

Über Aminosäuren und Peptide, XVII¹⁾

Über Dehydroaminosäuren, IV²⁾

Ringschlüsse an Dehydropeptiden

Elisabeth Öhler und Ulrich Schmidt *

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien,
A-1090 Wien 9, Währinger Straße 38

Eingegangen am 27. Juni 1975

Dehydropeptide bilden in alkalischer Lösung durch α -Addition einer Amidgruppe an das Acylaminoacrylsäuresystem sechs- oder fünfgliedrige Ringe (Amino-piperazindione: **2**, **14**–**19**, **21**, **24** bzw. Imidazolidinone: **28**, **29**). Reaktionsbedingungen, räumlicher Ablauf und Grenzen der Cyclisierung wurden bis zum Ringschluß des Dehydrotetrapeptidamids **20** untersucht. Der Sechsring wird bevorzugt. Ein Fünfring bildet sich nur dann, wenn die Cycloaddition zum Sechsring infolge der Struktur (keine NH-Funktion zur Addition) oder der Konformation (*s-trans*-Fixierung einer Amidbindung) des Dehydropeptids nicht möglich ist. Der Ringschluß zu den Cyclodipeptiden **2a**, **14**, **15**, **18**, **19**, **21** und **24** verläuft stereoselektiv.

On Amino Acids and Peptides, XVII¹⁾

On Dehydroamino Acids, IV²⁾

Ring Closure of Dehydropeptides

Six- or five-membered cyclic compounds (amino-piperazinediones: **2**, **14**–**19**, **21**, **24**, or imidazolidinones **28**, **29**) are obtained under basic conditions from dehydropeptides by α -addition of an amide function to the acylaminoacrylic unit. Sterical conditions, scope, and limitations of this cyclisation have been investigated up to the dehydrotetrapeptide amide **20**. Formation of six-membered rings is preferred. Five-membered rings only result, if reaction to six-membered rings is excluded either by the structure of the dehydropeptide (no NH-function available) or by its conformation (*s-trans* amide function). Ring closure to the cyclodipeptides **2a**, **14**, **15**, **18**, **19**, **21**, and **24** proceeds stereoselectively.

Dehydropeptide und Dehydroaminosäuren sind in den letzten Jahren vielfach als Pflanzmetaboliten und Pflanzeninhaltsstoffe bekannt geworden³⁾. Über sie verläuft mit Sicherheit die Biosynthese wichtiger Naturstoffe, wie z. B. der Penicilline, der Cephalosporine und der Peptidalkaloide³⁾. Wir befassen uns mit Synthesen und biomimetischen Umwandlungen von Dehydroaminosäuren und ihren Peptiden und haben in der XII. Mitteilung dieser Reihe⁴⁾ den basisch katalysierten Ringschluß eines Dehydropeptid-

¹⁾ XVI. Mitteil.: H. Poisel und U. Schmidt, Chem. Ber. **108**, 2917 (1975).

²⁾ III. Mitteil.: l. c.¹⁾

³⁾ Literaturübersicht in l. c.¹⁾

⁴⁾ U. Schmidt, A. Perco und E. Öhler, Chem. Ber. **107**, 2816 (1974).

amids zum Cyclodiipeptid *) beschrieben (1 → 2a). Im folgenden teilen wir weitere Beobachtungen zu Ringschlußreaktionen mit.

Synthese der eingesetzten Dehydropeptide

Um Anwendungsbreite und Grenzen der erwähnten Cycloaddition kennenzulernen, bauten wir eine Reihe von Peptidamiden mit einer Dehydroaminosäureeinheit auf.

Die Derivate von Dehydroaminobuttersäure, -leucin und -phenylalanin 9, 10, 11a erhielten wir durch Umsetzung ungesättigter Azlactone mit Prolin-methylamid.

Zur Synthese von Dehydroalaninpeptiden sind zahlreiche Modellversuche durchgeführt worden, bei denen geeignet substituierte Serin- bzw. Cysteinderivate Eliminierungsreaktionen unterworfen wurden³⁾. Die Verbindungen 1 und 13 stellten wir nach *Photaki*⁵⁾ aus den entsprechenden Serinverbindungen *via* Tosylierung und Eliminierung des Tosylrestes mit Diäthylamin her.

In den übrigen Fällen (Tab. 1) wurden die Dehydropeptide über die entsprechenden *S*-Methylcysteinylverbindungen dargestellt, deren Sulfoniumsalze schon mit wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung zum Peptid abgebaut werden. Diese zuerst von *Patchornik*⁶⁾ berichtete Reaktionsfolge bildet nach unseren Erfahrungen den sichersten Zugang zu Dehydropeptiden **).

Tab. 1. Aus *S*-Methylcysteinylverbindungen dargestellte Dehydropeptide

$$\text{X-NH}-\underset{\text{CH}_2-\text{SCH}_3}{\text{CH}}-\text{CO}-\text{Y} \xrightarrow[2. \text{NaHCO}_3]{1. \text{CH}_3\text{Br}/\text{HCO}_2\text{H}} \text{X-NH}-\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}-\text{CO}-\text{Y}$$

Dehydropeptid	X	Y
1	Z	Pro-NHCH ₃
7	CH ₃ CO	Pro-NHCH ₃
8	Z	Pro-NH ₂
12	Z-Ala	Pro-NHCH ₃
20	Z-Ala	Pro-Ala-NHCH ₃
23	Z	N-Me-Ala-NHCH ₃
25	Z	Ala-NHCH ₃
26	CH ₃ CO	Ala-NHCH ₃
27	CH ₃ CO-Gly	Piperidid
30	Z-Ala	Ala-NHCH ₃
32	Z-Ala	Piperidid

Z = Benzyloxycarbonyl

*) Ein sinnentstellender Fehler bei der Beschreibung der Ringschlußreaktion soll hier korrigiert werden: In l. c.⁴⁾, Seite 2821, Zeile 6, muß es heißen: „Das aus je 30 mmol *N*-Benzyloxycarbonyl-D,L-serin und *L*-Prolin-*N*-methylamid (s. u.) hergestellte rohe Dehydrodiipeptid 13 wird in 100 ml absol. Benzol gelöst und nach Zugabe von 1 ml 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) 6 h auf 60°C erwärmt“.

***) *Rich*⁷⁾, der anscheinend seinen Vorgänger nicht kennt, hat unlängst die Alkylierung von *S*-Methylcysteinylverbindungen mit Fluorsulfonsäure-methylester und den Abbau der Sulfoniumsalze mit Triäthylamin zu Dehydroalaninpeptiden beschrieben.

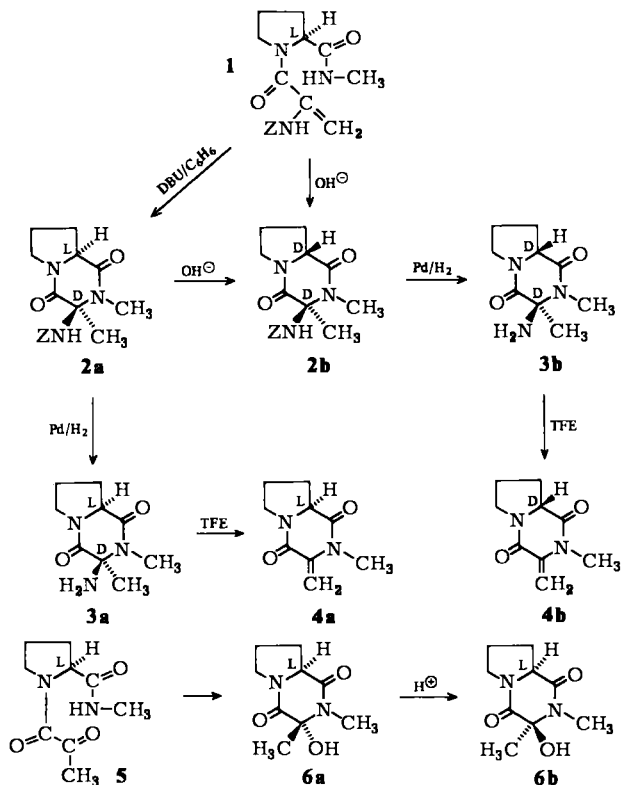
5) *I. Photaki*, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 1123 (1963).

6) *M. Sokolovsky*, *T. Sadeh* und *A. Patchornik*, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 1212 (1964).

7) *D. H. Rich* und *J. Tam*, *Tetrahedron Lett.* **3**, 211 (1975).

Dipeptidringschluß: Reaktionsbedingungen und räumlicher Ablauf

Der Ringschluß des Dehydridipeptids **1** – zuerst mit 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU) in siedendem Benzol zu **2a** durchgeführt – ließ sich auch in wäßriger 1 N NaOH bei Raumtemp. erreichen. Dabei entstand jedoch das thermodynamisch stabilere Isomere **2b**, in das sich auch das im aprotischen Lösungsmittel unter kinetischer Kontrolle gebildete **2a** umlagern ließ. In beiden Fällen enthielt die Gleichgewichtsmischung noch etwa 10% **2a**.



Eine ganz analoge Situation hatten wir beim Ringschluß der Pyruvoylverbindung **5** zu den Hydroxycyclodipeptiden **6a** und **6b** beobachtet¹⁾. Für das dabei primär entstandene Isomere ließ sich aus der Betrachtung der Ringschlußreaktion am Modell die Konfiguration **6a** ableiten. Nach der Lage des UV-Maximums muß nämlich die Pyruvoylverbindung **5** an der Dicarbonylgruppierung *s-trans*-Konformation haben; direkte Einlagerung des Stickstoffs in die Carbonylgruppe muß dann zu **6a** führen. Die Umlagerung in verdünnter wäßriger Säure führte zum Isomeren **6b**, bei dem durch die Beobachtung eines Kern-Overhauser-Effektes die weitgehende Annäherung der C-Methylgruppe an den tertiären Wasserstoff des Prolinrings gezeigt und damit die Konfiguration **6b** bewiesen werden konnte.

Versucht man, diese Erfahrung zur Festlegung der Konfigurationen von **2a**, **b** zu benutzen, so ergibt sich unter der Annahme einer Bevorzugung der *s-trans*-Konformation des Enon-

¹⁾ J. Häusler und U. Schmidt, Chem. Ber. 107, 2804 (1974).

systems in **1** für das primäre Ringschlußprodukt die Konfiguration **2a** und für das thermodynamisch stabilere Isomere die Anordnung **2b**. — Die Konfiguration von **2a** ließ sich nicht direkt durch die Beobachtung eines Kern-Overhauser-Effektes zwischen dem tertiären Prolinwasserstoff und der C-Methylgruppe beweisen, da deren Signal teilweise durch die des Prolinringes überdeckt ist. Spaltet man aber hydrogenolytisch in **2a** und **2b** die Benzyloxycarbonylgruppe zu den Aminen **3a, b** ab, so läßt sich die Konfiguration festlegen. Allerdings ist der bei **3a** beobachtete Kern-Overhauser-Effekt schwach, denn die N-Methylgruppe neben dem sterisch sehr gehinderten Ringkohlenstoffatom ebnet den Sechsring ein; dadurch ist der Abstand zwischen dem tertiären Prolinwasserstoff und der Methylgruppe so weit (am Modell 3.8 Å), daß kein großer Effekt erwartet werden kann.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Isomerisierungen von **2a** zu **2b** und **6a** zu **6b** läßt sich aber aus den Reaktionsbedingungen ableiten: die Umlagerung der Hydroxyverbindung **6a** in **6b** verläuft — in schwach saurer Lösung — mit großer Wahrscheinlichkeit über ein Carbokation am α -Kohlenstoffatom des Alaninteils. Die Isomerisierung von **2a** zu **2b** ist dagegen basenkatalysiert und muß über ein Carbanion am Prolin teil vor sich gehen. Die Verbindung **2b** kann dann aber nur der D-Prolinreihe angehören. Die Zuordnung gelang durch Ammoniakabspaltung aus den Aminoverbindungen **3a, b** mit Trifluoressigsäure zu den Olefinen **4a, b**, wobei sich **4b** als der Antipode der entsprechenden L-Prolinverbindung erwies, die wir auch schon früher aus den Hydroxyverbindungen **6a, b** erhalten hatten⁸⁾.

