Chem. Ber. 108, 2907–2916 (1975)

Über Aminosäuren und Peptide, XV[1,2]

Hydroxylsubstituierte Cyclodipeptide durch Ringschluß von Pyruvoylaminosäureamiden, II[3]

Zweifacher Ringschluß

Elisabeth Öhler und *Ulrich Schmidt**

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

Eingegangen am 22. Oktober 1973

2-Oxo-5-(pyruvoylamino)valerian-methylamid (**15**) wird über die Stufen **10**–**14** aufgebaut. **15**, in kristallinem Zustand und in Chloroformlösung stabil, bildet in verdünnter Chlorwasserstoffsäure durch zweifachen Ringschluß das Dihydroxy-cyclodipeptid **16**. Reaktion mit $H_2S/ZnCl_2$ und folgende Dehydrierung führen von **16** zur Epidithioverbindung **17**. 5-Azido-2-oxovalerian-methylamid (**22**) wird mit Hilfe von Triphenylphosphin in 1,2-Dehydroprolin-methylamid (**23**) umgewandelt.

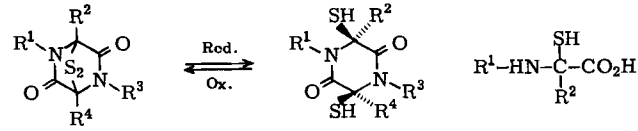
On Amino Acids and Peptides, XV [1,2]

Formation of Hydroxycyclodipeptides by Cyclization of Pyruvoyl Amino Acids, II[3]
Double Cyclization

2-Oxo-5-(pyruvoylamino)valeric methylamide (**15**) is synthesized *via* the compounds **10**–**14**. **15** is stable in cristalline form and in chloroform solution, but affords the dihydroxycyclodipeptide **16** in dilute HCl solution by a double cyclization reaction. Further reaction with $H_2S/ZnCl_2$ and subsequent dehydrogenation yield the epidithio-cyclodipeptide **17**. 1,2-Dehydroproline methylamide (**23**) is obtained by reaction of 5-azido-2-oxovaleric methylamide (**22**) with triphenylphosphine.

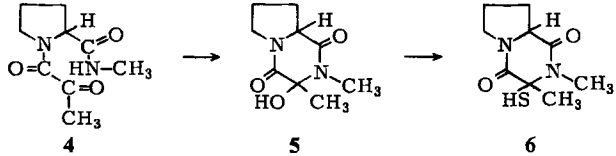
Eine Anzahl antiviraler, fungistatischer und teilweise cytostatischer Pilzstoffwechselprodukte, von denen die wichtigsten in der zweiten Fußnote genannt sind, enthält als charakteristische Einheit einen Cyclodipeptidkern mit einer Disulfidbrücke (**1**). Ähnliche Eigenschaften zeigen die entsprechenden Dimercaptane (**2**), die ohne Schwierigkeiten aus den Epidisulfiden durch Reduktion erhalten werden, sich leicht zu diesen wieder dehydrieren lassen und sicher in naher biogenetischer Beziehung zu den Epidisulfiden stehen. Sie sind auch aus den analogen Dihydroxyverbindungen mit Schwefelwasserstoff unter Mercaptalisierungsbedingungen zugänglich[4].

[1] XIV. Mitteil.: *H. Poisel* und *U. Schmidt*, Chem. Ber. **108**, 2547 (1975).
[2] Zugleich Syntheseversuche in der Reihe der 3,6-Epidithio-2,5-dioxopiperazin-Antibiotika Gliotoxin, Sporidesmin, Aranotin, Chaetocin und Verticillin X, IX. Mitteil.: *U. Schmidt, A. Perco* und *E. Öhler*, Chem. Ber. **107**, 2816 (1974).
[3] I. Mitteil.: *J. Häusler* und *U. Schmidt*, Chem. Ber. **107**, 2804 (1974).
[4] *E. Öhler, F. Tataruch* und *U. Schmidt*, Chem. Ber. **106**, 165 (1973).

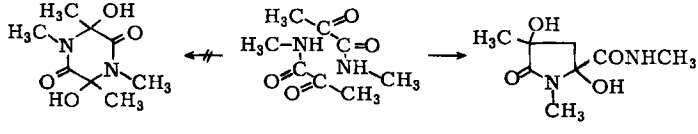


1 **2** **3**

Für die Biogenese schwefelhaltiger Cyclodipeptide vom Typ **1**, ihrer Dihydroverbindungen **2** oder der zugrundeliegenden α-Mercaptoaminosäuren **3** kann man Wege über Dehydroaminosäuren, Dehydropeptide[5] oder α-Hydroxyaminosäuren bzw. Hydroxypeptide vermuten. Modellversuche für den biogenetisch plausiblen Übergang von Pyruvoyl-aminosäureamiden in Monohydroxy-cyclodipeptide und deren Umsetzung zu den entsprechenden Mercaptoverbindungen sind in einer vorhergehenden Mitteilung[3] gezeigt worden (z. B. **4** → **5** → **6**). Zum Aufbau von Dihydroxy-cyclodipeptiden und damit von Epidithio-cyclodipeptiden sollte sinngemäß die intermolekulare „Cycloaddition" zweier Moleküle Brenztraubensäureamid führen (**8** → **7**), die aber offenbar nicht möglich ist; zumindest hat man über Mißerfolge bei solchen Versuchen berichtet, denn die Autokondensationsprodukte erwiesen sich als Pyrrolidone **9**[6].



