

Über Aminosäuren und Peptide, XII<sup>1,2)</sup>

Über Dehydroaminosäuren, I

## Ringschluß des Z-Dehydroalanyl-L-prolin-N-methylamids zum Z-Amino-cyclodipeptid durch Amidaddition an die C=C-Doppelbindung

Ulrich Schmidt\*, Adrian Perco und Elisabeth Öhler

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien,  
A-1090 Wien IX, Währinger Straße 38

Eingegangen am 5. Oktober 1973

*N*-Benzyloxycarbonyl- $\beta$ -chloralanyl-L-prolin-*N*-methylamid (**11**) wird mit Hilfe der DCCD-Methode gewonnen. Bei der Dehydrohalogenierung cyclisiert das primär gebildete *N*-Benzyloxycarbonyldehydroalanyl-L-prolin-*N*-methylamid (**13**) unter Addition der Methylamidgruppe an die C=C-Doppelbindung zum Benzyloxycarbonylamino-*N*-methylalanyl-L-prolinanhydrid (**14**), das mit Thioessigsäure zur Acetylthioverbindung **8** umgesetzt wird. Ausgehend von *N*-Benzyloxycarbonyl- $\beta$ -tosyloxy-D,L-alanyl-L-prolin-*N*-methylamid (**12**) gelingt die Isolierung des Dehydrodipeptides **13**. **13** cyclisiert zu **14** in Gegenwart von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, nicht aber mit Hilfe von Triäthylamin.

On Amino Acids and Peptides, XII<sup>1,2)</sup>

On Dehydro Amino Acids, I

## Ring Closure of Z-Dehydroalanyl-L-proline *N*-Methylamide to a Z-Aminocyclodipeptide by Addition of the Amide Group to the C=C-Double Bond

*N*-Benzyloxycarbonyl- $\beta$ -chloroalanyl-L-proline *N*-methylamide (**11**) is synthesized using the DCCD method. On dehydrohalogenation benzyloxycarbonylamino-*N*-methylalanyl-L-proline anhydride (**14**) is formed by way of *N*-benzyloxycarbonyldehydroalanyl-L-proline *N*-methylamide (**13**), whose amide group adds to the C=C-double bond of the dehydroalanine moiety. **14** reacts with thioacetic acid to form the thioacetyl compound **8**. Starting from *N*-benzyloxycarbonyl- $\beta$ -tosyloxy-D,L-alanyl-L-proline *N*-methylamide (**12**) it is possible to get the dehydrodipeptide **13**. **13** cyclizes to **14** with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, but not with triethylamine.

Dehydroaminosäuren<sup>2a)</sup>, besonders Dehydroalanin, wurden in letzter Zeit als Bestandteile natürlich vorkommender Peptide nachgewiesen<sup>3,4)</sup>. Ist der Stickstoff acyliert — wie im

<sup>1)</sup> XI. Mitteil.: J. Häusler und U. Schmidt, Chem. Ber. 107, 2804 (1974), vorstehend.

<sup>2)</sup> Zugleich: Syntheseveruche in der Reihe der 3,6-Epidithio-2,5-dioxopiperazin-Antibiotika Gliotoxin, Sporidesmin, Aranotin, Chaetocin und Verticillin, IX; VIII. Mitteil.: Lit.<sup>1)</sup>

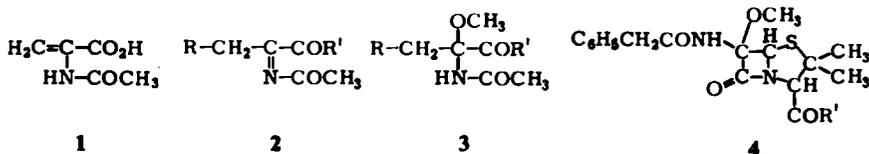
<sup>2a)</sup> Zusammenfassung E. Gross, in Chemistry and Biology of Peptides 1972, Ann Arbor, Science Publishers.

<sup>3)</sup> E. Gross und J. L. Morell, J. Amer. Chem. Soc. 93, 4634 (1971).

<sup>4)</sup> E. Gross, H. H. Kiltz und L. C. Craig, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 354, 799, 805, 810 (1973).

Peptid — so entspricht die Struktur der Dehydroaminosäure der einer  $\alpha,\beta$ -Dehydroverbindung. Ein bekanntes Beispiel ist die synthetisch benutzte<sup>5)</sup>  $\alpha$ -Acetamidoacrylsäure (1) (Acetyldehydroalanin).