Basenkatalysierte Additionen an Acylaminoacrylsäurederivate sollten sich normalerweise als nucleophile Additionen in β -Stellung zur Carboxylgruppe abspielen. Dieser Reaktionsablauf ist aber im wesentlichen nur von der Anlagerung stark nucleophiler Schwefel-Anionen bekannt und führt mit Thioessigsäure und Cystein zu S-Acetylcystein bzw. Lanthionin⁹⁾. Bei der vorliegenden basisch katalysierten Amidaddition an die Aminoacrylstruktur bestimmt aber offenbar der intramolekulare Ablauf zum Sechsring die α -Addition.

In jüngster Zeit sind auch sauer katalysierte Additionen an Acetamidoacrylsäure bekannt geworden, und zwar die des Bromwasserstoffs unter kinetischer Kontrolle zum α -Bromalanin und die von Alkanthiol-Chlorwasserstoff zur α -Alkylthioalaninverbindung^{10, 11)}. Es war deshalb naheliegend, auch die intramolekulare Amidaddition (**1** \rightarrow **2**) in saurem Medium durchzuführen. Überraschend entstand aber aus dem Dehydropeptid **1** in verdünnter Schwefelsäure nicht das erwartete Reaktionsprodukt **2**, sondern ein Gemisch der beiden isomeren Hydroxyverbindungen **6a, b**. Mit Sicherheit hatten sich diese aber nicht aus der Benzyloxycarbonylaminoverbindung **2** gebildet; diese ist nämlich im Reaktionsmedium stabil.

Man wird deshalb hydrolytische Spaltung in der Ausgangsverbindung **1** oder während der Reaktion annehmen. Wir vermuten, daß sich aus dem Dehydrodipeptid **1** in saurer Lösung zunächst die Pyruvoylverbindung **5** bildet, die ihrerseits sauer katalysiert den Ring zu der Hydroxyverbindung **6a** schließt.

⁹⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. 11/2, S. 432, Thieme Verlag, Stuttgart 1958.

¹⁰⁾ A. L. Love und R. K. Olsen, J. Org. Chem. 37, 3431 (1972).

¹¹⁾ S. M. Patel, J. O. Currie und R. K. Olsen, J. Org. Chem. 38, 126 (1973).

In Trifluoressigsäure/Chloroform reagierte das Dehydropeptid **7** zum Olefin **4a**. In diesem wasserfreien Medium ist die Bildung der Pyruvoylverbindung durch Hydrolyse nicht möglich. Andererseits bilden aber acylaminosubstituierte Cyclodipeptide in Trifluoressigsäure leicht das entsprechende Olefin. Es liegt deshalb nahe, in diesem Medium einen direkten Ringschluß des Dehydropeptids zum Sechsring mit nachfolgender Abspaltung von Acetamid anzunehmen.

Dipeptidringschluß: Anwendungsbreite und Grenzen

Die basenkatalysierte Ringschlußreaktion von ungesättigten Dipeptidamiden zu Cyclodipeptiden wurde an mehreren Beispielen untersucht (Tab. 2). Ausgehend von der Modellverbindung **1** wurde zunächst der Dehydroalaninteil abgewandelt. Dabei zeigte sich, daß bei höherer Reaktionstemperatur auch entsprechende Derivate von Dehydroaminobuttersäure (**9**, DBU, 4 h in siedendem Xylol), Dehydroleucin (**10**, DBU, 24 h in siedendem Xylol) und Dehydrophenylalanin (**11a**, DBU, 24 h in siedendem Xylol) cyclisierten. Unter Standardbedingungen (DBU/Benzol, 80°C) konnte bei **11a** nur eine Isomerisierung an der Doppelbindung zu **11b** beobachtet werden:

Aufgrund von UV- und NMR-Spektren und in Analogie zu den Untersuchungen von *Rich* und *Mathiaparanam*¹²⁾ wurde **11a** die *Z*-Konfiguration und **11b** die *E*-Konfiguration zugeordnet: Bei **11a** sprechen λ_{\max} bei 277 nm und $\epsilon_{\max} = 19000$ für die *trans*-Zimtsäurestruktur, bei **11b** $\lambda_{\max} = 282$ nm und $\epsilon_{\max} = 14700$ für die *E*-Konfiguration. Im NMR-Spektrum deutet die Lage des vinyliischen Protons (**11a**: $\tau = 4.21$; **11b**: 3.84) auf den Abschirmungseffekt der CONHCH₃-Gruppe in **11a** hin; der Abschirmungseffekt der Phenylgruppe in **11b** gegenüber **11a** zeigt sich an den Signalen der Protonen des Prolinrings (z. B. NCH₂ bei **11a**: $\tau = 6.18 - 6.73$; **11b**: 6.45 und 7.11).

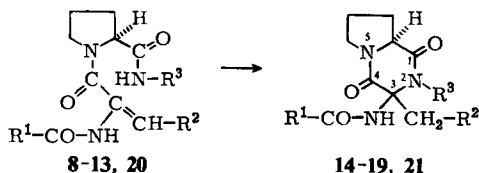
Das Dehydrobutyrylpeptid **9** liefert ebenso wie **1** im aprotischen Lösungsmittel nur ein cyclisches Isomeres (**15**), während bei der Cyclisierung von **10** und **11a** unter analogen Bedingungen jeweils ein Isomerengemisch von **16** bzw. **17** isoliert wird (Isomere A, B). Die Variation der Substituenten am Prolinamidstickstoff zeigte, daß sowohl das Dipeptid mit primärer Amidfunktion (**8**) wie auch das Tripeptid **13** ohne Schwierigkeit zu cyclisieren war. Ein Einfluß durch den Substituenten R³ auf die Reaktion war also nicht zu erkennen. Auch die Größe der Substituenten am Stickstoff des Dehydroalanins (R¹) ist nicht entscheidend: Benzoyl-, Benzylloxycarbonyl- und Acetylverbindungen reagieren vergleichbar, ebenso das Tripeptid **12**. Auch zwei Stickstoffatome mit größeren Substituenten im Dehydrodipeptid beeinträchtigen den Ringschluß nicht, wie die Cyclisierung des Tetrapeptids **20** mit einer eingebauten Dehydroalanineinheit zeigt.

Mit Ausnahme von **16** und **17** waren die isolierten Piperazindione einheitlich. Jedenfalls fehlten in den NMR-Spektren der Verbindungen **2a**, **14**, **15**, **18**, **19**, **21** und in den Mutterlaugen der jeweiligen Reaktionsprodukte Hinweise auf das Vorliegen eines zweiten Diastereomeren. Man muß also in diesen Fällen für die Cyclodipeptidbildung eine vollständige optische Induktion annehmen.

Struktur und Konfiguration der Cyclodipeptide **18** und **21** konnten jeweils durch eine Vergleichssynthese gesichert werden: **3a** lieferte mit *Z*-Ala-OH/DCC ein Cyclodipeptid, das mit **18** identisch war. **18** muß demnach am Alaninteil des Cyclodipeptids die gleiche

¹²⁾ D. H. Rich und P. Mathiaparanam, *Tetrahedron Lett.* **46**, 4037 (1974).

Tab. 2. Basenkatalysierter Ringschluß von ungesättigten Di-, Tri- und Tetrapeptidamiden zu Cyclopeptiden

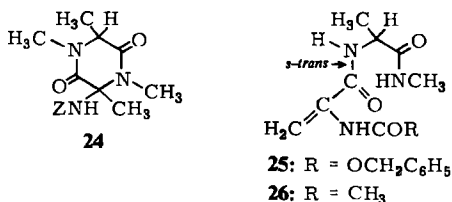
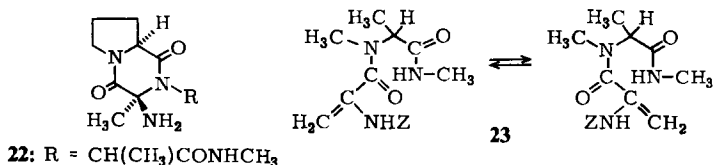


	R ¹	R ²	R ³
8, 14	OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H
9, 15	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
10, 16	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
11 a^{b)}, 17	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃
12, 18	ZNHCH(CH ₃)-	H	CH ₃
13, 19	OCH ₂ C ₆ H ₅	H	CH(CH ₃)CONHCH ₃
20, 21	ZNHCH(CH ₃)-	H	CH(CH ₃)CONHCH ₃

^{b)} **11 b**: Isomer an der Doppelbindung.

Konfiguration wie **2a** – nämlich 3*R* – zugeordnet werden. Ebenso konnte **19** nach hydrogenolytischer Abspaltung der Benzoyloxycarbonylgruppe zu **22** und Umsetzung des Amins mit Z-Ala-OH/DCC in ein Cyclodipeptid übergeführt werden, das mit **21** identisch war. Aus der Lage des C-Methylsingletts in den Cyclodipeptiden (**19**: $\tau = 8.23$; **21**: 8.22; **2a**: 8.30, gegenüber **2b**: 8.44) und der Ähnlichkeit des übrigen Aufspaltungsbildes im Spektrum von **19** und **21** mit **2a** kann auch hier auf die gleiche Konfiguration geschlossen werden.

Weder die Struktur der Dehydroaminoäure, noch ihre Position innerhalb des Peptids scheinen also den Ringschluß zum Cyclodipeptid auffällig zu beeinflussen. Voraussetzung ist nur die Möglichkeit zur ungehinderten Einstellung der für den Ringschluß günstigen Position. *Ist aber die Dehydroaminoäure mit einer primären Aminosäure verknüpft, wie in **25** und **26**, so unterbleibt der Ringschluß, offensichtlich infolge der s-trans-fixierten Amid-*

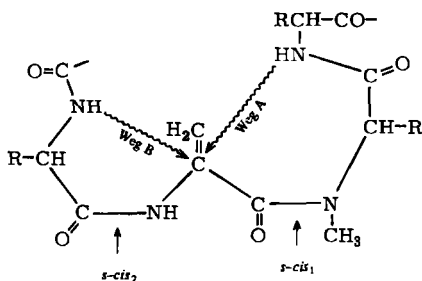


bindung. Die Situation läßt sich am Beispiel der Dipeptidamide **23**, **25** und **26** überzeugend demonstrieren:

Die *N*-Methylalaninverbindung **23** reagiert ohne Schwierigkeit zum Cyclodipeptid **24**. Bei den analogen Alaninderivaten **25** und **26** ist dagegen die *s-trans*-Konformation an der sekundären Amidgruppe festgelegt, und der Ringschluß unterbleibt. Forcierte Reaktionsbedingungen führen zu Polymerisation bzw. totaler Zersetzung. Ein ganz analoges Verhalten findet man auch bei den entsprechenden Pyruvoylalaninamiden: Pyruvoyl-*N*-methylalanin-methylamid bildet ohne Schwierigkeit das erwartete Hydroxycyclodipeptid⁸⁾. Pyruvoylalanin-methylamid läßt sich dagegen nicht cyclisieren, sondern reagiert unter Aldolkondensation zweier Pyruvoylgruppen zu einem dimeren Produkt¹³⁾.