4 **5** **6**



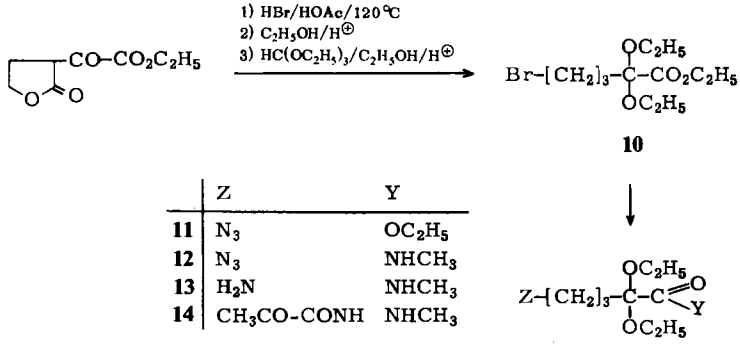
7 **8** **9**

Wir haben deshalb versucht, den Aufbau eines Dihydroxy-cyclodipeptids durch *zwei*malige Einlagerung eines Amidstickstoffes in eine Carbonylgruppe durch einen *intra*molekularen Ablauf beider Reaktionsschritte zu einem Bicyclus **16** zu ermöglichen. Da bekannt war, daß δ-Amino-α-oxovaleriansäure zum Dehydroprolin cyclisiert[7], haben wir als unterstützenden Ringschluß die Bildung eines Fünfringes (A in Formel **16**) benützt. Damit war gleichzeitig eine Annäherung des Modells an die Strukturen der natürlich vorkommenden Verbindungen dieser Reihe erreicht, denn bei allen Antibiotika dieses Typs ist dem Cyclodipeptidring ein Fünfring angegliedert.

Unser Ziel war also die zweifache Cyclisierung des bifunktionellen α-Ketosäureamids **15** zum Dihydroxy-cyclodipeptid **16** und dessen Umwandlung in das Epidisulfid **17**. — Der Aufbau von **15** ist aus dem folgenden Formelschema zu ersehen.

[5] Modellversuche dazu: Über Aminosäuren und Peptide, XII: *U. Schmidt, A. Perco* und *E. Öhler*, Chem. Ber. **107**, 2816 (1974).
[6] *P. M. Pojer* und *J. O. Rae*, Aust. J. Chem. **26**, 1737 (1972).
[7] *A. P. Mauger* und *B. Witkop*, Chem. Rev. **66**, 48 (1966).

Die α-Carbonylgruppe der α-Ketovaleriansäurederivate muß zu Beginn der Reaktionsfolge durch Acetalisierung blockiert werden, um die vorzeitige Fünfringbildung mit der δ-Aminogruppe zu verhindern. Die zweite α-Ketosäureeinheit läßt sich an die Aminoverbindung **13** ohne Schwierigkeit mit Hydroxymaleinsäureanhydrid oder besser mit Brenztraubensäure-*p*-nitrophenylester anfügen.



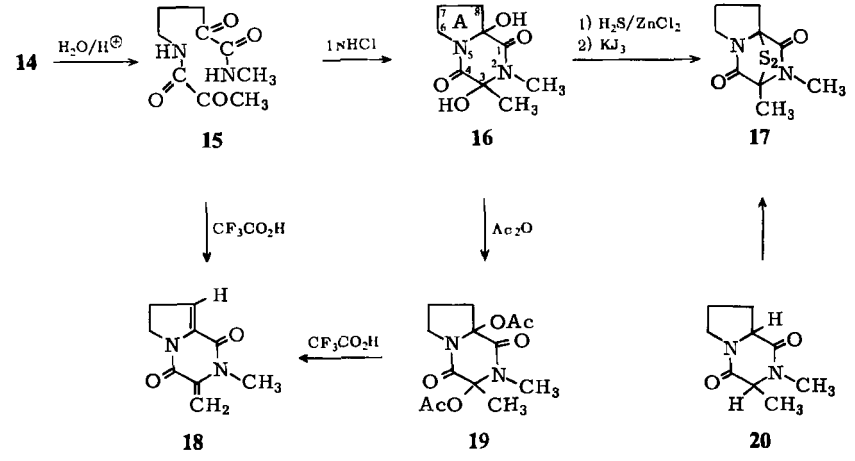
	Z	Y
11	N_3	OC_2H_5
12	N_3	$NHCH_3$
13	H_2N	$NHCH_3$
14	$CH_3CO\text{-}CONH$	$NHCH_3$

Das Acetal **14** kann man durch verdünnte Chlorwasserstoffsäure mit ca. 75% Ausbeute zum Bis-α-ketosäureamid **15** spalten, das sich mit Chloroform extrahieren läßt. Es ist in kristallinem Zustand sowie in Chloroformlösung stabil. Im NMR-Spektrum einer $CDCl_3$-Lösung von **15** (Singulett der CH_3COCO-Protonen bei τ = 7.52 und Dublett der NCH_3-Protonen bei 7.11) findet sich auch nach mehreren Tagen kein Hinweis auf eine Ringschlußreaktion. Dagegen lassen sich in der nach Abtrennung von **15** verbleibenden wäßrigen Phase etwa 10% der Dihydroxyverbindung **16** nachweisen. Im NMR-Spektrum einer [D_5]Pyridin-Lösung des salzfreien Rückstandes der wäßrigen Phase findet man nämlich das Singulett der CH_3-Protonen bei τ = 8.00 und das der NCH_3-Gruppe bei 6.69. Daneben lassen sich auch geringe Mengen von **15** und einer isomeren bicyclischen Verbindung (Singuletts bei τ = 8.09 und 6.90) erkennen. — Im Gegensatz zur Stabilität der Lösung in Chloroform bildet **15** in neutraler wäßriger Lösung anscheinend polymere Additions- und Kondensationsprodukte. Schon nach fünfstündigem Erwärmen auf 50°C in Deuteriumoxid sind im NMR-Spektrum nämlich die charakteristischen Signale von **15** verschwunden, dafür treten dann mehrere neue Methylsignale auf, die aber mit denen der gewünschten bicyclischen Verbindung **16** nicht identisch sind.

