of the phthaloyl group and hydrolysis, yields a mixture of the diastereomers pyrosaccharopine (**13**) and allosaccharopine (**14a**). – The optically pure hydroxyglutarates (2*R*)-**15b** and (2*S*)-**15b** are transformed into the respective triflates **18**. These are treated with the *N*<sup>o</sup>-protected lysine ester (S)-**16b** to give the esters **14b** and **17b**, which upon acid hydrolysis afford enantiomerically pure D-allosaccharopine (2*R*,5'*S*)-**14a** and L-saccharopine (2*S*,5'*S*)-**14a**.

Saccharopin ist zentrale Zwischenverbindung im Lysin-Stoffwechsel<sup>3,4)</sup>. Beim  $\alpha$ -Amino-adipinsäure-Weg zur Biosynthese von Lysin, der in den meisten Pilzen abläuft, bildet es die direkte Lysin-Vorstufe. Weiterhin entsteht Saccharopin bei einem der Alternativwege des Lysin-Katabolismus durch reduktive Kondensation von Lysin mit  $\alpha$ -Ketoglutarat. Man findet Saccharopin in Bäcker- und Brauereihefe<sup>3,5)</sup>, in Sämlingen von Buchweizen<sup>6)</sup>, aber auch in der Leber<sup>7)</sup> oder der Placenta<sup>4)</sup> von Säugetieren.

Larsen et al.<sup>5a)</sup> haben Saccharopin als Bestandteil von Hefen aufgefunden und auch synthetisiert. Die nucleophile Substitution von Lysinestern mit 2-Bromglutarsäureestern ergab jedoch nur kleinste Mengen an Saccharopin<sup>5b)</sup>. Bei dem Versuch einer reduktiven Alkylierung von 2-Oxoglutarsäure mit Lysinderivaten und Wasserstoff an Edelmetallkatalysatoren

wurde nur  $\alpha$ -Hydroxyglutarsäure erhalten<sup>5b)</sup>, die bei Nopalin<sup>8)</sup> und Ornalin<sup>9)</sup> erfolgreich verwendeten Boranate wurden zur Hydrierung hierbei offensichtlich nicht eingesetzt. Auch Alkylierungsversuche von Glutaminsäureestern mit 5-(4-Brombutyl)hydantoin verliefen erfolglos<sup>5c)</sup>. Als günstigste Methode zur Darstellung von Saccharopin erwies sich schließlich die Strecker-Synthese mit Lysin, 2-Oxoglutarsäure und Blausäure<sup>5b,d)</sup>, wobei ein Diastereomergemisch aus L-Saccharopin und D-Allosaccharopin entsteht, das sich nur unter erheblichen Ausbeuteverlusten durch fraktionierende Kristallisation oder über Säulenchromatographie trennen läßt.

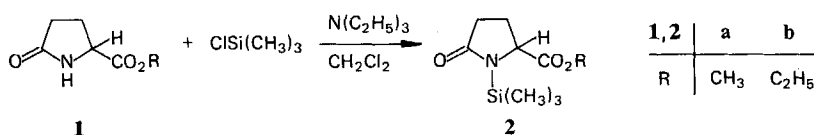
In vorhergehenden Mitteilungen<sup>1,10)</sup> haben wir die racemisierungsfreie Substitution der Trifluormethansulfonate von  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren mit Aminen bzw.  $\alpha$ -Aminocarbonsäuren unter Konfigurationsumkehr beschrieben. In der vorliegenden Arbeit berichten wir nun über die Darstellung von L-Saccharopin bzw. D-Allosaccharopin mittels dieser „Triflat-Methode“. Darüber hinaus haben wir die Möglichkeiten der Alkylierung von Glutaminsäure bzw. Glutaminsäure-Derivaten mit Halogenhexansäure-Derivaten untersucht, nachdem wir früher schon bei der Entwicklung einer neuen Lysin-Synthese<sup>11)</sup> Erfahrungen über das Reaktionsverhalten von 2,6-Dihalogenhexansäuren sammeln konnten.

### N-Alkylierung von Pyroglutaminsäureestern

Es ist bekannt, daß Saccharopin – ähnlich wie Glutaminsäure – beim Erhitzen in das entsprechende Lactam Pyrosaccharopin übergeht, das sich mit Säure wiederum hydrolytisch zurückspalten läßt<sup>9)</sup>. Für die alkylierende Verknüpfung von Glutaminsäure und Lysin zum Saccharopin bietet sich deshalb Pyroglutaminsäure (5-Oxoprolin) als „quasi-monoacylgeschützte“ Glutaminsäure als Ausgangsverbindung an.

Bei der Alkylierung von 5-Oxoprolin – einem substituierten Carbonsäureamid – ist neben der N-Reaktion auch eine O-Reaktion zu erwarten. Bei den schwach nucleophilen Carbonsäureamiden werden in der Regel die Alkalisalze der Säureamide eingesetzt, um eine ausreichende Reaktivität gegenüber Alkylierungsmitteln zu erreichen. Die notwendige Verwendung starker Basen bei der Bildung dieser Salze ließ befürchten, daß bei der Umsetzung mit optisch aktiven Aminosäuren Racemisierungen erfolgen. Wir haben deshalb zunächst die Reaktionsmöglichkeiten entsprechender N-Trimethylsilylverbindungen mit Alkylierungsmitteln untersucht.

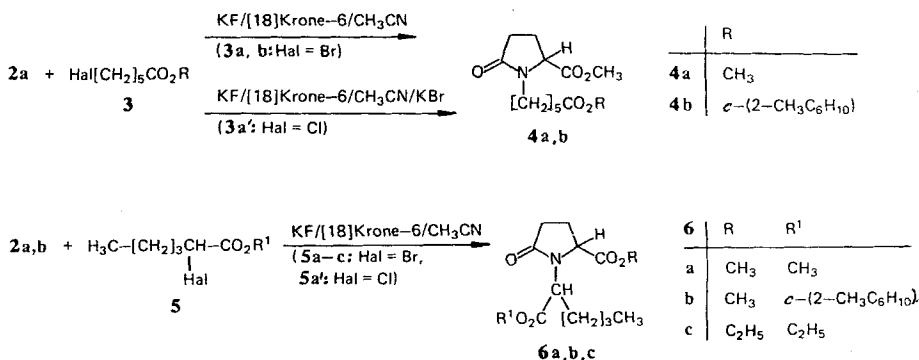
Zur Darstellung von 5-Oxo-N-(trimethylsilyl)prolinmethyl- (**2a**) und -ethylester (**2b**) erwies sich die Silylierung der 5-Oxoprolinester **1** mit Chlortrimethylsilan unter Zusatz von Triethylamin in Dichlormethan als beste Methode.



Für die Synthese von Pyrosaccharopin bietet sich, ausgehend von **2**, die Umsetzung mit L-2-Amino-6-bromhexansäureester an. Da diese Verbindung jedoch

nicht leicht zugänglich ist, andererseits die 2,6-Dihalogenhexansäureester leicht zu erhalten sind<sup>11)</sup>, haben wir als erstes die Alkyldesilylierung von **2a** mit 6-Halogen-**3** bzw. 2-Halogenhexansäureestern **5** untersucht, um zu sehen, ob eine selektive Reaktion der 2,6-Dihalogenhexansäureester in 6-Position möglich ist.

