

Über Aminosäuren und Peptide, VIII¹⁾

Asymmetrische Induktion bei Reaktionen von Aminosäuren und Peptiden, I

Asymmetrische Synthese aromatischer α -Aminosäuren und *N*-Methyl- α -aminosäuren. — Synthese von L-Dopa. — Über die katalytische Hydrierung ungesättigter Cyclodipeptide

Hans Poisel und Ulrich Schmidt*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien, Währingerstraße 38, A-1090 Wien

Eingegangen am 25. Mai 1973

Die katalytische Hydrierung von Arylidenderivaten des Glycyl-L-prolin-anhydrids wie **9a—e** verläuft mit hoher asymmetrischer Induktion. Diese Reaktion, gefolgt von der sauren Hydrolyse des gesättigten Dioxopiperazins, kann zur Darstellung aktiver aromatischer Aminosäuren, wie L-Dopa oder L-Phenylalanin, herangezogen werden. Da die *N*-Methylierung von Arylidendioxopiperazinen (z. B. **9e**) mit Natriumhydrid/Methyljodid ohne Racemisierung möglich ist, sind durch stereoselektive Hydrierung von *N*-Methylarylidendioxopiperazinen, die L-Prolin enthalten, auch aktive aromatische *N*-Methylaminosäuren zugänglich.

Zur Klärung des Zusammenhanges zwischen Struktur und Stereospezifität wurde auch die katalytische Hydrierung von Alkylidenderivaten des Glycyl-L-prolin-anhydrids wie **13b** oder **c** untersucht, in diesem Falle aber keine asymmetrische Induktion gefunden. Andererseits führte auch eine Wasserstoffanlagerung an 1-Acetyl-6-benzyliden-3-isobutyl-2,5-dioxopiperazin, welches gegenüber **9d** L-Leucin an Stelle von L-Prolin enthält, zu racemischem Phenylalanin.

On Amino Acids and Peptides, VIII¹⁾

Asymmetric Induction in the Course of Reactions of Amino Acids and Peptides, I

Asymmetric Synthesis of Aromatic α -Amino Acids and *N*-Methyl- α -Amino Acids. Synthesis of L-Dopa. On the Catalytic Hydrogenation of Unsaturated Cyclodipeptides

Catalytic hydrogenation of arylidene derivatives of glycyl-L-proline anhydride such as **9a—e** proceeds with high asymmetric induction. This sequence of reactions followed by acid hydrolysis of the saturated dioxopiperazines may be used for the synthesis of active aromatic amino acids such as L-dopa or L-phenylalanine. Since *N*-methylation of arylidenedioxopiperazines using sodium hydride/methyl iodide is possible without racemization, active aromatic *N*-methylamino acids may also be obtained by stereoselective hydrogenation of *N*-methylarylidenedioxopiperazines which contain L-proline.

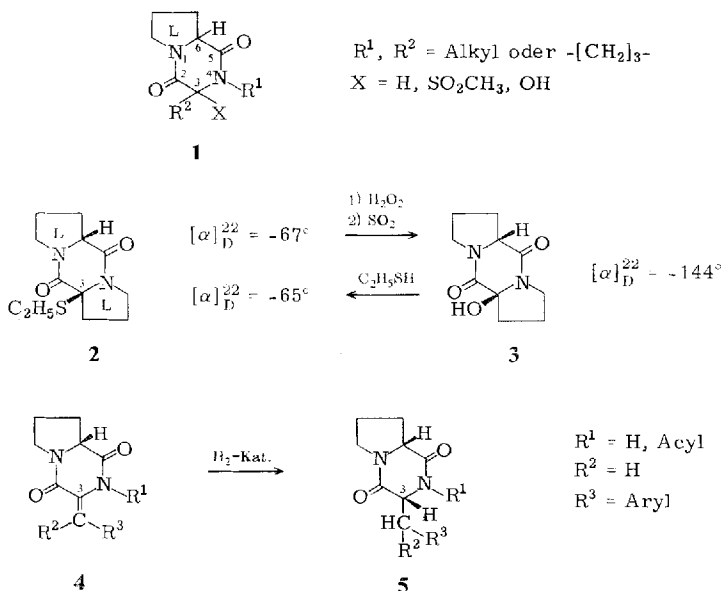
In order to determine the relationship between structure and stereospecificity, the catalytic hydrogenation of alkylidene derivatives of glycyl-L-proline anhydride such as **13b** or **c** was also investigated. In this case no asymmetric induction was observed. On the other hand, addition of hydrogen to 1-acetyl-6-benzyliden-3-isobutyl-2,5-dioxopiperazine, which corresponds to **9d** but contains L-leucine in place of L-proline, also led to racemic phenylalanine.

¹⁾ VII. Mitteil.: E. Öhler, F. Tataruch und U. Schmidt, Chem. Ber. 106, 396 (1973).

Bei nucleophilen, elektrophilen und radikalischen Umsetzungen am C-3 optisch aktiver prolinhaltiger Cyclodipeptide **1** fällt die hohe asymmetrische Induktion durch den Prolinkern auf. Voraussetzung ist allerdings, daß Bedingungen vermieden werden, unter denen der Prolinkern racemisiert (z. B. basisches Medium). Diese starke asymmetrische Induktion beobachtet man bei kinetisch kontrollierten Umsetzungen wie auch bei der katalytischen Epimerisierung zum thermodynamisch stabilen Isomeren ²⁾.

Über den räumlichen Ablauf von nucleophilen und elektrophilen Prozessen an aktiven Prolyl-prolin-cyclodipeptiden ist im Zusammenhang mit Synthesen in der Reihe der schwefelhaltigen Epidithio-dioxopiperazine vom Typ des Gliotoxins berichtet worden³⁾. Die Stereochemie dieser und auch radikalischer Umsetzungen an Cyclodipeptiden wird in folgenden Mitteilungen unter dem Gesichtspunkt der asymmetrischen Induktion ausführlich behandelt werden.

Bei der nucleophilen Umsetzung des Hydroxy-prolyl-prolin-anhydrids **3** zum Äthylthio-prolyl-prolin-anhydrid **2** war vollständige Konfigurationserhaltung beobachtet worden³⁾. Die Reaktionsbedingungen — Angriff am tertiären Kohlenstoffatom eines Halbaminals und Katalyse durch Zinkchlorid — wiesen dabei auf eine nucleophile Reaktion mit vorwiegend S_N1-Charakteristik hin, also auf einen Ablauf über ein sp²-hybridisiertes Kohlenstoffatom **3**. Wir haben deshalb die asymmetrische Induktion beim Übergang von sp²- in die sp³-Hybridisierung am C-3 im Verlauf der katalytischen Hydrierung von ungesättigten prolinhaltigen Cyclodipeptiden **4** zu gesättigten **5** untersucht.



²⁾ Vgl. X. Mitteilung dieser Reihe, Chem. Ber., im Druck.