Die tautomeren Acyliminoverbindungen 2 werden bei der Dehydrochlorierung von *N*-Chlor-*N*-acylaminosäurederivaten gebildet. Meist entziehen sich die Iminoverbindungen jedoch der Beobachtung, da sie schnell protonenaktive Agentien addieren<sup>6,7)</sup> (z. B. zu 3).



R = Rest zur Vervollständigung der Aminosäure; R' = Ergänzung zum Aminosäurederivat

In der Penicillin- und Cephalosporinreihe stabilisieren sich die Acyliminoverbindungen also nicht durch Umlagerung in die  $\alpha,\beta$ -Dehydroverbindungen, sondern addieren Alkohol zum 6-Alkoxyphenicillin (4) bzw. 7-Alkoxycephalosporin<sup>8,9,10)</sup>. — In Abwesenheit protonenaktiver Addenden lagern sich die Acyliminosauren schnell in  $\alpha,\beta$ -Dehydroacylaminosäuren um<sup>7)</sup>.

Man kann annehmen, daß die biologische Dehydrierung einer Aminosäure im Peptid über eine *N*-Hydroxylierung abläuft. Vielleicht lagern sich dann die Iminoverbindungen in die  $\alpha,\beta$ -Dehydroaminosäuren um, wenn nicht Additionen an die C=N-Doppelbindung schneller ablaufen (z. B. Bildung der Cephamicine<sup>11)</sup>). Plausibel ist auch die Bildung von  $\alpha,\beta$ -Dehydroalanin- und  $\alpha,\beta$ -Dehydroaminobuttersäurepeptiden durch Eliminierungsreaktionen aus den entsprechenden Serin- und Threoninverbindungen (über die Phosphorsäureester). Modellversuche dazu sind durchgeführt<sup>12,13,14)</sup>.

Dehydroaminosäuren im Peptid sind Ansatzpunkte vielfältiger Additionsreaktionen<sup>15)</sup>. Sicher verdankt Lanthionin seine Bildung bisweilen einer Cysteinaddition an Dehydroalanin im Peptid. Die Anlagerung einer  $\epsilon$ -Aminogruppe des Lysins an Dehydroalanin innerhalb der Peptidkette ist nachgewiesen<sup>15)</sup>.

Auch die Anlagerung eines Amidstickstoffes einer benachbarten Aminosäure innerhalb der Peptidkette kann man sich vorstellen. Die in 5 angedeutete Addition könnte zu einem Cyclodipeptid mit einer Acylaminogruppe führen. A priori sollte man dieser Reaktion allerdings keine große Chance einräumen, denn Additionen an

<sup>5)</sup> Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Band 11/2, S. 432, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958.

<sup>6)</sup> Modellversuch an  $\alpha$ -Aminophenyllessigsäure-Derivaten bei Lit.<sup>9)</sup> Anmerkung<sup>10)</sup>.

<sup>7)</sup> Über eigene Versuche zur Dehydrierung aliphatischer Aminosäuren wird anschließend berichtet.

<sup>8)</sup> J. E. Baldwin, F. J. Urban, R. D. G. Cooper und F. L. Jose, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 2401 (1973).

<sup>9)</sup> G. A. Koppel und R. E. Koehler, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 2403 (1973).

<sup>10)</sup> R. A. Firestone und B. G. Christensen, J. Org. Chem. **38**, 1436 (1973).

<sup>11)</sup> R. Nagarajan, L. D. Boeck, M. Gorman, R. L. Hamill, C. E. Higgins, M. M. Hoehn, W. M. Stark und J. G. Whitney, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 2308 (1971).

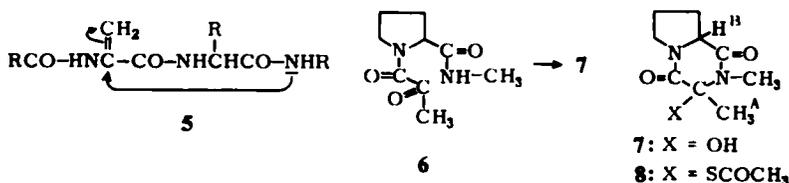
<sup>12)</sup> J. Photaki, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 1123 (1963).

<sup>13)</sup> G. Riley, J. Turnbull und W. Wilson, J. Chem. Soc. **1957**, 1373.