*N*-Alkylierungen wurden bisher nur mit reaktiven Halogenverbindungen wie Benzylhalogenid oder Bromessigsäure-ethylester an *N*-Alkyl-*N*-(trimethylsilyl)-acetamiden<sup>12)</sup> durch Erhitzen der Reaktionspartner in Substanz oder mit Epoxiden an *N*-silylierten sekundären Carbonsäureamiden erreicht<sup>13)</sup>. Es war daher wenig überraschend, daß wir bei der Umsetzung von **2a** mit 6-Bromhexansäure-methylester (**3a**) unter drastischen Bedingungen (120°C/113 h) in Substanz nur 15% Ausbeute an Alkyldesilylierungsprodukt **4a** isolieren konnten und mit der entsprechenden Chlorverbindung **3a'** keine Reaktion erfolgte.



Tab. 1. *N*-[5-(Alkoxy-carbonyl)pentyl]-**4** bzw. *N*-[1-(Alkoxy-carbonyl)pentyl]-5-oxoprolinester **6** aus 5-Oxo-*N*-(trimethylsilyl)prolinestern **2** und 6-Halogen-**3** bzw. 2-Halogenhexansäureestern **5** in Gegenwart äquimolarer Mengen Kaliumfluorid und 10 mol-% [18]Krone-6 in siedendem Acetonitril (Reaktionszeit 72 h)

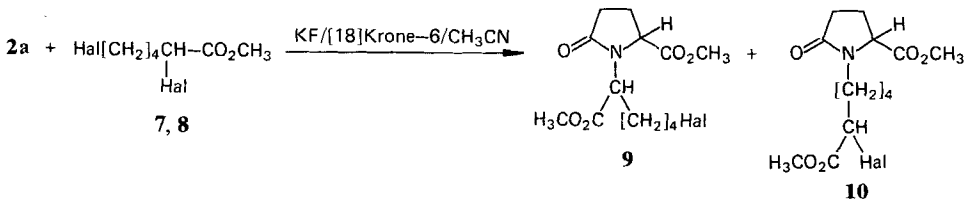
2	Halogenhexansäureester Hal      R	...carbonyl)pentyl]- 5-oxoprolin-methylester	% Ausb.
<b>2a</b> (R = CH <sub>3</sub> )	<b>3a</b> Br    CH <sub>3</sub>	<b>4a</b> <i>N</i> -[5-(Methoxy...	44 <sup>a)</sup>
<b>2a</b>	<b>3a'</b> Cl    CH <sub>3</sub>	<b>4a</b>	27 <sup>b,c)</sup>
<b>2a</b>	<b>3b</b> Br    2-CH <sub>3</sub> - <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<b>4b</b> <i>N</i> -[5-(2-Methylcyclohexyloxy...	40 <sup>b)</sup>
<b>2a</b>	<b>5a</b> Br    CH <sub>3</sub>	<b>6a</b> <i>N</i> -[1-(Methoxy...	64 <sup>a)</sup>
<b>2a</b>	<b>5a'</b> Cl    CH <sub>3</sub>	<b>6a</b>	ca. 17 <sup>a)</sup>
<b>2a</b>	<b>5b</b> Br    2-CH <sub>3</sub> - <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<b>6b</b> <i>N</i> -[1-(2-Methylcyclohexyloxy...	51 <sup>b)</sup>
<b>2b</b> (R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	<b>5c</b> Br    C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>6c</b> <i>N</i> -[1-(Ethoxycarbonyl)pentyl]- 5-oxoprolin-ethylester	72 <sup>a)</sup>

a) Nach Destillation. — b) Nach präparativer Mitteldruck-Säulenchromatographie. — c) Nach Zusatz von 1 Äquivalent Kaliumbromid.

Die Erhöhung der Reaktivität von *N*-Trimethylsilylverbindungen gegenüber Elektrophilen durch Zugabe von Nucleophilen ist allgemein bekannt. So wurde erst kürzlich die Alkyldesilylierung eines *N*-Trimethylsilyl-2-pyrrolidinons unter Zugabe von Kaliumcarbonat beschrieben<sup>14</sup>. Wir erhielten die besten Ergebnisse bei der Alkyldesilylierung von **2** mit 6- bzw. 2-Halogenhexansäureestern bei Zugabe molarer Mengen Kaliumfluorid in Gegenwart von 10 mol-% [18]Krone-6 in siedendem Acetonitril (Tab. 1).

Im Falle der 6-Halogenhexansäureester erfolgte eine Alkyldesilylierung nur mit den Bromverbindungen **3**; mit den Chlorverbindungen **3'** erhielten wir eine Umsetzung nur in Gegenwart von äquimolaren Mengen Kaliumbromid – offensichtlich bedingt durch Halogenaustausch im Chlorhexansäureester **3'** (Tab. 1). Bei den Umsetzungen von **2a**, **b** mit den 2-Halogenhexansäureestern erhielten wir die gewünschte Alkyldesilylierung dagegen sowohl mit den Brom- als auch den Chlorverbindungen **5** bzw. **5'** ohne Kaliumbromid-Zusatz, da die C–Halogen-Bindung durch die benachbarte Esterfunktion aktiviert wird. Diese Aktivierung machte sich auch bei der kompetitiven Umsetzung von **2a** mit 6-Brom- (**3a**) und 2-Bromhexansäure-methylester (**5a**) unter analogen Bedingungen bemerkbar, bei der wir ein Produktgemisch von **4a**:**6a** wie 1:10 isolierten.

Auch die Umsetzungen von **2a** mit dem 2,6-Dibrom- (**7**) bzw. 2,6-Dichlorhexansäure-methylester (**7'**) zu den entsprechenden *N*-[5-Halogen-1-(methoxycarbonyl)pentyl]-5-oxoprolin-methylestern **9** bzw. **9'** zeigen vergleichbare Reaktivitätsabstufungen der Brom- und Chlorverbindungen sowie bevorzugte Reaktion in 2-Position. Nur bei der Umsetzung von **7** entstand in Spuren auch der isomere *N*-[5-Brom-5-(methoxycarbonyl)pentyl]-5-oxoprolin-methylester (**10**). Weiterreaktion der Alkyldesilylierungsprodukte **9**, **10** mit überschüssigem **2a** haben wir nicht beobachtet.



	7	7'	8	8'
6-Hal	Br	Cl	Br	Cl
2-Hal	Br	Cl	Cl	Br

	9,10	9'
Hal	Br	Cl

Die deutlich höhere Reaktivität der 2- gegenüber den 6-Halogenhexansäureestern macht eine selektive Reaktion von 2,6-Dihalogenverbindungen in 6-Position – auch bei Variation der Halogene in 2- und 6-Stellung – nahezu unmöglich. Wir haben deshalb für die weiteren Alkylierungen von **2a** 2-Amino-6-halogenhexansäureester eingesetzt. Die 2-Aminofunktion muß dabei geschützt werden, da sonst Cyclisierung zu 2-Piperidincarbonsäure-Derivaten erfolgt<sup>11</sup>. Als am besten geeignetes Alkylierungsmittel erwies sich der aus Phthalimidkalium und 2,6-Di-