³⁾ H. Poisel und U. Schmidt, Chem. Ber. **105**, 625 (1972); E. Öhler, H. Poisel, F. Tataruch und U. Schmidt, ebenda **105**, 635 (1972); E. Öhler, F. Tataruch und U. Schmidt, ebenda **106**, 165 (1973).

Asymmetrische Synthese aromatischer Aminosäuren

Arylidendioxopiperazine des Typs **4** sind leicht über den Ringschluß von Dipeptiden des Prolins und aromatischer Aminoacrylsäuren zugänglich; die Dipeptide ihrerseits erhält man einfach aus Oxazolinonen und Prolin. Für den konkreten Fall der Synthese von L-Dopa setzte man das Oxazolinon **6a** — in guter Ausbeute durch eine Erlenmeyer-Synthese aus Vanillin, Glycin und Acetanhydrid zugänglich — mit L-Prolin in wäßrig alkalischer Lösung zum Dipeptid **7a** um. Die unter Entacetylierung entstehende sauerstoffempfindliche phenolische Verbindung **7a** ließ sich mit Keten zum Dioxopiperazin **9a** cyclisieren. Dabei wurde die phenolische Hydroxylgruppe wieder acetyliert. Bei der katalytischen Hydrierung mit Palladiumkatalysator in Eisessig stellte man erst bei Temperaturen zwischen 60–70°C Wasserstoffaufnahme fest. Das nach Sättigung isolierte Rohprodukt **8a** wurde durch 24stündiges Erhitzen in konz. Chlorwasserstoffsäure im Bombenrohr hydrolysiert und entmethyliert. Das direkt aus der Lösung erhaltene L-Dopa wies eine Drehung von -10.3 bis -12.3° auf, was einer 86–100proz. optischen Reinheit entspricht. Die Ausbeute, bezogen auf eingesetztes ungesättigtes Dioxopiperazin, beträgt 70–80%. Die Hydrierung verläuft nahezu ganz stereoselektiv — Anzeichen für die Bildung von L-Prolin-D-dopa-anhydrid lassen sich im NMR-Spektrum des Rohproduktes aus der katalytischen Hydrierung nicht erkennen. Da optisch reine Aminosäuren im allgemeinen etwas leichter löslich sind als die Racemate, sollte die aus einem Gemisch von L-Dopa und wenig DL-Dopa zuerst kristallisierende Fraktion die niedrigste Drehung aufweisen. Wir konnten bei den beschriebenen kleinen Ansätzen jedoch nur optisch annähernd reines L-Dopa isolieren und müssen deshalb annehmen, daß die katalytische Hydrierung zumindest mit 90% Stereoselektivität abläuft. Ganz analog läßt sich die Umsetzungsreihe auch mit Veratrumaldehyd und Piperonal durchführen (Formelnummer **b** und **c**). Lediglich die Hydrolyse der Methylendioxyverbindung **8c** ist unübersichtlich, offenbar infolge Polykondensationsreaktionen des gebildeten Formaldehyds mit Dopa.

Nach Abschluß der vorliegenden Untersuchungen fanden wir die Publikation von *Bergmann*⁴⁾, der 1944 über die Reaktionen des L-Prolyl-aminozimtsäure-anhydrids **9d** berichtet und auch die katalytische Hydrierung beschrieben hat. Aus **9d** erhielt er nach Hydrierung 52% N-Acetyl-L-phenylalanyl-L-prolin-anhydrid (**8d**). *Bergmann* hat offenbar die auffallend hohe asymmetrische Induktion dieser Hydrierungen nicht erkannt, sondern möglicherweise die Isolierung von 50% reiner L-L-Verbindung als Abtrennung aus dem Gemisch der Diastereomeren aufgefaßt. Die neuesten zusammenfassenden Darstellungen über asymmetrische Induktion⁵⁾ und diastereoselektive Hydrierung⁶⁾ registrieren diese Befunde nicht oder zitieren sie falsch⁷⁾. Dagegen sind die Ergebnisse⁸⁾ der Hydrierung anderer (nicht prolinhaltiger) ungesättigter Dioxopiperazine vielfach erwähnt, obgleich die asymmetrische Induktion dabei nur einen

4) *M. Bergmann* und *J. E. Tietzmann*, *J. Biol. Chem.* **155**, 535 (1944).

5) *J. D. Morrison* und *H. S. Mosher*, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey 1971.

6) *Y. Izumi*, *Angew. Chem.* **83**, 956 (1971); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **10**, 871 (1971).

7) *E. J. Corey*, *R. J. McCaully* und *H. S. Sachdev*, *J. Amer. Chem. Soc.* **92**, 2476 (1971).

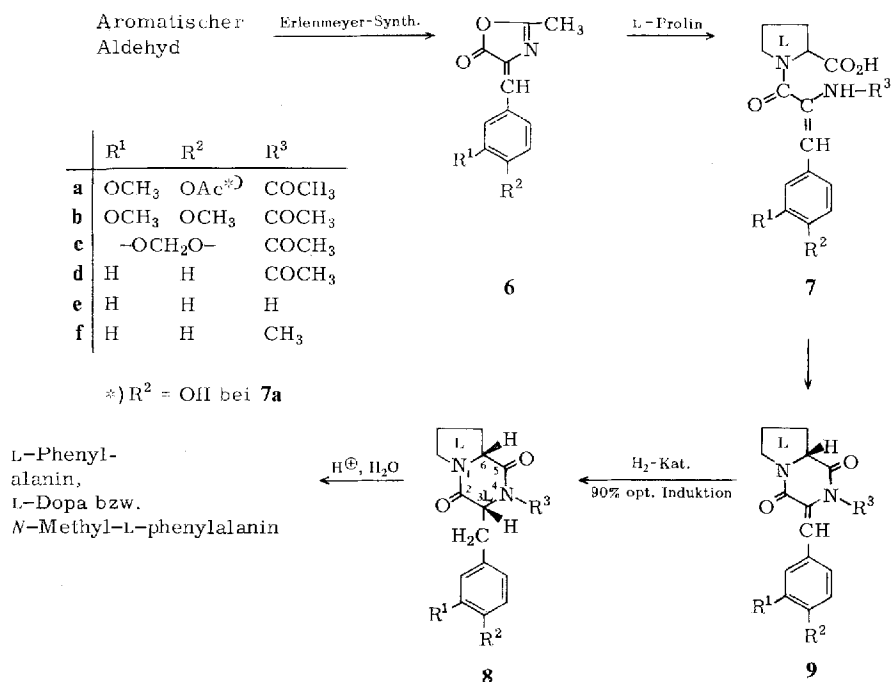
8) *T. Ikenaka* und *K. Matsumoto*, *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect.* **73**, 112 (1952).