<sup>14)</sup> L. Zervas und N. Ferderigos, Experientia **29**, 262 (1973).

<sup>15)</sup> E. Gross, Congress of Biochemistry 1973, Stockholm; Lectures, Colloquium D, Da 3.

Acylaminoacrylsäuren in neutralem und basischem Medium laufen normalerweise als  $\beta$ -Addition ab. Allerdings hat man die Addition von Acetamid an Dehydroprolin zu  $\alpha$ -Acetamidoverbindung nachgewiesen<sup>16)</sup>. — Wir haben diesen Ringschluß trotzdem untersucht als Modell für eine biologisch plausible Bildung schwefelhaltiger cyclischer Dipeptide vom Typ des Gliotoxins, denn von den erwarteten Ringschlußprodukten —  $\alpha$ -Acylamino-substituierten Cyclodipeptiden (z.B. **14**) — war leichter Austausch der Acylaminogruppe gegen Schwefelfunktionen zu erwarten. — Die entsprechende Cyclisierung des Pyruvoyl-prolin-*N*-methylamids (**6**) zum Hydroxycyclodipeptid **7** und den Austausch der Hydroxylgruppe gegen eine schwefelhaltige Funktion zu **8** hatten wir schon mitgeteilt<sup>17)</sup>.



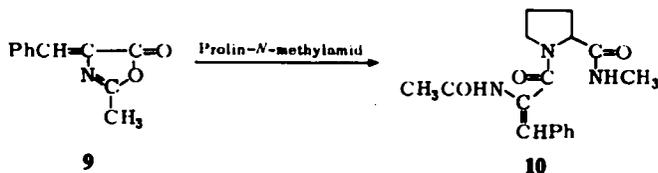
Prolinhaltige cyclische Dipeptide bilden sich besonders leicht. Um den Ringschluß ungesättigter Dipeptide zu studieren, haben wir deshalb die Verbindungen **10** und **13** untersucht, die als eine Komponente Prolin-*N*-methylamid und als weitere *N*-Acyldehydrophenylalanin oder *N*-Acyldehydroalanin enthalten.

Der Aufbau von Peptiden mit einer Dehydroamino-säure ist auf zwei Wegen möglich:

1) Man verknüpft eine Acylaminoacrylsäure mit einem Aminosäurederivat nach bewährtem Muster aus der Peptidchemie. Die Verlängerung des Peptids an der Aminogruppe der Dehydroamino-säure ist dann allerdings kaum möglich, denn die Ablösung des Acyls von der Enaminogruppe wird auch die Enaminstruktur aufheben.

2) Ein in  $\beta$ -Stellung mit einer Abgangsgruppe substituiertes Alanin wird zum Peptid-aufbau benutzt, und erst zum Schluß wird durch eine  $\beta$ -Eliminierung die Doppelbindung gebildet. Toluolsulfonsäureester, Phosphorsäureester und Benzoesäureester von Serinderivaten sind zu Eliminierungsreaktionen eingesetzt worden<sup>12,13,14)</sup>.

Auf dem ersten Weg war die *N*-Acetyldehydrophenylalanin-Verbindung **10** leicht zugänglich. Als energiereiches Derivat des Dehydrophenylalanins wurde das Benzylidenoxazolone **9** eingesetzt. Das NMR-Spektrum des Reaktionsproduktes war in Übereinstimmung mit der Struktur **10**. Weder beim Schmelzen noch in Lösung in Gegenwart basischer und saurer Katalysatoren war eine Ringschlußreaktion zu erkennen.

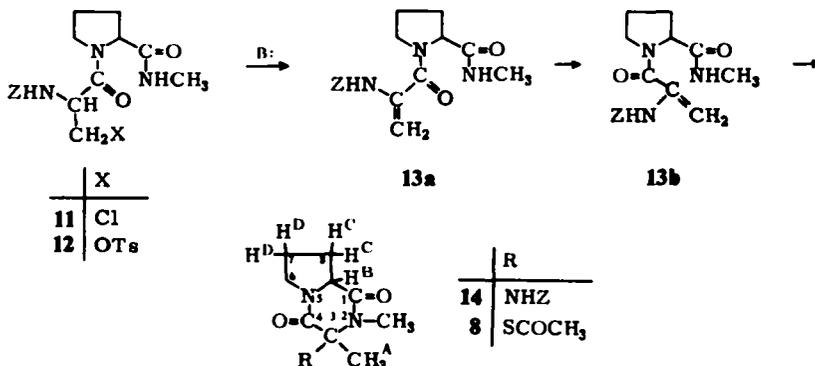


16) C. Gallina, F. Petrini und A. Romeo, J. Org. Chem. **35**, 2425 (1970).