Imidazolringschluß

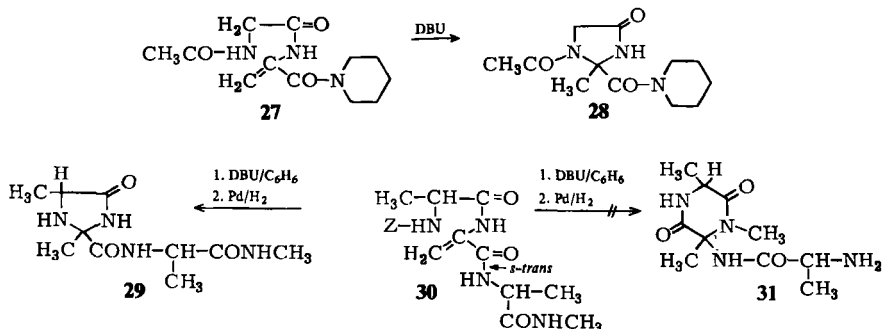
Peptide mit einer Dehydroaminosäureeinheit können unter Basenkatalyse intramolekular sechsgliedrige Ringe bilden (Weg A). Bedingungen dafür sind die Verknüpfung der Dehydroaminosäure über das Carboxyl mit einem Aminosäureamid und die Möglichkeit zur Einstellung der *s-cis*-Konformation (*s-cis*₁). Sind diese Voraussetzungen jedoch nicht gegeben, so erfolgt Polymerisation oder Zersetzung, wenn nicht die mit der Aminogruppe der Dehydroaminosäure verbundene Peptidkette eine Amidfunktion zur intramolekularen Addition liefert (Weg B). In diesem Fall ist das Reaktionsprodukt einer α -Addition ein Fünfring. Auch hierbei muß sich die *s-cis*-Konformation an einer Amidbindung einstellen (*s-cis*₂).



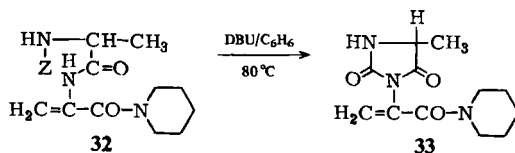
Zwei einfache Beispiele zeigen, daß bei dieser Reaktion zum Fünfring im Gegensatz zur Sechsringbildung auch die bevorzugte *s-trans*-Konformation einer sekundären Amidbindung kein Hindernis darstellt: Dem Piperidid **27** fehlt die NH-Funktion zur Ausbildung eines Sechsrings. Unter Basenkatalyse entsteht das Imidazolidinon **28**. Im Tripeptid **30** unterbleibt die Sechsringbildung, da die transoide Konformation des sekundären Amids fixiert ist. Stattdessen bildet sich auch hier der Imidazolidinonring. Dessen Struktur ließ sich nach hydrogenolytischer Abspaltung der Benzyloxycarbonylgruppe aus NMR- und Massenspektrum von **29** leicht ableiten: Das Vorhandensein des Dubletts einer Methylamidgruppierung trotz Fehlens der Vinylsignale und Auftreten eines neuen C-Methylsingletts schließt die Cyclodipeptidstruktur **31** aus, deren Bildung am Verschwinden des NHCH₃-Dubletts und der Signale der vinylichen Protonen sowie am Auftreten zweier neuer Singletts (NCH₃ und CCH₃) leicht zu erkennen wäre. Endgültig festgelegt ist die Struk-

¹³⁾ J. Häusler und U. Schmidt, unveröffentlichte Ergebnisse.

tur schließlich durch den Basispeak von $m/e = 113$ ($M - \text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{CONHCH}_3$) im Massenspektrum von **29**, während für den Dioxopiperazinring ein Peak von 155 ($M - \text{NHCOCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$) zu erwarten wäre¹⁴⁾.



Im Unterschied zu **27** lieferte *N*-Benzyloxycarbonyl-alanyl-dehydroalanin-piperidid (**32**) bei Cyclisierungsbedingungen (Benzol/DBU, 80°C) unter nucleophiler Verdrängung des Benzyloxysterests als Hauptprodukt ein Hydantoin (**33**), bei dem das Acrylsäuresystem erhalten ist. Ein analoges Verhalten von Benzyloxycarbonyl-geschützten Peptiden ist mehrfach beschrieben worden¹⁵⁾.



Die Cycloaddition zum Fünfring (**27** → **28**, **30** → **29**) geht also – im Gegensatz zur Sechsringbildung und gegen den Widerstand zur Einstellung der *s-cis*-Konformation – auch bei Vorliegen einer sekundären Amidbindung vor sich. Im allgemeinen verläuft die Reaktion zu Imidazolidinonen aber langsamer als die Bildung der Piperazindione. Ist die Möglichkeit zur Ausbildung eines Fünf- oder eines Sechsrings gegeben, wie bei den Peptiden **12** und **20**, so ist der Ringschluß zum Sechsring deutlich bevorzugt. Neben den Piperazindionen **18** und **21** haben wir jedenfalls keine Imidazolidinone gefunden.

Wir danken Herrn Dr. E. Haslinger sehr herzlich für die Kern-Overhauser-Messung.

Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir für die Mittel zur Anschaffung eines CH-7-Massenspektrometers, eines XL-100-NMR-Spektrometers und einer Fourier-Transform-Puls-Spektroskopie-Einheit.

¹⁴⁾ Die Konfiguration von **29** wurde nicht bestimmt. Es wurde auch nicht geklärt, ob der Ringschluß von **30** zu einer einheitlichen Verbindung oder zu einem Diastereomerenmisch führt. Im NMR-Spektrum von **29** fanden sich jedenfalls keine Hinweise auf das Vorliegen von Diastereomeren.

¹⁵⁾ L. A. Cohen und E. M. Frey, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 5863 (1956).

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Heizmikroskop nach Kofler, unkorrigiert. – Optische Aktivitäten: Polari-
meter 141 der Fa. Perkin-Elmer. – NMR-Spektren: Varian A 60-A und XL-100.

Abkürzungen: Z Benzyloxycarbonyl DBU 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en
OSu Hydroxysuccinimidester Pip Piperidid
DCC Dicyclohexylcarbodiimid

N-Benzyloxycarbonyl-dehydroalanyl-*L*-prolin-methylamid (1)

a) *N*-Benzyloxycarbonyl-*S*-methyl-*L*-cystein: Zu einer Lösung von 12.10 g (0.1 mol) *L*-Cystein und 9.60 g (0.24 mol) NaOH in 100 ml kaltem Wasser wurden langsam 14.00 g (0.11 mol) Dimethylsulfat getropft. Nach 90 min Rühren bei Raumtemp. wurden bei -5°C gleichzeitig 30 ml 4 *N* NaOH und 18.70 g (0.11 mol) Benzyloxycarbonylchlorid zugetropft und 40 min unter Eiskühlung weitergerührt. Danach wurde die wäbr. Lösung je einmal mit Äther und Petroläther gewaschen, dann mit konz. Salzsäure auf pH 2 gebracht und mehrmals mit Essigester ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels verblieb *Z*-Cys(SMe)-OH als farbloses, zähes Öl⁹. Ausb. 22.20 g (82.5%).

NMR (CDCl_3): $\tau = -1.08$ (s, mit D_2O austauschbar); 2.67 (s, 5H); 4.00 (m, 1H, mit D_2O austauschbar); 5.87 (s, 2H); 5.41 (m, 1H); 7.07 (m, 2H); 7.95 (s, 3H).

b) *N*-Benzyloxycarbonyl-*S*-methyl-*L*-cysteinyl-*L*-prolin-methylamid: 2.70 g (10 mmol) *Z*-Cys(SMe)-OH und 1.30 g (10 mmol) *H*-Pro-NHCH₃ in 35 ml absol. Chloroform wurden unter Eiskühlung mit einer Lösung von 2.06 g (10 mmol) DCC in 5 ml absol. Chloroform versetzt. Nach 15 h bei Raumtemp. wurden einige Tropfen Eisessig zugesetzt, der Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert und die Chloroformlösung nacheinander mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels kristallisierten 2.60 g (68%) *Z*-Cys(SMe)-Pro-NHCH₃ beim Verreiben mit Äther. Eine Analysenprobe wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 9 : 1) gereinigt. Schmp. 127–130°C (aus Essigester).

NMR (CDCl_3): $\tau = 2.69$ (s, 5H); 3.15 (m, 1H, mit D_2O austauschbar); 4.01 (d, 1H, mit D_2O austauschbar); 4.92 (s, 2H); 5.15–5.56 (m, 2H); 6.34 (m, 2H); 7.14 (d, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.28 (d, 3H); 7.58–8.44 (m, 4H); 7.86 (s, 3H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (379.4) Ber. C 56.98 H 6.64 N 11.08 S 8.43
Gef. C 56.92 H 6.78 N 10.91 S 8.23

c) 1: 1.80 g (5 mmol) *Z*-Cys(SMe)-Pro-NHCH₃, 20 ml 98 proz. Ameisensäure und 20 ml Methylbromid wurden in einem Bombenrohr 24 h auf 45°C erwärmt. Danach wurde i. Vak. zur Trockene gedampft, der zähflüssige Rückstand in 100 ml gesätt. wäbr. NaHCO_3 -Lösung und 50 ml Essigester aufgenommen und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wäbr. Lösung noch mehrmals mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Aus den vereinigten und getrockneten organischen Lösungen wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 9 : 1, $R_F = 0.47$) 1.25 g (75%) 1 isoliert, das identisch war mit einer auf anderem Weg⁴⁾ erhaltenen Probe.

3-Benzyloxycarbonylamino-2,3-dimethylperhydro-(3*R*:8*aR*)-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-1,4-dion (2b)

a) Aus 1: Eine Lösung von 330 mg (1 mmol) 1 in 10 ml 5proz. Natronlauge wurde 2.5 h bei 40°C gerührt. Nach dem Erkalten wurde mit 2 *N* HCl angesäuert und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Aus den vereinigten, über Na_2SO_4 getrockneten Chloroformlösungen wurden nach Abdampfen i. Vak. und Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 9 : 1) 200 mg (60%) 2b ($R_F = 0.53$) erhalten, dem noch ca. 10% des Isomeren 2a ($R_F = 0.61$) beigemischt waren. Schmp. 165°C, mit geringen höherschmelzenden Anteilen des anderen Isomeren.

NMR (CDCl₃): τ = 2.73 (s, 5H); 3.62 (s, 1H, mit D₂O austauschbar); 4.99 (m, 2H); 5.90–6.78 (m, 3H); 7.13 (s, 3H); 7.56–8.40 (m, 4H); 8.44 (s, 3H).

C₁₇H₂₁N₃O₄ (331.4) Ber. C 61.62 H 6.39 N 12.68 Gef. C 62.41 H 6.92 N 12.56

b) Aus **2a***): Eine Lösung von 500 mg (1.5 mmol) **2a** in 20 ml 5proz. Natronlauge und 10 ml Methanol wurde 2.5 h bei 40°C gerührt. Danach wurde gekühlt, mit 2 N HCl angesäuert, mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt und, wie unter a) beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 350 mg (70%) **2b**, das wie das unter a) erhaltene Material noch etwa 10% des Isomeren **2a** enthielt.