Die Ergebnisse der sauren Hydrolyse des Acetals **14** wiesen auf die geeigneten Reaktionsbedingungen für den zweifachen Ringschluß zur Dihydroxyverbindung **16** hin. Am günstigsten verlief dieser bei zweieinhalbstündigem Erwärmen von **14** in 1 N HCl auf 55°C. Als Hauptprodukt entstand dabei das gewünschte Diol **16** neben 20–30% der Bis-α-ketosäureverbindung **15** und Spuren des Diolefins **18**. Das Hauptprodukt ließ sich zwar rein isolieren, zur Umsetzung mit Schwefelwasserstoff haben wir jedoch das Rohprodukt eingesetzt und nach der Dehydrierung das Epidisulfid **17** isoliert. Die Ausbeute betrug 40%, bezogen auf die rohe Dihydroxyverbindung **16**[8]. — Das gleiche Epidisulfid gewannen wir auch aus *N*-Methylalanyl-prolin-

[8] Nach der Behandlung mit Säure wurden 30% **15** extrahiert und der in der Wasserphase verbleibende Anteil als rohe Dihydroxyverbindung **16** angenommen.

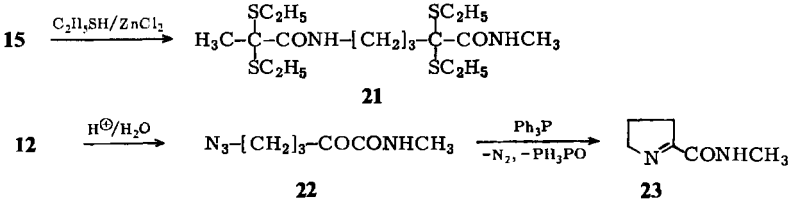
anhydrid[3] (**20**) durch zweimalige successive Metallierung und Umsetzung mit Schwefel über eine Reaktionsfolge, die dem früher berichteten Aufbau von Epidithioprolyl-prolin-anhydrid entspricht[9].



Schon unter den oben beschriebenen Cyclisierungsbedingungen (1 N HCl; 55°C; 2.5 h) läßt sich neben dem Bis-α-ketoamid **15** und seinem bicyclischen Cycloadditionsprodukt **16** auch die Bildung des Diolefins **18** in Spuren nachweisen; es fällt bei der Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel durch intensive Fluoreszenz auf. Bei vierstündigem Erwärmen des Acetals **14** in 2 N HCl auf 55°C zeigte das NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches in $CDCl_3$ u.a. schon deutlich die Signale der vinylischen Protonen bei $\tau = 3.69$, 4.18 sowie 5.06. Die Verbindung wird zum Hauptprodukt, wenn man **15** oder das Diacetat **19** einige Tage mit Trifluoressigsäure reagieren läßt.

Versuche, den Ringschluß (**15** → **16**) *und* die Einführung der Schwefelfunktionen (**16** → **17**) in wäßriger Lösung, also unter annähernd physiologischen Bedingungen im „Eintopf" vorzunehmen, scheiterten. Auch die Einwirkung von Äthanthiol und Zinkchlorid auf das Bis-α-ketosäureamid **15** in Chloroformlösung führte nicht zum Ringschluß, sondern nur zur Bildung des Bis-thioacetals **21**.

5-Azido-2-oxovalerian-methylamid (**22**), durch Acetalspaltung von **12** bequem zugänglich, läßt sich mit Triphenylphosphin in guter Ausbeute über ein nicht isoliertes Iminophosphoran in 1,2-Dehydroprolin-methylamid (**23**) überführen. Dieser Weg bildet einen leichten Zugang zur Reihe der bisher nur wenig untersuchten 1,2-Dehydroprolinderivate[7].



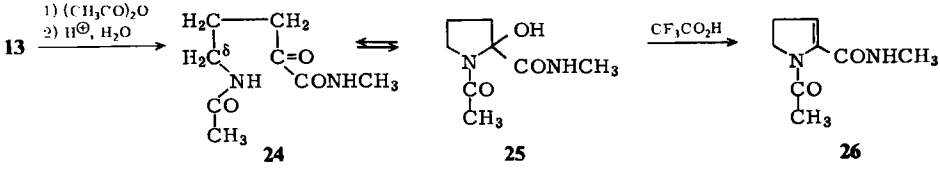
[9] *E. Öhler, H. Poisel, F. Tataruch* und *U. Schmidt*, Chem. Ber. **105**, 635 (1972).