Bruchteil derer beträgt, die bei der Reaktion prolinhaltiger Verbindungen beobachtet wird. Da unsere Beobachtungen über die Befunde von *Bergmann* hinausgehen, seien sie hier mitgeteilt:

Das Benzylidenoxazolion **6d** bildet mit Prolin das Dipeptid **7d**. Den Ringschluß zu **9d** führte *Bergmann*⁴⁾ mit kaltem Acetanhydrid durch. Um auch die geringste Racemisierung am Prolin dabei zu vermeiden, haben wir den Ringschluß mit Dicyclohexylcarbodiimid und Keten untersucht. Er geht glatt vonstatten, liefert aber auch kein Produkt höherer optischer Reinheit. Ohne Racemisierung läßt sich dann durch Einwirkung von Glycin-Na⁴⁾, Glycinester⁴⁾ oder Anilin die Acetylgruppe vom Stickstoff abtrennen. Mit Diäthylamin wird dagegen völliger Verlust der optischen Aktivität beobachtet. Die Hydrierung des *N*-Acetyldiketopiperazins **9d** und der NH-Verbindung **9e** geht schon bei Raumtemperatur vor sich – im Unterschied zur Dopa-Reihe. Dort liegt offenbar mit Unterstützung durch die Sauerstofffunktionen am Benzolkern eine wesentlich stärkere Fixierung am Katalysator vor.

Die Stereoselektivität der Hydrierungen läßt sich aus dem NMR-Spektrum der Reaktionsprodukte abschätzen.

Bei *N*-Acetylphenylalanyl-prolin-anhydrid (**8d**) bzw. bei dessen am Benzolring substituierten Derivaten erscheint im ansonsten komplexen Spektrum das Triplet des Protons am C-3 isoliert, und die chemische Verschiebung ist bei den Diastereomeren deutlich verschieden. Die *cis-trans*-isomeren Phenylalanyl-prolin-anhydride (NH-Verbindungen) (z. B. **8e**) sind dagegen durch die chemische Verschiebung der in diesem Fall als Singulett erscheinenden Phenylprotonen unterscheidbar.



Die Wasserstoffanlagerung an **9d** und **e** liefert die kristallinen Rohprodukte **8d** und **e** mit 80% Ausbeute. Im Spektrum des Rohproduktes **8d** läßt sich keine Isomerenmischung erkennen. Verreibt man mit Äther, wobei geringe Mengen öligere Anteile in Lösung gehen, so lassen sich nach Eindampfen des Äthers im NMR-Spektrum des Rückstandes geringe Mengen des *trans*-Isomeren (*N*-Acetyl-D-phenylalanyl-L-prolin-anhydrid) erkennen. Bezogen auf die Gesamtmenge handelt es sich aber nur um wenige Prozent. Die optische Induktion beim Hydrierungsschritt **9d** → **8d** beträgt demnach mindestens 90%. Arbeitet man analog nach Hydrierung von **9e** auf, so finden sich auch im Waschäther von **8e** geringe Mengen des Diastereoisomeren. Somit verläuft auch diese Reaktion **9e** → **8e** mit einer Stereoselektivität von etwa 90%.

Bei der Hydrolyse der Rohprodukte **8d** und **e** mit Salzsäure erhält man L-Phenylalanin mit der Drehung $[\alpha]_D^{25} = -30$ bis -31.5° ($c = 2$ in H_2O) mit 61% (aus **8d**) bzw. 56% (aus **8e**) Ausbeute.

Asymmetrische Synthese aromatischer *N*-Methylaminosäuren

Beim *N*-Acetyldioxopiperazin **9d** tritt schon in schwach basischem Medium schnell Racemisierung ein. *Bergmann*⁴⁾ hat beobachtet, daß schon beim Kontakt mit wäßriger Natriumacetat-Lösung die Drehung schnell zurückgeht. Die Abspaltung der Acetylgruppe vom Stickstoff muß deshalb mit schwach basischen und möglichst stark nucleophilen Reagentien erfolgen (z. B. Anilin). Überraschenderweise läßt sich der Stickstoff der entacetylierten Verbindung mit Natriumhydrid/Dimethylformamid/Methyljodid nun ohne wesentliche Racemisierung im Prolinteil methylieren. Die Resultate bei der katalytischen Hydrierung der *N*-Methylverbindung **9f** sind ganz ähnlich wie im vorstehenden Teil für die NH- und *N*-Acetylverbindung berichtet. Aus dem Rohprodukt der Hydrierung wurden beim Verreiben mit Äther 60% an reiner kristalliner Verbindung **8f** isoliert. Im Rückstand nach dem Eindampfen der Ätherlösung (40%) ließen sich NMR-spektroskopisch die beiden Diastereomeren (*N*-Methyl-D-phenylalanyl-L-prolin-anhydrid und **8f**) im Verhältnis 1:3 erkennen, woraus für den Hydrierungsschritt eine optische Induktion von 90% folgt.

N-Methyl-D-phenylalanyl-L-prolin-anhydrid und die *cis*-Verbindung **8f** zeigen im NMR-Spektrum sowohl unterschiedliche chemische Verschiebungen der C-3-Protonen als auch der *N*-Methylgruppen. Nach Behandlung des Diastereomerengemisches mit katalytischen Mengen Natriumamid in flüssigem Ammoniak ließ sich quantitativ das thermodynamisch stabilere — allerdings an C-6 racemisierte — *trans*-Produkt isolieren (*N*-Methyl-D-phenylalanyl-L-prolin-anhydrid + *N*-Methyl-L-phenylalanyl-D-prolin-anhydrid). Bei der entsprechenden am Stickstoff unsubstituierten Verbindung hatte die Natriumamid-Reaktion nur zu einer 1:1-Mischung der beiden Diastereomeren geführt.

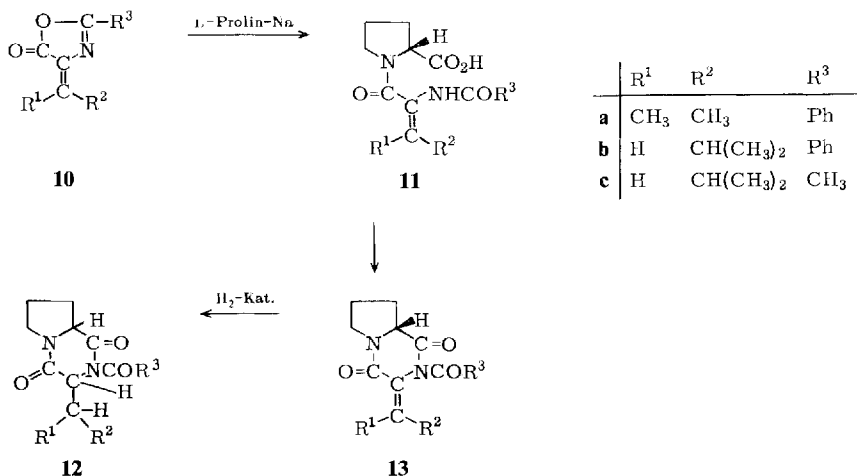
Die optische Induktion bei der katalytischen Hydrierung von Arylidendioxopiperazinen, die kein Prolin enthalten, ist am Beispiel des 3-Äthyl-6-benzyliden-3-methyl-2,5-dioxopiperazins untersucht worden⁸⁾ und betrug nur 17%. Um zu prüfen, ob die Disubstitution in 3-Stellung die Adsorption an der Katalysatoroberfläche stört und damit Ursache für die im Vergleich zur Prolinverbindung viel geringere Induktion ist, haben wir auch 1-Acetyl-6-benzyliden-3-isobutyl-2,5-dioxopiperazin hydriert. Die

Reaktion verlief bei 50°C sehr schnell und unselektiv zu einem Rohprodukt, in dem sich NMR-spektroskopisch ein Diastereomerengemisch (ca. 40:60) erkennen ließ. Das aus der Hydrolyse isolierte Phenylalanin war inaktiv.