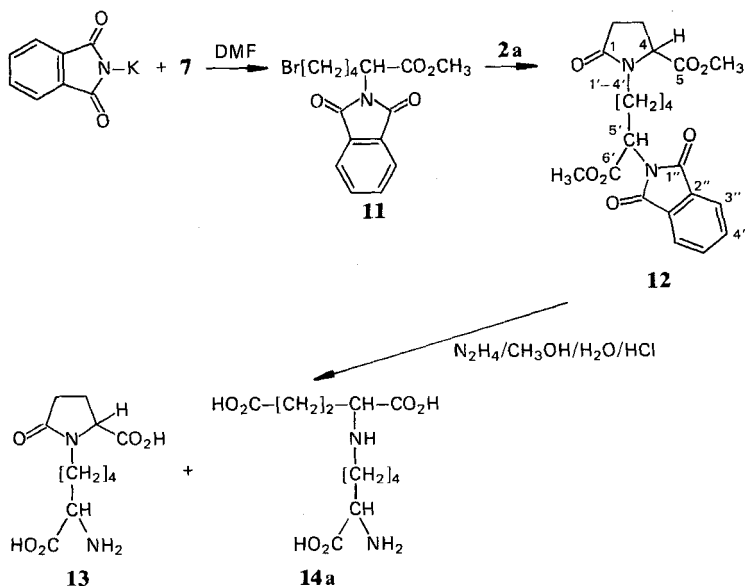
Tab. 2. *N*-[5-Halogen-1-(methoxycarbonyl)pentyl]- **9** bzw. *N*-[5-Halogen-5-(methoxycarbonyl)pentyl]-5-oxoprolin-methylester **10** aus 5-Oxo-*N*-(trimethylsilyl)prolin-methylester (**2a**) und 2,6-Dihalogenhexansäure-methylestern **7**, **8** in Gegenwart äquimolarer Mengen Kaliumfluorid und 10 mol-% [18]Krone-6 in siedendem Acetonitril (Reaktionszeit 72 h)

...hexansäure-methylester	Produkt ...carbonyl)pentyl]- 5-oxoprolin-methylester	% Ausb.
<b>7</b> 2,6-Dibrom...	<b>9</b> <i>N</i> [5-Brom-1-(methoxy...	
	<b>10</b> <i>N</i> -[5-Brom-5-(methoxy...	43
		Spur
<b>7'</b> 2,6-Dichlor...	<b>9'</b> <i>N</i> -[5-Chlor-1-(methoxy...	15
<b>8</b> 6-Brom-2-chlor...	<b>9</b> + <b>9'</b> (1:2.3) <sup>a)</sup>	61
<b>8'</b> 2-Brom-6-chlor...	<b>9</b> + <b>9'</b> (1:2.3) <sup>a)</sup>	65
<b>8<sup>b)</sup></b>	<b>9</b> + <b>9'</b> (1:1.3) <sup>a)</sup>	55
<b>8<sup>b)</sup></b>	<b>9</b> + <b>9'</b> (1:1.2) <sup>a)</sup>	40

<sup>a)</sup> Gaschromatographisch bestimmt (mit Flammenionisationsdetektor; ohne Eichung). –

<sup>b)</sup> In Gegenwart molarer Mengen Kaliumbromid.

bromhexansäure-methylester (**7**) in Dimethylformamid dargestellte 6-Brom-2-phthalimido-hexansäure-methylester (**11**), den wir mit überschüssigem **2a** in Substanz bei 120°C zum *N*-[5-Methoxycarbonyl-5-(phthalimido)pentyl]-5-oxoprolin-methylester (**12**) umsetzen konnten (Ausb. 25%). Die Abspaltung der Phthaloyl-Schutzgruppe mit Hydrazinhydrat und saure Hydrolyse führte zu Pyrosaccharopin (**13**) (50% Ausb.). Daneben entstand in geringer Menge (4%) auch Saccharopin (**14a**).

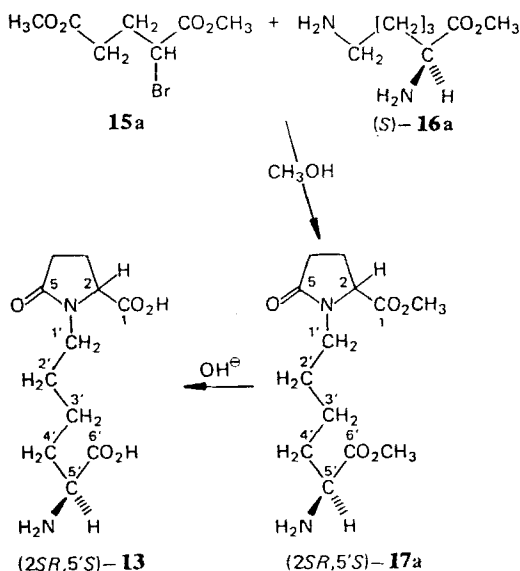


Spätere Untersuchungen<sup>15)</sup> haben gezeigt, daß Alkyldesilylierungen an den 5-Oxoprolinderivaten **2** ohne die geringste Racemisierung im Prolinteil ablaufen, so daß der vorstehend aufgezeigte Weg zur Darstellung von Saccharopin aus **2a** und **11** durchaus geeignet sein dürfte. Wir haben jedoch auf den Einsatz der reinen Enantiomeren **11** bei dieser Synthese verzichtet, da wir in der nachstehend angeführten Triflat-Methode einen weiteren Zugang zur diastereoselektiven Darstellung von L-Saccharopin bzw. D-Allosaccharopin gefunden haben. Nach Abschluß unserer Untersuchungen erhielten wir Kenntnis von der von *Rigo* und *Couturier*<sup>16)</sup> publizierten Umsetzung von **2a** mit 4-Nitrobenzylchlorid (40 h bei 150°C unter N<sub>2</sub>) zu Methyl-*N*-(4-nitrobenzyl)pyroglutamat (Ausb. 71%).

### Alkylierung von Lysinderivaten mit 2-substituierten Glutarsäureestern

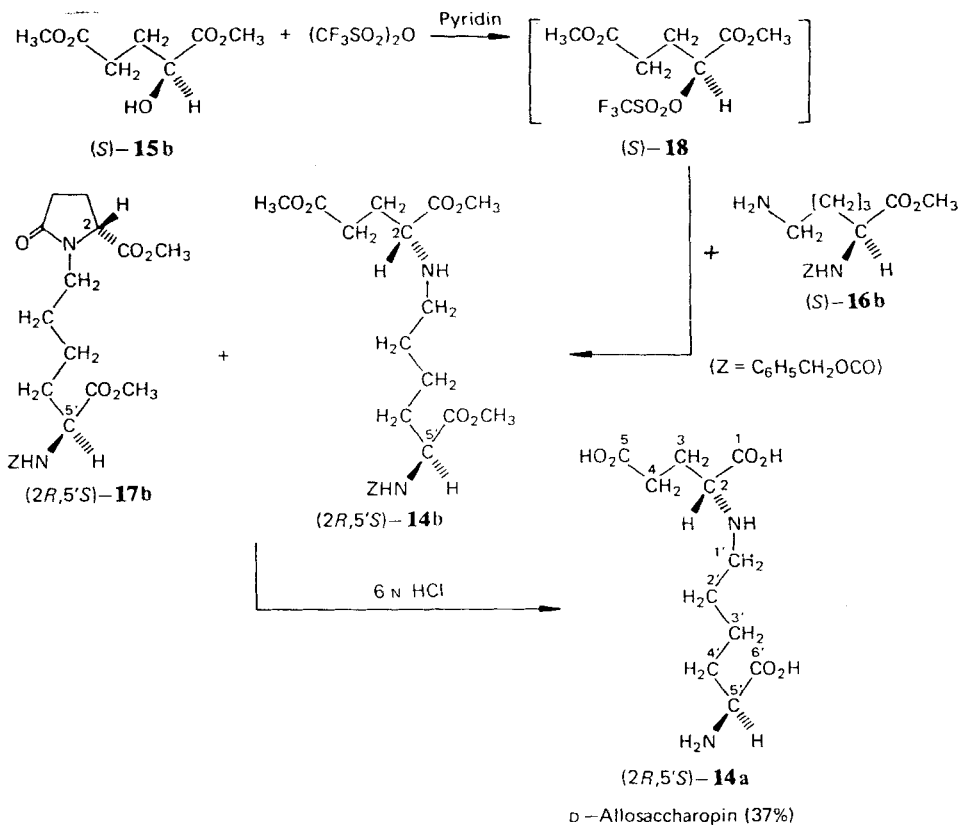
Mittels der „Triflat-Methode“<sup>4,10)</sup> sollte man ausgehend von (*R*)- bzw. (*S*)-2-Hydroxyglutarsäureestern über deren Triflate und Umsetzung mit (*S*)-Lysinestern gezielt die beiden Stereoisomeren L-Saccharopin und D-Allosaccharopin synthetisieren können. Trotz der Literaturangaben von *Kjaer* und *Larsen*<sup>5b)</sup>, die bei Versuchen zur nucleophilen Substitution an  $\alpha$ -Bromglutarsäure-diethylester mit Lysinestern nur geringe Mengen an Saccharopin erhielten, untersuchten wir die Alkylierung des Lysinesters (*S*)-**16a** mit dem stabilen racemischen 2-Bromglutarsäure-dimethylester (**15a**). Allerdings erfordert **15a** wegen seiner im Vergleich zu dem entsprechenden Triflat **18** geringeren Reaktivität höhere Umsetzungstemperaturen, wodurch das primär gebildete Substitutionsprodukt leicht unter Lactambildung weiterreagieren kann<sup>1)</sup>.