Anhang [10]

Im Unterschied zum glatt ablaufenden zweifachen Ringschluß **15** → **16** führt der Versuch der einfachen Fünfringbildung aus der *N*-Acetylverbindung **24** nur zu einem Gemisch aus cyclischem (**25**) und offenem (**24**) Tautomeren. Ein Gemisch gleicher Zusammensetzung beobachtet man auch, wenn die cyclische Chlorverbindung (**25**: Cl statt OH) hydrolysiert, aus dem Reaktionsprodukt die Verbindung **24** extrahiert und das NMR-Spektrum in Chloroform aufgenommen wird[11]. Von den beiden Verbindungen **24** und **25** ließ sich nur das offenkettige **24** relativ rein isolieren; es kristallisiert nämlich oft aus konzentrierten Lösungen der Gleichgewichtsmischung aus. Bei schneller Registrierung des Spektrums einer Chloroformlösung dieser Kristalle erhält man das NMR-Spektrum der offenkettigen Verbindung **24** ohne wesentlichen Gehalt an cyclischem **25**. Nach einiger Zeit erscheinen dann im Spektrum zusätzlich die Signale des cyclischen Tautomeren: Neben dem Singulett der Acetylgruppe von **24** bei $\tau = 8.02$ entsteht das **25** zuzuordnende Signal einer zweiten Acetylgruppe bei 7.92; das Quartett der δ-CH_2-Gruppe von **24** bei $\tau = 6.72$ wird abgeschwächt auf Kosten des Tripletts der NCH_2-Gruppierung bei $\tau = 6.32$ ppm.

In Wasser (D_2O) beträgt das Verhältnis zwischen **24** und **25** nach Gleichgewichtseinstellung etwa 40:60. In Chloroform liegen nach ca. 24 h beide Verbindungen in annähernd gleicher Konzentration vor. In Pyridin liegt das Gleichgewicht dagegen weit auf Seiten der offenen Verbindung: Dampft man die Chloroformlösung des 1:1-Gemisches ein und löst in Pyridin, so registriert man nur das Spektrum von **24**. Der Abdampfrückstand der Pyridinlösung zeigt in Chloroform zunächst nur die Signale der offenen Verbindung **24**, aus der sich im Verlauf einiger Stunden wieder die 1:1-Mischung von **24** und **25** bildet.

Einen weiteren Hinweis auf die Struktur der cyclischen Verbindung **25** — die sich nicht rein isolieren läßt — bringt die Behandlung der „Gleichgewichtsmischung" nach dem Abdampfen des Wassers mit Trifluoressigsäure. Im Reaktionsprodukt lassen sich dann nämlich die Signale des Olefins **26** erkennen[11].



24 **25** **26**

Die Fünfringbildung durch Einlagerung einer Amidgruppe in ein α-Ketocarbonyl führt also nur zu einem Gleichgewicht aus offener und ringgeschlossener Verbindung (**24** und **25**). Beim zweifachen Ringschluß (**15** → **16**) liegt das Gleichgewicht dagegen weitgehend auf der Seite des Bicyclus. Die zuerst erfolgende Bildung des Fünfringes wird offenbar dadurch komplettiert, daß die Ringverbindung durch den folgenden Schluß des Sechsringes aus dem Gleichgewicht abgezogen wird.

[10] Ergänzt am 24. 2. 1975.

[11] Beschreibung des Versuches in *H. Poisel* und *U. Schmidt*, Chem. Ber. **108**, 2917 (1975), nachstehend.

Bei den Aminozuckern[12] zeigen Acetamidoketosen[13] keinerlei Neigung, Halbaminal-Fünfringe mit Stickstoff als Ringglied auszubilden[14,15]. Erst wenn die Acetamidogruppe durch die nucleophilere Aminogruppe[14] oder das Ketocarbonyl durch das aktivere Aldehydcarbonyl[16] ersetzt wird, tritt Ringschluß ein. Die Acetamidogruppe lagert sich auch nicht in ein Ketocarbonyl unter Bildung eines sechsgliedrigen Aminalringes ein. Lediglich 6-Amino-2-ketohexosen cyclisieren zu Ketopiperidinosen[17].

Dem *Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* danken wir für die Mittel zur Anschaffung eines Massenspektrometers, eines XL-100-NMR-Spektrometers und einer Fourier-Transform-Puls-Spektroskopie-Einheit.

Experimenteller Teil

5-Brom-2-oxovaleriansäure: 18.60 g (0.1 mol) α-Äthoxalylbutyrolacton[18] werden in 60 ml HBr/Eisessig (40proz.) 1 h unter Rühren auf 115–120°C erhitzt. Danach fügt man bei gleicher Temp. über einen Zeitraum von 5 h weitere 140 ml HBr/Eisessig zu. Nach insgesamt 7 h Reaktionszeit werden HBr und Eisessig i. Vak. abdestilliert, und der Rückstand wird fraktioniert destilliert. Sdp. 115°C/0.01 Torr; Ausb. 18.3 g (95%).

NMR ($CDCl_3$): $\tau = -0.09$ (s, 1H, mit D_2O austauschbar); 6.49 (t, 2H); 6.83 (t, 2H); 7.49–8.02 (m, 2H).

$C_5H_7BrO_3$ (195.0) Ber. C 30.76 H 3.58 Br 41.02 Gef. C 30.50 H 3.30 Br 40.73

5-Brom-2-oxovaleriansäure-äthylester: 17.60 g (90 mmol) 5-Brom-2-oxovaleriansäure, 20 ml Äthanol, 40 ml Benzol und 2 ml mit HBr gesätt. Äthanol werden in einem mit einem Wasserabscheider versehenen Rundkolben bis zum Ende der Reaktion erhitzt (ca. 5–6 h). Dann wird i. Vak. eingeengt und der Rückstand destilliert. Sdp. 83°C/0.01 Torr; Ausb. 18.9 g (85%).

NMR ($CDCl_3$): $\tau = 5.68$ (q, 2H); 6.52 (t, 2H); 6.94 (t, 2H); 7.54–8.06 (m, 2H); 8.65 (t, 3H).