3-Amino-2,3-dimethylperhydro-(3R:8aS)-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion (3a): Durch eine Lösung von 1.00 g (3 mmol) **2a** in 50 ml p. a. Methanol wurde nach Zugabe von 100 mg Pd-Oxid 2 h Wasserstoff geleitet. Nach Abtrennung des Katalysators unter Ar-Atmosphäre wurde das Methanol i. Vak. entfernt und der kristalline Rückstand (500 mg, 85%) durch Verreiben mit Essigester/Äther isoliert. Schmp. 120–124°C.

NMR (CDCl₃): τ = 5.84 (m, 1H); 6.17–6.63 (m, 2H); 6.97 (s, 3H); 7.42–7.71 (m, 1H); 7.71 bis 8.26 (m, 5H, 2H mit D₂O austauschbar); 8.31 (s, 3H).

C₉H₁₅N₃O₂ (197.2) Ber. C 54.80 H 7.67 N 21.31 Gef. C 54.63 H 7.61 N 20.63

3-Amino-2,3-dimethylperhydro-(3R:8aR)-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion (3b): Die Lösung von 600 mg (1.80 mmol) **2b** in 60 ml p. a. Methanol wurde mit 150 mg Pd-Oxid wie vorstehend behandelt und aufgearbeitet. Es blieben farblose Kristalle vom Schmp. 114–117°C zurück, Ausb. 310 mg (87%).

NMR (CDCl₃): τ = 5.75–6.03 (m, 1H); 6.22–6.50 (m, 2H); 6.92 (s, 3H); 7.20 (s, 2H, mit D₂O austauschbar); 7.37–7.78 (m, 1H); 7.78–8.20 (m, 3H); 8.46 (s, 3H).

C₉H₁₅N₃O₂ (197.2) Ber. C 54.80 H 7.67 N 21.31 Gef. C 54.39 H 7.56 N 20.66

2-Methyl-3-methylenperhydro-(8aS)-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion (4a)

a) Aus **2a**: Eine Lösung von 330 mg (1 mmol) **2a** in 15 ml p. a. Methanol wurde, wie oben beschrieben, zu **3a** umgesetzt. Das rohe Amin wurde nach Abdampfen des Methanols in 1 ml Trifluoressigsäure 90 min auf 40°C erwärmt. Die überschüss. Säure wurde i. Vak. abdestilliert, das zurückbleibende Öl in Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung nacheinander mit gesätt. wäbr. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Die zurückbleibenden Kristalle wurden durch Verreiben mit wenig kaltem Äther isoliert. Ausb. 140 mg (78%). Nach NMR-Spektrum und Schmp. identisch mit authent. Material⁸⁾. $[\alpha]_D^{20} = +99.1^\circ$ ($c = 1.023$ in CHCl₃).

b) Aus **7**: Eine Lösung von 250 mg (1.05 mmol) **7** und 250 mg (2.2 mmol) Trifluoressigsäure in 5 ml absol. Chloroform wurde 12 h bei 45°C gerührt und dann 48 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Danach wurde je zweimal mit gesätt. wäbr. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 9: 1) wurden 100 mg (53%) **4a** isoliert.

2-Methyl-3-methylenperhydro-(8aR)-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion (4b): 330 mg (1 mmol) **2b**, das durch geringe Mengen **2a** verunreinigt war, wurden, wie oben beschrieben, mit Pd-Oxid/H₂ umgesetzt und anschließend 2 h mit Trifluoressigsäure behandelt. Ausb. 120 mg (67%), $[\alpha]_D^{20} = -84^\circ$ ($c = 1.108$ in Chloroform).

3-Hydroxy-2,3-dimethylperhydro-(3R:8aS)- bzw. -(3S:8aS)-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion (6a, b): Eine Lösung von 300 mg (0.9 mmol) **1** in 3 ml 2 N H₂SO₄ und 3 ml Dioxan wurde 15 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde gründlich mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet

*¹⁾ Vgl. Hinweis *¹⁾ auf S. 922.

und das Lösungsmittel abdestilliert. Zur Entfernung des gebildeten Benzylurethans wurde durch eine Lösung des Rückstandes in 20 ml p. a. Methanol nach Zugabe von 50 mg Pd-Oxid 2 h Wasserstoff geleitet. Der nach Abtrennung von Katalysator und Lösungsmittel verbleibende halbkristalline Rückstand (120 mg, 68%) erwies sich als Mischung der beiden isomeren Hydroxycyclodipeptide **6a** und **6b** im Verhältnis 1 : 4, die NMR-spektroskopisch und dünn-schichtchromatographisch identifiziert wurden⁸⁾.

N-Acetyl-dehydroalanyl-L-prolin-methylamid (7): Zu einer Lösung von 1.77 g (10 mmol) Ac-Cys(SMe)-OH¹⁶⁾ und 1.28 g (10 mmol) H-Pro-NHCH₃ in 20 ml absol. Chloroform wurde unter Kühlen mit Eis eine Lösung von 2.06 g (10 mmol) DCC in 10 ml Chloroform getropft. Nach 15 h bei Raumtemp. wurde nacheinander mit gesätt. wäbr. NaHCO₃-Lösung, 1 N HCl und Wasser gewaschen, die Lösung getrocknet, i. Vak. eingedampft und der rohe Thioäther durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 9 : 1) gereinigt. Eine Lösung des dabei isolierten farblosen Öls (1.55 g, 5.4 mmol; 54%) in 20 ml 98proz. Ameisensäure wurde in einem Autoklaven mit 20 ml Methylbromid 24 h auf 45°C erwärmt. Nach Abdampfen i. Vak. wurde der Rückstand in 70 ml gesätt. wäbr. NaHCO₃-Lösung aufgenommen und 15 h bei Raumtemp. gerührt. Die wäbr. Lösung wurde einmal mit Essigester gewaschen und dann i. Vak. zur Trockene gedampft. Aus dem Rückstand wurden durch mehrmaliges Behandeln mit warmem Methylenchlorid insgesamt 1.12 g **7** (87%, bez. auf Ac-Cys(SMe)-Pro-NHCH₃) gewonnen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels farblose Kristalle vom Schmp. 172–175°C (aus Acetonitril/Essigester).

NMR (CDCl₃): τ = 0.24 (s, 1 H, mit D₂O austauschbar); 2.19 (m, 1 H, mit D₂O austauschbar); 4.89 (s, 1 H); 5.23 (s, 1 H); 5.44 (t, 1 H); 6.38 (t, 2 H); 7.20 (d, 3 H); 7.56–8.26 (m, 4 H); 7.92 (s, 3 H).

C₁₁H₁₇N₃O₃ (239.3) Ber. C 55.21 H 7.16 N 17.56 Gef. C 54.92 H 7.09 N 17.54

N-Benzoyloxycarbonyl-dehydroalanyl-L-prolinamid (8)

a) *N-Benzoyloxycarbonyl-S-methyl-L-cysteinyl-L-prolinamid*: Zu einer Lösung von 2.70 g (10 mmol) Z-Cys(SMe)-OH und 1.14 g (10 mmol) H-Pro-NH₂ in 20 ml wasserfreiem Chloroform wurde bei 0°C unter Rühren eine Lösung von 2.06 g (10 mmol) DCC in 5 ml absol. Chloroform getropft. Nach 24 h Rühren bei Raumtemp. wurde der gebildete Dicyclohexylharnstoff abfiltriert. Das Filtrat wurde mit verd. Salzsäure, gesätt. wäbr. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Z-Cys(SMe)-Pro-NH₂ kristallisierte beim Verreiben des Rückstandes mit Essigester. Ausb. 1.55 g (42.5%). Eine Analysenprobe wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 9 : 1) und Umkristallisieren aus Essigester gereinigt. Schmp. 137–140°C.

NMR (CDCl₃): τ = 2.64 (s, 5H); 3.14 (m, 1 H, mit D₂O austauschbar); 3.68 (m, 2 H, mit D₂O austauschbar); 4.87 (s, 2 H); 5.03–5.57 (m, 2 H); 6.26 (m, 2 H); 7.14 (m, 2 H); 7.51–8.28 (m, 4 H); 7.85 (s, 3 H).

C₁₇H₂₃N₃O₄S (365.4) Ber. C 55.88 H 6.35 N 11.50 S 8.75

Gef. C 56.03 H 6.50 N 11.52 S 8.68

b) **8**: Eine Lösung von 730 mg (2 mmol) Z-Cys(SMe)-Pro-NH₂ und 16 ml Methylbromid in 16 ml 98proz. Ameisensäure wurde in einem Autoklaven 12 h bei Raumtemp. aufbewahrt und danach 24 h auf 45°C erwärmt. Nach Abdampfen von Methylbromid und Ameisensäure i. Vak. wurde in 40 ml gesätt. wäbr. NaHCO₃-Lösung aufgenommen und 12 h bei Raumtemp. gerührt. **8** wurde aus der wäbr. Lösung durch wiederholtes Ausschütteln mit Chloroform, Abdampfen des Chloroforms und Säulenchromatographie des Rückstandes (Laufmittel Chloroform/Methanol 9 : 1) als farbloses zähes Öl isoliert. Ausb. 500 mg (79%).

¹⁶⁾ A. E. R. Thomson, E. A. Barnsley und L. Young, Biochem. J. **86**, 145 (1963).

NMR (CDCl₃): $\tau = 2.37$ (s, 1H, mit D₂O austauschbar); 2.73 (s, 5H); 2.99 (s, 2H, mit D₂O austauschbar); 4.60 (s, 1H); 4.94 (s, 2H); 5.16 (s, 1H); 5.53 (t, 1H); 6.26 (t, 2H); 7.76–8.36 (m, 4H).

2-Benzamido-2,3-didehydrobutryl-L-prolin-methylamid (9): Zu einer Lösung von 1.30 g (10 mmol) H-Pro-NHCH₃ in 10 ml absol. Chloroform wurde bei 0°C unter Rühren eine Lösung von 1.90 g (10 mmol) 4-Äthyliden-2-phenyl-2-oxazolin-5-on¹⁷⁾ in 10 ml absol. Chloroform getropft. Nach 6 h Rühren bei Raumtemp. wurde die Chloroformlösung nacheinander mit 1 N HCl, gesätt. wäbr. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus dem Rückstand kristallisierten nach Verreiben mit wenig Essigester und längerem Stehenlassen 1.75 g (55%) 9. Schmp. 183–185°C (aus Essigester).

NMR (CDCl₃): $\tau = -0.29$ (s, 1H, mit D₂O austauschbar); 2.16–3.00 (m, 6H, 1H mit D₂O austauschbar); 4.58 (q, 1H); 5.30–5.54 (m, 1H); 5.92–6.58 (m, 2H); 7.13 (d, 3H); 7.51–8.40 (m, 4H); 8.24 (d, 3H).

C₁₇H₂₁N₃O₃ (315.4) Ber. C 64.74 H 6.71 N 13.33 Gef. C 64.24 H 6.83 N 13.27

N-Acetyl-2,3-didehydroleucyl-L-prolin-methylamid (10): Die Lösungen von 3.06 g (20 mmol) 4-Isobutyliden-2-methyl-2-oxazolin-5-on¹⁸⁾ und 2.56 g (20 mmol) H-Pro-NHCH₃ in je 10 ml absol. Äther wurden bei 0°C unter Rühren vereinigt. Das abgeschiedene Öl kristallisierte nach einigen Stunden. Ausb. 3.70 g (62%), Schmp. 100–105°C (aus Essigester).

NMR (CDCl₃): $\tau = 0.27$ (s, 1H, mit D₂O austauschbar); 2.63 (q, 1H, mit D₂O austauschbar); 4.96 (d, 1H); 5.50 (t, 1H); 6.10–6.66 (m, 2H); 7.26 (d, 3H + m, 1H); 7.60–8.30 (m, 4H); 8.05 (s, 3H); 8.99 (d, 3H); 9.04 (d, 3H).