Die Umsetzungen von **15a** führten wir in siedendem Methanol mit einem großen Überschuß an (*S*)-Lysin-methylester [(*S*)-**16a**] durch, um eine Reaktion am  $\alpha$ -Stickstoff, der eine geringere Basizität hat<sup>17)</sup>, möglichst auszuschließen; es resul-



tierte hierbei in 74% Ausb. der kapillar-gaschromatographisch einheitliche reine Pyrosaccharopin-dimethylester [(2*RS*,5'*S*)-17a] als Diastereomerenmisch, das sich mit stark alkalischem Ionenaustauscher in 77% Ausb. zum Pyrosaccharopin [(2*RS*,5'*S*)-13] hydrolysieren ließ. Aufgrund der physikalischen Daten liegt nach der Hydrolyse in Übereinstimmung mit Literaturwerten ein 1:1-Diastereomerenmisch vor.

Bei der gezielten Synthese von L-Saccharopin (2*S*,5'*R*)-14a und D-Allosaccharopin (2*R*,5'*S*)-14a über die Triflat-Methode ausgehend von den beiden stereoisomeren 2-Hydroxycarbonsäure-dimethylestern (*R*)-15b bzw. (*S*)-15b verzichteten wir wiederum auf eine Isolierung der instabilen Triflate (*R*)- bzw. (*S*)-18<sup>1)</sup> und führten die Umsetzungen mit (*S*)-*N*<sup>α</sup>-(Benzyloxycarbonyl)lysin-methylester [(*S*)-16b] mit den *in situ* dargestellten Verbindungen (*R*)- bzw. (*S*)-18 durch. Die resultierenden Rohprodukte, die nach gaschromatographischen und spektroskopischen Untersuchungen als Gemische offenkettiger und cyclischer Ester vorlagen, wurden nach Filtration über eine Kieselgelsäule sauer hydrolysiert. Dabei konnten wir ausgehend von (*S*)-15b 37% D-Allosaccharopin [(2*R*,5'*S*)-14a] und ausgehend von (*R*)-15b nach zusätzlicher zweimaliger fraktionierender Kristallisation 16% L-Saccharopin [(2*S*,5'*S*)-14a] isolieren.



Die hier vorgestellte Methode stellt unseres Wissens den zur Zeit einfachsten diastereoselektiven Zugang zu L-Saccharopin dar.

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

## Experimenteller Teil

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Geräte Varian T 60 (60 MHz), Bruker WP 80 (80 MHz), Bruker HX 90 (90 MHz), Bruker CXP 300 (300 MHz), TMS int. Standard. — <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: Geräte Bruker HX 90 (22.63 MHz) und CXP 300 (75.47 MHz); δ-Werte (ppm), TMS als int. Standard. — *Präparative Mitteldruck-Säulenchromatographie* (MPLC): System nach Glatz<sup>18</sup>. Kieselgel-Säule (25 × 2–4 cm) gefüllt mit Kieselgel der Fa. Merck (0.015–0.025 mm), 6600 theoretische Böden. Detektor: Differentialrefraktometer der Fa. Knauer, UV-Detektor Spektrochrom der Fa. Gilson, Laufmittel Ethylacetat. — *GC-MS-Spektren*: Gaschromatograph der Fa. Carlo-Erba, Fractovap 2151, AC-Spezial der Fa. Brechbühler AG, Urdorf. Massenspektrometer der Fa. Finnigan, Modell 4023 mit Incos-Datensystem 2300, Trennkapillare: 20 m Emilphor-O, eigene Fertigung. Bedingungen: 110 eV Elektronenenergie, 0.2 Torr Reaktantgasdruck (Methan oder Isobutan) in der Ionenquelle. *Gaschromatographie*: Gaschromatograph der Fa. Hewlett-Packard, Modelle 5700 A und 5710 A mit Flammenionisationsdetektor, Spectra-Physics-Minigrator. Trägergas: 30 ml/min Reinstickstoff. Glassäulen: 2.75 m × 2 mm und 2.3 m × 2 mm, Phasen OV 101/5% auf Chromosorb W oder Gaschrom Q, OV 17/10% auf Chromosorb W, OV 17/5% auf Chromosorb W und OV 225/3% auf Chromosorb W. Fractovap der Fa. Carlo-Erba, Modell GI, CE 2150 und CE 4160 mit Flammenionisationsdetektor, Spectra-Physics-Minigrator. Trägergas 0.7 bar Helium, Glaskapillaren 20 m, 25 m und 50 m, Phasen: SE 52, SE 54, EM-ON, OV 1701, verschiedene Temperaturprogramme und Heizraten. — *Drehwerte*: Perkin-Elmer-Polariometer 241.

5-Oxo-N-(trimethylsilyl)prolin-methyl- (**2a**) und -ethylester (**2b**): Zu den auf 40°C erwärmten Lösungen von 5-Oxoprolin-methyl- (**1a**) oder -ethylester (**1b**) und Chlortrimethylsilan (ClTMS) in Dichlormethan tropft man Triethylamin so zu, daß die Lösung schwach siedet, erhitzt anschließend noch 40 min unter Rückfluß, versetzt mit Petrolether (PE), filtriert ausgefallenes Triethylammoniumchlorid ab, engt das Filtrat ein und destilliert den Rückstand fraktionierend i. Hochvak.

	g (mmol)	TMCS g (mmol)	Et <sub>3</sub> N g (mmol)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [ml]	PE [ml]	Ausb. g (%)	Sdp [°C/0.001 Torr]
<b>1a</b>	57.3 (400.0)	43.4 (400.0)	40.4 (400.0)	500	600	<b>2a</b> 57.2 (66)	75–79
<b>1b</b>	31.4 (200.0)	21.7 (200.0)	20.2 (200.0)	250	300	<b>2b</b> 31.6 (69)	80

**2a**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.38–4.2 (m, 1H, NCH), 3.8 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.57–2.2 (m, 4H, [CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>), 0.3 [s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].