$C_7H_{11}BrO_3$ (223.1) Ber. C 37.66 H 4.93 Br 35.87 Gef. C 37.20 H 4.80 Br 35.50

2,2-Diäthoxy-5-bromvaleriansäure-äthylester (**10**): 2.23 g (10 mmol) 5-Brom-2-oxovaleriansäure-äthylester, 3.00 g (20 mmol) Orthoameisensäure-triäthylester, 2 ml absol. Äthanol und 2 Tropfen konz. Schwefelsäure werden 48 h bei Raumtemp. belassen. Danach wird langsam über eine Kolonne abdestilliert, bis die Temp. am Kolonnenkopf 70°C erreicht. Der verbleibende Rückstand liefert i. Vak. 2.8 g (94%) **10**, Sdp. 90–92°C/0.01 Torr.

NMR ($CDCl_3$): $\tau = 5.73$ (q, 2H); 6.20–6.71 (m, 6H); 7.79–8.33 (m, 4H); 8.70 (t, 3H); 8.79 (t, 6H).

$C_{11}H_{21}BrO_4$ (297.2) Ber. C 36.39 H 7.07 Br 26.94 Gef. C 36.05 H 6.95 Br 26.54

---

12) Zusammenfassung: *H. Paulsen* und *K. Todt*, Advan. Carbohyd. Chem. **23**, 116 (1968).
13) Allerdings ist der Vergleich des Ketoamids **24** mit Acetamidoketosen nicht ganz stichhaltig, da das α-Ketocarbonyl von **24** wesentlich bereiter zum Übergang in Acetale und Aminale ist als eine isolierte Ketogruppe in Acetamidoketosen. Lediglich die Benzyloxycarbonyl-neuraminsäure[14] ist eine α-Ketosäure; sie schließt den Ring aber auch erst nach der (hydrogenolytischen) Spaltung des Amids zum Amin unter Ausbildung eines Pyrrolins.
14) *W. Gielen*, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **348**, 329 (1967).
15) *J. K. N. Jones*, *M. B. Perry* und *C. J. Turner*, Can. J. Chem. **39**, 965, 2400 (1961); **40**, 503 (1962).
16) *H. Paulsen*, *J. Brüning*, *K. Propp* und *K. Heyns*, Tetrahedron Lett. **1968**, 999.
17) *H. Paulsen*, *J. Langster* und *K. Heyns*, Chem. Ber. **100**, 802 (1967).
18) *H. Plieninger*, Chem. Ber. **83**, 271 (1950).

2,2-Diäthoxy-5-azidovaleriansäure-äthylester (**11**): 5.95 g (20 mmol) **10** und 2.60 g (40 mmol) NaN_3 werden in 20 ml absol. DMSO 4 h auf 70–75°C erwärmt. Nach dem Erkalten wird auf Eiswasser gegossen und mehrmals mit Petroläther ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels läßt sich der Azidoester **11** i. Vak. unzersetzt destillieren. Sdp. 80°C/0.01 Torr; Ausb. 4.5 g (93%).

IR (CH_2Cl_2): 2095 (N_3), 1740 (CO) cm^{-1}. – NMR ($CDCl_3$): τ = 5.70 (q, 2H); 6.41 (q, 4H); 6.65 (t, 2H); 7.79–8.56 (m, 4H); 8.65 (t, 3H); 8.74 (t, 6H).

$C_{11}H_{21}N_3O_4$ (259.3) Ber. C 50.95 H 8.16 N 16.21 Gef. C 50.79 H 8.31 N 16.05

2,2-Diäthoxy-5-azidovalerian-methylamid (**12**): 20.00 g (77.2 mmol) **11**, 80 ml absol. Äthanol und 50 ml trockenes Methylamin werden in einem Autoklaven 7 Tage auf 50°C erwärmt. Danach wird i. Vak. eingeengt und der Rückstand bei 0.01 Torr bis zu einer Badtemp. von 110°C destilliert. Das Destillat (17.2 g, 86%) erstarrt in der Vorlage. Aus Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 46°C.

IR (CH_2Cl_2): 3425 (NH), 2095 (N_3), 1680 (CO) cm^{-1}. – NMR ($CDCl_3$): τ = 3.08 (m, 1H, mit D_2O austauschbar); 6.54 (q, 4H); 6.74 (t, 2H); 7.17 (d, 3H); 7.85–8.94 (m, 4H); 8.79 (t, 6H).

$C_{10}H_{20}N_4O_3$ (244.3) Ber. C 49.16 H 8.25 N 22.94 Gef. C 49.62 H 8.15 N 22.96

5-Amino-2,2-diäthoxyvalerian-methylamid (**13**): 2.45 g (10 mmol) **12** in 50 ml absol. Äthanol werden in Gegenwart von 200 mg PtO_2 3 h bei 2.5 at hydriert. Dann wird unter Luftausschluß das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der semikristalline Rückstand bei einer Badtemp. von 110–120°C bei 0.01 Torr destilliert und ohne weiteres möglichst rasch zur Acylierung eingesetzt.

5-Acetamido-2,2-diäthoxyvalerian-methylamid: Das aus 2.45 g (10 mmol) **12** erhaltene rohe Amin **13** wird 20 h mit 7 ml Acetanhydrid bei Raumtemp. umgesetzt. Dann wird überschüss. Acetanhydrid i. Vak. abgepumpt und der kristalline Rückstand mit Äther verrieben. Ausb. 2.15 g (82.5%, bez. auf eingesetztes **12**). Schmp. 118–120°C (aus Essigester).