C₁₄H₂₃N₃O₃ (281.8) Ber. C 59.76 H 8.24 N 14.94

Gef. C 59.19 H 8.01 N 14.95 Mol.-Masse 281 (MS)

N-Acetyl-dehydrophenylalanyl-L-prolin-methylamid (Z-Isomeres 11a): Die Lösungen von 5.61 g (30 mmol) 4-Benzyliden-2-methyl-2-oxazolin-5-on¹⁹⁾ und 3.84 g (30 mmol) H-Pro-NHCH₃ in je 30 ml absol. Chloroform wurden unter Eiskühlung vereinigt und dann 4 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde die Lösung mit 1 N HCl, gesätt. wäbr. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus dem Rückstand kristallisierten beim Verreiben mit Äther 5.30 g (56%) rohes 11a vom Schmp. 156–160°C. Eine Analysenprobe wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 9:1) gereinigt. Schmp. 159–161°C (aus Essigester).

NMR (CDCl₃): $\tau = 0.42$ (s, 1H, mit D₂O austauschbar); 2.69 (m, 1H, mit D₂O austauschbar + s, 5H); 4.21 (s, 1H); 5.60–5.78 (m, 1H); 6.18–6.73 (m, 2H); 7.33 (d, 3H); 7.72–8.38 (m, 4H); 7.93 (s, 3H).

C₁₇H₂₁N₃O₃ (315.3) Ber. C 64.74 H 6.71 N 13.34 Gef. C 64.35 H 6.83 N 13.09

N-Acetyl-dehydrophenylalanyl-L-prolin-methylamid (E-Isomeres 11b): Eine Lösung von 315 mg (1 mmol) 11a und 200 mg (1.32 mmol) DBU in 25 ml absol. Benzol wurde 15 h bei 80°C gerührt. Das Benzol wurde i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung mit 1 N HCl und Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus dem Rückstand kristallisierten beim Verreiben mit Äther 200 mg (64%) 11b. Schmp. des Rohproduktes 181–183°C; nach Chromatographie an Kieselgel und Umkristallisieren aus Essigester 185–187°C.

NMR (CDCl₃): $\tau = -0.07$ (s, 1H, mit D₂O austauschbar); 2.24 (m, 1H, mit D₂O austauschbar); 2.94 (m, 5H); 3.84 (s, 1H); 5.53 (m, 1H); 6.45 (m, 1H); 6.94–7.37 (m, 1H); 7.25 (d, 3H); 7.76–8.65 (m, 4H); 7.96 (s, 3H).

C₁₇H₂₁N₃O₃ (315.3) Ber. C 64.74 H 6.71 N 13.34 Gef. C 65.24 H 6.87 N 13.18

¹⁷⁾ R. Pflieger und M. v. Strandtmann, Chem. Ber. 90, 1455 (1957).

¹⁸⁾ D. G. Doherty, J. E. Tietzmann und M. Bergmann, J. Biol. Chem. 147, 623 (1943).

¹⁹⁾ M. Bergmann und F. Stern, Liebigs Ann. Chem. 448, 20 (1926).

N-Benzoyloxycarbonyl-L-alanyl-dehydroalanyl-L-prolin-methylamid (12)

a) *N-Benzoyloxycarbonyl-L-alanyl-S-methyl-L-cystein*: Zu einer Lösung von 2.42 g (20 mmol) L-Cystein in 22 ml 2 N NaOH wurden unter Rühren bei Raumtemp. 2.78 g (22 mmol) Dimethylsulfat getropft. Nach 90 min wurde eine Lösung von 4.80 g (15 mmol) Z-Ala-OSu²⁰⁾ in 20 ml absol. Dioxan zugetropft. Nach 1 h wurde die Lösung mit 20 ml Wasser verdünnt, mit konz. Salzsäure auf pH 2 gebracht und mehrmals mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Aus dem nach Aufarbeitung der organischen Lösungen verbleibenden Rückstand kristallisierten beim Verreiben mit eiskaltem Wasser 4.20 g Z-Ala-Cys(SMe)-OH (82%, bez. auf Z-Ala-OSu). Schmp. 122–125°C (aus Methanol/Wasser).

NMR (CDCl₃): τ = 0.06 (s, 1H, mit D₂O austauschbar); 2.67 (s, 5H); 2.84 (m, 1H, mit D₂O austauschbar); 4.16 (m, 1H, mit D₂O austauschbar); 4.89 (s, 2H); 5.24 (q, 1H); 5.63 (t, 1H); 7.04 (d, 2H); 7.94 (s, 3H); 8.63 (d, 3H).

C₁₅H₂₀N₂O₅S (340.3) Ber. C 52.93 H 5.92 N 8.23 S 9.40

Gef. C 53.02 H 5.76 N 8.26 S 9.11

b) *N-Benzoyloxycarbonyl-L-alanyl-S-methyl-L-cystein-N-hydroxysuccinimidester*: Eine Lösung von 3.40 g (10 mmol) Z-Ala-Cys(SMe)-OH und 1.15 g (10 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 35 ml absol. Dioxan wurde unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser mit 2.06 g (10 mmol) DCC versetzt und 15 h bei Raumtemp. weitergerührt. Danach wurde der gebildete Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, die Dioxanlösung i. Vak. eingedampft und der kristalline Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 4.00 g (90%), Schmp. 140°C.

NMR (CDCl₃): τ = 2.61 (s, 5H + m, 1H, mit D₂O austauschbar); 4.21 (d, 1H, mit D₂O austauschbar); 4.85 (m, 1H + s, 2H); 5.85 (quintett, 1H); 6.96 (m, 2H); 7.21 (s, 4H); 7.86 (s, 3H); 8.60 (d, 3H).

C₁₉H₂₃N₃O₇S (437.4) Ber. C 52.17 H 5.30 N 9.61 S 7.31

Gef. C 52.05 H 5.32 N 9.59 S 7.63

c) *N-Benzoyloxycarbonyl-L-alanyl-S-methyl-L-cysteinyl-L-prolin-methylamid*: Die Lösungen von 875 mg (2 mmol) Z-Ala-Cys(SMe)-OSu und 256 mg (2 mmol) H-Pro-NHCH₃ in je 5 ml absol. Dioxan wurden unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser vereinigt und 15 h bei Raumtemp. weitergerührt. Dann wurde das Dioxan i. Vak. abgepumpt. Eine Lösung des Rückstandes in Methylchlorid wurde zur Entfernung des N-Hydroxysuccinimids mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels verblieben 840 mg (93%) Z-Ala-Cys(SMe)-Pro-NHCH₃ als farbloser Schaum, der ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt wurde. Eine Analysenprobe wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 9:1) gereinigt.

NMR (CDCl₃): τ = 1.85 (d, 1H, mit D₂O austauschbar); 2.63 (s, 5H); 2.94 (q, 1H, mit D₂O austauschbar); 3.78 (d, 1H, mit D₂O austauschbar); 4.87 (s, 2H); 4.95 (m, 1H); 5.49 (m, 2H); 6.24 (m, 2H); 7.19 (m, 2H); 7.32 (d, 3H); 7.84 (s, 3H); 7.69–8.27 (m, 4H); 8.68 (d, 3H).

C₂₁H₃₀N₄O₅S (450.5) Ber. C 55.99 H 6.71 N 12.44 S 7.10

Gef. C 55.60 H 6.60 N 12.31 S 6.90

d) 12: 700 mg (1.55 mmol) Z-Ala-Cys(SMe)-Pro-NHCH₃, 7 ml Ameisensäure und 7 ml Methylbromid wurden in einem Bombenrohr 24 h bei 40°C, dann 24 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Danach wurde i. Vak. zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit 20 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung und 20 ml Essigester 5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abtrennung der organ. Phase wurde die wäßr. Lösung mehrmals mit Essigester ausgeschüttelt. Die gesammelten Essigester-Lösungen wurden getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Äther/Methylchlorid zur Kristallisation gebracht. Ausb. 450 mg (72%), Schmp. 125–130°C, farblose Kristalle (aus

²⁰⁾ G. W. Anderson, J. E. Zimmermann und F. M. Callahan, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 1839 (1964).

Essigester). Für eine Analysenprobe wurde an Kieselgel mit Chloroform/Methanol (9 : 1) als Laufmittel chromatographiert.

NMR (CDCl₃): τ = 0.85 (s, 1H, mit D₂O austauschbar); 2.69 (s, 5H); 2.77 (m, 1H, mit D₂O austauschbar); 4.06 (d, 1H, mit D₂O austauschbar); 4.62 (s, 1H); 4.91 (s, 2H); 5.12 (s, 1H); 5.20 bis 5.78 (m, 2H); 6.44 (t, 2H); 7.27 (d, 3H); 7.57–8.30 (m, 4H); 8.82 (d, 3H).

C₂₀H₂₆N₄O₅ (402.4) Ber. C 59.69 H 6.51 N 13.92 Gef. C 59.17 H 6.50 N 13.82

N-Benzoyloxycarbonyl-dehydroalanyl-L-prolyl-L-alanin-methylamid (13)

a) *N-Benzoyloxycarbonyl-L-prolyl-L-alanin-methylamid*: Zu einer Lösung von 5.00 g (20 mmol) Z-Pro-OH und 2.00 g (20 mmol) H-Ala-NHCH₃ in 15 ml absol. Chloroform wurde unter Eiskühlung eine Lösung von 4.12 g (20 mmol) DCC in 5 ml absol. CHCl₃ getropft. Nach 14 h wurde vom gebildeten Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und die Chloroformlösung nacheinander mit gesätt. wäbr. NaHCO₃-Lösung, 1 N HCl und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurden durch Verreiben mit wenig Essigester 5.20 g (78 %) Z-Pro-Ala-NHCH₃ in Form farbloser Kristalle isoliert. Zur Analyse wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel CHCl₃/CH₃OH 9 : 1) gereinigt. Schmp. 145–147 °C (aus Essigester).

NMR (CDCl₃): τ = 2.68 (s, 5H); 3.20 (m, 2H, mit D₂O austauschbar); 4.85 (s, 2H); 5.56 (quintett, 1H); 5.70 (t, 1H); 6.46 (t, 2H); 7.28 (d, 3H); 7.85–8.16 (m, 4H); 8.71 (d, 3H).

C₁₇H₂₃N₃O₄ (333.4) Ber. C 61.24 H 6.95 N 12.61 Gef. C 60.75 H 7.09 N 12.62

b) *L-Prolyl-L-alanin-methylamid*: Durch eine Lösung von 4.60 g (13.8 mmol) Z-Pro-Ala-NHCH₃ in 75 ml p. a. Methanol wurde nach Zugabe von 300 mg Pd-Oxid 2.5 h Wasserstoff geleitet. Nach Entfernen von Katalysator und Lösungsmittel verblieben 2.5 g (91 %) rohes H-Pro-Ala-NHCH₃, das ohne weitere Reinigung für die nachstehende Reaktion eingesetzt wurde.

c) 13: 2.00 g (10 mmol) H-Pro-Ala-NHCH₃ und 2.40 g (10 mmol) Z-DL-Ser-OH in 15 ml absol. CHCl₃ wurden unter Eiskühlung mit einer Lösung von 2.06 g DCC in 5 ml absol. CHCl₃ versetzt. Nach 14 h wurde der gebildete Dicyclohexylharnstoff (2.15 g) abgetrennt, die Lösung mit NaHCO₃-Lösung, 1 N HCl und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockene gedampft. Der ölige Rückstand wurde unter Eiskühlung in 10 ml absol. Pyridin gelöst und bei 0 °C portionsweise mit 1.90 g (10 mmol) Tosylchlorid versetzt. Nach 16 h bei 0 °C wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgepumpt. Eine Lösung des Rückstandes in 30 ml Methylenchlorid wurde mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und nach Trocknen mit 2.5 ml Diäthylamin versetzt. Nach 20 h bei Raumtemp. wurde i. Vak. abgepumpt, nochmals in CH₂Cl₂ aufgenommen und die Lösung mit 1 N HCl und Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand lieferte nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel CHCl₃/CH₃OH 9 : 1, R_F 0.37) 1.90 g 13 (42%, bez. auf H-Pro-Ala-NHCH₃), Schmp. 180–184 °C, farblose Kristalle aus Chloroform/Essigester.