Um den Einfluß des Dioxopiperazinkerns zu erkennen, hydrierte man auch die L-Prolinverbindung **7d**. Die Wasserstoffaddition verlief wesentlich rascher als bei der entsprechenden cyclischen Verbindung und führte zu völlig inaktivem Phenylalanin.

Versuche mit Alkyldendioxopiperazinen

Prolin enthaltende Alkyldendioxopiperazine sind schwieriger zugänglich als die oben erwähnten Arylidenverbindungen. Der Valinaufbau wurde mit 4-Isopropyliden-2-phenyloxazolinon **10a** untersucht, das mit Prolin zum Dipeptid **11a** kondensierte. Wie aus der Erfahrung mit *N*-Benzoylphenyldehydroalanyl-prolin erwartet, ließ sich von **11a** der Ring zum Dioxopiperazinning **13a** nicht mit Dicyclohexylcarbodiimid oder Keten, sondern nur mit Acetanhydrid in der Wärme unter gleichzeitiger Racemisierung schließen. Schuld an der Erschwerung des Ringschlusses tragen offenbar — wie sich am Modell erkennen läßt — die *N*-Benzoylgruppe und die Disubstitution an der Doppelbindung ($R^1 + R^2$). Da sich durch Erlenmeyer-Synthese nur 4-Alkyldendioxazolinone mit aromatischen Substituenten in der 2-Stellung gewinnen lassen, haben



wir zunächst den Aufbau des Isobutylidendioxopiperazins **13b** untersucht. Der Ringschluß des Dipeptids **11b** ließ sich mit Keten oder Acetanhydrid bei Raumtemperatur zu einem aktiven Produkt **13b** durchführen. Bei der Hydrierung war das Ende schlecht zu erkennen, da offenbar zusätzlich zur Hydrierung der Doppelbindung eine hydrogenolytische Debenzoylierung abläuft. Das Produkt ist deshalb ein schwer trennbares Gemisch, das mit Äther in eine kristalline und eine ölige Fraktion zerlegt wurde. Hydrolyse der ersteren führte zu L-Leucin, der letzteren zu D-Leucin mit je etwa 30% optischer Reinheit. Die Hydrierung war demnach nicht stereoselektiv abgelaufen. Durch das Verreiben mit Äther hatte man lediglich teilweise Diastereomerentrennung erreicht.

Um die Komplikation durch die Hydrogenolyse der *N*-Benzoylgruppe zu vermeiden, haben wir auch die analoge *N*-Acetylverbindung synthetisiert. Das dazu benötigte 4-Isobutyliden-2-methyloxazolinon **10c** ist nicht über eine Erlenmeyer-Synthese, sondern nur nach dem *Bergmann-Stern*-Verfahren⁹⁾ über den Ringschluß der entsprechenden *N*-(Chloracetyl)amino-säure zugänglich, womit also kein Aminosäureaufbau verknüpft ist. Die Reaktion mit L-Prolinester und die folgende Verseifung führte zum Dipeptid **11c**, aus dem mit Keten ohne Schwierigkeit das aktive Dioxopiperazin **13c** erhalten wurde. Die optische Reinheit von **13c** ist die gleiche wie die von **13b**. Beide lassen sich nämlich zum Diketopiperazin der gleichen Drehung entacylieren (**13**: R¹ = H, R² = CH(CH₃)₂, R³CO = H). Die Hydrierung bei 60°C lieferte ein Rohprodukt (**12c**), in dem sich spektroskopisch zwei Diastereomere in etwa vergleichbarer Konzentration erkennen ließen. Beide Verbindungen unterscheiden sich im NMR-Spektrum durch chemische Verschiebung des Protons am C-3 sowie der CH₃CO-Protonen.

Diskussion

Bei der Hydrierung der Prolinverbindungen **9a–f** tritt hohe optische Induktion (90%) auf, zurückzuführen auf eine sehr starke Adsorption an die Oberfläche des Katalysators. Entscheidend dafür ist der aromatische Kern und die Abflachung des Dioxopiperazinkerns durch den angegliederten Fünfring. Die Wasserstoffanlagerung an die entsprechenden prolinhaltigen Alkylidenverbindungen **13b, c** verläuft dementsprechend nicht stereoselektiv (Fehlen aromatischer Kerne). Arylidenverbindungen des Leucyl-glycyl-anhydrids werden ohne nennenswerte optische Induktion hydriert (kein angegliederter Fünfring).

Wir danken dem *Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die Mittel zur Anschaffung eines CH-7-Massenspektrometers und eines XL 100 NMR-Spektrometers und der *Hochschuljubläumstiftung der Stadt Wien* für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Heizmikroskop nach Kofler bestimmt und sind nicht korrigiert. Zur Bestimmung der optischen Aktivität diente das Polarimeter 141 der Firma Perkin-Elmer. Die NMR-Spektren wurden auf einem Spektrometer der Firma Varian, Modell A 60-A, aufgenommen. Wenn nicht anders angeführt, wurde CDCl₃ als Lösungsmittel und TMS als innerer Standard verwendet.

N-Acetyl-3,4-dimethoxyphenyldehydroalanyl-L-prolin-anhydrid (**9b**): In eine Lösung von 3.1 g (77.5 mmol) Natriumhydroxid in 90 ml Wasser werden 8.9 g (77.4 mmol) L-Prolin und anschließend unter kräftigem Rühren 14.0 g (57.0 mmol) **6b**¹⁰⁾ eingetragen. Nach Zugabe von 60 ml Aceton wird über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Die entstandene gelbe Lösung wird mit 10proz. Salzsäure angesäuert und eingengt. Das verbleibende gelbe Öl wird mit wenig Wasser gewaschen und in 200 ml Chloroform suspendiert, wobei es kristallisiert. Nun wird unter kräftigem Rühren 45 min Keten (mit Kettenlampe aus Aceton entwickelt) eingeblasen, dann die dabei erhaltene Lösung eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

⁹⁾ D. G. Doherty, J. E. Tietzmann und M. Bergmann, J. Biol. Chem. **147**, 617 (1943).