**2b**: δ = 4.4–4.0 (m, 1H, NCH), 4.2 (q, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.4–2.2 (m, 4H, [CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>), 1.3 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.25 [s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].

**2a**: C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Si (215.2) Ber. C 50.20 H 7.96 N 6.51 Gef. C 50.27 H 7.97 N 6.74

**2b**: C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Si (229.3) Ber. C 52.36 H 8.35 N 6.10 Gef. C 52.39 H 8.31 N 6.25



Umsetzung von 5-Oxo-N-(trimethylsilyl)prolin-methylester (**2a**) mit 6-Brom- (**3a**) sowie 6-Chlorhexansäure-methylester (**3a'**) in Substanz: Jeweils 4.31 g (20.0 mmol) **2a** wurden mit 4.18 g (20.0 mmol) **3a** oder 3.29 g (20.0 mmol) **3a'** 113 h auf 120°C erhitzt. Nach der GC-Untersuchung war mit **3a'** keine Umsetzung erfolgt. Das bei der Umsetzung mit **3a** erhaltene Gemisch wurde fraktionierend destilliert; Ausb. 0.8 g (15%) *N*-[5-(Methoxycarbonyl)pentyl]-5-oxoprolin-methylester (**4a**), Sdp. 150°C/0.01 Torr. <sup>1</sup>H-NMR und Elementaranalyse siehe unten.

Alkyldesilylierung von 5-Oxo-N-(trimethylsilyl)prolin-methylester (**2a**) mit 6-Halogen- oder 2-Halogenhexansäureestern **3, 3'** bzw. **5, 5'** (siehe Tab. 1). — Allgemeines: Die Umsetzungen werden in einem mehrmals i. Vak. ausgeheizten und mit trockenem Stickstoff belüfteten Einhalskolben mit Magnetührstäbchen und Rückflußkühler unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. Die Einwaagen der Reaktionspartner erfolgen im Stickstoffkasten, die Umsetzungen bei der Siedetemp. des Acetonitrils (81°C). Nach dem Abkühlen wird wäbrig aufgearbeitet: Bei den Ansätzen mit 20 mmol **2** gibt man zunächst 40 ml Chloroform und 30 ml Wasser zu, trennt die organische Phase ab, schüttelt die wäßrige Phase mit 10 ml Chloroform aus, wäscht die vereinigten organischen Phasen zweimal mit jeweils 10 ml Wasser und trocknet mit Natriumsulfat. Nach der gaschromatographischen Untersuchung wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand fraktionierend destilliert oder durch präparative Mitteldruck-Säulenchromatographie (MPLC) gereinigt.

Ansätze: 4.31 g (20.0 mmol) **2a**, 1.16 g (20.0 mmol) Kaliumfluorid, 20.0 mmol 6-Halogen- oder 2-Halogenhexansäureester **3, 3'** bzw. **5, 5'**, 20 ml Acetonitril und 0.5288 g (2.0 mmol) [18]Krone-6.

	3 bzw. 5 [g]	Reakt.- zeit [h]	Produkt	Ausb. <sup>a)</sup> [g]	Sdp. °C/Torr
<b>3a</b>	4.18	89	<b>4a</b>	2.39	149/0.001
<b>3a'</b>	3.29 <sup>b)</sup>	96	<b>4a</b>	1.45	
<b>3b</b>	5.86	72	<b>4b</b>	2.77	<sup>c)</sup>
<b>5a</b>	4.18	90	<b>6a</b>	3.50	128–129/0.01
<b>5a'</b>	3.29	72	<b>6a</b>	0.95 <sup>d)</sup>	
<b>5b</b>	5.86	72	<b>6b</b>	3.60	<sup>c)</sup>
<b>5c</b>	4.66	72	<b>6c</b>	4.33	128/0.005

<sup>a)</sup> % Ausb. siehe Tab. 1. — <sup>b)</sup> Zusatz von 2.38 g (20.0 mmol) Kaliumbromid. — <sup>c)</sup> Aufarbeitung durch MPLC. — <sup>d)</sup> Verunreinigt, ca. 80proz. **6a**.

<sup>1</sup>H-NMR-Daten der *N*-[5- und *N*-[1-(Alkoxy-carbonyl)pentyl]-5-oxoprolin-alkylester **4** bzw. **6** in CDCl<sub>3</sub>

**4a**: δ = 4.47–4.22 (m, 1H, NCH), 3.8 und 3.67 (jeweils s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.8–3.4, 3.1–2.7 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.47–2.1 (m, 6H, [CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1.73–1.3 (m, 6H, [CH<sub>2</sub>]<sub>3</sub>).

**4b**: δ = 4.97, 4.47 (m, 1H, OCH), 4.47–4.1 (m, 1H, NCH), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.7–3.47, 3.1–2.7 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.41–2.01 (m, 6H, [CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1.8–1.1 (m, 15H, [CH<sub>2</sub>]<sub>3</sub>, [CH<sub>2</sub>]<sub>4</sub> in *c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, CHCH<sub>3</sub>), 0.95–0.83 (m, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

**6a**: δ = 4.83–4.2 (m, 2H, 2NCH), 3.76, 3.67, 3.78 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>), 2.6–2.2 (m, 4H, [CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>), 2.07–1.73 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 1.47–1.23 (m, 4H, [CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.92 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

**6b**:  $\delta = 4.96-4.23$  (m, 3H, OCH, 2NCH), 3.77, 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.58–2.2 (m, 4H, [CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>), 2.03–1.1 (m, 15H, [CH<sub>2</sub>]<sub>3</sub>, [CH<sub>2</sub>]<sub>4</sub> in *c*-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>, CHCH<sub>3</sub>), 0.95–0.85 (m, 6H, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>).

**4a**: C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> (271.3) Ber. C 57.55 H 7.80 N 5.16 Gef. C 57.38 H 7.62 N 5.11

**4b**: C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub> (353.4) Ber. C 64.57 H 8.84 N 3.96 Gef. C 63.36 H 8.75 N 3.75

**6a**: C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> (271.3) Ber. C 57.55 H 7.80 N 5.16 Gef. C 56.65 H 7.80 N 5.14

**6b**: C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub> (353.4) Ber. C 64.57 H 8.84 N 3.96 Gef. C 64.50 H 8.68 N 3.72

*N*-[1-(Ethoxycarbonyl)pentyl]-5-oxoprolin-ethylester (**6c**): Wie oben beschrieben aus 4.58 g (20.0 mmol) 5-Oxo-*N*-(trimethylsilyl)prolin-ethylester (**2b**), 4.66 g (20.0 mmol) 2-Bromhexansäure-ethylester (**5c**), 1.16 g (20.0 mmol) Kaliumfluorid, 20 ml Acetonitril und 5.288 g (2.0 mmol) [18]Krone-6 nach 72 h und Aufarbeiten; Ausb. 4.33 g (72%), Sdp. 128 °C/0.005 Torr. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.8-4.6$  (m, 1H, CHCO<sub>2</sub>), 4.45–3.99 (m, 5H, NCH, 2OCH<sub>2</sub>), 2.58–2.16 (m, 4H, [CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>), 2.11–1.65 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 1.37–1.17 (m, 10H, [CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 2OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.89 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> (299.3) Ber. C 60.18 H 8.42 N 4.68 Gef. C 59.63 H 8.42 N 4.79

*Kompetitive Umsetzung von 5-Oxo-N-(trimethylsilyl)prolin-methylester (2a) mit 6-Brom(3a) und 2-Bromhexansäure-methylester (5a)*: 2.16 g (10.0 mmol) **2a**, 4.18 g (20.0 mmol) **3a**, 4.18 g (20.0 mmol) **5a**, 0.58 g (10.0 mmol) Kaliumfluorid, 10 ml Acetonitril und 0.2644 g (1.0 mmol) [18]Krone-6 werden wie oben beschrieben 72 h umgesetzt und aufgearbeitet. GC-Untersuchung (siehe Fußnote<sup>a)</sup> in Tab. 2) des organischen Extrakts ergibt ein Produktgemisch aus **4a/6a** = 1:10.