NMR (CDCl₃): τ = 1.00 (s, 1H, mit D₂O austauschbar); 2.22 (d, 1H, mit D₂O austauschbar); 2.71 (s, 6H, 1H mit D₂O austauschbar); 4.91 (s, 1H); 4.96 (s, 2H); 5.24 (s, 1H); 5.56 (m, 2H); 6.45 (t, 2H); 7.33 (d, 3H); 7.44–8.36 (m, 4H); 8.60 (d, 3H).

C₂₀H₂₆N₄O₅ (402.4) Ber. C 59.69 H 6.51 N 13.92 Gef. C 59.24 H 6.48 N 13.72

3-Benzoyloxycarbonylamino-3-methylperhydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion (14): Eine Lösung von 350 mg (1.1 mmol) 8 in 30 ml wasserfreiem Benzol wurde nach Zugabe von 200 mg (1.33 mmol) DBU 10 min bei 90 °C gerührt. Die sich nahezu augenblicklich in quantitativer Ausb. abscheidende weiße Kristallmasse wurde abgesaugt und aus Chloroform/Essigester umkristallisiert. Schmp. 219–221 °C.

NMR ($[D_6]$ DMSO): $\tau = 1.54$ (s, 1 H, mit D_2O austauschbar); 1.78 (s, 1 H, mit D_2O austauschbar); 2.68 (s, 5 H); 5.00 (s, 2 H); 5.84 (m, 1 H); 6.63 (m, 2 H); 7.68–8.45 (m, 4 H); 8.53 (s, 3 H).

$C_{16}H_{19}N_3O_4$ (317.3) Ber. C 60.55 H 6.04 N 13.24

Gef. C 60.61 H 6.11 N 13.19 Mol.-Masse 317 (MS)

3-Äthyl-3-benzoylamino-2-methylperhydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion (15): Eine Lösung von 1.00 g (3.17 mmol) **9** und 0.2 ml DBU in 30 ml absol. Xylol wurde 4 h bei 135°C gerührt. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand kristallisierte beim Verreiben mit Essigester und lieferte 820 mg (82%) Rohprodukt. Aus Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 241 bis 245°C.

NMR ($CDCl_3$): $\tau = 2.15$ –2.84 (m, 6H, 1H mit D_2O austauschbar); 5.56 (t, 1 H); 6.25–6.56 (m, 2 H); 7.13 (s, 3 H); 7.43–8.35 (m, 4 H); 7.62 (q, 2 H); 9.28 (t, 3 H).

$C_{17}H_{21}N_3O_3$ (315.4) Ber. C 64.74 H 6.71 N 13.33 Gef. C 64.05 H 6.80 N 13.07

3-Acetylamino-3-isobutyl-2-methylperhydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion (16, Isomerengemisch): Eine Suspension von 1.00 g (3.56 mmol) **10** und 0.4 ml DBU in 30 ml wasserfreiem Xylol wurde 24 h bei 135°C gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgepumpt und der Rückstand mit Äther/Essigester verrieben, wobei 200 mg (20%) einer ersten Fraktion (I) farbloser Kristalle vom Schmelzintervall 186–191°C isoliert wurden. Der nicht kristallisierende Anteil wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel $CHCl_3/CH_3OH$ 9 : 1) gereinigt ($R_F = 0.43$ –0.47) und lieferte 500 mg (50%) einer weiteren Kristallfraktion (II) mit einem Schmelzpunktsintervall von 160–170°C. Die NMR-spektroskopische Untersuchung in $CDCl_3$ zeigte, daß in Fraktion I das höherschmelzende Isomere A ungefähr im Verhältnis 4 : 1 vorlag. A: NCH_3 $\tau = 7.12$ (s, 3 H); $COCH_3$ 8.04 (s, 3 H); $(CH_3)_2C$ 9.06 (d, 6 H).

In Fraktion II betrug das Isomerenverhältnis ungefähr 4 : 1 zugunsten des (niedriger schmelzenden) Isomeren B: NCH_3 $\tau = 7.10$ (s, 3 H); $COCH_3$ 8.08 (s, 3 H); $(CH_3)_2C$ 9.08 (d, 3 H) und 9.16 (d, 3 H).

$C_{14}H_{23}N_3O_3$ (281.8) Ber. C 59.76 H 8.01 N 14.95 Gef. C 60.33 H 8.25 N 15.44

3-Acetylamino-3-benzyl-2-methylperhydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion (17, Isomerengemisch): Eine Lösung von 1.00 g (3.16 mmol) **11a** und 0.2 ml DBU in 30 ml wasserfreiem Xylol wurde 24 h bei 135°C gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde an Kieselgel mit Chloroform/Methanol (9 : 1) als Laufmittel chromatographiert. Die Fraktionen vom $R_F = 0.43$, die im Unterschied zum Ausgangsmaterial ($R_F = 0.48$) im UV-Licht nicht sichtbar waren, sondern erst durch Behandlung der DC-Platten mit Jod entwickelt werden konnten, lieferten insgesamt 650 mg (65%) farblose Kristalle, die als Isomerengemisch (Isomerenverhältnis ca. 3 : 2, Schmelzpunktsintervall 218–270°C) identifiziert wurden und deren Trennung nicht gelang.

NMR ($CDCl_3$): NCH_3 $\tau = 6.98$ (s, 3 H) und 7.02 (s, 3 H) (Intensitätsverhältnis 3 : 2), $COCH_3$ 8.04 (s, 3 H + 3 H); in $[D_6]$ DMSO: NCH_3 $\tau = 7.11$ (s, 3 H) und 7.16 (s, 3 H) (3 : 2), $COCH_3$ 8.08 (s, 3 H) und 8.11 (s, 3 H) (3 : 2).

$C_{17}H_{21}N_3O_3$ (315.3) Ber. C 64.74 H 6.71 N 13.34 Gef. C 64.47 H 7.04 N 13.39

3-[N-(Benzylloxycarbonyl)alanyl-amino]-2,3-dimethylperhydro-(3R:8aS)-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion (18)

a) Aus **3a**: Zu einer Lösung von 295 mg (1.5 mmol) **3a** und 335 mg (1.5 mmol) Z-Ala-OH in 10 ml absol. Chloroform wurde unter Kühlen mit Eis eine Lösung von 310 mg (1.5 mmol) DCC in 5 ml absol. Chloroform getropft und das Reaktionsgemisch 14 h bei 0°C weitergerührt. Nach Abtrennung des Dicyclohexylharnstoffs, Waschen der Chloroformlösung mit gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung, 1 N HCl und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen i. Vak. kristallisierte **18** beim Verreiben mit Äther/Essigester. Ausb. 460 mg (76%), Schmp. 159–161°C (aus Essigester).

NMR (CDCl₃): τ = 2.13 (s, 1H, mit D₂O austauschbar); 2.67 (s, 5H); 4.19 (d, 1H, mit D₂O austauschbar); 4.90 (s, 2H); 5.46–5.86 (m, 2H); 6.26–6.54 (m, 2H); 7.14 (s, 3H); 7.42–7.74 (m, 1H); 7.81–8.31 (m, 3H); 8.31 (s, 3H); 8.68 (d, 3H).

C₂₀H₂₆N₄O₅ (402.4) Ber. C 59.69 H 6.51 N 13.92 Gef. C 60.33 H 6.75 N 13.80

b) **Aus 12**: Eine Suspension von 200 mg (0.5 mmol) **12** und 0.3 ml DBU in 10 ml absol. Benzol wurde 5 h bei 80°C gerührt. Danach wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen. Die Lösung wurde mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 9 : 1) gereinigt. Ausb. 130 mg (65%). Das Produkt stimmt in allen untersuchten Eigenschaften mit dem unter a) erhaltenen überein.

2-(3-Benzoyloxycarbonylamino-3-methyl-1,4-dioxoperhydro-(3R:8aS)-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-N-methylpropionamid (**19**): Eine Lösung von 300 mg (0.75 mmol) **13** in 10 ml absol. Benzol wurde in Gegenwart von 150 mg (1 mmol) DBU 6 h bei 70°C gerührt und dann 24 h bei Raumtemp. belassen. Danach wurde das Benzol i. Vak. abgepumpt, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen. Das nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Öl kristallisierte beim Verreiben mit wenig Essigester zu farblosen Kristallen. Ausb. 250 mg (83%), Schmp. 188–191°C (aus Chloroform/Essigester).

NMR (CDCl₃): τ = 2.70 (s, 7H, davon 2H mit D₂O austauschbar); 4.98 (q, 2H); 5.64 (m, 1H); 5.91 (q, 1H); 6.50 (m, 2H); 7.27 (d, 3H); 7.52–8.50 (m, 4H); 8.23 (s, 3H); 8.57 (d, 3H).

C₂₀H₂₆N₄O₅ (402.4) Ber. C 59.69 H 6.51 N 13.92 Gef. C 59.20 H 6.42 N 13.70

N-Benzoyloxycarbonyl-L-alanyl-dehydroalanyl-L-prolyl-L-alanin-methylamid (**20**): Zu einer eiskalten Lösung von 995 mg (5 mmol) H-Pro-Ala-NHCH₃ (vgl. bei **13**) und 1.70 g (5 mmol) Z-Ala-Cys(SMe)-OH (vgl. bei **12**) in 10 ml absol. Chloroform wurde unter Rühren eine Lösung von 1.03 g (5 mmol) DCC in 5 ml absol. Chloroform getropft. Nach 14 h bei Raumtemp. wurde der Dicyclohexylharnstoff abgetrennt und die Chloroformlösung mit gesätt. wäbr. NaHCO₃-Lösung, 1 N HCl und Wasser gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand in 20 ml 98proz. Ameisensäure aufgenommen und die Lösung in einem Bombenrohr nach Zugabe von 20 ml Methylbromid 24 h bei 45°C, dann 12 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Danach wurden Methylbromid und Ameisensäure i. Vak. abgepumpt. Der Rückstand wurde nach Aufnehmen in 25 ml gesätt. wäbr. NaHCO₃-Lösung und 20 ml Essigester 24 h bei Raumtemp. gerührt. Hierauf wurde die organ. Phase abgetrennt und die wäbr. Lösung noch mehrmals mit Essigester ausgeschüttelt. Aus den vereinigten organischen Lösungen isolierte man nach Abdampfen des Lösungsmittels 1.35 g **20**, das beim Verreiben mit Äther kristallisierte. Ausb. 57% (bez. auf H-Pro-Ala-NHCH₃). Schmp. 156–158°C (aus Essigester).