17) J. Häusler und U. Schmidt, Chem. Ber. **107**, 2804 (1974), vorstehend.

Zum Dehydroalaninpeptid führte der zweite Weg. *N*-Benzyloxycarbonyl- $\beta$ -chloralalanin ließ sich mit Hilfe von Dicyclohexylcarbodiimid mit Prolin-*N*-methylamid zu **11** verknüpfen. Das Ergebnis der Chlorwasserstoffabspaltung — zu der sich besonders das Amidin 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en eignet — übertraf unsere Erwartung. Das Reaktionsprodukt erwies sich nämlich schon als cyclisches Dipeptid **14**. Im NMR-Spektrum fanden sich keine Hinweise auf die Dehydroalanyl-prolinverbindung **13**. Im Unterschied zur Dehydrophenylalanylverbindung **10**, bei der die Zimtsäurestruktur stabilisiert ist, addiert also die Acrylsäuredoppelbindung von **13** sehr schnell den Amidstickstoff. Da die Dehydrochlorierung Base erfordert, war es nicht möglich festzustellen, ob auch die Geschwindigkeit dieser Ringschlußreaktion — so wie die der Pyruvoylverbindung **6** zum Cyclodipeptid **7** — pH-abhängig ist. Die Cyclisierung zu **14** verlief hochstereoselektiv. Das Reaktionsprodukt war einheitlich. NMR-Spektroskopisch war kein Isomeres zu erkennen. Die Konfiguration konnte nicht festgelegt werden<sup>18)</sup>.

Um die Reaktionsbedingungen für den Ringschluß von **13** zu **14** kennenzulernen, haben wir durch Eliminierung von Toluolsulfonsäure aus *N*-Benzyloxycarbonyl- $\beta$ -tosyloxy-D,L-alanyl-L-prolin-*N*-methylamid (**12**) mittels Triäthylamin das Dehydropeptid **13** hergestellt<sup>19)</sup>. Unter diesen Reaktionsbedingungen entsteht kein Cyclodipeptid **14**. Erst mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en läßt sich der Ringschluß bei 60°C in Benzol erzwingen (Halbwertszeit ca. 1 h).



Die Acylaminofunktion in **14** ließ sich erwartungsgemäß mit Thioessigsäure gegen die Thioacetatgruppe austauschen. Auch das Thioacetat enthielt keine NMR-spektroskopisch nachweisbaren Mengen eines Stereoisomeren. Die Verbindung ist identisch — auch hinsichtlich der optischen Reinheit — mit der aus der Hydroxyverbindung **7** erhaltenen und hat wahrscheinlich *trans*-Konfiguration<sup>17)</sup>.

Zum Ringschluß muß das Dehydrodipeptid aus der thermodynamisch stabileren *anti*-Konformation **13a** die *syn*-Konformation **13b** bilden. Innerhalb einer längeren

<sup>18)</sup> Die Konfiguration der beiden Stereoisomeren von **7** konnte durch Beobachtung eines Kern-Overhauser-Effektes zwischen H<sup>A</sup> und H<sup>B</sup> bei der *trans*-Form aufgeklärt werden<sup>17)</sup>. Bei **14** ist uns nur ein Isomeres bekannt. Außerdem erscheint das NMR-Signal von H<sup>A</sup> nicht isoliert von H<sup>C</sup> und H<sup>D</sup>, so daß nach einem Kern-Overhauser-Effekt zwischen H<sup>A</sup> und H<sup>B</sup> nicht gesucht werden konnte.

<sup>19)</sup> Ergänzung b. d. Korr. (17. 7. 1974).

Peptidkette ist diese Konformationsänderung sicher erschwert und stellt ein Stabilisierungsmoment für die  $\alpha,\beta$ -Dehydroamino-säure dar. Im Nisin<sup>3)</sup> ist eine Dehydroalanineinheit an vorletzter Stelle eingebaut; ihr fehlt also überhaupt die geeignete Amidgruppe zum Ringschluß zu einem cyclischen Dipeptid. Die beiden anderen Dehydroamino-säuren — Dehydroalanin und Dehydroaminobuttersäure — haben ihre Position innerhalb der Peptidkette *in* und *an* einem heterodetischen Cyclopentapeptid. Möglicherweise bedingt diese Struktur eine zusätzliche Erschwerung für die Einstellung der *syn*-Amidkonformation und ist damit ein weiterer Stabilisierungsfaktor der Dehydroamino-säuren.