*Umsetzungen von 2,6-Dihalogenhexansäure-methylestern 7, 8 mit 5-Oxoprolin-methylester 2a (siehe Tab. 2)*. — *Allgemeines*: Die Umsetzungen erfolgen wie bei der Darstellung von **4** und **6** beschrieben. Die Reaktionszeit beträgt 72 h, Reinigung erfolgt durch MPLC mit Ethylacetat/Petrolether (1:1).

*Ansätze*: Jeweils 1.16 g (20.0 mmol) Kaliumfluorid, 20 ml Acetonitril, 20.0 mmol 2,6-Dihalogenhexansäureester **7** bzw. **8**, 4.31 g (20.0 mmol) **2a** und 0.5288 g (2.0 mmol) [18]Krone-6.

Hexansäure-methylester [g]	Produkt	Ausb. <sup>a)</sup> [g]	Hexansäure-methylester [g]	Produkt	Ausb. <sup>a)</sup> [g]
7	5.75	<b>9</b> 3.01 + <b>10</b> Spur	<b>8</b>	4.86	<b>9 + 9'</b> 2.94
				4.86	<b>9 + 9'</b> 3.09
7'	3.98	<b>9'</b> 0.91	<b>8</b>	4.86 <sup>b)</sup>	<b>9 + 9'</b> 2.71
				4.86 <sup>b)</sup>	<b>9 + 9'</b> 2.10

<sup>a)</sup> % Ausb. siehe Tab. 2. — <sup>b)</sup> Zusatz von 2.38 g (20.0 mmol) Kaliumbromid.

<sup>1</sup>H-NMR-Daten der *N*-[5-Brom- und *N*-[5-Chlor-1-(methoxycarbonyl)pentyl]-5-oxoprolin-methylester **9** bzw. **9'** in CDCl<sub>3</sub>

**9**:  $\delta = 4.87-4.2$  (m, 2H, NCH), 3.78, 3.74, 3.68 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>), 3.43, 3.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 2.57–1.3 (m, 10H, [CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, [CH<sub>2</sub>]<sub>3</sub>).

**9'**:  $\delta = 4.9-4.2$  (m, 2H, 2NCH), 3.78, 3.77, 3.70 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>), 3.57, 3.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2.6-2.17 (m, 4H, [CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>), 2.1-1.3 (m, 6H, [CH<sub>2</sub>]<sub>3</sub>).

**9**: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>5</sub> (350.2) Ber. C 44.59 H 5.76 Br 22.82 N 3.99  
Gef. C 44.68 H 5.78 Br 22.55 N 3.90

**9'**: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>5</sub> (305.8) Ber. C 51.07 H 6.59 Cl 11.59 N 4.58  
Gef. C 51.26 H 6.52 Cl 10.78 N 4.60

**6-Brom-2-phthalimidohexansäure-methylester (11)**: 9.26 g (50.0 mmol) Phthalimidkalium und 14.4 g (50.0 mmol) 2,6-Dibromhexansäure-methylester (**7**) werden in 65 ml Dimethylformamid 31 h bei 0°C gerührt. Nach Entfernen des Dimethylformamids im Rotationsverdampfer wird das Produkt aus dem Rückstand mit Methanol ausgefällt; Ausb. 3.8 g (21%), Schmp. 84-85°C. - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.87, 7.85$  (m, 4H, Ph), 4.88 (t, 1H, NCH), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.38 (t, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 2.5-1.2 (m, 6H, [CH<sub>2</sub>]<sub>3</sub>).

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub> (354.2) Ber. C 50.86 H 4.55 Br 22.56 N 3.95  
Gef. C 50.68 H 4.54 Br 22.58 N 3.97

**N-[5-Methoxycarbonyl-5-(phthalimido)pentyl]-5-oxoprolin-methylester (12)**: 1.77 g (5.0 mmol) **11** und 4.31 g (20.0 mmol) **2a** werden 114 h bei 120°C gerührt. Nach Abkühlen wird die braune und dickflüssige Lösung in Essigsäure-ethylester gelöst, über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und durch MPLC gereinigt; Ausb. 0.5 g (25%). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS extern):  $\delta = 7.92$  (m, 4H, Ph), 4.93 (t, 1H, 5'-CH), 4.43-4.1 (m, 1H, 4-CH), 3.87, 3.83 (s, 6H, 3OCH<sub>3</sub>), 3.8-3.4, 3.15-3.0 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.6-2.07 (6H, [CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CHN), 1.8-1.2 (m, 4H, [CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>). - <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 175.15$  (C-1), 23.02 (C-2), 29.48 (C-3), 59.46 (C-4), 172.49 (C-5), 52.43 (5-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 176.64 (C-1'), 134.28, 131.80, 123.58 (C-2',-3',-4'), 41.55 (C-1'), 51.89 (C-5'), 169.69 (C-6'), 28.42, 26.46, 23.63 (C-2',-3',-4'), 52.72 (6'-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). - MS (20 eV):  $m/z = 417$  (4.28%, M + 1), 416 (13.75%, M<sup>+</sup>), 384 (60.7%, M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH), 357 (100%, M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OCO), 356 (11.05%, M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>COOH), 297 (69.17%, M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OCO - CH<sub>3</sub>COOH), 209 (19.62%, 356 - Phthalimid), 150 (15.44%, 297 - Phthalimid); M<sup>+</sup> (MS-Hochauflösung) 416.1585.

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (416.4) Ber. C 60.57 H 5.81 N 6.73 Gef. C 59.37 H 5.81 N 6.56

**Hydrazinolyse und Hydrolyse von 12**: 1.04 g (2.5 mmol) **12**, 2.5 ml einer 1 M Hydrazinhydrat-Lösung in Methanol, 6.25 ml Methanol, 3.13 ml Wasser und 3.13 ml konz. Salzsäure werden analog Lit.<sup>19)</sup> umgesetzt; Ausb. 0.32 g (72%) Phthaloylhydrazid, Schmp. >280°C (Lit.<sup>20)</sup> 342-344°C) sowie 1.0 g rohes Aminosäure-Gemisch, das nach Lit.<sup>5d)</sup> gereinigt wird. - Das salzsaure Reaktionsgemisch wird zweimal mit Wasser im Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst, auf einen stark sauren Ionenaustauscher (Dowex 50-X8, H<sup>+</sup>) gegeben, mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen und mit 1 N NH<sub>3</sub>-Lösung eluiert. Das Eluat wird im Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand (0.78 g) in CO<sub>2</sub>-freiem Wasser gelöst, auf einen stark basischen Ionenaustauscher (Dowex 2-X8, AcO<sup>-</sup>) gebracht, mit CO<sub>2</sub>-freiem Wasser gewaschen und mit 1 N CH<sub>3</sub>COOH in Fraktionen von 10 ml eluiert. Fraktion 8 enthielt 0.03 g (4%) Saccharopin (**14a**), das nach Einengen einen Schmp. von 202°C (Zers.) zeigte (Lit.<sup>5b)</sup> L-**14a** Schmp. 240-248°C, D-**14a** Schmp. 235-250°C). Die Fraktionen 9, 10 enthielten Gemische aus **14a** und Pyrosaccharopin (**13**) und die Fraktionen 11-18 **13**. Letztere werden vereinigt, eingeeengt und in Wasser/Aceton bei pH = 2.5 umgefällt; Ausb. 0.32 g (50%) **13**, Schmp. 243°C (Zers.) (Lit.<sup>5b)</sup> 245-248°C).