¹⁰⁾ J. B. Niederl und A. Ziering, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 885 (1942).

Man erhält 18.0 g (92.5%) farblose Kristalle vom Schmp. 194–196°C. $[\alpha]_D^{25} = +105^\circ$ ($c = 3.0$ in CHCl_3).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ (344.4) Ber. C 62.78 H 5.85 N 8.14 Gef. C 62.48 H 5.73 N 7.87

N-Acetyl-3,4-dimethoxy-*L*-phenylalanyl-*L*-prolin-anhydrid (**8b**): 5.0 g des ungesättigten Dioxopiperazins **9b** in 250 ml Eisessig werden mit 0.5 g PdO bei 60°C und Normaldruck hydriert. Nach 7 h wird kein Wasserstoff mehr aufgenommen. Nach Entfernung der Essigsäure verbleibt ein Öl, welches ohne weitere Reinigung hydrolysiert wird. – Charakteristisches Signal im NMR-Spektrum: t (3-H) $\delta = 5.18$ ppm.

l-Dopa: 1.0 g des obigen Öls (**8b**) wird mit 10 ml konz. Salzsäure in einem Bombenrohr 24 h auf 90°C erhitzt. Anschließend wird i. Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und unter N_2 mit 10proz. Ammoniaklösung auf pH 5 gestellt. Nach Einengen der Lösung und Zusatz von 2 Vol. Äthanol kristallisieren 0.38 g (67%) Dopa, dünnenschichtchromatographisch identisch mit einer authent. Vergleichsprobe (Kieselgel, *n*-Butanol/Eisessig/Wasser 6:2:2). $[\alpha]_D^{25} = -10.3^\circ$ ($c = 1$ in 0.1 N HCl). *L*-Dopa (Beilstein): $[\alpha]_D^{25} = -12.0^\circ$ ($c = 1$ in 0.1 N HCl).

4-Acetoxy-*N*-acetyl-3-methoxyphenyldehydroalanyl-*l*-prolin-anhydrid (**9a**): In eine Mischung von 100 ml Wasser und 100 ml Aceton werden 9.2 g (0.08 mol) *l*-Prolin eingetragen und anschließend in der entstandenen Lösung 20.0 g (0.073 mol) Azlacton **6a**¹¹⁾ suspendiert. Nun wird langsam eine Lösung von 5.8 g (0.145 mol) Natriumhydroxid in 60 ml Wasser zugetropft, wobei eine dunkelrote Lösung entsteht. Nach Ansäuern mit 10proz. Salzsäure wird zur Trockene eingedampft und der erhaltene Rückstand mit 400 ml Aceton digeriert. In die filtrierte Lösung wird 2 h Keten eingeblassen. Die nunmehr hellgelbe Lösung wird eingeeengt, der verbleibende Rückstand kristallisiert bei Äthanolzugabe. Nach Umkristallisation aus Äthanol/Petroläther erhält man 16.5 g (61.5%) weiße Kristalle vom Schmp. 170–190°C. $[\alpha]_D^{25} = +58.6^\circ$ ($c = 3$, CHCl_3).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ (372.4) Ber. C 61.28 H 5.41 N 7.52 Gef. C 61.14 H 5.29 N 7.45

4-Acetoxy-*N*-acetyl-3-methoxy-*l*-phenylalanyl-*L*-prolin-anhydrid (**8a**): 4.1 g **9a** werden in 200 ml Eisessig gelöst und mit 0.4 g PdO 7 h bei 60°C hydriert. Nach Abdampfen des Eisessigs verbleiben 4.3 g rohes **8a** als Öl. – NMR: t (3-H) $\delta = 5.18$ ppm.

L-Dopa: 3.5 g des obigen Öls werden in 50 ml konz. Salzsäure in einem Bombenrohr 20 h auf 90°C erhitzt. Nach Entfernen der Salzsäure i. Vak. wird die Lösung des Rückstands in wenig Wasser unter Stickstoffspülung mit 10proz. Ammoniaklösung abgepuffert. Es wird 1 h in Eis gekühlt und abfiltriert. Man erhält zunächst 0.8 g Dopa mit $[\alpha]_D^{25} = -10.5^\circ$ ($c = 1.0$ in HCl). Nach weitgehendem Einengen der Mutterlauge und Äthanolzusatz kristallisieren weitere 0.75 g Dopa mit $[\alpha]_D^{25} = -12.3^\circ$, Ausb.: 83.5%.

N-Acetyl-3,4-methylenedioxyphenyldehydroalanyl-*L*-prolin-anhydrid (**9c**): 12.4 g (53.6 mmol) **6c**¹⁰⁾ werden mit 7.44 g (64.6 mmol) *L*-Prolin und 2.58 g (64.6 mmol) Natriumhydroxid wie für **9b** beschrieben umgesetzt. Nach Ansäuern der gelben Lösung und Entfernung des Acetons i. Vak. wird zweimal mit 100 ml Chloroform ausgeschüttelt. Man trocknet die vereinigten Extrakte, bläst 45 min Keten ein und rührt anschließend 10 min nach. Nun wird i. Vak. zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit eiskaltem Äthanol verrieben. Man erhält 16.5 g (94%) farblose Kristalle vom Schmp. 169–172°C (aus Äthanol). $[\alpha]_D^{25} = +113.5^\circ$ ($c = 2.3$ in CHCl_3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (328.3) Ber. C 62.17 H 4.91 N 8.53 Gef. C 62.31 H 4.80 N 8.38

¹¹⁾ K. N. F. Shaw, A. McMillan und M. D. Armstrong, J. Org. Chem. **23**, 32 (1958).

N-Acetyl-3,4-methylenedioxy-*L*-phenylalanyl-*L*-prolin-anhydrid (**8c**): 5.4 g **9c** werden in 300 ml Eisessig mit 0.4 g PdO bei 40°C hydriert. Nach Aufnahme der ber. Menge H₂ kommt die Reaktion zum Stillstand. Nach Abfiltrieren von Katalysator und Abddestillieren der Essigsäure bleibt rohes **8c** als farbloses Öl zurück. — NMR: t (3-H) δ 5.12 ppm.

Hydrolyse von 8c: 1 g des öligen Produktes **8c** wird mit 15 ml konz. Salzsäure im Bombenrohr 22 h auf 90°C erhitzt. Man erhält eine dunkle Lösung, in der mit DC kein Dopa nachzuweisen ist.

N-Acetylphenyldehydroalanyl-*L*-prolin-anhydrid (**9d**)

a) Zu einer Suspension von 3.0 g (10 mmol) **7d**¹²⁾ in 30 ml Chloroform fügt man bei 0°C eine Lösung von 2.0 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 20 ml Chloroform. Es entsteht rasch eine klare Lösung, aus der sich langsam Dicyclohexylharnstoff abscheidet. Nach Stehenlassen über Nacht wird vom Harnstoff abfiltriert, eingeeengt und der Rückstand aus Essigester/Petroläther umkristallisiert: 2.1 g (75%) farblose Kristalle vom Schmp. 169–172°C (aus Essigester). $[\alpha]_D^{25} = +50.4^\circ$ ($c = 2.5$ in CHCl₃).