NMR (CDCl₃): τ = 0.64 (s, 1H, mit D₂O austauschbar); 2.15 (m, 1H, mit D₂O austauschbar); 2.74 (s, 5H); 2.90 (m, 1H, mit D₂O austauschbar); 3.98 (d, 1H, mit D₂O austauschbar); 4.89 (s, 2H + 1H); 5.12 (s, 1H); 5.48–5.78 (m, 3H); 6.42 (m, 2H); 7.34 (d, 3H); 7.58–8.29 (m, 4H); 8.59 (d, 3H); 8.66 (d, 3H).

C₂₃H₃₁N₅O₆ (473.5) Ber. C 58.34 H 6.60 N 14.79 Gef. C 58.20 H 6.28 N 14.78

2-{3-[N-(Benzoyloxycarbonyl)alanyl-amino]-3-methyl-1,4-dioxoperhydro-(3R:8aS)-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl}-N-methylpropionamid (**21**)

a) **Aus 20**: Eine Suspension von 475 mg (1 mmol) **20** in 10 ml absol. Benzol wurde mit 220 mg DBU 7 h bei 75°C gerührt. Nach dem Erkalten wurde das Benzol i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst und mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen. Nach mehrmaliger Extraktion der Waschlösungen mit Methylenchlorid wurden die vereinigten organischen Lösungen i. Vak. eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 9 : 1)

wurden 300 mg (63 %) **21** vom $R_F = 0.61$ erhalten, die beim Verreiben mit Äther ein amorphes Pulver lieferten.

NMR (CDCl_3): $\tau = 1.56$ (s, 1 H, mit D_2O austauschbar); 2.66 (m, 1 H, mit D_2O austauschbar + s, 5 H); 3.94 (d, 1 H, mit D_2O austauschbar); 4.92 (s, 2 H); 5.41 – 5.83 (m, 2 H); 5.83 – 6.14 (m, 1 H); 6.19 – 6.58 (m, 2 H); 7.22 (d, 3 H); 7.45 – ca. 8.40 (m, 4 H); 8.22 (s, 3 H); 8.50 (d, 3 H); 8.65 (d, 3 H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6$ (473.5) Ber. C 58.34 H 6.60 N 14.79 Gef. C 58.04 H 6.61 N 14.45

b) *Aus 19*: Durch eine Suspension von 230 mg (0.57 mmol) **19** in 20 ml p. a. Methanol wurde nach Zugabe von 50 mg Pd-Oxid 3 h Wasserstoff geleitet. Nach Abtrennung des Katalysators wurde das Methanol i. Vak. abdestilliert, das verbleibende Aminocyclodipeptid **22** zusammen mit 128 mg (0.57 mmol) *Z*-Ala-OH in 5 ml absol. Chloroform aufgenommen und mit einer Lösung von 118 mg (0.57 mmol) DCC in 2 ml absol. Chloroform versetzt. Nach 15 h wurde der Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel, wie unter a) angegeben, gereinigt. Ausb. 230 mg (85 %). Die Verbindung war chromatographisch und in ihrem NMR-Spektrum identisch mit der nach a) hergestellten Substanz.

N-Benzyloxycarbonyl-dehydroalanyl-*N*-methyl-*DL*-alanin-methylamid (**23**): Zu einer Lösung von 2.70 g (10 mmol) *Z*-Cys(SMe)-OH und 1.16 g (10 mmol) *DL*-H(Me)Ala-NHCH₃ in 20 ml wasserfreiem Chloroform wurde bei 0°C eine Lösung von 2.10 g (10 mmol) DCC in 5 ml absol. Chloroform getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 14 h im Eisschrank aufbewahrt. Nach Abtrennung des gebildeten Dicyclohexylharnstoffs wurde die Chloroformlösung nacheinander mit gesätt. wäbr. NaHCO₃-Lösung, 1 N HCl und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockene gedampft. Eine Lösung des öligen Rückstands in 30 ml Ameisensäure wurde in einem Bombenrohr mit 30 ml Methylbromid 24 h auf 45°C erwärmt. Danach wurden Methylbromid und Ameisensäure i. Vak. abgepumpt, das zurückbleibende rohe Sulfoniumsalz in 120 ml gesätt. wäbr. NaHCO₃-Lösung aufgenommen, mit 50 ml Essigester überschichtet und 15 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abtrennung der organischen Phase wurde mehrmals mit Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten Essigesterlösungen lieferten nach Trocknen über Na₂SO₄ und Abdampfen i. Vak. 2.60 g eines zähen Öls, aus dem sich beim Verreiben mit Äther 1.50 g farblose Kristalle abschieden. Ausb. 47 % (bez. auf *Z*-Cys(SMe)-OH), Schmp. 142 – 144°C (aus Essigester).

NMR (CDCl_3): $\tau = 2.38$ (s, 1 H, mit D_2O austauschbar); 2.67 (s, 5 H); 2.84 (m, 1 H, mit D_2O austauschbar); 4.91 (s, 2 H); 4.95 (s, 1 H + m, 1 H); 5.40 (s, 1 H); 7.06 (s, 3 H); 7.25 (d, 3 H); 8.64 (d, 3 H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (319.3) Ber. C 60.17 H 6.63 N 13.16 Gef. C 60.15 H 6.62 N 13.04

3-Benzyloxycarbonylamino-1,3,4,6-tetramethyl-2,5-piperazindion (**24**): Zu einer Lösung von 200 mg (0.63 mmol) **23** in 10 ml absol. Benzol wurden 0.3 ml DBU gefügt. Nach 5stdg. Rühren bei 80°C wurde i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung mit 1 N HCl und Wasser gewaschen. Der nach Aufarbeitung der organischen Lösungen verbleibende Rückstand kristallisierte beim Verreiben mit Essigester/Äther. Ausb. 150 mg (75 %); Schmp. 122 – 126°C (aus Essigester).

NMR (CDCl_3): $\tau = 2.70$ (s, 5 H); 3.52 (m, 1 H, mit D_2O austauschbar); 4.98 (q, 2 H); 6.12 (m, 1 H); 7.10 (s, 6 H); 8.39 (s, 3 H); 8.51 (d, 3 H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (319.3) Ber. C 60.17 H 6.63 N 13.16 Gef. C 60.07 H 6.76 N 12.97

N-Benzyloxycarbonyl-dehydroalanyl-*L*-alanin-methylamid (**25**)

a) *N*-Benzyloxycarbonyl-*S*-methyl-*L*-cysteinyl-*L*-alanin-methylamid: Eine Lösung von 2.70 g (10 mmol) *Z*-Cys(SMe)-OH und 1.15 g (10 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid in 20 ml absol. Dioxan wurde unter Eiskühlung portionsweise mit 2.06 g (10 mmol) DCC versetzt. Nach 15 h bei Raumtemp. wurde der Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und die Lösung des rohen *N*-Hydroxysuccin-

imidesters unter Rühren und Kühlen mit einer Lösung von 1.02 g (10 mmol) H-Ala-NHCH₃ in 5 ml absol. Dioxan versetzt. Nach 15 h wurde das Dioxan i. Vak. abgepumpt und der kristalline Rückstand zur Abtrennung des *N*-Hydroxysuccinimids mehrmals mit kaltem Wasser gewaschen. Ausb. 2.20 g (62.5%) farblose Kristalle vom Schmp. 213–216 °C (aus CH₃CN).

NMR ([D₆]DMSO): τ = 1.75 (d, 1 H, mit D₂O austauschbar); 2.21 (q, 1 H, mit D₂O austauschbar); 2.54 (s, 5H + m, 1 H, mit D₂O austauschbar); 4.83 (s, 2H); 5.40–5.92 (m, 2H); 7.11 (d, 2H); 7.35 (d, 3H); 7.89 (s, 3H); 8.73 (d, 3H).

C₁₆H₂₃N₃O₄S (353.4) Ber. C 54.38 H 6.56 N 11.89 S 9.06

Gef. C 54.44 H 6.46 N 11.96 S 8.93

b) **25**: In einem Bombenrohr wurde eine Lösung von 706 mg (2 mmol) Z-Cys(SMe)-Ala-NHCH₃ und 8 ml Methylbromid in 8 ml 98proz. Ameisensäure 24 h auf 40 °C erwärmt. Danach wurden Methylbromid und Ameisensäure i. Vak. abgepumpt. Der Rückstand wurde in 30 ml gesätt. wäbr. NaHCO₃-Lösung und 20 ml Essigester aufgenommen und 5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abtrennung der organischen Phase, mehrmaligem Ausschütteln der NaHCO₃-Lösung mit Essigester, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen i. Vak. wurden 400 mg (66%) farblose Kristalle vom Schmp. 128–131 °C (aus Essigester) isoliert.

NMR (CDCl₃): τ = 2.41 (m, 1H, mit D₂O austauschbar); 2.57 (s, 5H); 2.78 (m, 1H, mit D₂O austauschbar); 3.28–3.61 (m, 1H, mit D₂O austauschbar); 3.90 (d, 1H); 4.65 (m, 1H); 4.80 (s, 2H); 5.45 (quintett, 1H); 7.18 (d, 3H); 8.57 (d, 3H).

C₁₅H₁₉N₃O₄ (305.3) Ber. C 59.00 H 6.27 N 13.76 Gef. C 59.14 H 6.14 N 13.86

N-Acetyl-dehydroalanyl-L-alanin-methylamid (**26**)

a) *N*-Acetyl-S-methyl-L-cysteinyl-L-alanin-methylamid: Eine Lösung von 886 mg (5 mmol) Ac-Cys(SMe)-OH¹⁶⁾ und 575 mg (5 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid in 15 ml absol. Dioxan wurde bei Raumtemp. unter Rühren mit 1.03 g (5 mmol) DCC versetzt. Nach 12 h wurde der gebildete Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und zum Filtrat eine Lösung von 600 mg (5.8 mmol) H-Ala-NHCH₃ getropft. Nach 5 h wurde das Lösungsmittel abgepumpt und der kristalline Rückstand durch Verreiben mit wenig kaltem Wasser vom *N*-Hydroxysuccinimid getrennt. Ausb. 1.0 g (77%) farblose Kristalle vom Schmp. 240–242 °C (aus CH₃CN).

NMR ([D₆]DMSO): τ = 1.88 (m, 2H, mit D₂O austauschbar); 2.34 (m, 1H, mit D₂O austauschbar); 5.63 (m, 2H); ca. 7.20 (m, 2H); 7.38 (d, 3H); 7.87 (s, 3H); 8.08 (s, 3H); 8.76 (d, 3H).

C₁₀H₁₉N₃O₃S (261.3) Ber. C 45.97 H 7.33 N 16.08 S 12.25

Gef. C 46.17 H 7.25 N 16.11 S 12.86

b) **26**: Eine Lösung von 783 mg (3 mmol) Ac-Cys(SMe)-Ala-NHCH₃ und 15 ml Methylbromid in 15 ml 98proz. Ameisensäure wurde in einem Autoklaven 24 h auf 45 °C erwärmt. Nach Entfernen von Methylbromid und Ameisensäure wurde der Rückstand in 60 ml gesätt. wäbr. NaHCO₃-Lösung aufgenommen und 15 h gerührt. Danach wurde das Wasser i. Vak. entfernt und **26** aus dem Rückstand durch wiederholtes Digerieren mit warmem Methylenchlorid extrahiert. Ausb. 500 mg (78%), Schmp. 150 °C (aus Essigester).

NMR ([D₆]DMSO): τ = 0.81 (s, 1H, mit D₂O austauschbar); 1.70 (d, 1H, mit D₂O austauschbar); 2.24 (q, 1H, mit D₂O austauschbar); 4.14 (s, 1H); 4.56 (s, 1H); 5.70 (quintett, 1H); 7.37 (d, 3H); 7.95 (s, 3H); 8.71 (d, 3H).