**Pyrosaccharopin-dimethylester [(2SR,5'S)-17a]**: 4.31 g (18.0 mmol) 2-Bromglutarsäure-dimethylester<sup>21)</sup> (**15a**) und 20.19 g (126.0 mmol) Lysin-methylester [(S)-**16a**] werden in 30 ml Methanol 22 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Methanol im Rotationsver-

dampfer abdestilliert, der Rückstand mit Dichlormethan versetzt, mehrmals mit Wasser gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und über Kieselgel mit Methanol filtriert; Ausb. 3.8 g (74%). Das resultierende Diastereomeregemisch konnte mittels Kapillar-GC nicht getrennt werden. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.6$  (m, 8H,  $3\text{CH}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ), 2.4 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.0 und 3.3 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.7 (m, CH), 3.72 und 3.77 (jeweils s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.20 (dd, CH).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$  (286.3) Ber. C 54.53 H 7.75 N 9.78 Gef. C 54.71 H 8.04 N 9.59



$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ -Werte)

$2\text{CO}_2\text{CH}_3$ , C-5	C-2	C-5'	$2\text{CO}_2\text{CH}_3$	C-1'	C-3,-4,-2',-3',-4'
176.38	59.73	54.32	52.44	41.75	34.48, 34.42,
176.35	56.69		51.94	41.67	33.12, 29.57,
175.20					26.95, 26.88,
172.53					23.09, 23.01

*Pyrosaccharopin* [(2*RS*,5'*S*)-13]: 1.43 g (5.0 mmol) (2*SR*,5'*S*)-17a und 25 g stark alkalischer Ionenaustauscher ( $\text{OH}^-$ -Form) werden in 10 ml Methanol und 20 ml Wasser 15 h bei  $20^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Eluieren mit wäßriger Essigsäure und Einengen des Eluats im Rotationsverdampfer wird der Rückstand aus Wasser/Ethanol/Aceton umkristallisiert; Ausb. 1.0 g (77%), Schmp.  $242^\circ\text{C}$  (Lit.<sup>5b</sup>)  $245-248^\circ\text{C}$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.4$ , 1.6 und 1.9 (jeweils m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.5 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.0 und 3.5 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.83 (dt, 1H,  $\text{CHNH}_2$ ), 4.33 (dd,  $\text{CHNCO}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ -Werte)

$2\text{CO}_2\text{H}$ , C-5	C-2	C-5'	C-1'	C-3,-4,-2',-3',-4'
181.93	64.41	57.14	44.60	32.79, 32.74,
181.19	64.38	57.08	44.67	28.74, 28.72,
180.27				25.70, 24.84,
176.76				24.68

GC/ MS	( $\text{CH}_4$ ; $m/z$ )	%	GC/ MS	( $\text{CH}_4$ ; $m/z$ )	%
258	( $\text{M}^\oplus$ )	5.91	167	( $\text{M}^\oplus - \text{COOH}$ , $- \text{HCOOH}$ )	19.80
240	( $\text{M}^\oplus - \text{H}_2\text{O}$ )	9.04	141	( $214 - \text{NH}=\text{CHCOOH}$ )	19.38
214	( $\text{M}^\oplus - \text{CO}_2$ )	12.03	140	( $213 - \text{NH}=\text{CHCOOH}$ )	100
213	( $\text{M}^\oplus - \text{COOH}$ )	26.46	112	( $140 - \text{C}_2\text{H}_4$ )	9.58
212	( $\text{M}^\oplus - \text{HCOOH}$ )	10.52			
197	( $\text{M}^\oplus - \text{CO}_2, -\text{NH}_3$ )	12.55	84		74.45
195	( $\text{M}^\oplus - \text{COOH}, -\text{H}_2\text{O}$ )	7.67			
170	( $\text{M}^\oplus - \text{COOH}, -\text{CH}_2=\text{CHNH}_2$ )	17.96	72	( $\text{HN}=\text{C}^\oplus - \text{COOH}$ )	25.03

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$  (258.3) Ber. C 51.15 H 7.03 N 10.85 Gef. C 50.58 H 7.10 N 10.83

*D-Allosaccharopin* [(2*R*,5'*S*)-**14a**]: Bei  $-80^{\circ}\text{C}$  bis  $-75^{\circ}\text{C}$  tropft man langsam zu 0.396 g (5.0 mmol) Pyridin und 6 ml Dichlormethan zunächst die Lösung von 1.41 g (5.0 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 6 ml Dichlormethan, dann die Lösung von 0.881 g (5.0 mmol) 2-Hydroxyglutarsäure-dimethylester [(*S*)-**15b**]. Nach 3stdg. Rühren bei derselben Temp. filtriert man das ausgefallene Salz rasch über eine Umkehrfritte ab, bringt das Filtrat rasch wieder in das Kühlbad und tropft 2.94 g (10.0 mmol) *N* $^{\alpha}$ -(Benzyloxycarbonyl)lysin-methylester [(*S*)-**16b**] in 10 ml Dichlormethan zu. Nach 2stdg. Rühren im Kühlbad läßt man auf Raumtemp. erwärmen, nach weiteren 5stdg. Rühren bei Raumtemp. wird im Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand mit Ether versetzt, vom Unlöslichen dekantiert bzw. abfiltriert, die Etherphase mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Ethers im Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt über eine kurze Kieselgel-Kolonnie mit Ethylacetat filtriert, das erhaltene Öl mit 15 ml 6 *N* HCl 6 h unter Rückfluß erhitzt und die Lösung mit Ether extrahiert. Der Etherextrakt wird im Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand mittels eines Ionenaustauschers nach Lit.<sup>5b)</sup> gereinigt; Ausb. 0.51 g (37%) (2*R*,5'*S*)-**14a**, Schmp.  $220^{\circ}\text{C}$  (Lit.<sup>5b)</sup>  $235-250^{\circ}\text{C}$ ),  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -2$  ( $c = 0.5$ , 0.5 *N* HCl) <Lit.<sup>5b)</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -0.8$  ( $c = 0.4$ , 0.5 *N* HCl)> außerdem 0.03 g Pyrosaccharopin [2*S**R*,5'*S*)-**13**] und 0.09 g eines Gemisches aus (2*S**R*,5'*S*)-**13** und (2*R*,5'*S*)-**14a**. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 1.5, 1.8, 1.9$  und  $2.2$  (jeweils *m*, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $2.52$  (dt, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.07$  (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ),  $3.66$  (*m*, CH),  $3.76$  (t, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ;  $\delta$ -Werte)

$3\text{CO}_2\text{H}$	C-2	C-5'	C-1'	C-3,-4,-2',-4'
180.03	64.47	57.24	49.33	33.08, 32.65,
177.13				28.14, 27.60,
175.76				24.42