C₁₆H₁₆N₂O₃ (284.3) Ber. C 67.59 H 5.67 N 9.85 Gef. C 67.75 H 5.53 N 9.73

b) In eine Suspension von 19.75 g **7d** in 100 ml Aceton wird 15 min Keten eingeleitet. Die gebildete Lösung wird 15 min nachgerührt und anschließend eingeeengt. Nach Umkristallisation des Rückstandes erhält man 10.6 g (57%) **9d**.

N-Acetyl-*L*-phenylalanyl-*L*-prolin-anhydrid (**8d**): 4.0 g **9d** werden mit 0.2 g PdO in 70 ml Eisessig bei 20°C und Normaldruck 31 h hydriert. Nach Entfernen von Katalysator und Lösungsmittel verbleibt ein Öl, welches beim Anreiben kristallisiert. Nach Verreiben mit Äther werden 3.2 g (80%) farblose Kristalle vom Schmp. 122–123°C abfiltriert. Lit.⁴⁾ Schmp. 123–125°C.

NMR: t (3-H) δ 5.18 ppm. Im Abdampfrückstand der Mutterlauge zusätzliches t bei δ = 5.28 ppm (3-H der *trans*-Verbindung).

L-Phenylalanin: 1.0 g **8d** wird mit 10 ml 20proz. Salzsäure 20 h im Bombenrohr auf 90°C erhitzt. Es wird i. Vak. zur Trockene eingeeengt, der Rückstand mit eiskalter konz. Salzsäure digeriert und das darin schwerlösliche Phenylalanin-hydrochlorid abgesaugt. Nach Lösen in wenig Wasser und Neutralisieren mit 10proz. Ammoniaklösung kristallisiert das Phenylalanin aus, welches dünnschichtchromatographisch identifiziert wurde (Kieselgel, *n*-Butanol/Eisessig/Wasser 6:2:2). Ausb. 0.35 g (61%), $[\alpha]_D^{25} = -31.5^\circ$ ($c = 2$ in Wasser). Reines *L*-Phenylalanin $[\alpha]_D = -35.1^\circ$ ($c = 2$ in Wasser).

Hydrierung von 7d, Hydrolyse zu DL-Phenylalanin: 4.0 g **7d** werden in 150 ml Eisessig gelöst und mit 0.3 g PdO bei Raumtemp. hydriert. Nach 3 h ist die berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen. Nun wird weiter wie bei **8d** verfahren. Es wurden 1.35 g (62%) optisch inaktives Phenylalanin isoliert.

Phenyldehydroalanyl-prolin-anhydrid (9e)

L-Prolinverb.: 6.6 g **9d** werden in 60 ml Chloroform gelöst und mit 10 ml Anilin versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wird eingeeengt, mit 200 ml Wasser versetzt und zur Trockene eingedampft. Dieser Vorgang wird wiederholt und der verbleibende Rückstand mehrfach mit Äther verrieben. Man erhält 5.2 g (92%) **9e** als farblose Kristalle vom Schmp. 178–179°C. $[\alpha]_D^{25} = +200.3^\circ$ ($c = 2.8$ in CHCl₃).

C₁₄H₁₄N₂O₂ (242.3) Ber. C 69.40 H 5.83 N 11.56 Gef. C 69.20 H 5.79 N 11.42

¹²⁾ O. K. Behrens, D. G. Doherty und M. J. Bergmann, J. Biol. Chem. **136**, 61 (1940).

DL-Prolinverb.: Eine Lösung von 20.0 g **9d** in 100 ml Chloroform wird mit 30 ml Diäthylamin bei Raumtemp. 5 h stehengelassen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird 2 h i. Hochvak. bei 50°C getrocknet. Nach Digerieren mit Äther erhält man 16.6 g (97%) optisch inaktives **9e**. Schmp. 172–173°C.

L-Phenylalanyl-L-prolin-anhydrid (8e): 6.0 g **9e** [nach Methode a) hergestellt] werden in 300 ml Eisessig gelöst und mit 0.5 g PdO bei 60°C hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme (ca. 3 h) wird filtriert und anschließend i. Vak. zur Trockene eingengt. Beim Verreiben des öligen Rückstandes mit Äther kristallisieren 4.8 g (80%) **8e**. Schmp. 130–132°C. Lit.⁴⁾ Schmp. 135–136°C.

NMR: C_6H_5 s $\delta = 7.28$ ppm. Im Abdampfrückstand der Mutterlauge bei $\delta = 7.31$ ppm weiteres s (*trans*-Verbindung, D-Phenylalanyl-L-prolin-anhydrid).

L-Phenylalanin: 1.0 g **8e** werden, wie für **8d** beschrieben, hydrolysiert und aufgearbeitet. Man erhält 0.38 g (56%) Phenylalanin mit $[\alpha]_D^{25} = -31.2^\circ$ ($c = 1.78$ in H_2O).

N-Methylphenyldehydroalanyl-L-prolin-anhydrid (9f): 0.5 g käufliche Natriumhydrid-Suspension (ca. 55proz.) werden mehrfach mit absol. Petroläther gewaschen und anschließend in 50 ml absol. Dimethylformamid suspendiert. Bei Zugabe von 2.4 g (0.01 mol) **9e** entsteht unter Wasserstoffentwicklung rasch eine gelbe Lösung. Nach 15 min werden 3.0 ml Methyljodid zugegeben. Nach weiteren 15 min wird das Dimethylformamid i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in gesätt. Kochsalzlösung/Chloroform aufgenommen. Die organ. Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingengt. Bei Versetzen des Rückstandes mit Äther kristallisieren 1.7 g (67%) **9f** vom Schmp. 165–170°C. $[\alpha]_D^{25} = +535^\circ$ ($c = 3.15$ in $CHCl_3$).

$C_{15}H_{16}N_2O_2$ (256.3) Ber. C 70.29 H 6.29 N 10.93 Gef. C 70.64 H 6.15 N 11.00

N-Methylphenylalanyl-prolin-anhydrid (8f): 5.0 g **9f** werden in 250 ml Eisessig gelöst und mit 0.4 g PdO bei 60°C hydriert. Nach 3 h wird kein Wasserstoff mehr aufgenommen. Nun wird vom Katalysator abfiltriert und der Eisessig i. Vak. abdestilliert. Das zurückbleibende Öl ergibt nach Verreiben mit Äther 3.1 g (62%) farblose Kristalle vom Schmp. 127–130°C.