NMR ($CDCl_3$): τ = 2.68–3.74 (m, 2H, mit D_2O austauschbar); 6.30–7.03 (m, 6H); 7.18 (d, 3H); 7.82–8.30 (m, 2H); 8.04 (s, 3H); 8.30–8.95 (m, 2H); 8.81 (t, 6H).

$C_{12}H_{24}N_2O_4$ (260.3) Ber. C 55.36 H 9.29 N 10.76 Gef. C 55.30 H 9.12 N 10.78

2,2-Diäthoxy-5-(pyruvoylamino)valerian-methylamid (**14**)

a) Man läßt eine Lösung von 3.85 g (17.6 mmol) **13** und 3.70 g (17.6 mmol) Brenztraubensäure-*p*-nitrophenylester[19] in 50 ml absol. CH_2Cl_2 20 h bei Raumtemp. reagieren. Danach wird mit einem Äquivalent 0.5 N NaOH ausgeschüttelt und mehrmals mit kleinen Portionen Wasser gewaschen. Nach Trocknen der CH_2Cl_2-Lösung über Na_2SO_4 und Eindampfen i. Vak. wird der kristalline Rückstand durch Verreiben mit Äther gewaschen. Ausb. 3.8 g (75%), Schmp. 138–140°C (aus Essigester).

NMR ($CDCl_3$): τ = 2.96 (m, 2H, mit D_2O austauschbar); 6.50 (q, 4H); 6.50–6.86 (m, 2H); 7.15 (d, 3H); 7.64 (s, 3H); 7.86–8.90 (m, 4H); 8.76 (t, 6H).

$C_{13}H_{24}N_2O_5$ (288.3) Ber. C 54.15 H 8.39 N 9.72 Gef. C 53.76 H 8.50 N 9.50

b) 1.00 g (4.6 mmol) **13** in 3 ml absol. Pyridin werden bei 35–40°C portionenweise mit 900 mg (4.6 mmol) Hydroxymaleinsäure-anhydrid-Pyridinsalz versetzt. Zur Beendigung der CO_2-Entwicklung wird noch weitere 20 min auf 40°C erwärmt. Danach wird das Pyridin

---

[19] *J. Häusler* und *U. Schmidt*, Chem. Ber. **107**, 145 (1974).

i. Vak. entfernt, der Rückstand in $CHCl_3$ und 10proz. Schwefelsäure aufgenommen und die wäßr. Phase noch mehrmals mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Die vereinigten organ. Fraktionen liefern, wie bei a) aufgearbeitet, 350 mg (26.5%) **14**.

2-Oxo-5-(pyruvoylamino)valerian-methylamid (**15**): 1.30 g (4.5 mmol) **14** werden in 13 ml 1 N HCl 20 min auf 55°C erwärmt. Nach dem Erkalten wird die Lösung mehrmals mit insgesamt 60 ml $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen liefern, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt, **15** in Form farbloser Kristalle. Schmp. 145°C (aus Essigester), Ausb. 750 mg (78%).

NMR ($CDCl_3$): τ = 2.44–3.15 (m, 2H, mit D_2O austauschbar); 6.45–6.78 (m, 2H); 6.98 (t, 2H); 7.11 (d, 3H); 7.52 (s, 3H); 7.85–8.34 (m, 2H).

$C_9H_{14}N_2O_4$ (214.2) Ber. C 50.46 H 6.59 N 13.08 Gef. C 50.23 H 6.51 N 12.82

3,8a-Dihydroxy-2,3-dimethylperhydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion (3,6-Dihydroxyprolyl-N-methylalanin-anhydrid) (**16**): Eine Suspension von 800 mg (2.77 mmol) **14** in 12 ml 1 N HCl wird 2.5 h bei 55°C gerührt. Nach dem Erkalten wird die wäßr. Lösung mit Chloroform gewaschen, dann mit 2 N NaOH neutralisiert und i. Vak. eingedampft. Der trockene Rückstand wird unter Erwärmen mehrmals mit absol. Methanol verrieben. Nach Abtrennung des ungelösten Anteils wird i. Vak. eingeengt, bis das Diol zu kristallisieren beginnt. Nach Waschen mit wenig Eis/Wasser erhält man aus Methanol 220 mg (37.2%) farblose Kristalle vom Schmp. 180–184°C.

NMR ([D_5]Pyridin): τ = 2.84 (s, 2H, mit D_2O austauschbar); 5.98–6.40 (m, 2H); 6.69 (s, 3H); 7.36–8.49 (m, 4H); 8.00 (s, 3H).

$C_9H_{14}N_2O_4$ (214.2) Ber. C 50.46 H 6.59 N 13.08 Gef. C 50.33 H 6.56 N 13.13