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$  (276.3) Ber. C 47.82 H 7.30 N 10.14 Gef. C 47.64 H 7.22 N 10.01

*L-Saccharopin* [(2*S*,5'*S*)-**14a**]: Wie vorstehend beschrieben, jedoch mit (*R*)-**15b**; Ausb. 0.54 g, Schmp.  $226^{\circ}\text{C}$  (Lit.<sup>5b)</sup>  $240-248^{\circ}\text{C}$ ). Zweimaliges Umkristallisieren nach Lit.<sup>5b)</sup> liefert als 1. Fraktion 0.22 g (16%) (2*S*,5'*S*)-**14a**,  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +30.5$  ( $c = 1$ , 0.5 *N* HCl) und als 2. Fraktion nochmals 0.27 g (20%) (2*S*,5'*S*)-**14a**,  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +26.6$  ( $c = 1$ , 0.5 *N* HCl) [Lit.<sup>5a)</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +33.6$  ( $c = 1.0$ , 0.5 *N* HCl)] sowie 0.1 g eines Gemisches aus 0.1 g (2*S**R*,5'*S*)-**13** und (2*S*,5'*S*)-**14a**. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 1.5, 1.8, 1.9$  und  $2.09$  (jeweils *m*, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $2.42$  (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.06$  (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ),  $3.61$  und  $3.75$  (jeweils t, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ;  $\delta$ -Werte)

$3\text{CO}_2\text{H}$	C-2	C-5'	C-1'	C-3,-4,-2',-4'
183.90	65.61	57.42	49.34	36.53, 32.70,
177.34				28.72, 28.26,
176.46				24.46

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$  (276.3) Ber. C 47.82 H 7.30 N 10.14 Gef. C 47.72 H 7.39 N 10.32

## CAS-Registry-Nummern

**1a:** 4931-66-2 / **1b:** 7149-65-7 / **2a:** 96105-69-0 / **2b:** 100430-95-3 / **3a:** 14273-90-6 / **3a':** 14273-89-3 / **3b:** 100430-96-4 / **4a:** 100430-97-5 / **4b:** 100430-98-6 / **5a:** 5445-19-2 / **5a':** 14925-60-1 / **5b:** 100430-99-7 / **5c:** 615-96-3 / **6a:** 100431-00-3 / **6b:** 100431-01-4 / **6c:** 100431-02-5 / **7:** 29547-05-5 / **7':** 17687-54-6 / **8:** 77300-44-8 / **8':** 73689-69-7 / **9:** 100431-03-6 / **9':** 100431-04-7 / **10:** 100431-05-8 / **11:** 41516-17-0 / **12:** 100431-06-9 / **13:** 100568-98-7 / **13** (Isomer 1): 100484-55-7 / **13** (Isomer 2): 38495-84-0 / **14a:** 13429-91-9 / **14a** (Isomer 1): 38495-83-9 / **14a** (Isomer 2): 997-68-2 / **14b:** 100431-07-0 / **15a:** 760-94-1 / **(R)-15b:** 55094-98-9 / **(S)-15b:** 55094-97-8 / **(S)-16a:** 687-64-9 / **(S)-16b:** 5591-93-5 / **17a** (Isomer 1): 100431-08-1 / **17a** (Isomer 2): 100431-09-2 / **17b:** 100431-10-5 / **CITMS:** 75-77-4 / **(CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O:** 358-23-6 / **Phthalimidkalium:** 1074-82-4

<sup>1)</sup> 5. Mitteilung: *F. Effenberger* und *U. Burkard*, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 334.

<sup>2)</sup> <sup>2a)</sup> *U. Burkard*, Dissertation, Univ. Stuttgart 1984. — <sup>2b)</sup> *I. Walther*, Dissertation, Univ. Stuttgart 1981.

<sup>3)</sup> <sup>3a)</sup> *J. S. Trupin* und *H. P. Broquist*, *J. Biol. Chem.* **240**, 2524 (1965). — <sup>3b)</sup> *E. E. Jones* und *H. P. Broquist*, *J. Biol. Chem.* **240**, 2531 (1965). — <sup>3c)</sup> *A. Meister*, *Biochemistry of Amino Acids*, 2. Aufl., Bd. I, S. 27, Bd. II, S. 928, Academic Press, New York, London 1965.

<sup>4)</sup> *T. A. Fjellstedt* und *J. C. Robinson*, *Arch. Biochem. Biophys.* **168**, 536 (1975).

<sup>5)</sup> <sup>5a)</sup> *S. Darling* und *P. O. Larsen*, *Acta Chem. Scand.* **15**, 743 (1961). — <sup>5b)</sup> *A. Kjaer* und *P. O. Larsen*, *Acta Chem. Scand.* **15**, 750 (1961). — <sup>5c)</sup> *R. Gaudry*, *Can. J. Res., Sect. B*, **26**, 387 (1948). — <sup>5d)</sup> *P. O. Larsen*, *Acta Chem. Scand.* **26**, 2562 (1972).

<sup>6)</sup> *K. Nabeta*, *M. Koyama* und *S. Sakamura*, *Agric. Biol. Chem.* **37**, 1401 (1973).

<sup>7)</sup> *K. Higashino*, *M. Fujitaka* und *Y. Yamamura*, *Arch. Biochem. Biophys.* **142**, 606 (1971).

<sup>8)</sup> <sup>8a)</sup> *R. E. Jensen*, *W. T. Zdybak*, *K. Yasuda* und *W. S. Chilton*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **75**, 1066 (1977). — <sup>8b)</sup> *D. Cooper* und *J. L. Firmin*, *Org. Prep. Proced. Int.* **9**, 99 (1977).

<sup>9)</sup> *J. D. Kemp*, *Plant Physiol.* **62**, 26 (1978).

<sup>10)</sup> *F. Effenberger*, *U. Burkard* und *J. Willfahrt*, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 314.

<sup>11)</sup> *F. Effenberger*, *K. Drauz*, *S. Förster* und *W. Müller*, *Chem. Ber.* **114**, 173 (1981).

<sup>12)</sup> *H. R. Kricheldorf* und *G. Greber*, *Chem. Ber.* **104**, 3131 (1971).

<sup>13)</sup> *L. Birkofer* und *H. Dickopp*, *Chem. Ber.* **102**, 14 (1969).

<sup>14)</sup> *Tanabe Seiyaku Co. Ltd.* (*Erf. J. Himizu*, *S. Saijo*, *K. Noguchi*, *M. Wada*, *S. Harigaya* und *O. Takaichi*), *Jpn. Kaku.* 7604,166 (14. Jan. 1976) [*Chem. Abstr.* **85**, 94221 c (1976)].

<sup>15)</sup> *W. Müller*, Dissertation, Univ. Stuttgart 1985.

<sup>16)</sup> *B. Rigo* und *D. Couturier*, *J. Heterocycl. Chem.* **22**, 207 (1985).

<sup>17)</sup> *T. L. Sayer* und *D. L. Rabenstein*, *Can. J. Chem.* **54**, 3392 (1976).

<sup>18)</sup> *B. Glatz*, Dissertation, Univ. Stuttgart 1976.

<sup>19)</sup> *J. C. Sheehan* und *W. A. Bolhofer*, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 2786 (1950).

<sup>20)</sup> *R. C. Weast* und *M. J. Astle*, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 63. Aufl., C-452; CRC Press Inc., Boca Raton, Florida 1982 — 1983.

<sup>21)</sup> *B. Teichmann*, *Acta Chim. Hung.* **42**, 331 (1964).

[194/85]