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 *Hochschuljubelstiftung 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 Fa. Perkin Elmer. Die NMR-Spektren wurden auf Spektrometern der Fa. Varian, Modell A 60-A und XL-100 aufgenommen. Wenn nicht anders angeführt, wurde  $\text{CDCl}_3$  als Lösungsmittel und TMS als innerer Standard verwendet.

*1-( $\alpha$ -Acetylamino-cinnamoyl)-N-methyl-(2S)-pyrrolidin-2-carboxamid (10)*: 1.87 g (0.01 mol) 4-Benzyliden-2-methyl-2-oxazolin-5-on werden in 20 ml Aceton mit 1.28 g (0.01 mol) L-Prolin-N-methylamid versetzt und bis zur vollständigen Auflösung des Oxazolinons bei Raumtemp. gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. liefert der Rückstand beim Verreiben mit Äther 2.8 g (89%) farblose, stark hygroskopische Kristalle vom Schmp. 86–89°C. Zur Analyse wurde das Präparat durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäure-äthylester/Chloroform (4:1) gereinigt.

NMR:  $\tau$  0.47 (s, 1H); 2.63 (m + s, 1 + 5H); 4.14 (s, 1H); 5.56 (m, 1H); 6.28 (m, 2H); 7.26 (d, 3H), 7.93 (s, 3H); 7.99 (m, 4H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$  (315.5) Ber. C 64.74 H 6.71 N 13.34 Gef. C 62.72 H 6.85 N 11.90

*1-(2-Benzoyloxycarbonylamino-3-chlorpropionyl)-N-methyl-(2S)-pyrrolidin-2-carboxamid(11)*: Zu 1.28 g (0.01 mol) L-Prolin-N-methylamid und 2.1 g Dicyclohexylcarbodiimid in 25 ml Chloroform gibt man bei etwa  $-40^\circ\text{C}$  2.58 g (0.01 mol) 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-chlorpropionsäure<sup>20)</sup>. Unter kräftigem Rühren läßt man auf Raumtemp. erwärmen, rührt dann noch einige h, filtriert den ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und wäscht mit wenig Chloroform nach. Das Filtrat wird i. Vak. eingedampft. Der Rückstand liefert aus Tetrahydrofuran 1.58 g (43%) weiße Nadeln vom Schmp. 181–182°C. Zur Analyse wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäure-äthylester/Äthanol (4:1) gereinigt.

NMR:  $\tau$  2.62 (s, 5H); 3.45 (m, 1H); 4.23 (m, 1H); 4.87 (s, 2H); 5.30 (m, 1 + 1H); 6.23 (d, 2H); 6.34 (m, 2H); 7.23 (d, 3H); 7.90 (m, 4H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4$  (367.8) Ber. C 55.51 H 6.03 Cl 9.64 N 11.42

Gef. C 55.60 H 6.17 Cl 10.55 N 11.27

*3-Benzoyloxycarbonylamino-2,3-dimethyl-perhydro-(8aS)-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion (14)*

a) *Aus 11*

Zur Suspension von 3.678 g (0.01 mol) **11** in 15 ml absol. Benzol tropft man unter Rühren bei 60°C 1.83 g (0.012 mol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in 10 ml absol. Benzol, rührt

<sup>20)</sup> M. Wilchek, C. Zioudron und A. Patchornik, J. Org. Chem. **31**, 2865 (1966).

noch 1 h bei 60°C, destilliert dann das Benzol i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in 20 ml Chloroform auf, schüttelt dreimal mit 25 ml 0.1 N HCl und anschließend zweimal mit 20 ml Wasser aus. Die Chloroformlösung wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Äther verrieben, wobei man 1.95 g (61.1%) farblose Kristalle vom Schmp. 178–179°C erhält.

b) Aus *N*-Benzyloxycarbonyl-dehydroalanyl-L-prolin-*N*-methylamid (13)<sup>19</sup>