2,3-Dimethyl-perhydro-3,8a-epidithiopyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion (3,6-Epidithioprolyl-N-methylalanin-anhydrid) (**17**)

a) *Aus* **16**: Eine Suspension von 2.00 g (6.95 mmol) **14** in 30 ml 1 N HCl wird 2.5 h bei 55°C gerührt. Nach dem Erkalten wird 3mal mit je 20 ml Chloroform gewaschen, um **15** (500 mg, 2.34 mmol) und Spuren **18** zu entfernen. Die wäßr. Lösung wird mit 2 N NaOH neutralisiert und i. Vak. vorsichtig zur Trockene eingedampft. Durch eine Suspension des trockenen, pulverisierten Rückstandes in 70 ml absol. Chloroform wird 7 h trockenes H_2S geleitet und dabei stündlich je 50 mg wasserfreies $ZnCl_2$ zugefügt. Die gelbliche Suspension wird dann mit Wasser gewaschen, die Waschlösungen werden mit Chloroform ausgezogen. Die vereinigten Extrakte werden i. Vak. eingeengt, um überschüss. H_2S zu entfernen, dann wird in Chloroform/Wasser aufgenommen und im Scheidetrichter unter kräftigem Schütteln mit 10proz. KJ_3-Lösung bis zur bleibenden Rosafärbung versetzt. Überschüss. Jod wird mit einem Tropfen verdünnter, wäßr. Thiosulfatlösung entfernt. Aus der organ. Phase isoliert man nach Abziehen des Chloroforms durch Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Chloroform/Methanol (95:5) als Laufmittel 450 mg **17** (R_F 0.62) in Form blaßgelber Kristalle vom Schmp. 120–122°C. Ausb. 40%, bez. auf Diol **16**.

b) *Aus 2,3-Dimethylperhydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion (L-Prolyl-N-methyl-D,L-alanin-anhydrid)* (**20**): Zu einer Suspension von Natriumamid (aus 0.25 g, 10.9 mmol Natrium) in 50 ml trockenem flüssigem Ammoniak fügt man vorsichtig unter Rühren eine Lösung von 1.82 g (10.0 mmol) **20**[3] in 50 ml trockenem Ammoniak und nach 10 min 0.35 g (11 mmol) Schwefel. Die nach 1 h entstandene Lösung läßt man vorsichtig zu einer Suspension von Natriumamid (aus 0.25 g, 10.9 mmol Natrium) in 50 ml flüssigem Ammoniak einfließen. Nach 15 min werden der entstandenen Suspension 0.35 g (11 mmol) Schwefel zugefügt. Anschließend läßt man das Ammoniak während ca. 2 h abdampfen, säuert den Rückstand

mit 10proz. Schwefelsäure an und extrahiert sofort mit Methylenchlorid. Man trocknet die organ. Phase, dampft i. Vak. ein, nimmt in 40 ml absol. Methanol auf, versetzt unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß portionsweise mit 1.00 g (26.3 mmol) Natriumborhydrid und rührt 30 min nach. Danach entfernt man unter Luftausschluß bei Raumtemp. das Methanol, nimmt in 30 ml entgastem Wasser und 30 ml Chloroform auf und säuert mit 10proz. Schwefelsäure rasch an. Die Chloroformphase wird abgetrennt und entstandener Schwefelwasserstoff i. Vak. abgepumpt. Nun wird im Scheidetrichter die mit 25 ml Wasser überschichtete Chloroformphase unter Schütteln mit 10proz. KJ_3-Lösung bis zur bleibenden Rosafärbung versetzt. Aus der organ. Phase erhält man nach Entfernen des Chloroforms durch Verreiben mit wenig eiskaltem Wasser 1.13 g (46.5%) **17**. Durch Verreiben mit Methanol gelbliche Kristalle vom Schmp. 120–123°C.

NMR ($CDCl_3$): τ = 5.91–6.57 (m, 2H); 6.98 (s, 3H); 7.48–7.94 (m, 4H); 8.03 (s, 3H). – MS: M^+ *m/e* 244 (0.3%); 180 ($M^+ - S_2$, 100%); 152 ($M^+ - S_2 - CO$, 31%); 124 ($M^+ - S_2 - 2\,CO$, 14%).

$C_9H_{12}N_2O_2S_2$ (244.2) Ber. C 44.26 H 4.95 N 11.47 S 26.21
Gef. C 44.90 H 5.08 N 11.33 S 26.22
Mol.-Masse 233 (osmometr. in $CHCl_3$)

3,8a-Diacetoxy-2,3-dimethylperhydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion (3,6-Diacetoxyprolyl-N-methylalanin-anhydrid) (**19**): Man läßt 110 mg (0.5 mmol) **16** in 2 ml absol. Pyridin mit 1 ml Acetanhydrid 50 h bei Raumtemp. reagieren. Dann wird bei 1 Torr eingeengt, der kristalline Rückstand in Methylenchlorid/Wasser aufgenommen und die Wasserphase noch einmal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Aus den vereinigten und getrockneten CH_2Cl_2-Lösungen isoliert man nach Eindampfen 110 mg (74%) Diacetat durch Verreiben mit Essigester/Äther. Aus Essigester farblose, zersetzliche Kristalle vom Schmp. 135–140°C/Zers.

NMR ($CDCl_3$): τ = 5.63–6.82 (m, 2H); 7.05 (s, 3H); 7.28–8.32 (m, 4H); 7.95 (s, 3H); 7.96 (s, 3H); 8.11 (s, 3H).

$C_{13}H_{18}N_2O_6$ (298.3) Ber. C 52.34 H 6.08 N 9.39 Gef. C 51.65 H 6.13 N 9.46

2-Methyl-3-methylen-1,2,3,4,6,7-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion (2,3-Dehydroprolyl-N-methyl-1,2-dehydroalanin-anhydrid) (**18**)

a) *Aus* **15**: Eine Lösung von 1.00 g (4.68 mmol) **15** in 5 ml Trifluoressigsäure wird 100 h bei 40°C gehalten, dann wird die Säure i. Vak. entfernt. Aus dem Rückstand isoliert man durch Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Chloroform/Methanol (95:5) als Laufmittel 270 mg (32.5%) **18** in Form gelblicher Kristalle (R_F 0.60), die bei Raumtemp. nur wenige Tage beständig sind.