NMR: t (3-H) $\delta = 4.28$ ppm, s (NCH_3) 3.08. Im Abdampfückstand des Waschäthers zusätzlich t 4.16 und s 2.95 (*trans*-Verbindung, N-Methyl-D-phenylalanyl-L-prolin-anhydrid). Aus der Integration läßt sich ein Anteil an *trans*-Verbindung von etwa 25% abschätzen.

$C_{15}H_{18}N_2O_2$ (258.3) Ber. C 69.74 H 7.02 N 10.85 Gef. C 69.54 H 6.90 N 10.99

Umlagerung von 8f in trans-N-Methylphenylalanyl-prolin-anhydrid: In eine Lösung von Natriumamid (aus 0.02 g, 0.87 mmol, Natrium) in 50 ml fl. Ammoniak werden 1.0 g (3.9 mmol) **8f** eingetragen. Es entsteht eine gelbe Lösung, der nach 15 min 1.0 g Ammoniumchlorid zugesetzt wird. Nun läßt man das Ammoniak abdampfen und nimmt in Methylchlorid/gesätt. Kochsalzlösung auf. Nach Trocknen und Einengen der organ. Phase erhält man 0.75 g (75%) *trans*-N-Methylphenylalanyl-prolin-anhydrid vom Schmp. 135–137°C.

$C_{15}H_{18}N_2O_2$ (258.3) Ber. C 69.74 H 7.02 N 10.85 Gef. C 69.86 H 7.12 N 11.16

N-Methyl-L-phenylalanin: 1.1 g **8f** werden mit 10 ml 20proz. Salzsäure 24 h im Bombenrohr auf 90°C erhitzt. Darauf wird i. Vak. zur Trockene eingedampft, in wenig Wasser aufgenommen und mit 10proz. Ammoniaklösung neutralisiert, wobei das N-Methylphenylalanin auskristallisiert. Ausb. 0.51 g (67%). Identifizierung erfolgte durch Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, n-Butanol/Eisessig/Wasser 6:2:2). $[\alpha]_D^{25} = +43.2^\circ$ ($c = 1.4$ in 0.1 N NaOH).

N-Methyl-L-phenylalanin (nach Beilstein): $[\alpha]_D^{25} = +49.7^\circ$ (0.1 N NaOH).

1-Acetyl-6-benzyliden-3-isobutyl-2,5-dioxopiperazin: Zu einer Lösung von 1.19 g (29.7 mmol) Natriumhydroxid in 40 ml Wasser werden unter kräftigem Rühren 3.90 g (29.7 mmol) *l*-Leucin, 5.50 g (29.4 mmol) **6e** und schließlich 20 ml Aceton gefügt. Nach 5 h wird die entstandene klare Lösung mit 10proz. Salzsäure angesäuert, wobei das Acetylphenyldehydroalanyl-*l*-leucin auskristallisiert, das abgesaugt, getrocknet und in 70 ml Chloroform suspendiert wird. Nun wird 1 h Keten eingeblasen und anschließend die entstandene gelbe Lösung zur Trockene eingengt. Der Rückstand kristallisiert beim Verreiben mit Äther. Aus Benzol/Petroläther 3.35 g (42%) farblose Kristalle vom Schmp. 122–123°C. $[\alpha]_D^{25} = -12.9^\circ$ ($c = 3$ in CHCl_3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (300.4) Ber. C 67.98 H 6.71 N 9.33 Gef. C 67.81 H 6.69 N 9.19

1-Acetyl-6-benzyl-3-isobutyl-2,5-dioxopiperazin: 2.5 g des ungesättigten Dioxopiperazins werden in 150 ml Eisessig gelöst und mit 0.2 g PdO bei 50°C hydriert. Die Wasserstoffaufnahme ist nach 30 min beendet. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Eisessigs verbleibt ein öliges Rückstand, der beim Anreiben kristallisiert. Ausb. nach Waschen mit Äther 2.3 g. Im NMR-Spektrum (Aceton- D_6) erkennt man aufgrund von zwei Acetyl-Signalen bei $\delta = 1.85$ bzw. 1.88 ppm im Verhältnis etwa 4:6 das Vorhandensein eines Diastereoisomerenpaares.

D,L-Phenylalanin: Nach Hydrolyse, wie für **8d** beschrieben, isoliert man in 50proz. Ausb. Phenylalanin mit $[\alpha]_D = -1^\circ$.

N-Benzoyldehydrovalyl-prolin-anhydrid (13a): Unter Rühren werden in 80 ml Wasser in der angegebenen Reihenfolge eingetragen: 2.08 g (0.052 mol) Natriumhydroxid, 6.0 g (0.052 mol) *l*-Prolin, 10.0 g (0.05 mol) **10a**¹³⁾ sowie 60 ml Aceton. Nach Rühren über Nacht wird die entstandene Lösung filtriert, mit 10proz. Salzsäure angesäuert und teilweise eingengt. Nun wird zweimal mit Chloroform ausgeschüttelt, die organ. Phase getrocknet und abgedampft. Es verbleiben 12.8 g (81.5%) eines glasartigen gelben Produktes. Das rohe *N*-Benzoyldehydrovalyl-*l*-prolin (**11a**) wird nun zur Cyclisierung in 200 ml Acetanhydrid gelöst und 6 h auf 100°C erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Verreiben mit Äther werden 7.4 g (62%) optisch inaktives **13a** erhalten. Farblose Kristalle, Schmp. 188–190°C (aus Essigester).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (298.3) Ber. C 67.98 H 6.71 N 9.33 Gef. C 67.81 H 6.69 N 9.19

Hydrierung von 13a: 4 g **13a** werden in 150 ml Eisessig gelöst und mit 0.5 g PdO bei 60°C hydriert. Nach Aufnahme der errechneten Wasserstoffmenge kommt die Reaktion noch nicht zum Stillstand. Nach einiger Zeit wird abgebrochen und nach Abfiltrieren des Katalysators eingedampft. Aus dem Kernresonanzspektrum des erhaltenen Rohproduktes ist ersichtlich, daß die Benzoylgruppe teilweise abgespalten ist. Interpretation bezüglich einer asymmetrischen Induktion bei der Hydrierung der Doppelbindung war nicht möglich, da es nicht gelang, das Produktgemisch zu trennen.

N-Benzoyldehydroleucyl-l-prolin-anhydrid (13b): 21.5 g (0.1 mol) **10b**¹⁴⁾ werden, wie bei **13a** beschrieben, mit *l*-Prolin-Natrium umgesetzt. Man erhält 28.4 g (86%) rohes *N*-Benzoyldehydroleucyl-*l*-prolin als gelben Schaum. Cyclisierung zu optisch aktivem **13b** gelingt mit Acetanhydrid (a) bzw. Keten (b):

a) 3.0 g des Schaums werden in 50 ml Acetanhydrid gelöst und 1 h auf 40°C erwärmt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Verreiben des öligen Rückstandes mit Äther

¹³⁾ G. R. Ramage und J. L. Simonsen, J. Chem. Soc. **1935**, 532.