C₉H₁₅N₃O₃ (213.2) Ber. C 50.69 H 7.09 N 19.71 Gef. C 50.19 H 7.01 N 19.42

N-Acetyl-glycyl-dehydroalanin-piperidid (**27**)

a) *N*-Acetyl-glycyl-S-methyl-L-cystein: Eine Lösung von 3.00 g (12 mmol) Ac-Gly-Cys(SMe)-OCH₃²¹⁾ in 30 ml Dioxan und 12 ml 1 N NaOH wurde 3 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde

²¹⁾ A. P. Damoglou, H. Lindley und I. W. Stapleton, Biochem. J. 123, 379 (1971).

mit 1 N HCl neutralisiert, i. Vak. bis auf ca. 5 ml eingeengt und gekühlt. Die Kristalle des rohen Ac-Gly-Cys(SMe)-OH (1.20 g, 43%) wurden abgesaugt, über P₂O₅ getrocknet und ohne weitere Reinigung umgesetzt.

b) *N-Acetyl-glycyl-S-methyl-cystein-piperidid*: 940 mg (4 mmol) Ac-Gly-Cys(SMe)-OH und 460 mg (4 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid wurden in 15 ml absol. Dioxan gelöst und bei Raumtemp. portionsweise mit 825 mg (4 mmol) DCC versetzt. Nach 5 h wurde der gebildete Dicycloharnstoff abfiltriert und die Dioxanlösung unter Rühren mit 400 mg (4.7 mmol) Piperidin versetzt. Nach 48 h bei Raumtemp. wurde das Dioxan i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel abgedampft und das zurückbleibende Öl durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 9 : 1) gereinigt. Ausb. 980 mg (81%).

c) **27**: 900 mg (3 mmol) Ac-Gly-Cys(SMe)-Pip wurden in einem Autoklaven mit 20 ml Ameisensäure und 20 ml Methylbromid 24 h auf 45°C erwärmt. Dann wurden überschüss. Methylbromid und Ameisensäure i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wurde in 200 ml gesätt. wäbr. NaHCO₃-Lösung 24 h kräftig gerührt, die wäbr. Lösung mit 50 ml Essigester gewaschen und danach i. Vak. zur Trockene gedampft. Der trockene Rückstand wurde mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Durch Einengen der vereinigten Methylenchlorid-Lösungen und Verreiben des zurückbleibenden Öls mit Essigester/Äther kristallisierten 300 mg (40%) **27**. Schmp. 105–108°C (aus Essigester). Eine Analysenprobe wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 9 : 1) gereinigt.

NMR (CDCl₃): τ = 0.62 (s, 1H, mit D₂O austauschbar); 2.61 (t, 1H, mit D₂O austauschbar); 4.70 (s, 1H); 5.30 (s, 1H); 6.03 (d, 2H); 6.42 (m, 4H); 7.95 (s, 3H); 8.33 (m, 6H).

C₁₂H₁₉N₃O₃ (253.3) Ber. C 56.90 H 7.56 N 16.59 Gef. C 56.69 H 7.54 N 16.53

1-Acetyl-2-methyl-4-oxo-2-imidazolidincarboxypiperidid (**28**): Eine Suspension von 150 mg (0.59 mmol) **27** und 100 mg (0.65 mmol) DBU in 10 ml absol. Benzol wurde 48 h zum Sieden erhitzt. Danach wurde das Benzol i. Vak. abdestilliert und das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 9 : 1) gereinigt. Ausb. 120 mg (80%) farblose Kristalle vom Schmp. 160–163°C.

NMR (CDCl₃): τ = 1.84 (s, 1H, mit D₂O austauschbar); 5.85 (s, 2H); 6.50 (m, 4H); 7.92 (s, 3H); 8.14 (s, 3H); 8.35 (m, 6H).

C₁₂H₁₉N₃O₃ (253.3) Ber. C 56.90 H 7.56 N 16.59 Gef. C 57.04 H 7.62 N 16.52

N-Benzoyloxycarbonyl-L-alanyl-dehydroalanyl-L-alanin-methylamid (**30**)

a) *N-Benzoyloxycarbonyl-L-alanyl-S-methyl-L-cysteinyl-L-alanin-methylamid*: Die Lösungen von 750 mg (1.7 mmol) Z-Ala-Cys(SMe)-OSu (vgl. bei **12**) und 174 mg (1.7 mmol) H-Ala-NHCH₃ in je 5 ml absol. Dioxan wurden unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser vereinigt und 5 h bei Raumtemp. weitergerührt. Danach wurde i. Vak. zur Trockene gedampft und der kristalline Rückstand gut mit Wasser gewaschen. Ausb. 650 mg (90%), Schmp. 240–243°C (aus Acetonitril).

NMR ([D₆]DMSO): τ = 1.87–2.99 (m, 4H, mit D₂O austauschbar); 2.57 (s, 5H); 4.91 (s, 2H); 5.28–6.19 (m, 3H); 7.20 (m, 2H); 7.32 (d, 3H); 7.88 (s, 3H); 8.73 (d, 3H); 8.75 (d, 3H).

C₁₉H₂₈N₄O₅S (426.2) Ber. C 53.76 H 6.65 N 13.20 S 7.54

Gef. C 53.24 H 6.58 N 13.21 S 7.34

b) **30**: Eine Lösung von 425 mg (1 mmol) Z-Ala-Cys(SMe)-Ala-NHCH₃ und 8 ml Methylbromid in 8 ml Ameisensäure wurde in einem Bombenrohr 24 h auf 45°C erwärmt und dann 15 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach Entfernung von Methylbromid und Ameisensäure i. Vak. wurde die

Suspension des rohen Sulfoniumsalzes in 30 ml gesätt. wäbr. NaHCO_3 -Lösung 24 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen. Ausb. 330 mg (88%), Schmp. 176–181°C (aus Acetonitril).

NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\tau = 0.87$ (s, 1 H, mit D_2O austauschbar); 1.66 (d, 1 H, mit D_2O austauschbar); 2.25 (m, 2 H, mit D_2O austauschbar); 2.67 (s, 5 H); 3.88 (s, 1 H); 4.37 (s, 1 H); 4.96 (s, 2 H); 5.68 (quintett, 1 H); 5.82 (quintett, 1 H); 7.38 (d, 3 H); 8.68 (d, 3 H); 8.72 (d, 3 H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$ (376.4) Ber. C 57.43 H 6.43 N 14.89 Gef. C 56.81 H 6.60 N 14.52

2,5-Dimethyl-4-oxo-2-imidazolidincarbonyl-L-alanin-methylamid (29): Eine Suspension von 500 mg (1.32 mmol) **30** und 304 mg (2 mmol) DBU in 30 ml absol. Benzol wurde $5\frac{1}{2}$ h bei 80°C gerührt. Danach wurde das Benzol i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit verd. wäbr. Chlorwasserstoffsäure und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der zähflüssige Rückstand in 30 ml p. a. Methanol aufgenommen und nach Zugabe von 100 mg Pd-Oxid durch die Lösung 2.5 h Wasserstoff geleitet. Nach Entfernen von Katalysator und Lösungsmittel wurde aus CH_3CN umkristallisiert. Ausb. 160 mg (50%) farblose Kristalle vom Schmp. 213–215°C.

NMR (D_2O): $\tau = 5.71$ (q, 1 H); 6.16 (q, 1 H); 7.24 (s, 3 H); 8.39 (s, 3 H); 8.58 (d, 3 H); 8.75 (d, 3 H); in $[\text{D}_6]$ DMSO: $\tau = 1.36$ (s, 1 H); 1.86 (d, 1 H); 2.04 (q, 1 H); 5.77 (quintett, 1 H); 6.18 (d, 1 H); 6.45 (quintett, 1 H); 7.35 (d, 3 H); 8.59 (s, 3 H); 8.78 (d, 3 H); 8.88 (d, 3 H). – Massenspektrum: 113 (M – $\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{CONHCH}_3$, 100%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ (242.3) Ber. C 49.67 H 7.49 N 23.13 Gef. C 49.56 H 7.44 N 23.19

N-Benzoyloxycarbonyl-L-alanyl-dehydroalanin-piperidid (32)

a) *N-Benzoyloxycarbonyl-L-alanyl-S-methyl-L-cystein-piperidid*: Die Lösungen von 2.18 g (5 mmol) Z-Ala-Cys(SMe)-OSu (vgl. bei 12) und 425 mg (5 mmol) Piperidin in je 7.5 ml absol. Dioxan wurden unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser vereinigt und 7 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde das Dioxan i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung nach mehrmaligem Ausschütteln mit wenig Wasser über Na_2SO_4 getrocknet und dann i. Vak. eingedampft. Z-Ala-Cys(SMe)-Pip kristallisierte beim Verreiben des Rückstandes mit Äther. Ausb. 1.45 g (71%), Schmp. 89–91°C (aus Äther).

NMR (CDCl_3): $\tau = 2.68$ (s, 5 H); 2.86 (d, 1 H, mit D_2O austauschbar); 4.50 (d, 1 H, mit D_2O austauschbar); 4.90 (s, 2 H); 4.91 (m, 1 H); 5.71 (quintett, 1 H); 6.47 (m, 4 H); 7.22 (m, 2 H); 7.90 (s, 3 H); 8.38 (m, 6 H); 8.63 (d, 3 H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (407.5) Ber. C 58.95 H 7.17 N 10.31 S 7.85
Gef. C 59.06 H 7.15 N 10.29 S 7.64

b) **32**: Eine Lösung von 1.00 g (2.45 mmol) Z-Ala-Cys(SMe)-Pip und 10 ml Methylbromid in 10 ml 98proz. Ameisensäure wurde in einem Bombenrohr 24 h auf 45°C erwärmt. Nach Abdampfen von Methylbromid und Ameisensäure wurde der Rückstand in 50 ml gesätt. wäbr. NaHCO_3 -Lösung und 30 ml Essigester aufgenommen und die Lösung 48 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abtrennung der organ. Phase wurde noch mehrmals mit Essigester ausgeschüttelt. Aus den vereinigten Essigesterlösungen kristallisierten nach Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen i. Vak. 750 mg (85%), aus Äther farblose Kristalle vom Schmp. 107–110°C.

NMR (CDCl_3): $\tau = 1.42$ (s, 1 H, mit D_2O austauschbar); 2.68 (s, 5 H); 4.11 (d, 1 H, mit D_2O austauschbar); 4.35 (s, 1 H); 4.90 (s, 2 H); 5.20 (s, 1 H); 5.68 (quintett, 1 H); 6.45 (m, 4 H); 8.38 (m, 6 H); 8.63 (d, 3 H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ (359.4) Ber. C 63.49 H 7.01 N 11.69 Gef. C 63.25 H 6.90 N 11.67

2-(4-Methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)acrylopiiperidid (33): Eine Lösung von 200 mg (0.56 mmol) **32** und 150 mg (1 mmol) DBU in 10 ml absol. Benzol wurde 24 h bei 70°C gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Chloroform/Methanol 9:1), Ausb. 70 mg (50%), $R_F = 0.50$, Schmp. 115–117°C.

NMR (CDCl_3): $\tau = 3.13$ (m, 1H, mit D_2O austauschbar); 4.20 (d, 1H); 4.59 (d, 1H); 5.84 (q, 1H); 6.40 (m, 4H); 8.34 (m, 6H); 8.55 (d, 3H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (251.3) Ber. C 57.35 H 6.82 N 16.72

Gef. C 57.53 H 6.80 N 16.70 Mol.-Masse 251 (MS)

[285/75]