NMR ($CDCl_3$): τ = 3.69 (t, 1H); 4.18 (d, 1H); 5.06 (d, 1H); 5.84 (t, 2H); 6.71 (s, 3H); 6.96–7.32 (m, 2H).

$C_9H_{10}N_2O_2$ (178.2) Ber. C 60.66 H 5.66 N 15.72
Gef. C 60.83 H 5.46 N 15.60 Mol.-Masse 178 (massenspektrometr.)

b) *Aus* **19**: Eine Lösung von 350 mg (1.17 mmol) **19** in 3 ml Trifluoressigsäure wird 50 h bei Raumtemp. belassen, dann 90 min auf 40°C erwärmt. Nach Entfernen der Säure i. Vak. wird wie unter a) aufgearbeitet. Ausb. 40%.

2,2-Bis(äthylthio)-5-[2,2-bis(äthylthio)propionylamino]valerian-methylamid (**21**): 107 mg (0.5 mmol) **15** in 10 ml absol. Chloroform werden mit 5 ml Äthanthiol und einer Spatelspitze wasserfreiem $ZnCl_2$ 24 h bei Raumtemp. gerührt. Dann pumpt man das Thiol ab, wäscht die

verbleibende organ. Phase mit Wasser und trocknet über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Lösungsmittels isoliert man durch Verreiben mit wenig Äther **21** in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 92°C (aus Essigester/Äther). Ausb. 150 mg (71%).

NMR ($CDCl_3$): τ = 2.69–3.31 (m, 2H, mit D_2O austauschbar); 6.45–6.86 (m, 2H); 7.13 (d, 3H); 7.31 (q, 4H); 7.37 (q, 4H); 7.70–8.50 (m, 4H); 8.15 (s, 3H); 8.75 (t, 12H).

$C_{17}H_{34}N_2O_2S_4$ (426.7) Ber. C 47.88 H 7.98 N 6.57 S 30.04
Gef. C 47.53 H 7.88 N 6.53 S 30.12

5-Azido-2-oxovalerian-methylamid (**22**): 2.45 g (10 mmol) **12** werden in 35 ml 1 N HCl suspendiert und 90 min unter Rühren auf 55°C erwärmt. Nach dem Erkalten wird mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels wird i. Vak. destilliert. Sdp. 110°C/0.01 Torr. Ausb. 1.45 g (85%).

NMR ($CDCl_3$): τ = 2.63 ppm (m, 1H, mit D_2O austauschbar); 6.62 (t, 2H); 6.93 (t, 2H); 7.09 (d, 3H); 7.85–8.32 (m, 2H). – IR (CH_2Cl_2): 3414 (NH), 2103 (N_3), 1694 und 1719 (CO) cm^{-1}.

$C_6H_{10}N_4O_2$ (170.2) Ber. C 42.35 H 5.92 N 32.93 Gef. C 42.14 H 5.97 N 32.52

1,2-Dehydroprolin-methylamid (**23**): Die Lösung von 510 mg (3 mmol) **22** und 790 mg (3 mmol) Triphenylphosphin in 15 ml absol. Benzol wird 1 h bei Raumtemp., nach Beendigung der N_2-Entwicklung 30 min bei 50°C und zuletzt 30 min bei 80°C gerührt. Nach dem Erkalten wird das Benzol abdestilliert und der Rückstand mehrmals mit absol. Äther digeriert. Nach Abtrennung von ungelöstem Triphenylphosphinoxid und Abdampfen des Äthers wird i. Vak. der Ölpumpe bei einer Badtemp. von 70–80°C sublimiert. Ausb. 360 mg (95%), Schmp. 80–84°C/Subl. bei 70°C (aus Äther).

5-Acetamido-2-oxovalerian-methylamid (**24**)[10]: 2.00 g (7.7 mmol) 5-Acetamido-2,2-diäthoxy-valerian-methylamid werden in 20 ml 1 N HCl 20 min auf 55°C erwärmt. Nach dem Erkalten wird die Lösung mit 2 N NaOH neutralisiert und i. Vak. zur Trockene gedampft. Der pulverisierte, trockene Rückstand wird in 500 ml Chloroform aufgenommen, die Suspension mit Na_2SO_4 versetzt und 40 min gerührt. Dann wird von ungelösten Bestandteilen abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Beim Verreiben mit Essigester und Äther kristallisieren zuerst 400 mg (28%) nahezu reines **24** vom Rohschmp. 129–133°C (Schmp. 131–133°C aus Essigester).

NMR ($CDCl_3$) τ = 3.00 (m, 1H, mit D_2O austauschbar); 4.08 (m, 1H, mit D_2O austauschbar); 6.72 (q, 2H); 7.02 (t, 2H); 7.12 (d, 3H); 8.02 (s, 3H); 8.16 (quintett, 2H).

$C_{18}H_{14}N_2O_3$ (186.2) Ber. C 51.60 H 7.58 N 15.04 Gef. C 50.93 H 7.54 N 14.80

Aus der Mutterlauge werden weitere 900 mg (63%) eines kristallinen Gemisches aus **24** und **25** (ca. 1:1) erhalten, Rohschmp. 105–130°C.

NMR ($CDCl_3$): enthält neben den für **24** angegebenen Signalen noch die folgenden zu **25** gehörenden: τ = 6.32 (t, 2H); 7.14 (d, 3H); 7.92 (s, 3H); ca. 8.00 (m, 4H).

[393/73]