Das aus je 30 mmol *N*-Benzyloxycarbonyl-D,L-serin und L-Prolin-*N*-methylamid (s. u.) hergestellte rohe Dehydridipeptid **13** wird in 100 ml 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) 6 h auf 60°C erwärmt. Danach wird mit verd. wäbr. HCl und Wasser gewaschen, und die wäßrigen Extrakte noch 3mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Aus den vereinigten organ. Lösungen kristallisieren nach Abdampfen des Lösungsmittels beim Verreiben mit Essigester/Äther 4.5 g **14** (Ausb. 45%, bez. auf das eingesetzte L-Prolin-*N*-methylamid). **14** stimmt in allen untersuchten Eigenschaften mit dem aus **11** erhaltenen Produkt überein.

NMR:  $\tau$  2.67 (s, 5H); 3.56 (s, 1H); 4.95 (s, 2H); 5.70 (m, 1H); 6.40 (m, 2H); 7.07 (s, 3H); 8.05 (m, 1H); 8.18 (m, 3H); 8.28 (s, 3H).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (331.4) Ber. C 61.62 H 6.39 N 12.68 Gef. C 61.50 H 6.48 N 13.06

3-Acetylthio-2,3-dimethyl-perhydro-(8a*S*)-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-1,4-dion (**8**): 1.657 g (0.005 mol) **14** in 15 ml Chloroform werden mit einer Spatelspitze wasserfreiem Zinkchlorid und 1 ml Thioessigsäure 2 h bei Raumtemp. gerührt. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt eine Reihe von Substanzen, von denen eine in verschiedenen Laufmitteln denselben *R<sub>F</sub>*-Wert hat, wie das l. c.<sup>17</sup>) beschriebene **8**. Durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäure-äthylester/Chloroform 4:1) wurden 0.21 g (16%) **8** abgetrennt; Schmp. 122–124°C (Lit.<sup>17</sup>) 124°C);  $[\alpha]_D^{20} = -237^\circ$  (Lit.<sup>17</sup>)  $-259^\circ$ ). Die etwas niedrigere Drehung erklärt sich daraus, daß die Substanz geringe Mengen Kieselgel enthielt und deshalb zu wenig eingewogen wurde.

*N*-Benzyloxycarbonyl-dehydroalanyl-L-prolin-*N*-methylamid (**13**)<sup>19</sup>: 7.17 g (30 mmol) *N*-Benzyloxycarbonyl-D,L-serin und 3.90 g (30 mmol) L-Prolin-*N*-methylamid in 90 ml wasserfreiem Chloroform werden bei –5°C unter Rühren mit einer Lösung von 6.18 g (30 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 45 ml absol. Chloroform versetzt. Nach 2 h bei 0°C und 3 h bei Raumtemp. wird vom gebildeten Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und die Lösung mit 10proz. HCl-Lösung, gesätt. wäbr. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen i. Vak. wird das rohe sirupöse *N*-Benzyloxycarbonyl-D,L-seryl-L-prolinamid in 30 ml absol. Pyridin gelöst und bei –5°C portionsweise mit 5.70 g (30 mmol) Tosylchlorid versetzt und danach 2 h bei 0°C und weitere 4 h bei Raumtemp. belassen.

Eine Lösung des nach Abdampfen des Pyridins verbleibenden Rückstandes (rohes **12**) in 100 ml absol. Methylenchlorid wird 48 h bei Raumtemp. mit 10 ml trockenem Triäthylamin umgesetzt und anschließend mit verd. Chlorwasserstoffsäure, gesätt. wäbr. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels verbliebene rohe **13** wird ohne weitere Reinigung zur Cyclisierung umgesetzt. Zur Charakterisierung wurde eine Probe des rohen Dehydridipeptides (**13**) an Kieselgel mit Chloroform/Methanol (90:10) als Laufmittel chromatographiert (*R<sub>F</sub>* 0.47) und auf diese Weise als farbloses Glas isoliert, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau$  – 1.84 (s, 1H, mit D<sub>2</sub>O austauschbar); 2.60 (s, 1H, mit D<sub>2</sub>O austauschbar); 2.73 (s, 5H); 4.41 (s, 1H); 4.92 (s, 2H); 5.19 (s, 1H); 5.47 (m, 1H); 6.45 (t, 2H); 7.29 (d, 3H); 7.68–8.42 (m, 4H).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (331.4) Ber. C 61.62 H 6.39 N 12.68 Gef. C 61.43 H 6.27 N 12.80