¹⁴⁾ E. Erlenmeyer und J. Kunlin, Liebigs Ann. Chem. **316**, 145 (1901).

erhält man 1.9 g (67%) farblose Kristalle vom Schmp. 165–171°C (aus Essigester). $[\alpha]_D^{25} = -116.5^\circ$ ($c = 2$ in CHCl_3).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (312.4) Ber. C 69.21 H 6.45 N 8.97 Gef. C 69.40 H 6.32 N 9.10

b) In eine Lösung von 4.0 g des Schaums in 100 ml Chloroform wird 1 h Keten eingeblasen. Die entstandene dunkle Lösung wird mit gesätt. wäbr. Natriumhydrogencarbonatlösung bis zur Beendigung der CO_2 -Entwicklung gerührt. Anschließend wird die organ. Phase abgetrennt, getrocknet und eingeengt. Nach Ätherzugabe kristallisieren 1.8 g (48%) **13b**, $[\alpha]_D^{25} = -121.0^\circ$ ($c = 2$ in CHCl_3).

Hydrierung von 13b und anschließende Hydrolyse zu Leucin: 4.0 g (12.8 mmol) **13b** werden in 200 ml Eisessig mit 0.3 g PdO bei 60°C hydriert. Nach Aufnahme von 800 ml Wasserstoff wird die Reaktion abgebrochen. Nach Entfernung von Katalysator und Eisessig wird der Rückstand mit Äther behandelt, wobei man eine kristalline (1.7 g, A) sowie eine ätherlösliche Fraktion (1.8 g, B) erhält.

Je 1.7 g der Fraktionen A und B werden mit 15 ml 20proz. Salzsäure im Bombenrohr 24 h auf 90°C erhitzt. Nach Eindampfen, Lösen des Rückstandes in wenig Wasser und Neutralisieren mit 10proz. Ammoniaklösung erhält man aus A 0.59 g Leucin mit $[\alpha]_D^{25} = +5.6^\circ$ (6 N HCl, $c = 2.3$), aus B 0.45 g Leucin mit $[\alpha]_D^{25} = -4.7^\circ$ (6 N HCl, $c = 2.1$). L-Leucin nach Beilstein $[\alpha]_D^{25} = +15.2^\circ$ ($c = 4$ in 6 N HCl).

N-Acetyldehydroleucyl-L-prolin-methylester: Zu einer Lösung von 27.0 g (0.209 mol) L-Prolin-methylester in 100 ml absol. Äther werden bei -20°C 30.5 g (0.20 mol) **10c** getropft. Anschließend läßt man auf Raumtemp. erwärmen und rührt noch 1 h nach. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Man erhält 46.5 g (82.5%) farblose Kristalle vom Schmp. 146–147°C.

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (282.3) Ber. C 59.55 H 7.25 N 9.92 Gef. C 59.70 H 8.00 N 9.88

N-Acetyldehydroleucyl-L-prolin-anhydrid (13c): Eine Lösung von 5.75 g (0.144 mol) Natriumhydroxid in 150 ml Wasser wird unter Rühren mit 40.0 g (0.142 mol) des oben erhaltenen Esters und 50 ml Äthanol versetzt. Nach 30 min wird die entstandene klare Lösung mit 10proz. Salzsäure angesäuert und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit 200 ml Methanol digeriert und das Kochsalz durch Filtration entfernt. Nach Abdampfen des Methanols erhält man 37.5 g farblose Kristalle, die ohne weitere Reinigung in 300 ml Chloroform suspendiert werden. Nun wird in kräftigem Strom Keten eingeleitet, wobei allmählich eine gelbe Lösung entsteht. Nach 45 min wird die Ketenzufuhr eingestellt und das Reaktionsgemisch mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung bis zum Aufhören der Kohlendioxidentwicklung gerührt. Nach Abtrennen der organ. Phase, Trocknen und Abdampfen erhält man einen öligen Rückstand, der beim Anreiben mit Äther kristallisiert. Ausb. an Rohprodukt: 21.0 g (59%). Weitere Reingung erfolgt durch Hochvakuumsublimation. Schmp. 92–95°C.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (250.3) Ber. C 62.38 H 7.25 N 11.19 Gef. C 62.30 H 7.25 N 11.26

N-Acetylleucyl-L-prolin-anhydrid (12c): 3.0 g **13c** werden in 150 ml Eisessig gelöst und mit 0.5 g PdO bei 60°C hydriert. Die Reaktion kommt bereits zum Stillstand, nachdem etwa 75% der ber. Menge an Wasserstoff aufgenommen sind. Nach Entfernen von Katalysator und Essigsäure wird das zurückbleibende Öl i. Hochvak. im Kugelrohr destilliert (Badtemp. 120°C). Im Kernresonanzspektrum des Destillats erscheinen Signale dreier verschiedener Acetylgruppen, von denen eines dem Ausgangsprodukt **13c** ($\delta = 2.60$ ppm) — mit einem Anteil von etwa 20% an der Gesamtmenge — zuzuordnen ist. Die beiden restlichen Signale bei $\delta = 2.53$

bzw. 2.47 ppm im Verhältnis 3:4 sind den diastereomeren *N*-Acetylleucyl-L-prolin-anhydriden zuzuordnen. Charakteristisch für diese beiden Verbindungen sind auch die beiden bei $\delta = 5.15$ bzw. 4.97 ppm erscheinenden Triplets des Protons am C-3.

Dehydroleucyl-L-prolin-anhydrid (**13**, R¹ = H, R² = CH(CH₃)₂, H statt R³CO)

a) In eine auf 0°C gekühlte Lösung von 2.5 g (0.024 mol) **13b** in 20 ml absol. Äther werden 3.0 g (9.6 mmol) Glycin-äthylester eingetragen. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen, wobei eine klare Lösung entsteht, die sich bald wieder durch Kristallabscheidung trübt. Nun wird neuerlich mit Eis gekühlt und nach 2 h abfiltriert. Man erhält 1.0 g (50%) farblose Kristalle vom Schmp. 165–166°C. $[\alpha]_D^{23} = +21.6^\circ$ ($c = 3$, CHCl₃).

C₁₁H₁₆N₂O₂ (208.3) Ber. C 63.44 H 7.74 N 13.45 Gef. C 63.25 H 7.36 N 13.70

b) Man läßt eine Mischung von 6.0 g **13c**, 10 ml Anilin und 60 ml Chloroform über Nacht stehen. Das überschüss. Anilin wird durch Ausschütteln mit *n* HCl entfernt. Nach Waschen der Chloroformlösung mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Das zurückbleibende Öl kristallisiert beim Verreiben mit Äther. Man erhält nach mehrmaligem Waschen mit Äther 4.9 g (98%) des entacylierten Produktes. $[\alpha]_D^{23} = +20.9^\circ$ ($c = 3$, CHCl₃).

[208/73]